



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO

**CARDIOTOXICIDAD TARDÍA INDUCIDA POR ADRIAMICINA EN
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA QUE INICIARON
TRATAMIENTO EN UNA CLÍNICA DE LIMA EN EL 2013**

PRESENTADO POR

TANIA VIRIAN PAYTÁN RIVERA

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
ONCOLOGÍA MÉDICA

ASESOR

JOEL CHRISTIAN ROQUE HENRIQUEZ

LIMA – PERÚ

2022



CC BY-NC-SA

Reconocimiento – No comercial – Compartir igual

El autor permite transformar (traducir, adaptar o compilar) a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

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



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSTGRADO**

**CARDIOTOXICIDAD TARDÍA INDUCIDA POR ADRIAMICINA EN
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA QUE INICIARON
TRATAMIENTO EN UNA CLÍNICA DE LIMA EN EL 2013**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA
MÉDICA**

**PRESENTADO POR
TANIA VIRIAN PAYTÁN RIVERA**

**ASESOR
MGTR. JOEL CHRISTIAN ROQUE HENRIQUEZ**

LIMA, PERÚ
2022

ÍNDICE

	Págs.
Portada	I
Índice	II
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción de la situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Objetivos	4
1.4 Justificación	5
1.5 Viabilidad y factibilidad	5
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	6
2.1 Antecedentes	6
2.2 Bases teóricas	12
2.3 Definición de términos básicos	21
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	22
3.1 Formulación de la hipótesis	22
3.2 Variables y su operacionalización	22
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	29
4.1 Tipos y diseño	29
4.2 Diseño muestral	29
4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos	30
4.4 Procesamiento y análisis de datos	30
4.5 Aspectos éticos	31
CRONOGRAMA	31
PRESUPUESTO	32
FUENTES DE INFORMACIÓN	32
ANEXOS	36
1. Matriz de consistencia	36
2. Instrumento de recolección de datos	39

NOMBRE DEL TRABAJO

CARDIOTOXICIDAD TARDÍA INDUCIDA POR ADRIAMICINA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA TRATADOS EN UNA CLÍNICA

AUTOR

TANIA VIRIAN PAYTÁN RIVERA

RECuento DE PALABRAS

9116 Words

RECuento DE CARACTERES

54352 Characters

RECuento DE PÁGINAS

49 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

215.2KB

FECHA DE ENTREGA

Jun 24, 2022 4:08 AM GMT-5

FECHA DEL INFORME

Jun 24, 2022 4:09 AM GMT-5

● **10% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos

- 10% Base de datos de Internet
- 3% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de Crossref
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● **Excluir del Reporte de Similitud**

- Base de datos de trabajos entregados
- Material bibliográfico
- Material citado
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)



Dr. Joel Christian Roque Henriquez
MEDICO CIRUJANO
CMP: 51733

MGTR. JOEL CHRISTIAN ROQUE HENRIQUEZ

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

En la actualidad, el cáncer constituye uno de los problemas importantes relacionados a la salud pública de acuerdo con las estadísticas internacionales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que estableció que en el 2012 en todo el mundo la incidencia de casos de cáncer fue de 14.1 millones, los pacientes fallecidos por cáncer fueron de 8.2 y en los 5 años del diagnóstico inicial 32.6 millones de habitantes sobreviven con cáncer. En ellos el 57% (8 millones) de casos nuevos, 65% que equivale a (5.3 millones) de fallecidos y 48% (15.6 millones) de los casos prevalentes de cáncer de 5 años se reportaron en zonas con desarrollo menor al resto.

Debido a la problemática se realizan mayores investigaciones para efectivizar el tratamiento, por lo que la esperanza de vida ha mejorado sustancialmente gracias al diagnóstico y tratamiento oportuno en las últimas dos décadas y, por lo que más pacientes sobreviven sin cáncer o con cáncer como enfermedad crónica y manejable.

La Sociedad Estadounidense de Cáncer y el *National Cancer Institute* estima de acuerdo con las estadísticas recabadas en el programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) cerca de 14.5 millones de estadounidenses con antecedentes de cáncer estaban vivos el 1 de enero de 2014; y que este aumentará a casi 19 millones para el 1 de enero de 2024. La sobrevida a 5 años en pacientes con estadio temprano de cáncer de mama incrementó del 79% en 1990 al 88% en el 2012, y se han visualizado mejorías equivalentes en algunos cánceres.

En los últimos 50 años la quimioterapia se ha convertido en una de las columnas de la terapia de diversos tipos de cáncer incrementando la sobrevida de los pacientes; sin embargo, la frecuencia de uso de la terapia, al igual que el mecanismo de acción y las dosis administradas pueden originar efectos secundarios en los pacientes, como la cardiotoxicidad. (p. ej., toxicidad miocárdica, isquemia, hipertensión, arritmias). La incidencia del daño cardiovascular que es

inducido por la terapia oncológica cambia de acuerdo al tratamiento específico en contra del cáncer que se utilizó, el tiempo de la terapia y comorbilidades que puede tener cada paciente.

En un análisis exhaustivo reciente en EE.UU. en pacientes que sobrevivieron al cáncer de mama, se observó que el sexo que tenía mayor riesgo de muerte debido a enfermedades cardiovasculares era el femenino, además se evidenció que la mayor mortalidad fue en mayores de 50 años. Así mismo, el estudio *Childhood Cancer Survivor* mostró que los sobrevivientes con neoplasia maligna en niños presentan una tasa de mortalidad cardíaca de 8.2 veces mayor comparado con el promedio que corresponde al sexo y edad en esa nación, estos datos comparados a los 15 a 25 años del diagnóstico. Los niños que viven con neoplasia maligna infantil a largo plazo obtuvieron tasas 15 veces mayores para insuficiencia cardíaca congestiva, tasas de enfermedad cerebrovascular 10 veces más altas y tasas de accidente cerebrovascular 9 veces mayores (1).

En el Perú, según el reporte de Globocan 2012, se registraron 3952 casos nuevos de cáncer de mama con una incidencia estandarizada del 28.0. En cambio en Lima – Metropolitana, el cáncer de mama representa el 18,3% de todas las neoplasias malignas en mujeres de acuerdo al Registro de Cáncer 2010-2012, En cuanto a datos de hospitales tenemos la referencia que en el instituto de Enfermedades Neoplásicas(INEN), durante el año 2000-2002, se diagnosticaron 2081 mujeres con cáncer de mama y de acuerdo a un documento interno de Oncosalud, la tasa de incidencia estandarizada del cáncer de mama en los años 2008-2013 fue de 52.7 por 100000 habitantes, la mediana de supervivencia global fue de 12 años(11.6-12-3) en un tiempo de seguimiento de 10.6 años (2).

Para Barron et al., en 2019, trastuzumab es una terapia efectiva para cáncer de mama HER2 positivo, pero está recomendado suspender en pacientes que experimentan una disminución asintomática significativa de la función ventricular izquierda. En este contexto los beneficios de supervivencia que ofrece esta medicación, yuxtapuesto contra el riesgo de cardiotoxicidad mediada deben ser analizados. No se sabe si el beneficio neto de continuar con la terapia anti HER2 en pacientes con cardiotoxicidad leve supera los riesgos asociados, y sugiere que

deben realizarse ensayos clínicos aleatorios (3).

En Latinoamérica, se han realizado algunas revisiones y estudios que concluyen de la misma manera, pero ninguno que sea de representación global a cada país. Los tratamientos oncológicos actuales han traído una fuerte reducción en la mortalidad en pacientes con cáncer. Sin embargo, las complicaciones cardiovasculares relacionadas con la terapia del cáncer, en particular la quimioterapia y las cardiotoxicidades inducidas por la radioterapia son una fuente significativa de morbilidad y mortalidad en personas que viven o sobreviven al cáncer. El hecho simple es que todos los agentes antineoplásicos y la radioterapia se dirigen a las células tumorales, pero también provocan daños colaterales en otros tejidos, incluido el sistema cardiovascular. Los agentes quimioterapéuticos de antraciclina comúnmente utilizados pueden inducir cardiomiopatía e insuficiencia cardíaca congestiva. Las terapias dirigidas con anticuerpos del *Epidermal Growth Factor* (EGF), TKI o anticuerpos VEGF y antimetabolitos también han demostrado inducir cardiomiopatía e isquemia miocárdica. Las arritmias cardíacas y la hipertensión se han descrito bien con el empleo de los inhibidores de tirosina quinasa y agentes antimicrotúbulos. La pericarditis puede ocurrir con el uso de ciclofosfamida o citarabina. La radiación mediastínica puede causar pericarditis constrictiva, fibrosis miocárdica, lesiones valvulares y enfermedad coronaria. A pesar de los progresos significativos en el entendimiento de mecanismos moleculares y fisiopatológicos ligados a la toxicidad cardiovascular de la terapia contra el cáncer, todavía hay una falta de enfoque fundamentado en la evidencia en el monitoreo y manejo de enfermos (4).

1.2 Formulación del problema

¿Cuáles son las alteraciones cardiovasculares tardías secundarias al uso de adriamicina en paciente con cáncer de mama que iniciaron tratamiento en la Clínica Oncosalud en el 2013?

1.3 Objetivos

Objetivo general

Determinar las alteraciones cardiovasculares tardías secundarias al uso de adriamicina en pacientes con cáncer de mama que iniciaron tratamiento en la Clínica Oncosalud en el 2013.

Objetivos específicos

- Comparar la fracción de eyección ventricular izquierdo al inicio y al término del seguimiento con adriamicina en pacientes con cáncer de mama atendidos en la Clínica Oncosalud.
- Comparar las clases funcional New York Heart Association al inicio y al término del seguimiento con adriamicina en pacientes con cáncer de mama atendidos en la Clínica Oncosalud.
- Determinar la frecuencia de *cardiac strain* positivo al término del seguimiento con adriamicina en pacientes con cáncer de mama atendidos en la Clínica Oncosalud.
- Describir los síntomas de daño cardiaco al término del seguimiento con adriamicina en pacientes con cáncer de mama atendidos en la Clínica Oncosalud.
- Describir la dosis acumulada de adriamicina que cause alteraciones cardiovasculares en pacientes con cáncer de mama atendidos en la Clínica Oncosalud.
- Determinar el número de dosis administradas de adriamicina que con mayor frecuencia puedan causar alteraciones cardiovasculares en pacientes con cáncer de mama atendidos en la Clínica Oncosalud.
- Determinar el tiempo de tratamiento con adriamicina con con mayor frecuencia puedan causar alteraciones cardiovasculares en pacientes con cáncer de mama atendidos en la Clínica Oncosalud.
- Describir las características clínicas del cáncer de mama al finalizar el tratamiento con adriamicina en pacientes atendidos en la Clínica Oncosalud.
- Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con cáncer de mama al inicio del tratamiento con adriamicina atendidos en la Clínica Oncosalud.

1.4 Justificación

Es importante investigar acerca de la cardiotoxicidad inducida por adriamicina en los pacientes con cáncer de mama, debido a que es una terapia ampliamente usada en los pacientes con esta patología, con resultados de sobrevida libre de progresión y sobrevida global en la población tratada; siendo un pilar de tratamiento en especial en los pacientes con cáncer de mama triple negativo, debido a que es la quimioterapia la que continúa siendo la opción para nuestros pacientes; este beneficio en prolongar la vida y la lucha contra el cáncer también puede ir ligado a efectos secundarios como la toxicidad cardiaca que perjudica en algunos casos la calidad de vida o sobrevida alcanzada en algunos enfermos con diagnóstico de neoplasia maligna.

Es fundamental tener estadísticas de nuestra población y así obtener mayor conocimiento del tema para valorar ajuste de dosis y frecuencia en determinados tratamientos, de esta manera nuestro efecto terapéutico será mayor al efecto adverso, conocemos que la cardiotoxicidad está ligada a la dosis acumulativa, entonces es adecuado tener mayor conocimiento del tema, además se debe tener en cuenta los factores de riesgo predisponentes en cada persona que puedan incrementar la posibilidad de cardiotoxicidad inducida por quimioterapia, para así poder evitar y /o tener más precaución en las dosis administradas a los pacientes que tengan mayor riesgo.

El tener más data nacional fortalecerá el conocimiento del tema, brindando mayor seguridad al médico para seguir las guías y al paciente para confiar en el tratamiento y seguimiento, de acuerdo con la gravedad de la cardiotoxicidad o al riesgo que genera la quimioterapia.

Debemos de tener en cuenta que es necesario un adecuado diagnóstico de cardiotoxicidad inducida por adriamicina, a fin de contar con un correcto tratamiento y seguimiento de cada paciente y así evitar complicaciones, fallecimiento o deterioro marcado en la calidad de vida debido al tratamiento oncológico.

1.5 Viabilidad y factibilidad

La presente investigación es un estudio de fuente secundaria (se trabajará con la

información consignada en las historias clínicas). Las autoridades de la Clínica Oncosalud tienen conocimiento del estudio y están dispuestos a apoyar brindando facilidades para el acceso a la información consignada en las historias clínicas.

Por otro lado, el presupuesto necesario para su ejecución no es oneroso y será cubierto por la investigadora. Finalmente señalar que se cuenta con el apoyo de un experto temático y un experto metodólogo (este último es el asesor).

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Albini A et al., en 2010, publicaron una revisión acerca de los agentes citotóxicos y las terapias en cáncer, sobre los agentes quimioterapéuticos clásicos, los anticuerpos monoclonales de receptores de tirosina quinasa, los inhibidores de tirosina quinasa de molécula pequeña e incluso los fármacos antiangiogénicos y los agentes de quimioprevención, como los inhibidores de la ciclooxigenasa-2, y todos estos afectan al sistema cardiovascular. La terapia combinada a menudo amplifica la cardiotoxicidad, y la radioterapia también puede causar problemas cardíacos, particularmente cuando se combina con quimioterapia. En el pasado, el riesgo cardiotoxico era menos evidente, pero cada vez es más un problema, particularmente con la terapia combinada y la terapia adyuvante. Los oncólogos de hoy deben ser plenamente conscientes de los riesgos cardiovasculares para tratar de disminuir los mismos, y los cardiólogos apoyar con el examen y evaluación relevantes para definir y seleccionar la terapéutica. Existe la necesidad de cooperación entre estas dos áreas y el desarrollo de una disciplina novedosa, que podría denominarse cardio-oncología u oncocardiología (5).

Moriyama S et al., en 2020, revisaron casos de insuficiencia cardíaca por toxicidad causada por trastuzumab, antraciclinas y trasplante de células madre hematopoyéticas son descritas. Varios tratamientos oncológicos causan cardiotoxicidad que puede presidir a insuficiencia cardíaca, enfermedades localizadas en arterias coronarias, arritmia y enfermedad pericárdica. Durante y después de la terapia potencialmente cardiotoxica, se recomiendan exámenes cardíacos periódicos para detectar cualquier trastorno cardiovascular; estos se mejoran si se diagnostican apropiadamente en una etapa más temprana. Por ello se

ha propuesto que cardiólogos y oncólogos entiendan la fisiopatología de los casos representativos de enfermedades cardiovasculares después del tratamiento oncológico (6).

Jain D et al., en 2017, investigaron la cardiotoxicidad como complicación importante de varios agentes terapéuticos contra el cáncer. Varias terapias contra el cáncer bien establecidas y más nuevas, como antraciclinas, trastuzumab y otros bloqueadores de los receptores HER2, agentes alquilantes, antimetabolitos, inhibidores de la tirosina quinasa (TKI), inhibidores de la angiogénesis e inhibidores del punto de control están asociados con cardiotoxicidad significativa. Las imágenes cardiovasculares que emplean imágenes de radionúclidos, ecocardiografía e imágenes de resonancia magnética son útiles para descubrir de manera oportuna y prevenir la insuficiencia cardíaca manifiesta secundaria a la cardiotoxicidad de la terapia contra el cáncer. La comprensión del mecanismo de la cardiotoxicidad de las terapias contra el cáncer puede ayudar a prevenir y tratar sus consecuencias cardiovasculares adversas. La implementación clínica de algoritmos basados en imágenes cardíacas y varios biomarcadores sin imágenes puede prevenir la morbilidad y mortalidad cardíacas asociadas con el uso de terapias contra el cáncer cardiotóxico (7).

Beyer A, et al., en 2019, publicaron sobre la eficacia mejorada del tratamiento oncológico y el aumento en tasas de supervivencia y analizaron algunas consecuencias cardiovasculares a largo plazo. Tanto las terapias contra el cáncer tradicionales como las más nuevas pueden tener secuelas cardiovasculares y metabólicas, lo que resulta en insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias, miocarditis, enfermedad pericárdica, hipertensión y perturbaciones vasculares y metabólicas. Las toxicidades cardiovasculares agudas y crónicas han demostrado ser un desafío para los médicos y pacientes, contribuyendo significativamente a la morbilidad y la mortalidad. Aunque las enfermedades cardiovasculares crónicas afectan a un número creciente de sobrevivientes de cáncer (aproximadamente 17 millones en los Estados Unidos en 2019), las toxicidades cardiovasculares asociadas con el cáncer y las terapias contra el cáncer son poco conocidas mecánicamente. Para equilibrar el daño potencial al sistema

cardiovascular con un tratamiento eficaz y eficiente del cáncer, se necesitan urgentemente nuevas investigaciones (8).

Barron C et al., en 2019, analizaron la principal limitación en el uso de la terapia con trastuzumab y su daño cardíaco a enfermos diagnosticados con cáncer de seno a pesar del deterioro leve y asintomático de la función del ventrículo izquierdo. Imágenes ecocardiográficas de pacientes fueron analizados en una clínica de cardio-oncología desde enero de 2015 hasta marzo de 2017 para analizar la disminución en la fracción de eyección ventricular izquierda (DFEVI), descrito con la disminución en 10 puntos porcentuales o más, o un valor de menos del 50% durante la terapia con trastuzumab. El resultado primario de interés fue el cambio en DFEVI, medido antes y durante la exposición a trastuzumab y hasta 3 veces después del inicio de medicamentos cardíacos durante una mediana de 9 meses. Todos los enfermos fueron tratados con IECA o betabloqueantes, o ambos. Después del inicio de los medicamentos cardíacos, DFEVI aumentó con el tiempo en 4.6% (intervalo de confianza del 95%: 1.9 - 7.4). De los 18 pacientes, 17 (94%) eran asintomáticos durante el seguimiento. No ocurrieron muertes en el grupo. Se concluye que la mayor cantidad de pacientes con DFEVI leve y síntomas mínimos de insuficiencia cardíaca podrían continuar con trastuzumab sin una mayor presentación de eventos cardíacos adversos, y puede evitarse eventos severos o muerte cuando la disminución es moderada con la supervisión de un cardiólogo con un seguimiento cercano (9).

Ala C et al., en 2019, estudiaron las terapias avanzadas como los inhibidores de quinasas y las inmunoterapias, mostrando consecuencias no deseadas en cardiotoxicidad, ellos fundamentan que requerimos más estudios a fin de comprender determinados efectos adversos en regímenes más nuevos. La existencia de citotoxicidad medicada por la inmunodeficiencia que presenta el paciente y no causada por terapias inmunitarias, tales como TKI e inhibidores de punto de control inmunitario. Describe los síndromes pericárdicos asociados con las terapias contra el cáncer. El derrame pericárdico y la pericarditis son presentaciones comunes en pacientes con cáncer y a menudo difíciles de diagnosticar. La miocarditis concomitante también puede presentarse con toxicidad pericárdica, especialmente con inmunoterapias. Además de los antecedentes físicos y físicos adecuados, es necesario obtener pruebas adicionales, como imágenes

cardiovasculares e histología de los tejidos, según corresponda. Se indica la posesión del fármaco oncológico ofensivo y el uso de antiinflamatorios e inmunosupresores como los esteroides. Concluye que requerimos un alto indicador de sospecha, uso de definiciones estandarizadas y una evaluación integral para la identificación temprana, el tratamiento apropiado y mejores resultados para los pacientes con enfermedad pericárdica asociada al tratamiento del cáncer. Se necesita más investigación para comprender la fisiopatología y evaluar el tratamiento de las condiciones pericárdicas en estos pacientes, porque difiere del manejo tradicional y también evaluar nuevas terapias (10).

Minotti G, en 2013, estudió sobre los medicamentos antitumorales y su efecto para ocasionar disfunción diastólica asintomática que introduce un riesgo de por vida de IMA o IC. Debe identificarse y tratar la disfunción diastólica temprana. Los fármacos cardiovasculares comunes, como los β bloqueadores o IECA, tendrían eficacia incierta en la disfunción diastólica. Esta perspectiva describe el valor potencial de la ranolazina, un medicamento antianginoso que mejora la perfusión miocárdica aliviando la tensión y la disfunción de la pared diastólica. La ranolazina actúa inhibiendo la corriente de sodio entrante tardía, y los razonamientos farmacológicos anticipan que las antraciclinas antitumorales y los quimioterapéuticos no antraciclínicos pueden inducir la activación anómala de esta corriente. Estas nociones formaron la justificación de una investigación clínico evaluando la eficacia y seguridad de la ranolazina en personas con cáncer. La ranolazina redujo el riesgo de eventos cardíacos de por vida: 1) la disfunción diastólica asintomática se pudo detectar unos días después de que los pacientes completaron la terapia antitumoral, y 2) la ranolazina fue activa y segura para aliviar la disfunción diastólica, medidos a las 5 semanas o 6 meses de administración de ranolazina por ecocardiograma y / o índices biohumorales (11).

Hu et al., en 2019, publicaron sobre la toxicidad cardíaca y vascular relacionada con inhibidores del punto de control inmunitario (ICI) que se ha informado en series de casos, pero que se han subestimado debido a su reciente aparición, dificultades en el diagnóstico y manifestaciones clínicas inespecíficas. Los ICI (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab, atezolizumab, avelumab, and durvalumab) son anticuerpos que bloquean los reguladores negativos de la respuesta inmune de

las células T, incluida la CTLA-4, PD-1 y PD-L1. Si bien las ICI han introducido un beneficio de mortalidad significativo en varios tipos de cáncer, la respuesta inmune aumentada ha dado lugar a una gama de toxicidades relacionadas con el sistema inmune, incluida la toxicidad cardiovascular. La miocarditis asociada a ICI a menudo se presenta con arritmias, puede coexistir con miositis y miastenia gravis, puede ser grave y de mal pronóstico. Además, la enfermedad pericárdica, la vasculitis, incluida la arteritis temporal y la insuficiencia cardíaca no inflamatoria, se han descrito recientemente como toxicidades relacionadas con el sistema inmune de ICI (12).

Michael E et al., 2016, estudiaron la cardiotoxicidad inducida por fluoropirimidina: sobre las manifestaciones, mecanismos y tratamiento. Las fluoropirimidinas (5-fluorouracilo (5-FU) y capecitabina) causan cardiotoxicidad de manera rara, aunque potencialmente grave, pero continúa perteneciendo a una de las causas más comunes de cardiotoxicidad asociada a quimioterapia.

Presentan cuatro casos que muestran las diferencias características, donde se indica que es probable que la cardiotoxicidad se produzca a través de varios mecanismos incluyendo vasoespasmo coronario y citotoxicidad directa, lo que puede explicar la heterogenicidad de las presentaciones clínicas. Generalmente manejable y reversible con reducción de dosis y discontinuación. En pacientes que han experimentado reacciones inducidas por fluorodipirimidina cardiotoxicidad, las discusiones multidisciplinarias entre oncología y cardiología están justificados si la quimioterapia con fluoropirimidina continúa junto con la consideración de implementar terapia cardioprotectora para minimizar aún más secuelas cardiotóxicas. Estos son algunos fármacos en estudio beta bloqueadores, BCC, Nitratos de acción prolongada. Ranolazine antioxidantes, por lo que justifica mayor investigación (13).

Bansal N et al., en el 2017, realizaron una revisión sobre cardiotoxicidad inducida por quimioterapia en niños, encontrando que debido a que el número de supervivientes de cánceres infantiles ha aumentado; los sobrevivientes tienen mayor riesgo a largo plazo de morbilidad y mortalidad por cardiotoxicidad. No existe una dosis "segura" de antraciclina, pero las dosis acumuladas de antraciclina de por vida más altas, las tasas de dosis más altas, la edad más joven al momento del

tratamiento, el seguimiento más prolongado después del tratamiento, el sexo femenino y la irradiación cardíaca se asocian con una cardiotoxicidad más grave. Los puntos clave en el manejo de estas toxicidades son: mitigación mediante prevención primaria y luego manejo efectivo de la toxicidad, que ya ha ocurrido, para minimizar la morbilidad en curso. Se puede lograr una terapia oncológica personalizada para limitar los efectos cardiotóxicos, como con el cardioprotector dexrazoxano (14).

Jain D y Aranow W, en 2018 estudiaron la cardiotoxicidad de la quimioterapia contra el cáncer en la práctica clínica. Los algoritmos actuales para la prevención de la morbilidad y mortalidad causada con la cardiotoxicidad se basan principalmente en un seguimiento cuidadoso de función cardíaca utilizando modalidades de imágenes cardíacas no invasivas para detectar signos de disfunción cardíaca subclínica, como ecocardiografía, técnicas de imágenes nucleares y resonancia magnética (RM) pueden ayudar en descubrir en etapa inicial la toxicidad en el corazón relacionada con la quimioterapia. Una interrupción rápida en la terapia adicional previene una progresión de la disfunción ventricular izquierda a insuficiencia cardíaca manifiesta. Sin embargo, para decidir suspender la terapia cardiotóxica debe equilibrarse cuidadosamente con el riesgo latente para progresión de enfermedad (15).

Witteles R y Bosch X, estudiaron la protección del miocardio durante la quimioterapia cardiotóxica. Dado que la administración de quimioterapia potencialmente cardiotóxica tiene un componente de riesgo al progreso a falla cardíaca. Crean un algoritmo de manejo de estos pacientes que debe incluir el uso de medidas preventivas farmacológicas y no farmacológicas para las toxicidades miocárdicas y no miocárdicas antes, durante y después de la terapia; que incluye estudio genético, modificación en la administración de quimioterapia, ejercicio y administración de drogas cardioprotectoras (16).

Avila M et al., el 2018, investigaron Carvedilol para valorar el efecto preventivo que se puede obtener con respecto a la cardiotoxicidad vinculada a quimioterapia: el ensayo CECCY, fue un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que buscó estudiar el rol del carvedilol en la prevención de toxicidad

cardiaca para antraciclina; aleatorizaron a 200 pacientes con cáncer de mama negativo para HER2 y FEVI normal remitidos para Antraciclina (240 mg/m²) para recibir carvedilol o placebo hasta completar la quimioterapia. El criterio de valoración principal fue la prevención de una reducción $\geq 10\%$ en la FEVI a los 6 meses. Los resultados secundarios fueron los efectos del carvedilol sobre, el péptido natriurético de tipo B, la troponina I y la disfunción diastólica. Los autores observaron una incidencia estimada de toxicidad al corazón del 13,5% al 14,5%. En este escenario, el carvedilol no brindó ningún impacto en la incidencia de la reducción de FEVI de inicio temprano. Pero se evidenció, la disminución importante en valores de troponina y disfunción diastólica (17).

2.2 Bases teóricas

Definición

La cardiotoxicidad es un término general que se utiliza para definir la "toxicidad que afecta al corazón" con el incremento de investigaciones se ha ampliado a un efecto directo de la quimioterapia sobre todo el sistema cardiovascular, pero también a un efecto indirecto debido a un estado trombogénico o a una alteración del flujo hemodinámico (18).

Importancia del conocimiento de la cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia

Los efectos adversos en el sistema cardiovascular por parte de los agentes quimioterapéuticos eran relativamente poco comunes o escasamente identificados y no se reconoció ampliamente que ocurrieran hasta hace 30 años. Se pensaba que el corazón, con sus miocitos duraderos, pero no renovables, era menos vulnerable a efectos tóxicos de la quimioterapia que el cáncer que prolifera rápidamente en la médula ósea y el tracto gastrointestinal. Sin embargo, en 1967, Tan et al. notificó casos de menores de edad con diagnóstico de leucemia aguda que recibieron daunorrubicina, cursaron con insuficiencia cardíaca (19).

Complicaciones cardiovasculares del tratamiento del cáncer

Con la información de los estudios se ha tomado reparo de las consecuencias o complicaciones cardiovasculares por la terapia para pacientes con cáncer. En general se pueden dividir en nueve categorías principales:

- Disfunción miocárdica e insuficiencia cardiaca;
- Enfermedad de las arterias coronarias;
- Enfermedad valvular;
- Arritmias, especialmente las inducidas por fármacos que prolongan el intervalo QT;
- Hipertensión arterial;
- Enfermedad trombo embólica;
- Enfermedad vascular periférica y accidente cerebrovascular;
- Hipertensión pulmonar y
- Complicaciones pericárdicas.

De las mencionadas las complicaciones más preocupantes son la disfunción e insuficiencia cardiacas que provocan aumento de la morbilidad, además de estar más relacionada con las antraciclinas (20).

Mecanismo de acción

Al existir diversos tratamientos para el cáncer, varios de estos se asocian a mayor riesgo de cardiotoxicidad (tabla 1), cada clase actúa de forma diferente produciendo una variedad de efectos cardiotóxicos (figura1) (21).

Tabla 1. Agentes quimioterápicos seleccionados según clase de fármaco y efectos cardiotóxicos asociados

Clase	Agente quimioterapéutico	Efecto cardiotóxico
Antraciclina	doxorubicina(adriamicina) epirubicina	Deterioro de la función de VI debido al daño irreversible de los miocitos
Antimetabolito	capecitabina 5-fluorouracilo	Vasoespasma arterial, isquemia miocárdica y trombosis

agente alquilante	Cisplatino	Trombosis, hipertensión arterial
	Ciclofosfamida	Isquemia miocárdica, lesión de células endoteliales
alcaloide de la vinca	vincristina vinblastina	Isquemia miocárdica, hipertensión arterial
Taxano	paclitaxel docetaxel	Isquemia miocárdica, prolongación del intervalo QT y bradicardia

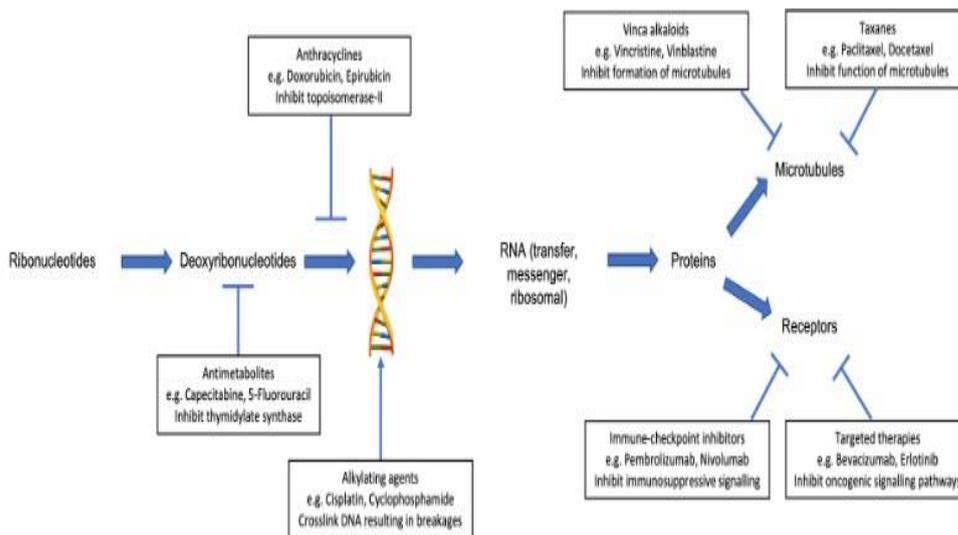


Figure 1. Mechanism of anticancer activity for selected individual classes of systemic anticancer therapy, which are associated with cardiotoxicity.

La correlación de los efectos adversos cardiovasculares con un único agente terapéutico ha sido difícil debido a muchos factores de confusión, especialmente cuando se usan varios agentes al mismo tiempo. Por ejemplo, los pacientes con cáncer frecuentemente reciben quimioterapia combinada, muchos pacientes han tenido irradiación mediastínica previa, y algunos tienen enfermedad cardíaca preexistente no relacionada con su cáncer, como enfermedad de la arteria coronaria, disfunción diastólica y arritmias.

Las antraciclinas

Son una clase de antibióticos descubiertos hace más de 50 años utilizado para el tratamiento de diversas neoplasias malignas, como linfoma, leucemia, cáncer de mama y sarcoma. Estas se derivan de la bacteria *Streptomyces* y se encuentran entre los medicamentos contra el cáncer más efectivos hasta la fecha. Las antraciclinas de uso común incluyen doxorubicina (adriamicina), mitoxantrona, epirubicina, idarrubicina y daunorubicina. Presentan propiedades antineoplásicas por 4 mecanismos principales. Interrumpen la síntesis de ADN y ARN intercalando entre pares de bases, inhiben la topoisomerasa II (lo que provoca roturas del ADN y evitan la reparación de la ligasa), causan el desalojo de histonas, atenúa la reparación del ADN, además de crear radicales libres mediados por hierro que dañan el ADN (22). Aunque las antraciclinas siguen siendo una terapia eficaz y de uso común, su uso está limitado por la cardiotoxicidad. Tanto la disfunción ventricular izquierda (VI) como la insuficiencia cardíaca son las temidas complicaciones que se pueden dar en corto y también a largo plazo de la exposición a antraciclina que ocurren en 5% a 23% de los pacientes, causando una capacidad disminuida de ejercicio y síntomas progresivos sugerentes a insuficiencia cardíaca.

El riesgo de toxicidad temprana y tardía de la antraciclina depende en gran medida de la exposición acumulativa a la antraciclina. A dosis acumulada en 400 mg/m², existe el riesgo del 5% para desarrollar insuficiencia cardíaca, que aumenta al 25% a 700 mg/m². En enfermos con factores adicionales predisponentes, por ejemplo, edad en 2 extremos (edad <18 y >65 años), enfermedad cardiovascular como antecedente, diabetes mellitus o exposición previa a la radiación, la exposición acumulativa total recomendada se reduce a 450 mg/m² para reducir el riesgo de disfunción del VI. Incluso a dosis acumulativas bajas, como la terapia de dosis estándar para la neoplasia maligna de mama, alrededor de 20% de las tratadas experimentan una función sistólica del VI reducida (con una caída de >10 U en la FEVI) dentro de los primeros 6 meses de tratamiento (22).

Mecanismos de la cardiotoxicidad por antraciclinas

Los mecanismos específicos de la cardiotoxicidad han sido estudiados durante décadas, pero aún no están claros. Un mecanismo potencial es la generación de

especies reactivas de oxígeno (ROS), los cambios en el metabolismo del hierro y la señalización de Ca²⁺. En 2014, la topoisomerasa (Top) 2 β se indicó como el mediador crítico del efecto tóxico cardíaco de las antraciclinas. Top2 puede desenrollar los filamentos de ácido desoxirribonucleico (ADN) durante la replicación, transcripción o recombinación del ADN. La inhibición de las antraciclinas de Top2 β causa disfunción mitocondrial y conduce a la activación de las vías de muerte celular y al depósito de ROS. El cardiomiocito siempre ha sido considerado el principal blanco celular del efecto tóxico de las antraciclinas en el corazón, debido a que su destrucción resulta en el desarrollo progresivo de disfunción cardíaca. Sin embargo, más recientemente, otros tipos de células, como las células progenitoras cardíacas, los fibroblastos cardíacos y las células endoteliales, se han identificado como objetivos adicionales potenciales, creando un escenario más complejo e intrigante en la patogenia de la miocardiopatía inducida por antraciclinas.

Hasta el momento, los principales mecanismos, con potencial impacto diferencial y grado de implicación en distintos tipos celulares, son el estrés oxidativo, el daño en el ADN, la senescencia y la muerte celular.

La atención reciente se ha centrado en el papel de la topoisomerasa 2 (Top2) como objetivo molecular responsable tanto de la propiedad anticancerígena de la antraciclina como de la AIC.

Además, podemos mejorar nuestra predicción del riesgo de AIC utilizando la expresión Top2 β . El papel de Top2 β en AIC ha abierto una nueva vía de investigación sobre estrategias cardioprotectoras durante la exposición a antraciclina.

Clasificación de la cardiotoxicidad inducida por antraciclina

Una clasificación identificó tres tipos distintos de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas (23): i) **Aguda:** Ocurre durante la administración del fármaco o inmediatamente después; ii) **precoz:** Ocurre desde días hasta 12 meses posterior a su administración; y iii) **tardía:** Más de 12 meses.

Las dos formas crónicas se consideran irreversibles, de mal pronóstico y limitadas al tratamiento de la insuficiencia cardiaca, actualmente se cree que la cardiotoxicidad inicia en la primera exposición, pero todavía es una hipótesis.

Tratamiento de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas

Actualmente se reconsidera el concepto histórico de que la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas es irreversible, con una tasa de mortalidad informada de hasta 60% dentro de los 2 años posteriores al diagnóstico, pero se están realizando estudios de acuerdo con los mecanismos de cardiotoxicidad estudiados. La eficacia de los inhibidores de la ECA y los bloqueadores beta y otros.

El dexrazoxano, es derivado del EDTA, quela el hierro, por lo tanto, reduce el número de iones metálicos complejados con antraciclina y, en consecuencia, se desarrolló para proporcionar cardioprotección contra AIC mediante la reducción de radicales superóxidos. Se encontró que el dexrazoxano proporciona cardioprotección de AIC en mujeres con cáncer de seno avanzado.

El dexrazoxano no se usa ampliamente para prevenir la AIC, en parte debido a la preocupación por la disminución de los efectos antitumorales, así como a un papel en la promoción de malignidad secundaria. Quizás, los nuevos conocimientos sobre los efectos del dexrazoxano en Top2 β como mecanismo para la prevención de la AIC conducirán a un nuevo examen de su utilidad clínica. Otro factor que contribuye a la AIC es la función de los sistemas de transporte de membrana que modulan la concentración de miocitos intracelulares y la exposición a la antraciclina. El flujo celular de las antraciclinas está en parte regulado por la expresión del transportador de membrana en la familia de casetes de unión a ATP (ABC), incluidas las proteínas de resistencia a múltiples fármacos (MDR) (también conocidas como glicoproteína p). El papel candidato de las proteínas MDR en la determinación de la cardiotoxicidad en humanos también ha sido demostrado por el gen candidato como investigaciones del genoma completo que muestran interacción entre los polimorfismos MDR1 y la cardiotoxicidad.

A pesar de los efectos cardiotóxicos conocidos de la doxorubicina y otras antraciclinas, no existen pautas basadas en la evidencia para la vigilancia clínica y

prevención de la cardiotoxicidad que es inducida por el tratamiento quimioterápico en sobrevivientes adultos de cáncer de mama que han recibido dosis previas limitadas de antraciclinas (es decir, dosis acumulativa total 240 mg/m²), o antraciclinas en dosis limitadas seguidas de regímenes basados en trastuzumab (24-26). No obstante, algunas organizaciones nacionales e internacionales de cardio-oncología e imagen cardíaca recomiendan una mayor vigilancia cardíaca durante o después del tratamiento, medición de biomarcadores cardíacos y otros criterios de valoración sustitutos, y en algunos casos el inicio de la terapia farmacológica cardioprotectora en mujeres asintomáticas. Sin embargo, dos daños potenciales no intencionados de tales enfoques son la medicalización (definición y tratamiento de problemas cardíacos subclínicos sin evidencia de alto nivel para una reducción consiguiente en la incidencia de insuficiencia cardíaca o muerte cardíaca posterior) (27).

Las antraciclinas inducen a cardiotoxicidad durante el tratamiento o mucho después de completar la quimioterapia. Las reducciones de dosis limitan la incidencia de eventos cardíacos tempranos, pero no la de secuelas tardías, lo que posiblemente indica que cualquier nivel de dosis de medicamentos antitumorales expondría al corazón al daño por los estresores secuenciales que conlleva el tratamiento. El rendimiento cardiovascular de los sobrevivientes de cáncer podría mejorar si los médicos se unen a los farmacólogos en la búsqueda de nuevos modelos predictivos de cardiotoxicidad o enfoques mecanicistas para explicar cómo un fármaco determinado podría pasar de causar una falla sistólica a inducir isquemia. El riesgo de cardiotoxicidad de por vida por el uso de antraciclinas debe sopesarse con la identificación de las comorbilidades (28).

Antimetabolitos

Las antimetabolitos son una clase de medicamentos que interfieren con el crecimiento de ADN y ARN al sustituir los bloques de construcción normales de ADN/ARN y, por lo tanto, dañar las células proliferantes durante la fase S de la mitosis. Las antimetabolitos comunes incluyen 5-fluorouracil (5-FU), capecitabina, citarabina, gemcitabina, metotrexato e hidroxiaurea, que son frecuentemente utilizadas para tratamiento de enfermedades como leucemia, ovario, mama, gastrointestinal y otros tumores sólidos. El fluorouracilo es una antimetabolito

ampliamente utilizada, con una incidencia de cardiotoxicidad que varía del 1% al 7.6%.

Los efectos cardíacos más comúnmente descritos son isquemia miocárdica, angina, dolor precordial y variaciones en el ECG (variaciones observadas en el segmento ST y anormalidades a nivel de la onda T). La incidencia de isquemia relacionada con 5-FU es mayor en pacientes que cursan con enfermedad coronaria añadida (4.5%) en comparación con pacientes sin enfermedad conocida (1.1%).

En general, un rechazo de 5-FU generalmente reproduce el síndrome/síntomas isquémicos. La cardiotoxicidad generalmente ocurre temprano (durante la primera a la tercera dosis) y es más común después de dosis más altas e infusiones continuas. Las pautas estándar no recomiendan actualmente regímenes profilácticos con agentes antiplaquetarios, nitroglicerina o BCC. A pesar de ser contradictorio, se realizó 2 ensayos pequeños sobre el uso profiláctico de bloqueadores de canales de calcio o nitratos teniendo el contexto de 5-FU o capecitabina, que mostraron una mejora en los síntomas de la angina. La fisiopatología de la 5-FU y la cardiotoxicidad por capecitabina parece multifactorial. Estudios recientes implican varios mecanismos como la causa de la toxicidad de la antimetabolito: lesión endotelial seguida de trombosis, aumento del metabolismo que conduce al agotamiento de la energía e isquemia, estrés oxidativo que causa daño celular, espasmo de la arteria coronaria que conduce a isquemia miocárdica y disminución de la capacidad del glóbulo rojo para transferir oxígeno, lo que resulta el paciente oncológico con isquemia miocárdica.

En general, 5-FU y capecitabina son seguros para usar en pacientes con enfermedades del corazón. Sin embargo, los médicos oncólogos deben conocer los posibles síntomas y los efectos secundarios cardiovasculares en los que el manejo colaborativo de cardiología y oncología pueden ayudar a minimizar las interrupciones en el régimen de quimioterapia.

Inhibidores del proteasoma

El sistema ubiquitina-proteasoma regula el recambio proteico además de la activación en las vías de señalización celular, incluido el crecimiento y la

supervivencia en algunos tumores. Las terapias contra el cáncer dirigidas a esta vía están asociadas con disfunción cardíaca, incluida la insuficiencia cardíaca. El proteasoma desempeña un rol importante en mantener la estructura y función cardíacas.

Es notable lo bien que la mayor cantidad de enfermos tratados toleran este tratamiento. Bortezomib fue el primer inhibidor de proteosoma utilizado en clínica en enfermos con mieloma para la supresión de la proliferación de células plasmáticas. Hay relativamente pocos informes de insuficiencia cardíaca en el transcurso del tratamiento con bortezomib.

Están estudiando nuevas terapias con esta familia de medicamentos, incluido el carfilzomib, un inhibidor irreversible del proteasoma ahora aprobado como terapia de segunda línea para el mieloma múltiple recidivante. Aunque esta terapia parece ser más activa en casos de mieloma resistente que los tratamientos anteriores, puede haber una mayor probabilidad de eventos cardíacos, incluida la insuficiencia cardíaca, muerte cardíaca súbita y síndrome coronario agudo. La seguridad cardíaca del carfilzomib y otros inhibidores del proteasoma se hará más clara a medida que se acumule una mayor experiencia con estas terapias.

La neoplasia maligna subyacente puede contribuir a complicaciones cardiovasculares por diversos mecanismos: 1) un estado hipercoagulable inducido por neoplasia, 2) la liberación de factores depresores del miocardio derivados del tumor, 3) el aumento del trabajo cardíaco secundario a la anemia, y 4) el debilitamiento del estado físico del enfermo.

Los avances en la quimioterapia han incrementado drásticamente las tasas de supervivencia en personas diagnosticadas con una enfermedad oncológica y han descubierto alteraciones secundarias en el largo plazo correspondientes a agentes antineoplásicos. Por lo que se ha vuelto cada vez más importante, especialmente entre la población pediátrica, considerar la toxicidad latente de la quimioterapia, así como la erradicación de la malignidad.

Por otro lado, la enfermedad cardiovascular representa un riesgo significativo para los sobrevivientes de neoplasia maligna en niños y es una entidad importante que va a influir en la morbilidad y en alguna medida en la mortalidad. Para los sobrevivientes de cánceres pediátricos, un estudio de sobrevivencia de cáncer infantil ha sido una gran utilidad. Este estudio de cohorte comparó pacientes con controles de hermanos y mostró una mayor incidencia de insuficiencia cardíaca, enfermedad valvular, enfermedad pericárdica y daño en los vasos arteriales coronarios. Para desarrollar específicamente insuficiencia cardíaca, las causas predisponentes importantes incluyeron el sexo femenino, tener menos de 10 años al momento de haber sido diagnosticado, el estadiaje para el tratamiento y las dosis más altas de antraciclina (29).

2.3 Definición de términos básicos

Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia: Se refiere a un efecto directo de la quimioterapia sobre todo en el sistema cardiovascular; pero también a un efecto indirecto debido a un estado trombogénico o a una alteración del flujo hemodinámico, la aparición de una disfunción del músculo cardíaco a causa de la exposición a un tratamiento antineoplásico (18).

Ecocardiograma: A veces llamado simplemente “eco” o ultrasonido del corazón es uno de los principales tipos de exámenes cardíacos de rutina (30).

Cardiac Strain: Describe la deformación de la pared o cámara cardíaca desde un estado relajado a un estado contraído, más precisamente la alteración de la longitud en una dimensión o la orientación espacial (31).

Cardiotoxicidad tardía por antraciclinas: Es la forma más frecuente, tiene una incidencia de 1.6-5% y es comúnmente reversible (32). Se presenta arriba de los 12 meses de haber iniciado con el tratamiento (23).

Antraciclina: Son fármacos extraídos de *Streptomyces spp.* utilizado como terapia en varios tipos de cáncer. Los diferentes tipos disponibles para el tratamiento son: doxorubicina o adriamicina, daunorrubicina, epirubicina, idarubicina, mitoxantrona y valrubicina (33).

Clase funcional NYHA: La clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA) (I-IV) es un sistema para evaluar la gravedad de las limitaciones funcionales de la condición de insuficiencia cardiaca de un paciente (34).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

Las alteraciones cardiovasculares tardías secundarias al uso de adriamicina en pacientes con cáncer de mama tratados en la clínica Oncosalud en el 2013 son: Disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda y presencia de *cardiac strain*.

3.2 Variables y su operacionalización

Las variables que se evaluarán son:

Variable	Definición operativa	Tipo por su naturaleza	Escala de medición	Valores de las categorías	Medio de verificación
Edad	Aquella consignada en la historia clínica al momento del inicio del tratamiento con adriamicina.	Cuantitativa	Discreta	Años cumplidos	Historia clínica
Sexo	Aquella consignada en la historia clínica.	Cualitativa	Nominal	Mujer (0)	Historia clínica
				Varón (1)	
Antecedente de HTA	Aquella consignada en la historia clínica al momento del inicio del tratamiento con adriamicina.	Cualitativa	Nominal	No (0)	Historia clínica
				Sí (1)	
Clase funcional NYHA	Aquella consignada en la historia clínica al momento del inicio del tratamiento con adriamicina.	Cualitativa	Ordinal	I (0) (sin limitaciones funcionales: La actividad física habitual no produce síntomas)	Historia clínica
				II (1) (limitación funcional ligera: Síntomas con actividad física habitual)	
				III (2) (limitación funcional moderada: Síntomas con actividad física menor a la habitual)	

				IV (3) (limitación funcional grave: Síntomas con mínimos esfuerzos e incluso en reposo)		
Antecedente de enfermedad cardiovascular distinta a HTA e ICC	Aquella consignada en la historia clínica al momento del inicio del tratamiento con adriamicina.	Cualitativa	Nominal	No (0)		Historia clínica
				Sí (1)		
Antecedente de enfermedad renal crónica	Aquella consignada en la historia clínica al momento del inicio del tratamiento con adriamicina.	Cualitativa	Nominal	No (0)		Historia clínica
				Sí (1)		
Antecedente de diabetes mellitus	Aquella consignada en la historia clínica al momento del inicio del tratamiento con adriamicina.	Cualitativa	Nominal	No (0)		Historia clínica
				Sí (1)		
Características del cáncer de mama						
Estadío clínico	Aquella consignada en la historia clínica al momento del inicio del tratamiento con adriamicina.	Cualitativa	Ordinal	I (0)	Cáncer presente. En cuanto mayor es el número, más grande e	Historia clínica
				II (1)		
				III (2)		

				tumor y mayor invasión de tejidos cercanos.	
				IV (3) (Hay diseminación del cáncer)	
Localización	Aquella consignada en la historia clínica al momento del inicio del tratamiento con adriamicina.	Cualitativa	Nominal	Izquierda (0)	Historia clínica
				Derecha (1)	
Procedimiento quirúrgico previo	Aquella consignada en la historia clínica al momento del inicio del tratamiento con adriamicina.	Cualitativa	Nominal	No (0)	Historia clínica
				Sí (1)	
Tratamiento previo con radioterapia	Aquella consignada en la historia clínica al momento del inicio del tratamiento con adriamicina.	Cualitativa	Nominal	No (0)	Historia clínica
				Sí (1)	
En relación al tratamiento con adriamicina					

Dosis acumulada	Dosis utiliza de adriamicina consignada en la historia clínica.	Cualitativa	Nominal	-	Historia clínica
Dosis administradas	Número de dosis administradas, consignada en la historia clínica.	Cuantitativa	Discreta	-	Historia clínica
Tiempo de tratamiento	Tiempo transcurrido desde la fecha de inicio a la fecha del termino de tratamiento con adriamicina, consignadas en la historia clínica.	Cualitativa	Nominal	En días	Historia clínica
Evaluaciones al finalizar el seguimiento					
FEVI al finalizar el seguimiento	FEVI expresada en porcentaje en el ecocardiograma.	Cuantitativa	Continua	Porcentaje	Historia clínica
Clase funcional NYHA	Aquella consignada en la historia clínica al término del seguimiento.	Cualitativa	Ordinal	I (0) (sin limitaciones funcionales: La actividad física habitual no produce síntomas)	Historia clínica
				II (1) (limitación funcional ligera: Síntomas con actividad física habitual)	

				III (2) (limitación funcional moderada: Síntomas con actividad física menor a la habitual)	
				IV (3) (limitación funcional grave: Síntomas con mínimos esfuerzos e incluso en reposo)	
<i>Cardiac strain</i> positivo a cardiotoxicidad	Aquella consignada en la historia clínica al término del seguimiento.	Cualitativa	Nominal	No (0)	Historia clínica
				Sí (1)	
Disnea	Síntoma de daño cardiaco consignado en la historia clínica.	Cualitativa	Nominal	No (0)	Historia clínica
				Sí (0)	
Edema	Síntoma de daño cardiaco consignado en la historia clínica.	Cualitativa	Nominal	No (0)	Historia clínica
				Sí (0)	
Palpitaciones	Síntoma de daño cardiaco consignado en la historia clínica.	Cualitativa	Nominal	No (0)	Historia clínica
				Sí (0)	
Angina	Síntoma de daño cardiaco consignado en la historia clínica.	Cualitativa	Nominal	No (0)	Historia clínica
				Sí (0)	

Radioterapia	Aquella consignada en la historia clínica al momento del término del tratamiento con adriamicina (recibida entre el inicio y el término del seguimiento).	Cualitativa	Nominal	No (0)	Historia clínica
				Sí (1)	
Tratamiento sistémico posterior al inicio del tratamiento con adriamicina	Tratamiento en torrente sanguíneo (quimioterapia, anticuerpo monoclonal, inmunoterapia)	Cualitativa	Nominal	-	Historia clínica

NYHA: New York Heart Association, **HTA:** Hipertensión cardiovascular, **ICC:** Insuficiencia cardiovascular, **FEVI:** Fracción de eyección ventricular izquierdo

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Se desarrollará un estudio observacional, de cohorte retrospectiva.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Pacientes de Oncosalud que han recibido quimioterapia con adriamicina.

Población de estudio

Pacientes de la Unidad de Medicina Oncológica de la Clínica Oncosalud que fueron diagnosticadas con cáncer de mama y que iniciaron tratamiento con adriamicina en el 2013.

Tamaño de la muestra

La muestra será censal, dado que se incluirá a todos los pacientes con cáncer de mama que iniciaron tratamiento con adriamicina en el 2013 y que cumplen con los criterios de elegibilidad. Se estima por datos históricos contar con un tamaño de muestra de 200 ($n = 200$).

Muestreo o selección de la muestra

No amerita, dado que la muestra será censal.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico oncológico de cáncer de mama que recibieron quimioterapia con protocolos que incluyen adriamicina en la Clínica Oncosalud a partir del 2013 y que tuvieron seguimiento por más de 12 meses.
- Pacientes adultos de 18 años a más.

Criterios de exclusión

- Pacientes de la Clínica Oncosalud con diagnóstico oncológico histopatológico diferente a cáncer de mama.

- Pacientes de otra institución transferidos posterior al tratamiento.
- Pacientes de la Clínica Oncosalud, que no cuenten con la información requerida en el sistema digital de Historias Clínicas.

4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

Se obtendrá información por una revisión de documentación médica en cada paciente que participa en el estudio, que incluye:

- Filiación
- Historia Clínica
- Antecedentes
- Diagnóstico histopatológico registrado en la historia Clínica
- Estudio ecocardiográfico en el transcurso del tratamiento
- Evaluación cardiológica

Esta información será incorporada en una ficha donde se recolectarán los datos, donde se verificarán factores que coadyuvan a la cardiotoxicidad tardía inducida por adriamicina.

Instrumentos de recolección y medición de variables

Se empleará la ficha de recolección de datos específicamente diseñada para esta investigación denominada "*Cardiotoxicidad tardía inducida por adriamicina en pacientes por cáncer de mama tratados en una clínica de Lima -Primer estudio privado*", la cual fue elaborada y consensuada por el tesista, el asesor del estudio y un cardiólogo con más de 5 años de experiencia.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Se realizará un análisis descriptivo de las variables estudiadas. Para la de tipo cuantitativa se reportará media y desviación estándar, en caso de incumplimiento del supuesto de normalidad, mediana e intervalo intercuartílico; para las variables cualitativas se reportarán frecuencias absolutas y relativas. El supuesto de normalidad se evaluará mediante el análisis de la media, mediana, kurtosis, skewness y de las figuras histograma y cuantil-cuantil.

A fin de comparar las fracciones de eyección ventricular izquierdo y las clases funcionales New York Heart Association al inicio del tratamiento con adriamicina y al termino del seguimiento, se utilizará la prueba estadística Chi cuadrado, en caso de incumplimiento de supuestos la prueba Exacta de Fisher.

Para todos los casos, un p valor menor a 0.05 se considerará estadísticamente significativo. Se Utilizará el paquete estadístico SPSS versión 25.0 para Windows.

4.5 Aspectos éticos

El presente estudio nos ayudará a valorar el riesgo y beneficio en cuanto a la cardiotoxicidad tardía inducida por adriamicina, en caso de determinarse toxicidad verificar que pacientes tienen más riesgo con la finalidad de valorar estrategias.

El estudio no perjudica al paciente, ni a su entorno. Se mantendrá la confidencialidad de los pacientes.

Al ser el presente un trabajo de investigación retrospectivo de fuente secundaria, se solicitará el permiso a Jefatura y Dirección Académica de la Clínica Oncosalud. Así mismo, se obtendrá la aprobación del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad San Martín de Porres.

CRONOGRAMA

Actividades	Meses											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Fase I												
Redacción del protocolo y envío para revisión y aprobación												
Fase II												
Adquisición de los permisos correspondientes												
Levantamiento de información												

mediante las fichas de recolección de datos												
Elaboración de la base de datos y análisis de la información												
Elaboración del informe final												
Presentación del trabajo de investigación												

PRESUPUESTO

Para elaborar y efectuar el trabajo en mención, se considera los recursos mencionados a continuación:

Concepto	Monto estimado (soles)
Útiles de escritorio	320.50
Análisis de datos	520.50
Logística	350.50
Impresiones	450.50
Internet	350.50
Movilidad	1100.50
TOTAL	3093.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, Zhou S, Trifiletti DM, Jiang C, et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. Eur Heart J. 2019; 40(48): 3889-97.
2. Gomez H et al. Guía de Práctica Clínica. Manejo Multidisciplinario del Cáncer de Mama (MMCM) ONCOSALUD- AUNA 2020
3. Barron CC, Tyagi NK, Alhussein MM, Mukherjee SD, Ellis PM, Dhesy-Third S, et al. Adjuvant Trastuzumab Therapy: Can We Balance Efficacy and Safety? Oncologist. 2019; 24(11): 1405-9.

4. Han X, Zhou Y, Liu W. Precision cardio-oncology: understanding the cardiotoxicity of cancer therapy. *npj Precis Oncol.* 2017; 1(1): 1-10.
5. Albin A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: The need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102(1):14-25.
6. Moriyama S, Fukata M, Kusaba H, Maruyama T, Akashi K. Acute and Chronic Effects of Cancer Drugs on the Cardiovascular System. *Heart Fail Clin.* 2020; 16(2): 231-41.
7. Jain D, Ahmad T, Cairo M, Aronow W. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy: Identification, prevention and treatment. *Ann Transl Med.* 2017; 5(17): 1-12.
8. Beyer AM, Bonini MG, Moslehi J. Cancer therapy-induced cardiovascular toxicity: Old/new problems and old drugs. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 2019; 317(1): H164–7.
9. Barron CC, Alhussein MM, Kaur U, Cosman TL, Tyagi NK, Brown M, et al. An evaluation of the safety of continuing trastuzumab despite overt left ventricular dysfunction. *Curr Oncol.* 2019; 26(4): 240-6.
10. Ala CK, Klein AL, Moslehi JJ. Cancer Treatment-Associated Pericardial Disease: Epidemiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. *Curr Cardiol Rep.* 2019; 21(12): 1-9.
11. Minotti G. Pharmacology at work for cardio-oncology: Ranolazine to treat early cardiotoxicity induced by antitumor drugs. *J Pharmacol Exp Ther.* 2013; 346(3): 343-9.
12. Hu JR, Florido R, Lipson EJ, Naidoo J, Ardehali R, Tocchetti CG, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc Res.* 2019; 115(5): 854-68.
13. Michael E, Chanaka D, Maria V, Eric H. Fluoropyrimidine-Induced Cardiotoxicity: Manifestations, Mechanisms, and Management. *Curr Oncol Rep.* 2016; 18(6): 35.
14. Bansal N, Amdani S, Lipshultz ER, Lipshultz SE. Chemotherapy-induced cardiotoxicity in children. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology.* 2017 13(8), 817-832.
15. Jain D, Aronow W. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy in clinical practice. *Hospital practice.* 2019; 47(1), 6-15.

16. Witteles R, Bosch X. Myocardial Protection During Cardiotoxic Chemotherapy. *Circulation*; 2015 132(19), 1835-1845.
17. Avila M, Ayub-Ferreira S, De Barros M, Dores F, Gonçalves S, Carvalho V, et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018 71(20), 2281-2290.
18. Florescu M, Cinteza M, Vinereanu D. Chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Maedica (Buchar)*. 2013; 8: 59-67.
19. Tan C, Tasaka H, Yu K, Murphy M. Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease. Clinical evaluation with special reference to childhood leukemia. *Cancer*. 1967; 20(3): 333-53.
20. Declarations of interest. ESC Guidelines - Cancer treatments & cardiovascular toxicity (2016 ESC Position Paper). *Escardio.org* s/f. <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/cancer-treatments-cardiovascular-toxicity-2016-position-paper> (consultado el 15 de junio de 2022).
21. Viswanathan T, Lang CC, Petty RD, Baxter MA. Cardiotoxicity and chemotherapy-the role of precision medicine. *Diseases*. 2021; 9: 90.
22. Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-oncology: An update on cardiotoxicity of cancer-related treatment. *Circ Res*. 2016; 118(6): 1008-20.
23. Chibuzor G, Prohías J, Castro A, Mérida O, Brooks J, García R. Detección precoz de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. *CorSalud*. 2014; 6(3): 229-234.
24. Lee Chuy K, Yu AF. Cardiotoxicity of Contemporary Breast Cancer Treatments. *Curr Treat Options Oncol*. 2019; 20(6).
25. Menna P, Minotti G, Salvatorelli E. Cardiotoxicity of Targeted Cancer Drugs: Concerns, “The Cart Before the Horse,” and Lessons from Trastuzumab. *Curr Cardiol Rep*. 2019; 21(5).
26. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of anthracyclines. *Front Cardiovasc Med*. 2020; 7: 26.
27. Levis BE, Binkley PF, Shapiro CL. Cardiotoxic effects of anthracycline-based therapy: what is the evidence and what are the potential harms? *Lancet Oncol*. 2017; 18(8): e445-56.

28. Minotti G, Salvatorelli E, Menna P. Pharmacological Foundations of Cardio-Oncology Cardiotoxicity of Antitumor Drugs : Old. *Pharmacology*. 2010; 334(1): 2-8.
29. Ryan TD, Nagarajan R, Godown J. Cardiovascular Toxicities in Pediatric Cancer Survivors. *Cardiol Clin*. 2019; 37(4): 533-44.
30. Brown M, Shukla A, Harris D, Elwing J. What did we miss with transthoracic echocardiogram? The utility of advanced cardiac imaging in the assessment of pulmonary hypertension. *Chest* 2020; 158: A2239-40.
31. Murphy A, Feger J. Tensión cardíaca. *Radiopedia Org*. 2020.
32. Departamento de Oncología médica INEN. Documento técnico manejo de cardiotoxicidad en el paciente oncológico 2022.
33. Venkatesh P, Kasi A. Antraciclina. *Stat Pearls*. 2022.
34. Zhang R, Ma S, Shanahan L, Munroe J, Horn S, Speedie S. Discovering and identifying New York heart association classification from electronic health records. *BMC Med Inform Decis Mak* 2018; 18: 48.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Pregunta de investigación	Objetivo general	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>¿Cuáles son las alteraciones cardiovasculares tardías secundarias al uso de adriamicina en paciente con cáncer de mama que iniciaron tratamiento en la Clínica Oncosalud en el 2013?</p>	<p>Determinar las alteraciones cardiovasculares tardías secundarias al uso de adriamicina en pacientes con cáncer de mama que iniciaron tratamiento en la Clínica Oncosalud en el 2013.</p>	<p>Las alteraciones cardiovasculares tardías secundarias al uso de adriamicina en pacientes con cáncer de mama tratados en la clínica Oncosalud en el 2013 son: Disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda y presencia de <i>cardiac strain</i>.</p>	<p>Se desarrollará un estudio observacional, de cohorte retrospectiva.</p>	<p>Población de estudio: Pacientes de la Unidad de Medicina Oncológica de la Clínica Oncosalud que fueron diagnosticadas con cáncer de mama y que iniciaron tratamiento con adriamicina en el 2013.</p> <p>Procesamiento de datos: Se realizará un análisis descriptivo de las variables estudiadas. Para la de tipo cuantitativa se reportará media y desviación estándar, en caso de incumplimiento del supuesto de normalidad, mediana e intervalo intercuartílico; para las variables</p>	<p>Ficha de recolección de datos denominado: <i>“Cardiotoxicidad tardía inducida por adriamicina en pacientes por cáncer de mama tratados en una clínica de Lima - Primer estudio privado”</i></p>

				<p>cualitativas se reportarán frecuencias absolutas y relativas. El supuesto de normalidad se evaluará mediante el análisis de la media, mediana, kurtosis, skewness y de las figuras histograma y cuantil-cuantil.</p> <p>A fin de comparar las fracciones de eyección ventricular izquierdo y las clases funcionales New York Heart Association al inicio del tratamiento con adriamicina y al término del seguimiento, se utilizará la prueba estadística Chi cuadrado, en caso de incumplimiento de supuestos la prueba Exacta de Fisher.</p> <p>Para todos los casos, un p valor menor a 0.05 se considerará</p>	
--	--	--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

				estadísticamente significativo. Se utilizará el paquete estadístico SPSS versión 25.0 para Windows.	
--	--	--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------	--

2. Instrumento de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

CARDIOTOXICIDAD TARDÍA INDUCIDA POR ADRIAMICINA EN PACIENTES POR CÁNCER DE MAMA TRATADOS EN UNA CLÍNICA DE LIMA - PRIMER ESTUDIO PRIVADO

Nombre del paciente/N° HC				
Edad	_____ (años)			
Sexo	Mujer ()		Varón ()	
Antecedente de HA	No ()		Sí ()	
Clase funcional NYHA	I ()	II ()	III ()	IV ()
Antecedente de enfermedad cardiovascular distinta a HTA e ICC	No ()		Sí ()	
Antecedente de enfermedad renal crónica	No ()		Sí ()	
Características del cáncer de mama				
Estadio clínico	I ()	II ()	III ()	IV ()
Localización	Izquierda ()		Derecha ()	
Procedimiento quirúrgico previo	No ()		Sí ()	
Tratamiento previo con radioterapia	No ()		Sí ()	
En relación al tratamiento con adriamicina				
Dosis acumulada				
Dosis administradas				

Tiempo de tratamiento				
Evaluaciones al finalizar el seguimiento				
FEVI al finalizar el seguimiento				
Clase funcional NYHA	I ()	II ()	III ()	IV ()
<i>Cardiac strain</i> positivo a cardiotoxicidad	No ()		Sí ()	
Disnea	No ()		Sí ()	
Edema	No ()		Sí ()	
Palpitaciones	No ()		Sí ()	
Angina	No ()		Sí ()	
Radioterapia	No ()		Sí ()	
Tratamiento sistémico posterior al inicio del tratamiento con adriamicina				