



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SOCIEDAD DE BENEFICENCIA ESPAÑOLA, I.A.P
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

***“EVALUACIÓN DEL STRAIN LONGITUDINAL GLOBAL DEL
VENTRÍCULO IZQUIERDO COMO MARCADOR TEMPRANO DE
CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES
HEMATO-ONCOLÓGICOS DEL HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO.”***

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. JAVIER ARTURO MADRAZO SHIORDIA

TUTOR DE TESIS:

DRA. LIZBETT VANESSA GARCÍA MONTES



HOSPITAL ESPAÑOL

CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Manuel Álvarez Navarro
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación
Hospital Español de México

Dr. Alejandro Cañizares Macías
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna
Hospital Español de México

Dra. Lizbett Vanessa García Montes
Asesor de Tesis
Hospital Español de México

Dedicatoria y Agradecimientos

“A TODOS AQUELLOS QUE HAN CREÍDO EN MÍ”

Índice

| | Página |
|---|--------|
| 1. Resumen | 6 |
| 2. Antecedentes y marco teórico | |
| 2.1 Introducción | 7 |
| 2.2 Historia de las complicaciones cardiovasculares de la terapia contra el cáncer | 8 |
| 2.3 Definición de cardiotoxicidad inducida por tratamiento contra cáncer | 9 |
| 2.4 Tipos de Cardiotoxicidad | 11 |
| 2.5 Quimioterapias que inducen insuficiencia cardíaca como cardiotoxicidad | 12 |
| 2.6 Métodos actuales para la identificación de insuficiencia cardíaca inducida por quimioterapia | 14 |
| 2.7 Antecedentes de la imagenología en cardiotoxicidad | 17 |
| 3. Planteamiento del Problema | 19 |
| 4. Justificación | 20 |
| 5. Pregunta de Investigación | 22 |
| 6. Hipótesis | 23 |
| 6.1 Hipótesis nula | 23 |
| 6.2 Hipótesis alterna | 23 |
| 7. Objetivos | 23 |
| 7.1 Objetivo general | 23 |
| 7.2 Objetivos específicos | 23 |

| | |
|--|----|
| 8. Materiales y Métodos | 24 |
| 9. Definiciones operativas | 25 |
| 10. Estrategia de análisis estadístico | 25 |
| 11. Resultados | 26 |
| 12. Discusión y Conclusiones | 27 |
| 13. Bibliografía | 28 |
| 14. Anexos | 31 |

1. RESUMEN

Objetivo

El objetivo del presente trabajo es describir la prevalencia de insuficiencia cardiaca inducida por quimioterapia detectada mediante ecocardiografía con strain en la población hematológica del Hospital Español de México.

Materiales y método:

Es un estudio de tipo retrospectivo, observacional, descriptivo.

De Enero 2013 a diciembre 2016. Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, pulmón, mieloma múltiple y linfoma y que hayan iniciado tratamiento con quimioterapia.

Resultados

Se registraron 250 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, pulmón, mieloma múltiple y linfoma durante el periodo de 2013 a 2016. De esos pacientes únicamente 61 casos contaron con ecocardiograma antes de iniciar el tratamiento y ecocardiograma de seguimiento. Se registraron 17 eventos de insuficiencia cardiaca durante el tratamiento con quimioterapia, de los cuales 9 fueron durante el uso de antraciclinas. Se registraron 28 eventos de arritmias en el periodo de tratamiento con quimioterapia, sintomáticas.

Conclusiones

Existen casos con mayor frecuencia de cardiotoxicidad inducida por quimioterapia en el Hospital Español de México, sin embargo se requiere de la implementación de un protocolo de estudio como el que se propone en este trabajo para garantizar la detección temprana de insuficiencia cardiaca, entre otras complicaciones de la quimioterapia y poder iniciar un tratamiento temprano.

2. ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO:

2.1 Introducción

En las últimas décadas, los avances en la terapia oncológica para el tratamiento del cáncer, ha logrado un aumento en la sobrevivencia de estos pacientes. Poco a poco los pacientes mejoran su calidad de vida al enfrentar este tipo de enfermedades; sin embargo, los efectos tóxicos de la quimioterapia (en sus distintas variantes) y la radioterapia aún no han sido erradicados.

La cardiotoxicidad es uno de los efectos adversos más importantes de estos tratamientos, puesto que generan alteraciones tanto agudas como crónicas que ponen en juego la morbimortalidad cardiovascular en estos pacientes. Posterior al tratamiento del cáncer en muchos pacientes, el riesgo de muerte de origen cardiovascular puede ser mayor que incluso el riesgo de recurrencia del tumor.¹ De manera importante, no todos los síntomas cardiovasculares en estos pacientes son debidos a la intervención médica mediante la quimioterapia y el diagnóstico diferencial debe incluir las comorbilidades como diabetes o enfermedad coronaria e incluso los efectos adversos de otros medicamentos.²

A pesar de que no existen datos concretos en nuestro país, la Secretaría de Salud en 2008, reportó las enfermedades cardíacas como la segunda causa de mortalidad general con 14% de las mismas y a las muertes por los principales tipos de cáncer con un 5.7% de la mortalidad general. Si tomamos en cuenta esto, el aumento del riesgo cardiovascular en los pacientes con cáncer en tratamiento toma un peso importante.³

Aunque el campo de la cardio-oncología ha recibido un aumento de atención en los últimos años, muchos aspectos de la cardiotoxicidad inducida por radiación e inducida por fármacos quimioterapéuticos aún no han sido comprendidos en su totalidad. Aunado a esto, la inhabilidad para predecir los efectos cardiovasculares a largo plazo del tratamiento del cáncer genera subdiagnósticos o sobrediagnósticos de enfermedad

¹ Hanrahan EO, Gonzalez-Angulo AM, Giordano SH, et al. Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a, bN0M0 breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2007; 25:4952–60.

² E. Senkus, J. Jassem. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treatment Reviews* 37 (2011) 300–311

³ Causas de mortalidad en México 2008. Estadísticas de Mortalidad, Secretaría de Salud. <http://www.ssa.gob.mx>

cardiovascular resultando en algunas ocasiones en una falla para prevenir eventos adversos o la interrupción de un tratamiento que puede potencialmente salvar la vida de un paciente.⁴

En la evolución de la cardio-oncología se han intentado establecer protocolos tanto de detección temprana como de tratamiento temprano para la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia (CIQ). Uno de los métodos más versátiles es el uso de la ecocardiografía con “strain” para la determinación de disfunción miocárdica incluso antes de la manifestación clínica en pacientes que desarrollan insuficiencia cardiaca por el tratamiento dirigido contra el cáncer, una de las diferentes formas de cardiotoxicidad e incluso la más frecuente, con una incidencia variable dependiendo del agente farmacológico utilizado. En este estudio analizaremos el Strain Global Longitudinal (SGL) como una herramienta viable para la detección de la CIQ en pacientes oncológicos del Hospital Español de México.

2.2 Historia de las complicaciones Cardiovasculares de la Terapia contra Cáncer.

La cardio-oncología es una especialidad clínica que estudia la relación entre el tratamiento oncológico y la enfermedad cardiovascular.

Desde la década de 1960 mucho se ha escrito acerca de la toxicidad cardiaca inducida por quimioterapia, especialmente por el uso de los antibióticos con actividad antitumoral denominados antraciclinas. Los principales efectos observados eran cambios en el electrocardiograma y la aparición de insuficiencia cardiaca congestiva. Se sabe desde entonces que los efectos tóxicos a nivel cardiovascular de dichos medicamentos podrían ser de aparición súbita durante el tratamiento como de aparición tardía ⁵ y que existe una relación causal dependiendo de la dosis acumulada, apareciendo estos efectos con dosis incluso menores de 400 mg/m².⁶ Pero a pesar de que se conoce el potencial citotóxico de la quimioterapia, que es el efecto que genera su actividad

⁴ Zamorano JL, Lancellotti P, Rodríguez-Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *European Heart Journal* (2016) 37, 2768–2801.

⁵ Von Hoff DD, Rozenzweig M, Layard M, Slavik M, Muggia FM. Daunomycin induced cardiotoxicity in children and adults: a review of 110 cases. *Am J Med* 1977; 62: 200-8.

⁶ *Am J Hematol.* 1991 Mar;36(3):217-8.

antitumoral, existe otra parte del tratamiento oncológico que es de gran importancia en el tema de cardiotoxicidad: la radioterapia. Esta forma de tratamiento busca la disminución del tamaño tumoral ya sea para su escisión o simplemente como adyuvancia para el resto del tratamiento médico. La radioterapia (especialmente la dirigida hacia el tórax) se asocia con efectos adversos a nivel miocárdico, pericárdico, valvular y vascular.⁷⁸

Con el advenimiento de nuevas terapias anticáncer, el campo de la cardio-oncología se fue desarrollando. Entendemos actualmente de mejor forma la biología del cáncer, aunque falta aún mucho por comprender. El avance en la comprensión de la fisiopatología y las vías celulares ha abierto las puertas al desarrollo de nuevas terapias, sobre todo dirigidas a ciertas vías de señalización celular con la intención de atacar de forma más puntual, pero esto también conlleva efectos no deseados puesto que dichas vías no son únicas en las células tumorales, sino que se también son fundamentales para el adecuado funcionamiento celular, entre ellos el miocardio. Por ejemplo, la activación aberrante de cinasas juega un papel importante en el desarrollo de distintos tipos de cáncer, factor que ha impulsado la creación de fármacos inhibidores de tirosin cinasa como terapia dirigida mediante el uso de anticuerpos monoclonales.⁹ Sin embargo las cinasas también juegan un papel importante en la homeostasis cardiovascular, incluyendo la regulación vascular, metabólica y miocárdica. Por lo tanto, no es de sorprenderse que la inhibición de las cinasas pueda resultar en secuelas cardiovasculares.¹⁰

2.3 Definición de Cardiotoxicidad inducida por tratamiento contra cáncer.

En la población general, sabemos que existen factores de riesgo viene establecidos y estudiados que predisponen a la aparición de enfermedades cardiovasculares, entre ellas una de las más importantes es la cardiopatía isquémica. Pero los pacientes oncológicos son por muchas razones una población especial de riesgo cardiovascular. La propia fisiopatología de la enfermedad conlleva un riesgo aumentado de

⁷ Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. JAMA 2003; 290: 2831-7.

⁸ Groarke JD, Nguyen PL, Nohria A, Ferrari R, Cheng S, Moslehi J. Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: the role for non-invasive imaging for detection of cardiovascular disease. Eur Heart J 2014; 35: 612-23.

⁹ Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. N Engl J Med 2005; 353: 172-87.

¹⁰ Moslehi JJ. Cardiovascular Toxic Effects of Targeted Cancer Therapy. N Engl J Med 2016;375:1457-67.

complicaciones como trombosis, mayormente venosa aunque también arterial a cualquier nivel, síndromes paraneoplásicos con naturaleza endocrina que generan trastornos como hipertensión secundaria, entre algunas otras que no van relacionadas directamente con la fisiopatología sino al tratamiento propio que tiene la intención de aumentar la sobrevida libre de enfermedad en estos pacientes.

Es ahora sabido que los pacientes con cáncer y que han recibido tratamiento, que entran en remisión parcial o total, tienen una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares. Esto es en parte debido a la cardiotoxicidad inducida por el mismo tratamiento, que involucra todos los efectos directos del tratamiento del cáncer, en sus variantes de radioterapia, quimioterapia y/o cirugía, en la función cardíaca y su estructura o incluso por la aceleración en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares a las que ya se estaba predispuesto por los factores de riesgo cardiovascular tradicionales.¹¹

El tratamiento oncológico, puede generar diversos tipos de enfermedades cardiovasculares, a lo que se denomina cardiotoxicidad. Pueden variar desde arritmias, bloqueos, prolongación del intervalo QT por electrocardiografía; sin embargo, el efecto adverso más temido y el más estudiado actualmente es la insuficiencia cardíaca inducida por quimioterapia. A pesar de que se conocen los diversos efectos cardiovasculares de la quimioterapia, el término cardiotoxicidad va más ligado a la insuficiencia cardíaca, aunque no por eso no aplique para los demás efectos adversos. La definición actual de CIQ en materia de insuficiencia cardíaca es un descenso en la Fracción de Expulsión del Ventrículo Izquierdo (FEVI) de $>$ o igual a 5% del valor basal en pacientes sintomáticos o $>$ o igual a 10% en pacientes asintomáticos por debajo de 55%.¹² El consenso de expertos de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (ASE) y la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular (EACVI) publicado en 2014, definen disfunción cardíaca relacionada a tratamiento de cáncer como una disminución de la FEVI de $>10\%$ a un valor $<53\%$ (que es el valor de referencia en ecocardiografía de 2 dimensiones). Dicha disminución debe ser confirmada por un segundo estudio de

¹¹ Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, Kawashima T, Yasui Y, Leisenring W, Stovall M, Chow EJ, Sklar CA, Mulrooney DA, Mertens AC, Border W, Durand JB, Robison LL, Meacham LR. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2013;31: 3673–3680.

¹² Tamene AM, Masri C, Konety SH. Cardiovascular MR imaging in cardio-oncology. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2015;23:105–16

imagen el cual debe ser realizado 2 a 3 semanas después del primer estudio que muestre la disminución de la FEVI. Después debe ser clasificada como sintomática o asintomática y de acuerdo a reversibilidad:

- Reversible: hasta 5% del valor basal.
- Parcialmente reversible: mejoría del > o igual a 10% desde el nadir pero permaneciendo >5% por debajo del valor basal.
- Irreversible: mejoría de <10% desde el nadir y permaneciendo >5% por debajo del valor basal.
- Indeterminado: el paciente no recibe seguimiento.¹³

Los criterios diagnósticos de disfunción cardíaca del Comité de Evaluación y Revisión Cardíaca (CREC) han sido utilizados por muchos y son definidos de la siguiente manera: (1) Cardiomiopatía caracterizada por una disminución global en la FEVI, (2) signos y síntomas de falla cardíaca o (3) una disminución de la FEVI de al menos 5% por debajo de 55% con signos y síntomas de Insuficiencia cardíaca o una disminución de la FEVI de al menos 10% por debajo de 55% sin signos o síntomas de insuficiencia cardíaca.¹⁴ En contraste, el estudio HERA usó como definición una disminución en la FEVI de $\geq 10\%$ por debajo de 50%.¹⁵ Como podemos ver, no existe actualmente una definición estandarizada, sin embargo las mencionadas son las más utilizadas para evaluar disfunción miocárdica relacionada a tratamiento del cáncer.

2.4 Tipos de Cardiotoxicidad.

Mencionamos que existen diversos efectos adversos cardiovasculares relacionados a los distintos tratamientos para el cáncer, esto incluye tanto la quimioterapia como la radioterapia dirigida a la región torácica.

De manera general, las complicaciones cardiovasculares relacionadas al tratamiento del cáncer pueden ser agrupadas en nueve categorías: 1) Disfunción miocárdica e insuficiencia cardíaca; 2) Enfermedad arterial coronaria; 3) Enfermedad valvular; 4)

¹³ Plana JC, Galderisi M, Barac A, 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.

¹⁴ 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.

¹⁵ Procter M, Suter TM, de Azambuja E, Dafni U, van Dooren V, Muehlbauer S, et al. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28:3422–8.

Arritmias, inducidas o no por la prolongación del intervalo QT; 5) Hipertensión arterial; 6) Enfermedad tromboembólica; 7) Enfermedad vascular periférica y evento vascular cerebral de tipo isquémico; 8) Hipertensión pulmonar y 9) Complicaciones pericárdicas.(ref 4)

El objetivo de este trabajo va relacionado a la aparición de daño miocárdico e insuficiencia cardiaca inducido por quimioterapia por lo que nos enfocaremos en dicha enfermedad. La **tabla 1** (ver anexo) muestra las quimioterapias relacionadas con cardiotoxicidad y las manifestaciones de la misma por cada agente.

2.5 Quimioterapias que inducen insuficiencia cardiaca como cardiotoxicidad.

Existen dos modelos de quimioterapia en los que se ha estudiado a fondo la cardiotoxicidad manifestada como insuficiencia cardiaca: Las antraciclinas y el Trastuzumab. La clasificación por el mecanismo de toxicidad se divide en dos tipos principalmente:

- Cardiotoxicidad tipo 1: El agente característico son las antraciclinas. Se caracteriza por ser un daño irreversible y con un curso clínico crónico dependiente de dosis acumulada. Puede haber una respuesta al tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y beta bloqueadores, sin embargo puede haber recurrencias. Hay alta probabilidad de recaída si se vuelven a administrar antraciclinas lo que puede llevar a una falla cardiaca intratable e incluso a la muerte. La fisiopatología se cree es por vacuolización del miocardio por daño inducido por especies reactivas de oxígeno, con posterior sustitución por tejido fibrótico.(ref. 13)
- Cardiotoxicidad tipo 2: El agente característico es el Trastuzumab. Se caracteriza por ser reversible y de carácter clínico agudo. Existe una alta posibilidad de resolución y recuperación de la función cardiaca si se inicia tratamiento con IECA y beta bloqueador. No está relacionada a la dosis y hay una seguridad relativa si se requiere utilizar nuevamente trastuzumab. Estructuralmente no genera un daño evidente, sin embargo no se ha estudiado más a fondo.(ref. 13)

Según la ESC existen diversos medicamentos que causan insuficiencia cardiaca: 1) las antraciclina, que son el modelo de toxicidad cardiaca, con incidencia variable de acuerdo a la dosis (cardiotoxicidad tipo I), de las cuales doxorubicina representa una incidencia reportada de 18-48% con dosis acumuladas >700 mg/m²; 2) los agentes alquilantes como ciclofosfamida con incidencia de 7-28%; 3) antimetabolitos como clorfarabina con incidencia de 27%; 4) antimicrotúbulos como docetaxel con incidencia de 2.3-13%; 5) anticuerpos monoclonales como trastuzumab (modelo de cardiotoxicidad tipo II) con incidencia de 1.7-20.1%; 6) inhibidores de tirosin cinasa entre ellos el más importante sunitinib con incidencia de 2.7-19%; 7) inhibidores de proteasoma con incidencia reportada para bortezomib en 2-5% y para carfilzomib una extraordinaria diferencia de 11-25%; 8) por último, agentes diversos como los inhibidores de la vía de PI3K como Everolimus con una incidencia reportada de <1%.(ref. 4)

Las enfermedades cardiovasculares tienen factores de riesgo, y la cardiotoxicidad no es la excepción. Se sabe que individuos que van a ser sometidos a tratamiento con quimioterapia deben de ser estratificados en su riesgo cardiovascular. Los principales factores de riesgo para el desarrollo de falla cardiaca durante el tratamiento con quimioterapia son: Enfermedad miocárdica preexistente (falla cardiaca, disfunción ventricular izquierda asintomática con FEVI <50% o BNP alto; evidencia de enfermedad arterial coronaria; enfermedad valvular moderada a severa con cambios estructurales ventriculares; miocardiopatías; sarcoidosis cardiaca; arritmias), edad <18 años o >50 años para trastuzumab o >65 años para antraciclina; antecedentes heredofamiliares de enfermedad cardiovascular presentada antes de los 50 años, antecedente de hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipercolesterolemia; factores inherentes al estilo de vida como tabaquismo, alcoholismo, obesidad o sedentarismo; antecedente de otros tratamientos cardiotóxicos para cáncer sobre todo uso de antraciclina previamente o radioterapia dirigida a mediastino. (ref. 4) Como podemos ver, la presencia de estos factores de riesgo puede ser muy frecuente en los individuos que serán sometidos a tratamiento con quimioterapia. Un estudio de 526 pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple que serían expuestos a carfilzomib, el inhibidor de proteasoma con

mayor incidencia de falla cardiaca, encontró que el 70% de sus pacientes ya contaban con un riesgo cardiovascular elevado previo al tratamiento.¹⁶

2.6 Métodos actuales para la identificación de insuficiencia cardiaca inducida por quimioterapia.

Como ya se mencionó, desde mediados del siglo XX está descrito en la literatura médica la toxicidad cardiaca inducida por quimioterapia. En un principio, los síntomas de falla cardiaca eran el único método para el diagnóstico de esta entidad.¹⁷ El problema con basarse únicamente en los síntomas es que tanto el cáncer como la falla cardiaca comparten el síndrome de disnea, fatiga y edema periférico, entre otros, además de que al momento de que se manifiesta la insuficiencia cardiaca la mortalidad incrementa en los pacientes.¹⁸ Posteriormente, a partir de la década de 1980, se comenzó a utilizar la FEVI para la detección de cardiotoxicidad, incluso es el método actual más utilizado para dicha detección; sin embargo, se considera un marcador imperfecto para la enfermedad cardiovascular relacionada a la quimioterapia pues es insensible a los cambios tempranos en la función cardiaca durante un tratamiento potencialmente cardiotóxico.¹⁹

Se han estudiado diferentes métodos de imagen cardiaca e incluso el uso de biomarcadores como métodos para la detección temprana de disfunción miocárdica.

Durante mucho tiempo se ha tomado la Imagen cardiaca por medicina nuclear como el método de elección para el estudio de la función cardiaca por su alta disponibilidad, su exactitud y su poca variabilidad. Sin embargo con el advenimiento de la ecocardiografía y la resonancia cardiaca ha disminuido su uso. Además, la angiografía ventricular por medicina nuclear (MUGA) no arroja información acerca de la función ventricular derecha. Dado que una disminución en la FEVI puede indicar un daño cardiaco permanente, es importante evaluar todas las estructuras del corazón. Aunado a esto,

¹⁶ Siegel D, Martin T, Nooka A, Harvey RD, Vij R, Niesvizky R, et al. Integrated safety profile of single agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica*. 2013;98:1753–61.

¹⁷ Tan C, Tasaka H, Yu KP, et al. Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease. *Clinical evaluation with special reference to childhood leukemia*. *Cancer*. 1967;20:333–53.

¹⁸ **Negishi T, Negishi K. Echocardiographic evaluation of cardiac function after cancer chemotherapy. *J Echocardiogr* 2018 Mar; 16(1):20-27.**

¹⁹ 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.

un estudio retrospectivo de 630 pacientes con falla cardíaca inducida por doxorubicina demostró que hasta 66% de los pacientes no demostró una disminución significativa de la FEVI en pacientes con cardiotoxicidad, lo que indica que el MUGA no es la mejor opción para evaluar CIQ en pacientes oncológicos.²⁰

Otro método disponible es la Tomografía Computada por Emisión de Fotón Simple (SPECT). Al igual que el MUGA, utiliza tecnecio 99 para obtener imágenes cardíacas, sin embargo este método tiene la ventaja de poder arrojar imágenes en tercera dimensión y evaluar función ventricular tanto izquierda como derecha, no sólo en términos de fracción de expulsión, sino también alteraciones de la movilidad segmentaria.²¹ El SPECT tiene la desventaja de que tiende a subestimar la FEVI y no cuenta con un buen valor predictivo para el desarrollo de falla cardíaca.²²

La ecocardiografía es actualmente un método rápido, eficaz y altamente disponible que ha facilitado la evaluación de la función cardíaca. Actualmente es el método más comúnmente utilizado, en sus mediciones por 2 dimensiones (2D) de la FEVI, para monitorear la función cardíaca en pacientes sometidos a tratamientos cardiotóxicos. Sin embargo presenta diversas limitaciones, entre ellas la variabilidad inter observador y la inexactitud para determinar una FEVI por método de Simpson en 2D.²³ El método ecocardiográfico para determinar la FEVI preferido es la determinación por 3D sin embargo cuando no está disponible se prefiere el método de Simpson en 2D. Otro parámetro que se está utilizando es la medición del strain, mismo que ha demostrado ser una medición que puede predecir la aparición de falla cardíaca de forma temprana, sobre todo la medición longitudinal y la circunferencial; aunque es dependiente de la calidad de la ventana y de las imágenes, lo que involucra una variabilidad de acuerdo al equipo.²⁴

²⁰ de Geus-Oei LF, Mavinkurve-Groothuis AMC, Bellersen L, et al. Scintigraphic techniques for early detection of cancer treatment-induced cardiotoxicity. *Journal of Nuclear Medicine*. 2011;52:560–71.

²¹ Walker CM, Saldaña DA, Gladish GW, Dicks DL, Kicska G, Mitsumori LM, Reddy GP. Cardiac complications of oncologic therapy. *Radiographics*. 2013;33(6):1801–15.

²² Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, Hartikainen J. Early decline in left ventricular ejection fraction predicts doxorubicin cardiotoxicity in lymphoma patients. *Br J Cancer*. 2002;86:1697–700.

²³ Narayan V, Ky B. Common Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Epidemiology, Risk Prediction, and Prevention. *Annu. Rev. Med.* 2018. 69:97–111

²⁴ Thavendiranathan P, Poulin F, LimK, et al. 2014. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 63:2751–68

La resonancia magnética cardíaca (RMC) está siendo considerada actualmente el estándar de oro para la detección de cardiotoxicidad debido a su gran exactitud, su reproducibilidad y su habilidad para detectar cambios sutiles en la función cardíaca que pueden predecir cardiotoxicidad. Además de poder detectar cambios subclínicos de la FEVI, la RMC tiene la capacidad de detectar cambios sutiles en la estructura cardíaca y poder identificar la causa específica de los cambios en la FEVI. También es útil para evaluar cambios a nivel pericárdico y el reforzamiento tardío con gadolinio puede detectar cambios por cicatrización y fibrosis.²⁵ La versatilidad de la RMC radica en que las distintas fases que se pueden realizar son muy útiles para detectar cambios en la estructura y morfología (Cine), función valvular (fase de contraste), fibrosis miocárdica focal o cicatrización (fase de reforzamiento tardío con gadolinio) e isquemia miocárdica (fase de perfusión con estrés)(ref. 12), lo que convierte a este método de imagen en el más útil para la detección de CIQ; sin embargo su mayor limitante es la falta de disponibilidad y su costo elevado.(ref. 25)

Por último, los biomarcadores de daño miocárdico y de función cardíaca como son las troponinas y los péptidos natriuréticos también han sido motivo de estudio para determinar si son de utilidad en el diagnóstico temprano de cardiotoxicidad. La troponina I es el marcador que ha demostrado mayor utilidad en la predicción de falla cardíaca. En un estudio de 703 pacientes que fueron sometidos a quimioterapia a altas dosis se evidenció que pacientes que tienen un nivel persistentemente elevado (a las 72 horas de haber administrado la quimioterapia y al mes de la misma) tuvieron una mayor incidencia de eventos cardíacos con un valor predictivo positivo de 84% y un valor predictivo negativo de 99%.²⁶ Los valores elevados de péptido natriurético cerebral (BNP) o NT-pro BNP no han demostrado ser los más confiables para detectar de manera temprana la falla cardíaca inducida por quimioterapia.²⁷

²⁵ Avelar E, Strickland C, Rosito G. Role of Imaging in Cardio-Oncology. *Curr Treat Options Cardio Med* (2017) 19:46

²⁶ Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004;109:2749-54

²⁷ O'Hare M, Murphy K, Mookadam F, et al. Cardio-Oncology part II: the monitoring, prevention, detection and treatment of chemotherapeutic cardiac toxicity. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 13(5), 519–527 (2015)

2.7 Antecedentes de la imagenología en cardiotoxicidad.

Recientemente se han publicado estudios que buscan evaluar diferentes medidas obtenidas mediante ecocardiografía como marcadores para tamizaje y diagnóstico de cardiotoxicidad inducida por quimioterapia, específicamente insuficiencia cardíaca en sus distintas variantes. Portugal G, et al publicaron un estudio observacional prospectivo en el Portuguese Journal of Cardiology en 2016 de 158 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que fueron sometidas a quimioterapia con antraciclinas (dosis acumulada ≥ 240 mg/m² de doxorubicina o equivalente) con o sin inmunoterapia adyuvante. Definieron cardiotoxicidad inducida por quimioterapia (CIQ) como una FEVI $< 53\%$ de acuerdo con los criterios de la American Society of Echocardiography (ASE) y la European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). El SGL se definió como reducido (menos negativo) usando el punto de corte de -18% . El seguimiento promedio fue de 5.4 meses y todas las pacientes tuvieron por lo menos dos ecocardiogramas con una media de 3.6 exámenes a un intervalo medio de 107 días. Encontraron que la incidencia durante el seguimiento en la población de estudio fue de 18.9% y fue mayor en el grupo que recibió trastuzumab de manera adyuvante (38.1% vs 11.7% , $p=0.001$). En cuanto al SGL encontraron que hubo un empeoramiento significativo durante el seguimiento, disminuyendo de un valor basal de $-20.1 \pm 3.5\%$ a $-18.7 \pm 3.4\%$ ($p=0.001$) y fue más evidente en pacientes que desarrollaron CIQ ($-17.2 \pm 2.5\%$, $p=0.02$). La contractilidad miocárdica alterada fue observada en una proporción significativa de la población estudiada con 61.4% de los pacientes ($n=97$). De dichos pacientes, 27 eventualmente desarrollaron CIQ, mientras que solo 3 de los 61 pacientes con SGL conservado desarrollaron CIQ (27.8% vs 4.9% , $p<0.001$). En el análisis multivariado, las dos variables independientes asociadas con CIQ fueron inmunoterapia (OR 3.4, IC 1.21-8.2, $p=0.018$) y el SGL por debajo de -18% (OR 4.88, IC 1.32-18.0, $p=0.017$).²⁸

Un trabajo similar por Negishi K y cols. Realizado con el objetivo de elucidar el parámetro óptimo para reconocer la cardiotoxicidad y determinar si los índices de deformación son proporcionales a los factores de riesgo y la FEVI basal para predecir una reducción posterior de la función sistólica en pacientes con cáncer de mama

²⁸ Portugal G, Moura-Branco L, Galrinho A, et al. Global and regional patterns of longitudinal strain in screening for chemotherapy-induced cardiotoxicity. Rev Port Cardiol. 2017;36(1):9-15

tratados con trastuzumab, encontró que, de 81 pacientes, 24 mujeres (30%) desarrollaron cardiotoxicidad a los 12 meses. Los autores utilizaron una reducción de >10% de la FEVI como definición de CIQ. Además de la fracción de expulsión, utilizaron otras medidas ecocardiográficas: SLG, el grado máximo de strain longitudinal sistólico, strain global circunferencial sistólico, strain global radial sistólico (para función sistólica) y E', S', el grado máximo de strain longitudinal diastólico (para función diastólica). Encontraron que la mejor medida para predecir una reducción de la FEVI fue el cambio en el strain longitudinal global con un punto de corte de 11% (IC 95%,8.3-14.6%; AUC 0.84; $p < 0.001$) con una sensibilidad de 64% y especificidad de 94%; y que el valor absoluto del SLG a los 6 meses, a pesar de tener un AUC menor (0.67; $p = 0.015$) que el cambio en el SLG ($p = 0.08$), arrojó una sensibilidad de 96% y especificidad de 66% para predecir reducción en la FEVI con un punto de corte de -21%. Los valores de strain longitudinal se vieron reducidos en el grupo de pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad, no así los valores de strain circunferencial o radial. Estos hallazgos son concordantes con la mecánica de las fibras longitudinales del ventrículo izquierdo y a que son las más susceptibles al daño miocárdico. Los valores de función diastólica (E' principalmente) no se vieron alterados de manera significativa.²⁹

Dicho lo anterior, no todos los pacientes que desarrollan CIQ lo hacen al poco tiempo de haber estado expuestos a la terapia anticáncer. El riesgo de presentar cardiopatía en los sobrevivientes a esta gama de enfermedades persiste mucho tiempo después de haber sido tratados con quimioterapias cardiotóxicas. En el año 2015 Armstrong G, *et al*/ publicaron en el Journal of the American College of Cardiology el estudio más grande hasta ese momento de detección de disfunción cardíaca en adultos sobrevivientes a cáncer en la infancia. Se estudiaron 1,807 pacientes que fueron tratados por cáncer después de los 18 años y que tuvieran más de 10 años a partir del diagnóstico (obtenidos del St. Jude Lifetime Cohort Study). El análisis fue limitado a pacientes que hayan recibido antraciclinas y/o radioterapia dirigida al tórax. Compararon diferentes parámetros ecocardiográficos de función sistólica y diastólica. Su punto de corte para

²⁹ Negishi K, Negishi T, Hare J, et al. Independent and Incremental Value of Deformation Indices for Prediction of Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity. J Am Soc Echocardiogr 2013;26:493-8.

disfunción sistólica por método 3D fue de <50%. Se definió strain anormal como >2 DS por debajo del valor medio para edad, sexo y por fabricante del ecocardiógrafo. Para la función diastólica incluyeron valores de velocidad de flujo mitral (E), velocidad temprana de flujo diastólico septal y lateral mitral (e'), su relación (E/e') y el volumen auricular. Del estudio resultó que los sobrevivientes con FEVI conservada por método 3D presentaron disfunción sistólica por SLG (28%) y diastólica en 8.7%. Una alteración en la FEVI 3D fue asociada directamente a la exposición a radioterapia (RR 7.99 en dosis ≥ 30 Gy; IC 95% 3.88-16.48) y dosis acumulada de antraciclina >100 mg/m², al igual que las alteraciones en la función diastólica, misma que no se presentó en los pacientes que recibieron únicamente antraciclinas. Alteraciones en el SLG se asociaron a cualquier dosis de radioterapia y a dosis acumuladas de antraciclina de >300 mg/m².³⁰

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Las patologías cardiovasculares así como las oncológicas se posicionan como las principales causas de morbilidad no sólo en nuestro país sino a nivel mundial. Antes se consideraba que las patologías cardíacas y el cáncer eran dos entidades diferentes, sin embargo hoy en día sabemos que los sobrevivientes de cáncer tienen un mayor riesgo de presentar enfermedades cardíacas y no sólo eso, sino que las complicaciones cardiovasculares del tratamiento se están posicionando como la principal causa de muerte en sobrevivientes de cáncer. Otra punto es que no solamente se ha avanzado en los fármacos utilizados para tratar a pacientes oncológicos, sino que se está administrando este tratamiento en pacientes mayores, que tienen ya factores de riesgo cardiovascular convencionales y que eso los pone en mayor riesgo de presentar un evento adverso cardiovascular derivado del tratamiento de su enfermedad oncológica. Estamos mejorando en el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con cáncer, pero ahora nos enfrentamos a la problemática de las complicaciones tanto a corto como a largo plazo de esto.

³⁰ Armstrong G, Joshi V, Ness K, et al. Comprehensive Echocardiographic Detection of Treatment-Related Cardiac Dysfunction in Adult Survivors of Childhood Cancer. JACC vol.65, no.23, 2015: 2511-22

La insuficiencia cardíaca en el contexto de terapia con antraciclinas tiene una mortalidad a 2 años de hasta 60%, representando un incremento de 3.5 veces el riesgo comparado con pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática.³¹ Esto aunado al riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca por los demás grupos de medicamentos ya mencionados, hace de vital importancia la detección temprana de daño miocárdico inducido por dichas terapias mediante métodos accesibles y de fácil reproducción. El interés del uso del SLG y otras técnicas para la detección temprana de lesiones subclínicas en este contexto es respaldada por el hecho de que hasta 58% de los pacientes con CIQ nunca recuperan una función sistólica normal.³²

En nuestro país, son muy pocos los estudios que se encuentran indexados a la biblioteca más grande a nivel mundial de literatura médica (MEDLINE). Como ejemplo se encuentran: un reporte de 2 casos de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas con desenlace fatal³³ y un estudio que analizó la FEVI en pacientes tratados con mitoxantrona y 4'-epidoxorrubicina mediante angiografía con radiofármaco³⁴; lo que llama a la realización de estudios en población de nuestro país para evaluar nuestra posición en el contexto de CIQ. Debemos trabajar para que “el paciente oncológico de hoy no sea el paciente con insuficiencia cardíaca de mañana”.

4. JUSTIFICACIÓN:

La ecocardiografía es un método de imagen cardíaca no invasivo, costo-efectivo y ampliamente disponible que se ha posicionado para servir como la herramienta principal en el tamizaje de la CIQ.³⁵ Actualmente la FEVI es el marcador más utilizado para evaluar la función cardíaca en cario-oncología, pero existen otros parámetros

³¹ Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342: 1077-84.

³² Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol.* 2007;25:3525-33.

³³ Vargas-Neri JL, Castelán-Martínez OD, Estrada-Loza MJ, Betanzos-Cabrera Y, Rivas-Ruiz R. [Anthracycline-induced cardiotoxicity: report of fatal cases]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2016 May-Jun;54(3):404-8.

³⁴ Avilés A, Díaz-Maqueo JC, Arévila-Ceballos N, et al. Evaluation of ventricular function in patients treated with mitoxantrone and 4'-epidoxorubicin. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1989 Nov-Dec;59(6):615-8.

³⁵ Gulati G, Zhang KW, Scherrer-Crosbie M, Ky B. Cancer and cardiovascular disease: The use of novel Echocardiography Measures to Predict Subsequent Cardiotoxicity in Breast Cancer Treated with Anthracyclines and Trastuzumab. *Curr Heart Fail Rep.* 2014 Dec; 11 (4): 366-73.

cuantitativos que pueden servir para evaluar de una mejor manera la función miocárdica y sobre todo que pueden detectar daño temprano en pacientes asintomáticos como lo son los índices derivados de Doppler tisular, medidas de rastreo de puntos para obtención de strain y los parámetros obtenidos por ecocardiografía 3D.

A pesar de que la FEVI es el método más utilizado, no existe un punto de corte estandarizado como ya se ha mencionado anteriormente. Aunque éste sea el método más utilizado para el diagnóstico de cardiotoxicidad no es el método más adecuado para el diagnóstico temprano. La FEVI medida por este método solamente es confiable cuando la variación es mayor o igual a 10 puntos porcentuales y seguido sobreestima la verdadera fracción de expulsión del ventrículo izquierdo en pacientes sobrevivientes al cáncer en relación con la resonancia magnética cardiaca, que es el estándar actualmente para dicho parámetro.(ref. 19) Se sabe que al menos 47% de la insuficiencia cardiaca en la población general es de origen diastólico, es decir con FEVI conservada.³⁶ Existen tres principales razones por las cuales la FEVI es un marcador imperfecto en la detección de CIQ: 1) El corazón normal tiene una tremenda capacidad de reclutar su función contráctil. El miocardio necesita haber recibido un insulto suficiente para exceder su habilidad compensatoria antes de que el ventrículo izquierdo disminuye su fracción de expulsión; 2) La variabilidad inherente a la medición que es de aproximadamente 10% y 3) La FEVI es dependiente de la precarga y la poscarga.(ref. 15) En resumidas cuentas, la exactitud de la FEVI está limitada por la calidad de la imagen, las condiciones hemodinámicas del paciente, la presencia de alteraciones en la movilidad segmentaria y las asunciones inherentes a su estimación, es decir la variabilidad inter-observador.

Existen otras mediciones por ecocardiografía que no presentan las limitaciones antes mencionadas de la FEVI: la medición del porcentaje de deformación de las fibras miocárdicas (longitudinales, circunferenciales y radiales) mediante rastreo por puntos (speckle-tracking strain en inglés). Después de su desarrollo, el análisis del strain rápidamente proveyó utilidad en la identificación de la CIQ de manera más temprana que los métodos ecocardiográficos convencionales. En diversos estudios de pacientes

³⁶ Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2006; 355:251–9.

con diagnóstico de cáncer en tratamiento para el mismo, una disminución en el strain longitudinal detectado a los 3-6 meses de tratamiento predijeron la aparición de cardiotoxicidad subsecuente.^{37,38} En la población más grande estudiada hasta el momento sobre el uso de parámetros ecocardiográficos en adultos sobrevivientes a cáncer en la infancia, alteraciones en el strain global circunferencial, aunque prevalente, no tuvo asociación con la dosis de antraciclinas o radioterapia;(ref. 19) lo que hace ver que la mejor medida de strain para la predicción de daño miocárdico temprano es el SLG, por los motivos que ya se han mencionado anteriormente. Las medidas de disfunción diastólica, al no ser motivo de esta investigación, no se tratarán más a fondo.

Como podemos ver, la mayoría de la literatura publicada en materia de insuficiencia cardíaca inducida por quimioterapia, se ha centrado más en las terapias de cáncer que más generan dicho problema: las antraciclinas y el trastuzumab. Sin embargo, son pocos los estudios publicados hasta el momento que se enfoquen en el resto de los medicamentos que se conoce generan este efecto adverso, por ejemplo los inhibidores de tirosin cinasa, los inhibidores de proteasoma como bortezomib y carfilzomib, entre otros; lo que resalta la necesidad de más estudios que evalúen poblaciones en riesgo de desarrollar cardiotoxicidad en forma de insuficiencia cardíaca que hayan sido tratados con diferentes esquemas de quimioterapia.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

De los pacientes hemato-oncológicos del Hospital Español tratados con quimioterapia cardiotoxica entre enero del 2014 y diciembre del 2016, ¿existieron cambios ecocardiográficos en relación a la Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo y el Strain global longitudinal en los ecocardiogramas de seguimiento con relación a los ecocardiogramas previos al inicio de la quimioterapia?

³⁷ Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy treated patients. *Am J Cardiol.* 2011;107:1375–80.

³⁸ Stoodley PW, Richards DA, Hui R, et al. Two dimensional myocardial strain imaging detects changes in left ventricular systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:945–52.

6. HIPÓTESIS:

Hipótesis nula (Ho): De los pacientes seleccionados tratados con quimioterapia cardiotoxica no hubo cambios significativos en los ecocardiogramas de seguimiento en relación a los ecocardiogramas previos al inicio de la quimioterapia.

Hipótesis alterna (Ha): De los pacientes seleccionados tratados con quimioterapia cardiotoxica existieron cambios significativos en los ecocardiogramas de seguimiento en relación a los ecocardiogramas previos al inicio de la quimioterapia.

7. OBJETIVOS:

● **Objetivo general**

1. Describir la capacidad de detección de cardiotoxicidad inducida por quimioterapia por medio de la medición del strain global longitudinal y la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo en pacientes hemato-oncológicos del Hospital Español de México que hayan sido tratados con quimioterapia cardiotoxica en el periodo de enero 2014 a diciembre 2017.

● **Objetivos específicos**

1. Documentar los diferentes tipos de efectos adversos cardiovasculares por quimioterapia.
2. Analizar qué quimioterapia cardiotoxica es la que tiene mayor incidencia de insuficiencia cardiaca.
3. Realizar un modelo de prevención cardiovascular para los pacientes hemato-oncológicos del Hospital Español de México que serán sometidos a un tratamiento de primera línea con potencial cardiotoxico.
4. Describir las condiciones cardiovasculares de la población oncológica del Hospital Español de México antes del inicio de tratamiento.

8. MATERIALES Y MÉTODOS:

- **Tipo de estudio**

Estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo.

- **Tamaño de la muestra**

Pacientes hemato-oncológicos que hayan iniciado tratamiento de primera línea con quimioterapia cardiotoxica en el periodo de enero 2014 a diciembre 2016.

- **Criterios de Inclusión**

- Diagnóstico de Cáncer de pulmón, Cáncer de mama, Linfoma en todas sus variantes, Mieloma Múltiple entre enero 2014 a diciembre 2016.
- Por lo menos 2 estudios ecocardiográficos: el primero antes del inicio de la quimioterapia, el segundo posterior al primer ciclo de tratamiento con la quimioterapia con un intervalo no mayor a 12 meses.
- Uso de quimioterapia cardiotoxica (que se conozca como causa de insuficiencia cardiaca)

- **Criterios de Exclusión**

- Pacientes con antecedente previo de otro tipo de cáncer o que hayan recibido algún tipo de quimioterapia cardiotoxica anteriormente.

- **Criterios de Eliminación**

- Muerte por cualquier causa antes de lograr un segundo estudio ecocardiográfico.
- Falla a continuar seguimiento ecocardiográfico durante los primeros 12 meses posterior al diagnóstico.
- Modificación del esquema de tratamiento de quimioterapia antes de realizar un segundo estudio ecocardiográfico.
- Pérdida del seguimiento por cualquier causa.

- **Variables en estudio**

- Independientes

- Quimioterapia cardiotoxica.

- Dependientes

- Strain Longitudinal Global

- FEVI
- Intervinientes controladas
 - Edad
 - Género
 - Raza

9. DEFINICIONES OPERATIVAS:

Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia: disminución de la FEVI >10% en pacientes sin síntomas de insuficiencia cardiaca por debajo de 55% o de >5% con síntomas de insuficiencia cardiaca por debajo de 55% en relación al valor basal por método de Simpson.

Disfunción miocárdica sistólica: disminución del valor de Strain Longitudinal Global >10% por debajo (menos negativo) de -18% en relación al valor basal.

Quimioterapia cardiotoxica: Toda quimioterapia que tenga evidencia de inducir insuficiencia cardiaca independientemente de la incidencia reportada.

10. ESTRATEGIA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una búsqueda de expedientes de acuerdo a la base de datos de pacientes hematooncológicos de la sala de oncología del Hospital Español de México. Se revisaron todos los expedientes de los pacientes con el registro de diagnóstico de cáncer de mama, pulmón, linfoma y mieloma múltiple.

Se extrajeron los datos y se excluyeron a los pacientes que no contaban con el registro adecuado.

Se realizaron medidas de tendencia central como estadística descriptiva para clasificar a la población de acuerdo a las distintas variables en estudio.

Se realizó razón de momios para determinar si existió diferencia significativa en la realización de strain global longitudinal a los pacientes que desarrollan insuficiencia cardiaca como factor predictor de su aparición.

11. RESULTADOS

El seguimiento promedio fue de 5.4 meses y todas las pacientes tuvieron por lo menos dos ecocardiogramas con una media de 3.6 exámenes a un intervalo medio de 107 días. Encontraron que la incidencia durante el seguimiento en la población de estudio fue de 18.9% y fue mayor en el grupo que recibió trastuzumab de manera adyuvante (38.1% vs 11.7%, $p=0.001$). En cuanto al SGL encontraron que hubo un empeoramiento significativo durante el seguimiento, disminuyendo de un valor basal de $-20.1\pm 3.5\%$ a $-18.7\pm 3.4\%$ ($p=0.001$) y fue más evidente en pacientes que desarrollaron CIQ ($-17.2\pm 2.5\%$, $p=0.02$). La contractilidad miocárdica alterada fue observada en una proporción significativa de la población estudiada con 61.4% de los pacientes ($n=97$).

De dichos pacientes, 27 eventualmente desarrollaron CIQ, mientras que solo 3 de los 61 pacientes con SGL conservado desarrollaron CIQ (27.8% vs 4.9%, $p<0.001$). En el análisis multivariado, las dos variables independientes asociadas con CIQ fueron inmunoterapia (OR 3.4, IC 1.21-8.2, $p=0.018$) y el SGL por debajo de -18% (OR 4.88, IC 1.32-18.0, $p=0.017$).

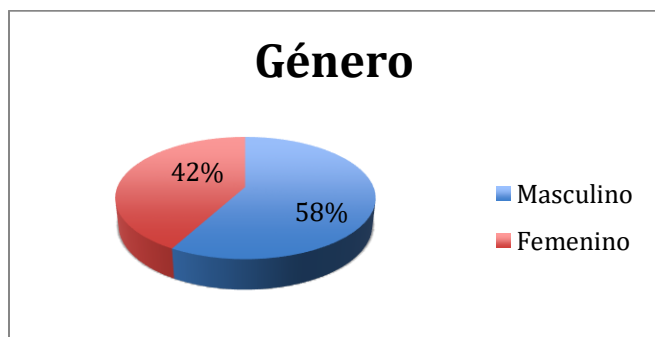


Figura 1: Distribución de género en la población estudiada.

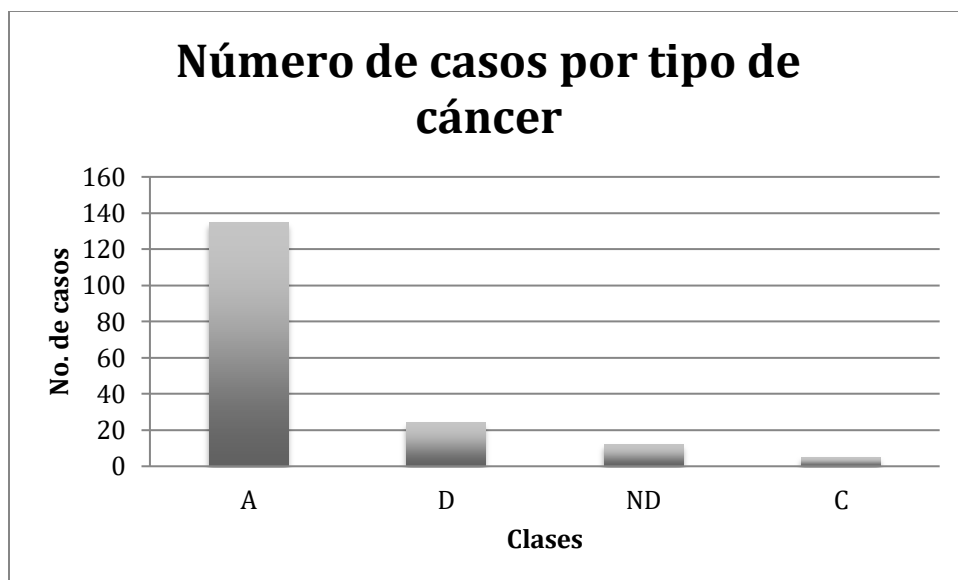


Figura 2: Distribución de la población de acuerdo a tipo de cáncer. A: Mama, D: Cáncer de Pulmón, ND: Linfoma, C: Mieloma Múltiple

12. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La insuficiencia cardíaca en el contexto de terapia con antraciclinas tiene una mortalidad a 2 años de hasta 60%, representando un incremento de 3.5 veces el riesgo comparado con pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática.³⁹ Esto aunado al riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca por los demás grupos de medicamentos ya mencionados, hace de vital importancia la detección temprana de daño miocárdico inducido por dichas terapias mediante métodos accesibles y de fácil reproducción. El interés del uso del SLG y otras técnicas para la detección temprana de lesiones subclínicas en este contexto es respaldada por el hecho de que hasta 58% de los pacientes con CIQ nunca recuperan una función sistólica normal.⁴⁰

En nuestro país, son muy pocos los estudios que se encuentran indexados a la biblioteca más grande a nivel mundial de literatura médica (MEDLINE). Como ejemplo

³⁹ Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. N Engl J Med 2000;342: 1077-84.

⁴⁰ Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. J Clin Oncol. 2007;25:3525-33.

se encuentran: un reporte de 2 casos de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas con desenlace fatal⁴¹ y un estudio que analizó la FEVI en pacientes tratados con mitoxantrona y 4'-epidoxorrubicina mediante angiografía con radiofármaco⁴² ; lo que llama a la realización de estudios en población de nuestro país para evaluar nuestra posición en el contexto de CIQ. Debemos trabajar para que “el paciente oncológico de hoy no sea el paciente con insuficiencia cardíaca de mañana”.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Hanrahan EO, Gonzalez-Angulo AM, Giordano SH, et al. Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a, bN0M0 breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2007; 25:4952–60.
2. E. Senkus, J. Jassem. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treatment Reviews* 37 (2011) 300–311
3. Causas de mortalidad en México 2008. Estadísticas de Mortalidad, Secretaría de Salud. <http://www.ssa.gob.mx>
4. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodríguez-Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *European Heart Journal* (2016) 37, 2768–2801.
5. Von Hoff DD, Rozenzweig M, Layard M, Slavik M, Muggia FM. Daunomycin induced cardiotoxicity in children and adults: a review of 110 cases. *Am J Med* 1977; 62: 200-8.
6. *Am J Hematol.* 1991 Mar;36(3):217-8.
7. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA* 2003; 290: 2831-7.
8. Groarke JD, Nguyen PL, Nohria A, Ferrari R, Cheng S, Moslehi J. Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: the role for non-invasive imaging for detection of cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2014; 35: 612-23.
9. Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005; 353: 172-87.
10. Moslehi JJ. Cardiovascular Toxic Effects of Targeted Cancer Therapy. *N Engl J Med* 2016;375:1457-67.
11. Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, Kawashima T, Yasui Y, Leisenring W, Stovall M, Chow EJ, Sklar CA, Mulrooney DA, Mertens AC, Border W, Durand JB, Robison LL, Meacham LR. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2013;31: 3673–3680.
12. Tamene AM, Masri C, Konety SH. Cardiovascular MR imaging in cardio-oncology. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2015;23:105–16

⁴¹ Vargas-Neri JL, Castelán-Martínez OD, Estrada-Loza MJ, Betanzos-Cabrera Y, Rivas-Ruiz R. [Anthracycline-induced cardiotoxicity: report of fatal cases]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2016 May-Jun;54(3):404-8.

⁴² Avilés A, Díaz-Maqueo JC, Arévila-Ceballos N, et al. Evaluation of ventricular function in patients treated with mitoxantrone and 4'-epidoxorubicin. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1989 Nov-Dec;59(6):615-8.

13. Plana JC, Galderisi M, Barac A, 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.
14. 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.
15. Procter M, Suter TM, de Azambuja E, Dafni U, van Dooren V, Muehlbauer S, et al. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28:3422–8.
16. Siegel D, Martin T, Nooka A, Harvey RD, Vij R, Niesvizky R, et al. Integrated safety profile of single agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica.* 2013;98:1753–61.
17. Tan C, Tasaka H, Yu KP, et al. Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease. Clinical evaluation with special reference to childhood leukemia. *Cancer.* 1967;20:333–53.
18. Negishi T, Negishi K. Echocardiographic evaluation of cardiac function after cancer chemotherapy. *J Echocardiogr* 2018 Mar; 16(1):20-27.
19. 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.
20. de Geus-Oei LF, Mavinkurve-Groothuis AMC, Bellersen L, et al. Scintigraphic techniques for early detection of cancer treatment-induced cardiotoxicity. *Journal of Nuclear Medicine.* 2011;52:560–71.
21. Walker CM, Saldaña DA, Gladish GW, Dicks DL, Kicska G, Mitsumori LM, Reddy GP. Cardiac complications of oncologic therapy. *Radiographics.* 2013;33(6):1801–15.
22. Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, Hartikainen J. Early decline in left ventricular ejection fraction predicts doxorubicin cardiotoxicity in lymphoma patients. *Br J Cancer.* 2002;86:1697–700.
23. Narayan V, Ky B. Common Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Epidemiology, Risk Prediction, and Prevention. *Annu. Rev. Med.* 2018. 69:97–111
24. Thavendiranathan P, Poulin F, LimK, et al. 2014. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 63:2751–68
25. Avelar E, Strickland C, Rosito G. Role of Imaging in Cardio-Oncology. *Curr Treat Options Cardio Med* (2017) 19:46
26. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004;109:2749-54
27. O'Hare M, Murphy K, Mookadam F, et al. Cardio-Oncology part II: the monitoring, prevention, detection and treatment of chemotherapeutic cardiac toxicity. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 13(5), 519–527 (2015)
28. Portugal G, Moura-Branco L, Galrinho A, et al. Global and regional patterns of longitudinal strain in screening for chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Rev Port Cardiol.* 2017;36(1):9-15
29. Negishi K, Negishi T, Hare J, et al. Independent and Incremental Value of Deformation Indices for Prediction of Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:493-8.
30. Armstrong G, Joshi V, Ness K, et al. Comprehensive Echocardiographic Detection of Treatment-Related Cardiac Dysfunction in Adult Survivors of Childhood Cancer. *JACC* vol.65, no.23, 2015: 2511-22

31. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342: 1077-84.
32. Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol.* 2007;25:3525-33.
33. Vargas-Neri JL, Castelán-Martínez OD, Estrada-Loza MJ, Betanzos-Cabrera Y, Rivas-Ruiz R. [Anthracycline-induced cardiotoxicity: report of fatal cases]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2016 May-Jun;54(3):404-8.
34. Avilés A, Díaz-Maqueo JC, Arévila-Ceballos N, et al. Evaluation of ventricular function in patients treated with mitoxantrone and 4'-epidoxorubicin. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1989 Nov-Dec;59(6):615-8.
35. Gulati G, Zhang KW, Scherrer-Crosbie M, Ky B. Cancer and cardiovascular disease: The use of novel Echocardiography Measures to Predict Subsequent Cardiotoxicity in Breast Cancer Treated with Anthracyclines and Trastuzumab. *Curr Heart Fail Rep.* 2014 Dec; 11 (4): 366-73.
36. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355:251–9.
37. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy treated patients. *Am J Cardiol.* 2011;107:1375–80.
38. Stoodley PW, Richards DA, Hui R, et al. Two dimensional myocardial strain imaging detects changes in left ventricular systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:945–52.

14. ANEXOS:

| Quimioterapia Clase | Tipo de Cardiotoxicidad | | | | | | |
|-------------------------|-------------------------|---------------|---------------------------|--------------|-----------------------|-----------------|-----------------|
| | Arritmias* | QT prolongado | Disfunción sistólica/ ICC | Hipertensión | Cardiopatía isquémica | Tromboembolismo | Miopericarditis |
| Antraciclinas | | | | | | | |
| Daunorrubicina | S | S | S | - | - | - | S |
| Doxorrubicina | S | S | S | - | - | S | S |
| Doxorrubicina liposomal | S | S | - | - | S | - | S |
| Epirubicina | - | S | S | - | - | S | S |
| Idarubicina | S | S | S | - | - | S | S |
| Mitoxantrona | S | S | S | S | S | - | S |
| Agentes Alquilantes | | | | | | | |
| Cisplatino | S | S | S | S | S | S | - |
| Ciclofosfamida | - | - | S | - | - | S | S |
| Ifosfamida | S | - | S | - | - | S | - |
| Melfalan | S | - | S | - | - | - | - |
| Antimicrotubulos | | | | | | | |
| Docetaxel | S | S | S | S | S | S | - |
| Paclitaxel | S | S | S | - | S | - | - |
| Antimetabolitos | | | | | | | |
| Capecitabina | S | S | S | - | S | S | - |
| 5-FU | S | S | S | - | S | S | - |
| Citarabina | - | - | S | - | S | - | - |
| Gemcitabina | S | - | S | - | S | - | - |
| Terapia Hormonal | | | | | | | |

| | | | | | | | |
|-------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|
| Abiraterona | S | - | S | S | S | - | - |
| Anastrozol | - | - | - | S | S | S | - |
| Letrozol | - | - | - | S | S | S | - |
| Tamoxifeno | - | S | - | S | S | S | - |
| Anticuerpos monoclonales | | | | | | | |
| Bevacizumab | S | S | S | S | S | S | - |
| Cetuximab | S | - | S | S | S | S | - |
| Panitumumab | S | - | - | S | S | S | - |
| Pertuzumab | - | - | S | - | - | - | - |
| Rituximab | S | - | - | S | S | S | - |
| Trastuzumab | S | - | S | S | - | S | - |
| Inhibidores de Tirosin Cinasa | | | | | | | |
| Dasatinib | S | S | S | S | S | S | - |
| Erlotinib | S | - | - | - | S | S | - |
| Gefitinib | S | S | - | - | S | S | - |
| Imatinib | - | - | S | - | S | S | - |
| Lapatinib | S | S | S | - | - | - | - |
| Sunitinib | S | S | S | S | S | S | - |
| Sorafenib | S | S | S | S | S | S | - |
| Inhibidores de proteasoma | | | | | | | |
| Carfilzomib | S | - | S | - | - | - | - |

| | | | | | | | |
|--------------|---|---|---|---|---|---|---|
| Bortezomib | S | - | S | S | S | S | - |
| Otros | | | | | | | |
| Everolimus | - | - | S | S | - | S | - |
| Lenalidomida | S | S | S | S | S | S | - |

Tabla 1: Principales quimioterapias y sus efectos cardiotóxicos. La incidencia de los efectos adversos puede variar de un agente a otro. Se marcan los que han tenido casos reportados. Se recomienda leer las referencias para conocer la incidencia reportada para cada agente. QT: Intervalo QT, ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva, 5-FU: 5-Fluorouracilo. S= Casos reportados, - = No hay evidencia de que se presente ese efecto adverso. * = Taquiarritmias y/o bradiarritmias.

Fuente: Zamorano JL, Lancellotti P, Rodríguez-Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *European Heart Journal* (2016) 37, 2768–2801. // Avelar E, Strickland C, Rosito G. Role of Imaging in Cardio-Oncology. *Curr Treat Options Cardio Med* (2017) 19:46, // Truong J, Yan AT, Cramarossa G, Chan KKW, Chemotherapy-induced Cardiotoxicity: Detection, Prevention and Management, *Canadian Journal of Cardiology* (2014), doi: 10.1016/j.cjca.2014.04.029. // Schwartz R, Jain D, Storzynsky E. Traditional and novel methods to assess and prevent chemotherapy-related cardiac dysfunction noninvasively. *J Nucl Cardiol* 2013;20:443–64.