



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION



SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MEXICO

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**"INCIDENCIA DE CARDIOTOXICIDAD EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE
LINFOMA NO HODGKIN TRATADOS CON DOXORRUBICINA EN EL PERÍODO:
ENERO 2016 A DICIEMBRE 2018 DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO".**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA
INTERNA**

PRESENTA:

DRA. CLAUDIA GARCIA SALAZAR.

ASESOR

DR. JORGE CRUZ RICO.

CIUDAD DE MEXICO, JULIO DEL 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AUTORIZACION DE TESIS

DR. JAIME MELLADO ABREGO
Profesor Titular de Curso Universitario.
Titular de la Unidad de Enseñanza.
Hospital Juárez de México.

DR. JORGE CRUZ RICO
Asesor de tesis
Jefe del Servicio de Hematología.
Hospital Juárez de México.

DR. OTTO PAVEL GONZALEZ GUZMAN
Co asesor de tesis
Adscrito al Servicio de Urgencias
Hospital Juárez de México.

Número de Registro de Protocolo: HJM 0518/18-R

INDICE

1. INTRODUCCION.....	1
2. MARCO TEORICO.....	2
3. JUSTIFICACION.....	25
4. PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	26
5. OBJETIVOS.....	26
6. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION.....	27
7. ANALISIS Y RESULTADOS.....	32
8. DISCUSIÓN.....	53
9. CONCLUSIONES.....	58
10. REFERENCIAS.....	59
11. ANEXOS.....	62

DEDICATORIA

A ti

Sin conocerte aún; eres la razón de la mayor felicidad que Dios me ha otorgado, el único que conoce como suena mi corazón desde adentro...

A Mandito

El único de este mundo capaz de tolerar mi locura...

A mis padres Sixto y Claudia

Sin ustedes simplemente no estaría aquí ni sería lo que soy...

A Miguel

Por estar en cada momento, socorrerme, levantarme y creer en mí...

A mi maestro, Dr. José Carlos Pagaza Melero

El mejor catedrático en toda mi carrera, mi inspiración a ser como él...

¡A todo el personal del Hospital Juárez de México por permitirme formar parte del equipo de esta grandiosa Institución!

"Toda la felicidad depende del coraje y trabajo. He tenido muchos períodos de miseria, pero con energía e ilusiones los superé a todos..." Honoré de Balzac

INTRODUCCION

La mortalidad por cáncer está disminuyendo debido a diversos factores entre ellos los más importantes la mejora en la detección temprana, la evolución técnica en las pruebas de diagnóstico y al desarrollo de terapias más eficaces. La mejora en la supervivencia del cáncer ha llevado a un mayor reconocimiento de los efectos tardíos de la cardiotoxicidad asociada con las diversas modalidades de tratamiento.¹ En una cohorte de Estados Unidos de 1807 sobrevivientes de cáncer fueron seguidos por más de 7 años, la mortalidad relacionada con el cáncer y cardiotoxicidad fueron del 33% y 51% respectivamente.⁷

La cardiotoxicidad se define como el conjunto de enfermedades cardiovasculares (ECV) derivadas de los tratamientos onco-hematológicos, con criterios diagnósticos similares a los utilizados en la población general.¹

Las complicaciones cardiovasculares de la terapia anti neoplásica son frecuentes, en este grupo se engloban la insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica, tromboembolismo, enfermedad pericárdica y enfermedad cardíaca valvular. Hay una creciente preocupación sobre su participación en el desarrollo de morbilidad prematura y muerte entre los supervivientes de cáncer. Este puede ser el resultado de la compleja interacción entre la cardiotoxicidad producida por el tratamiento y el desarrollo acelerado de enfermedades cardiovasculares que involucran efectos directos del tratamiento del cáncer en la función y estructura del corazón, o puede deberse a un desarrollo acelerado de ECV, especialmente en presencia de riesgo cardiovascular tradicional.⁶ Los pacientes con cáncer que reciben terapia con riesgo cardíaco conocido requieren una estrecha vigilancia durante y después del tratamiento.⁸

MARCO TEORICO.

Antraciclinas

Las antraciclinas (doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina e idarrubicina) son algunos de los agentes anticancerígenos más antiguos actualmente en uso. Descubiertos en la década de 1950, tienen una alta eficacia para el tratamiento de tumores sólidos y neoplasias hematológicas, (mama, linfoma, leucemia, sarcoma) a distintas dosis y número de ciclos determinados (tabla 1). Han contribuido al aumento dramático en las tasas de supervivencia a 5 años para el cáncer infantil, actualmente cercana al 80%. Sin embargo, a medida que su uso se generalizó, se reconoció el desarrollo de cardiotoxicidad dependiente de la dosis. Estas complicaciones se informaron por primera vez unos años después de la introducción de la daunorrubicina. En 1979, se generó una curva de toxicidad de la dosis mediante el trazado de la incidencia de la insuficiencia cardíaca (definida por los signos y síntomas clínicos, como falta de aliento, distensión de las venas del cuello, galope S3, cardiomegalia, hepatomegalia o derrame pericárdico) contra la dosis total de antraciclina utilizada en muchos estudios²¹. Las incidencias de insuficiencia cardíaca fueron del 3%, 7% y 18% en pacientes que recibieron una dosis acumulativa de 400, 550 o 700 mg/m² de doxorubicina, respectivamente. Por lo tanto los oncólogos limitaron la dosis acumulada de antraciclina a ≤ 550 mg/m². La introducción de la tecnología de imágenes cardíacas que permite la detección de insuficiencia cardíaca o incluso una disfunción asintomática del ventrículo izquierdo (LV) llevó a la conclusión de que la incidencia de cardiotoxicidad inducida por antraciclina fue mayor de lo estimado previamente, pudiendo causar daño cardíaco irreversible, afectando el pronóstico general del paciente oncológico. En 2003, se estimaron incidencias de insuficiencia cardíaca en 5%, 16%, 26% y 48% para dosis acumuladas de doxorubicina de 400, 500, 550 y 700 mg/m², respectivamente, (Tabla 2), lo que resultó en una modificación para limitar la dosis acumulada máxima de por vida de antraciclina a 400 a 450 mg / m².²⁰

También la biopsia cardíaca se ha utilizado para evaluar el daño cardíaco en pacientes que recibieron tratamiento con antraciclina, con los cambios morfológicos clasificados por el sistema de Billingham²². Este sistema evalúa la gravedad de la cardiotoxicidad utilizando el grado de pérdida miofibrilar o la vacuolización. Algunos pacientes mostraron cambios morfológicos con una dosis acumulativa de tan solo 200 mg/m². Sin embargo, existe una considerable variabilidad entre los pacientes en su susceptibilidad a las antraciclinas. Si bien muchos toleran las antraciclinas de dosis estándar sin complicaciones a largo plazo,

la cardiotoxicidad relacionada con el tratamiento puede ocurrir tan pronto como después de la primera dosis en otros pacientes. ⁸

Tabla 1. Regímenes de antraciclina en los protocolos más utilizados para 4 tipos de cáncer.

Tipo de cáncer	Régimen	Otras consideraciones
Cáncer de mama	Doxorubicina 50–60 mg / m ² × 4–6 ciclos Epirubicina 75–100 mg / m ² × 4–8 ciclos	Aumento de la cardiotoxicidad con trastuzumab Bolo durante 15 minutos.
Sarcoma	Doxorubicina 75–90 mg / m ² × 6–8 ciclos	Infusión continua durante 48–72 horas o bolo durante 15 minutos.
Linfoma	Doxorubicina 40–50 mg / m ² × 6–8 ciclos	Infusión continua durante 48–72 horas o bolo durante 15 min.
Leucemia pediátrica	Doxorubicina 30 mg / m ² × 10 ciclos	Bolo durante 30 min

Tomado de: Vejpongsa P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. J Am Coll Cardiol 2014; 64:938 – 945

Tabla 2. Incidencia de disfunción ventricular izquierda asociada a antracíclicos y agentes alquilantes

Agentes Quimioterapéuticos	Incidencia (%)
Antracíclicos	
Doxorubicina (Adriamicina)	
400 mg/m ²	3-5
550 mg/m ²	7-26
700 mg/m ²	18-48
Idarrubicina >90 mg/m ²	5-18
Epirubicina >900 mg/m ²	0.9-11.4
Mitoxantone >120 mg/m ²	2.6
Antraciclina liposomales >900 mg/m ²	2
Agentes alquilantes	
Ciclofosfamida 140 mg kg	7-28
Ifosfamida <10 g/m ²	0.5
12.5-16 g/m ²	17

Tomado de: José Luis Zamorano* (Chairperson), 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

Fisiopatología

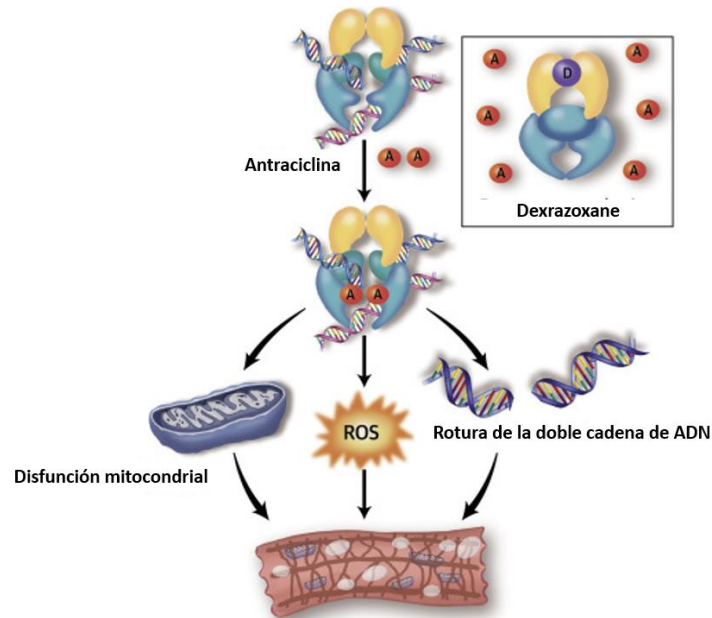
Anteriormente, la hipótesis más aceptada para la cardiomiopatía inducida por antraciclina era la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) en exceso por intercambio de electrones entre el grupo quinona de antraciclina y las moléculas de oxígeno y otros donantes celulares de electrones. Las antraciclina también forman complejos con hierro que se someten a ciclos redox y generan radicales de oxígeno. Aunque los estudios in vivo e in vitro confirmaron un aumento en la producción de ROS en

los cardiomiocitos después de la terapia con antraciclina, ni los antioxidantes ni la quelación del hierro previnieron la cardiomiopatía.

La enzima topoisomerasa (Top) 2 β se reveló recientemente como el mediador clave de la cardiotoxicidad inducida por antraciclina. Top2 desenrolla las cadenas de ácido desoxirribonucleico (ADN) durante la replicación, transcripción o recombinación del ADN. En los seres humanos, hay 2 tipos de enzimas Top2: Top2 α y Top2 β . Top2 α , se encuentra predominantemente en células en proliferación, se requiere para la replicación del ADN y se considera la base molecular de la actividad tumorigénica de la antraciclina. En contraste, Top2 β está presente en todas las células quiescentes, incluidos los cardiomiocitos. La inhibición de Top2 por antraciclina causa roturas de doble cadena en el ADN, lo que puede conducir a la muerte de cardiomiocitos que conduce a la disfunción ventrículo izquierdo y la insuficiencia cardíaca.²⁰

La activación de p53 y la vía apoptótica están implicadas en la cardiotoxicidad inducida por doxorubicina. Top2 β es necesario para la activación de p53 en respuesta al daño en el ADN inducido por antraciclina en cardiomiocitos, mientras que la producción de ROS inducida por antraciclina se debe a una reducción en la transcripción del gen de la enzima antioxidante, que también es dependiente de Top2 β .⁸ La doxorubicina también reduce la expresión de las proteínas de desacoplamiento 2 y 3, que regulan la producción de ROS mitocondrial. Además, Top2 β y la antraciclina reducen profundamente el coactivador del receptor y activado por el proliferador de peroxisomas 1- α y el coactivador del receptor y activado por el proliferador de peroxisoma 1- β , que son críticos para la biogénesis mitocondrial. Estos hallazgos sugieren que Top2 β inicia la cardiotoxicidad inducida por antracíclicos (Imagen 1). Lo más importante es que la eliminación de Top2 β del corazón protege a los ratones de la cardiomiopatía inducida por antraciclina, lo que implica fuertemente a Top2 β como mediador primario de la cardiotoxicidad inducida por antraciclina.²⁰ Otros mecanismos pueden amplificar este efecto, por ejemplo, la hemocromatosis acumula hierro, lo que amplifica la respuesta de ROS durante el tratamiento con antraciclina.⁶

Figura 1. Mecanismo de la cardiotoxicidad inducida por antraciclina.



La doxorubicina interrumpe el ciclo catalítico normal de la topoisomerasa (Top) 2 β , lo que causa rupturas de doble cadena del ácido desoxirribonucleico (ADN). Cambia aún más el transcriptoma, lo que lleva a la disfunción mitocondrial y al aumento de las especies reactivas de oxígeno (ROS). Como resultado, los cardiomiocitos mostraron desarreglo miofibrilar y vacuolización. En el recuadro, se ilustra el mecanismo de acción del dexrazoxano, la unión a la Top2 β para prevenir la unión a la antraciclina.²⁰

Tomado de: Vejpongsa P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. J Am Coll Cardiol 2014; 64:938 – 945

Disfunción cardíaca e insuficiencia cardíaca

Una de las complicaciones más frecuentes, pero que genera más controversia, es la disfunción ventricular izquierda (DVI) secundaria a cardiotoxícos. La disfunción miocárdica y la insuficiencia cardíaca (IC), frecuentemente descritas como cardiotoxicidad, son las complicaciones cardiovasculares más importantes del cáncer. La DVI se caracteriza por una “reducción (1) en la fracción de eyección del VI del corazón (FEVI), (2) síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Sin embargo, el concepto ha cambiado con los años; se han introducido pruebas más especializadas (como ecocardiografía y pruebas de biomarcadores) para proporcionar el marco para una detección más sofisticada y subclínica de toxicidad con nuevos agentes quimioterapéuticos y terapia blanco.²

La cardiotoxicidad se define como una reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mayor al 10% respecto al valor basal con FEVI inferior al límite normal. La

Sociedad Europea de Cardiología identifica el 50% como punto de corte de normalidad, al igual que registros previos. Sin embargo, en pacientes tratados con antraciclinas y trastuzumab, una FEVI en rango bajo-normal (50-55%) aumenta de forma significativa el riesgo de disfunción ventricular secundaria a cardiotoxícos. Por ese motivo, y en concordancia con las recomendaciones de cuantificación de cámaras cardíacas, la Sociedad Americana de Ecocardiografía y la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular utilizan el 53% como límite normal. Por lo tanto una reducción igual o mayor al 10% de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo respecto a su valor basal y por debajo del 53% durante o posterior al tratamiento con antraciclicos, se considera como disfunción ventricular izquierda (cardiotoxicidad).

Tipos de cardiotoxicidad

Se han descrito dos tipos de cardiotoxicidad. El tipo 1 es una toxicidad irreversible, dependiente de la dosis, que resulta de cambios ultra estructurales en el miocardio. Se tipifica por cardiotoxicidad por antraciclinas. La cardiotoxicidad tipo 2 es en gran parte reversible, no dependiente de la dosis, y no causa cambios ultra estructurales en el miocardio. Se caracteriza por la cardiotoxicidad por trastuzumab. Los pacientes que reciben una antraciclina y trastuzumab para el tratamiento del cáncer de mama tienen un mayor riesgo de cardiotoxicidad que aquellos que reciben cualquiera de los dos agentes por sí solo. Otros agentes quimioterapéuticos que se han asociado con un riesgo de cardiotoxicidad tipo II incluyen lapatinib, pertuzumab, imatinib, sorafenib, sunitinib, bevacizumab y bortezomib.⁸

La cardiotoxicidad aguda ocurre en <1% de los pacientes inmediatamente después de la infusión de la primera dosis de la antraciclina y se manifiesta predominantemente como arritmias supraventriculares, disfunción aguda y transitoria del ventrículo izquierdo y cambios electrocardiográficos (ECG), que generalmente son reversibles.⁶ Sin embargo, la disfunción cardíaca aguda también puede reflejar lesión de miocitos que eventualmente puede evolucionar a cardiotoxicidad temprana o tardía. No hay estrategias comprobadas para identificar si la disfunción cardíaca es reversible o progresiva; sin embargo, la elevación de la cardíaca los biomarcadores pueden ser una forma de identificar a los pacientes con riesgo de padecer a largo plazo cardiotoxicidad. La forma progresiva crónica de aparición temprana ocurre en 1.6% -2.1% de los pacientes, durante la terapia o durante el primer año después del tratamiento. La cardiotoxicidad crónica inducida por antraciclina de inicio tardío ocurre después de 1 año de la finalización del tratamiento y puede

presentarse hasta una o dos décadas más tarde en el 1.6% -5% de los pacientes con un promedio de siete años.⁶

La cardiotoxicidad inducida por antraciclina es probablemente un fenómeno caracterizado por una disminución progresiva continua de la FEVI. Muchos de los pacientes afectados pueden inicialmente ser asintomáticos, con manifestaciones clínicas que aparecen años después, a menudo en el contexto de otros factores desencadenantes, lo que puede indicar que las antraciclinas afectan negativamente mecanismos compensatorios. Además, si la disfunción cardíaca asociada a la antraciclina es detectada temprano y tratada los pacientes con frecuencia pueden tener una buena recuperación funcional. Por el contrario, si los pacientes se identifican de manera tardía el manejo de la insuficiencia cardíaca suele ser difícil.

Factores de riesgo de disfunción cardíaca relacionada con la terapéutica del cáncer.

Supervivientes pediátricos de cáncer, tratados con antraciclinas y / o radioterapia mediastínica, tienen un riesgo 15 veces mayor de por vida para la insuficiencia cardíaca en comparación con los no tratados con estas terapéuticas. En pacientes mayores con riesgo cardiovascular preexistente, el riesgo a corto plazo de desarrollar insuficiencia cardíaca también aumenta. Por ejemplo, los sobrevivientes de linfoma no Hodgkin agresivo tienen una incidencia del 17% de IC clínica a los 5 años. Usando métodos ecocardiográficos capaces de detectar cambios sutiles en la contractilidad cardíaca, demostraron que la incidencia de cardiotoxicidad subclínica de doxorubicina es considerablemente más alta de lo que se sospechaba previamente.

En realidad, la incidencia y el momento de ocurrencia de la cardiotoxicidad inducida por antraciclina aún no están bien definidos. Los factores de riesgo para la toxicidad de antraciclina incluyen la dosis acumulada, la administración de bolo intravenoso; dosis únicas más altas; historial de irradiación previa; el uso de otros agentes concomitantes que se sabe que tienen cardiotoxicidad incluyendo radioterapia, ciclofosfamida, trastuzumab y paclitaxel; género femenino; enfermedad cardiovascular subyacente; edad mayores a 65 años o menores de 18 años debido al corazón en desarrollo el cual también es particularmente vulnerable, encontrándose los pacientes pediátricos en un nivel extremadamente alto de riesgo de cardiotoxicidad; ⁶ aumento en el tiempo desde la finalización de la quimioterapia; aumento de biomarcadores cardíacos, como troponinas y péptidos natriuréticos, durante y después de la administración, insuficiencia renal y

condiciones que aumentan la concentración de hierro en los tejidos (hemocromatosis).¹ En pacientes con uno o varios factores de riesgo para la cardiotoxicidad por antraciclina, la curva de dosis acumulada frente a la cardiotoxicidad se desplaza hacia la izquierda y estos pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente o deben considerarse quimioterapéuticos alternativos.

La cardiotoxicidad por ciclofosfamida es relativamente rara y se observa principalmente en pacientes que reciben dosis altas (140 mg/kg) antes del trasplante de médula ósea, sin efecto acumulativo como los antracíclicos. La incidencia real de la cardiotoxicidad inducida por radiación es difícil evaluar por varias razones. Estos incluyen el largo retraso entre la exposición y la manifestación clínica de la enfermedad cardíaca, el uso de quimioterapia cardiotoxica concomitante, mejoras continuas en las técnicas de radiación. La fibrosis miocárdica intersticial es común como dato de cardiotoxicidad. La disfunción sistólica se observa generalmente cuando la radioterapia se combina con antraciclina. La IC también puede agravarse por la inducción concomitante de radiación y enfermedad cardíaca valvular.

Otras alteraciones cardiovasculares asociadas al tratamiento de quimioterapia

Hipertensión arterial sistémica

La Hipertensión arterial sistémica (HAS) es la comorbilidad más frecuente en pacientes con cáncer. Sin embargo, también puede ser secundaria al tratamiento oncológico. Las terapias onco-hematológicas causan HAS por diferentes mecanismos, aunque los más frecuentes son los fármacos que inhiben la angiogénesis, interactúan con los factores de crecimiento del endotelio vascular (anti-VEGF) y disminuyen la producción de óxido nítrico. Su incidencia y la gravedad dependen del tumor, el fármaco y la coexistencia de otros factores de riesgo cardiovascular.

Enfermedad arterial coronaria

La isquemia miocárdica y, en menor grado, infarto y las arritmias inducidas por isquemia son efectos secundarios de varias terapias anti tumorales, principalmente fluoropirimidinas, cisplatino, terapias anti factor de crecimiento endotelial, radioterapia. Los mecanismos involucrados van desde un efecto vasoespástico directo hasta lesiones endoteliales y trombosis arterial aguda, a largo plazo cambios en el metabolismo lipídico y consecuente arteriosclerosis prematura así mismo la radioterapia mediastínica previa puede acelerar el daño coronario relacionado con el fármaco.

Enfermedad valvular

Los agentes quimioterapéuticos no afectan directamente las válvulas cardíacas, pero la enfermedad valvular puede observarse en pacientes con cáncer por varias razones, incluyendo lesiones valvulares preexistentes, radioterapia, endocarditis infecciosa y disfunción ventricular izquierda inducida por radiación. La enfermedad valvular se ha descrito como común, afectando al 10% de los pacientes tratados, e incluye fibrosis y calcificación de la raíz aórtica, anillo de la válvula mitral y las porciones de base y porción media de las valvas de la válvula mitral, evitando las puntas de la válvula mitral y comisuras permitiendo diferenciar de enfermedad reumática.⁶

Pacientes con linfoma de Hodgkin, dosis de radiación a las válvulas cardíacas pueden aumentar el riesgo de enfermedad valvular clínicamente significativo como el primer evento cardiovascular después del tratamiento, especialmente a dosis de 30 Gy. Sin embargo, para pacientes con afectación mediastínica tratados hoy con 20 o 30 Gy, el riesgo a 30 años se incrementaría solo en un 1.4%. La ecocardiografía es el método de evaluación de elección.

Arritmias.

Los pacientes con cáncer pueden experimentar un amplio espectro de arritmias cardíacas, que incluyen taquicardia sinusal, bradiarritmias o taquiarritmias y defectos de conducción. La prolongación del intervalo QT puede ser causada por terapias contra el cáncer (Tabla 9), trastornos electrolíticos, factores predisponentes y medicamentos concomitantes. La prolongación del intervalo QT puede llevar a arritmias que amenazan la vida, como la torsade de pointes. La duración del intervalo QT y los factores de riesgo para la prolongación QT deben controlarse antes, durante y después del tratamiento del cáncer. El riesgo de prolongación del intervalo QT varía con los diferentes fármacos, siendo el trióxido de arsénico el más pertinente. Los antraciclicos han sido asociados con la presencia de taquicardia sinusal, bloqueo auroventricular, fibrilación auricular, muerte súbita cardíaca.

Enfermedad trombotica

Las células tumorales pueden desencadenar la coagulación a través de diferentes vías, incluidas las actividades procoagulantes, antifibrinolíticas y proagregación; liberación de citoquinas proinflamatorias y angiogénicas e interacción con células vasculares y sanguíneas a través de moléculas de adhesión. Los eventos trombóticos intraarteriales son raros en pacientes con cáncer, con una incidencia del 1%. Ocurren principalmente en

cánceres metastásicos de páncreas, mama, colorrectal y pulmón, bajo tratamiento con antraciclinas, taxanos, platino, inhibidores de VEGF.

Evaluación basal del paciente

La evaluación del paciente comienza antes del inicio de la quimioterapia estimando el riesgo de cardiotoxicidad. El primer paso para identificar a los pacientes con mayor riesgo de cardiotoxicidad consiste en una cuidadosa evaluación de los factores de riesgo cardiovascular. La evaluación de riesgos debe incluir la historia clínica, el examen y la medición inicial de la función cardíaca. Biomarcadores cardíacos (péptidos natriuréticos o troponinas) se pueden considerar además, preferiblemente usando los mismos ensayos que se utilizarán durante las mediciones de seguimiento, para aumentar la comparabilidad. El alto riesgo se puede determinar tanto por el número de factores de riesgo y su severidad. Se presenta el modelo sugerido por el departamento de Medicina interna, división de enfermedades cardiovasculares y oncología de la clínica Mayo (Tabla 2).⁹

Estudios de imagen evaluación.

Durante las últimas décadas, la función ventricular izquierda ha sido monitoreada a lo largo de la terapia contra el cáncer mediante ecocardiograma bidimensional en serie (2DE) o ventriculografía con radionúclidos. Actualmente hay otros métodos disponibles para la cuantificación de la función del ventrículo izquierdo, como el ecocardiograma tridimensional (3DE), la resonancia magnética cardiovascular (CRM) y el angiograma con 10 radionúclidos (MUGA). Sin embargo, requieren tecnología sofisticada (no se encuentra disponible en todos los centros) y entrenamiento médico y técnico avanzado en comparación con 2DE.

La gammagrafía (MUGA) ha sido uno de los métodos preferidos para la evaluación en serie de la FEVI durante el tratamiento del cáncer. Fue incluso considerado el estándar de oro en el pasado para algunos grupos debido a su alta reproducibilidad, menor variabilidad inter e intra observador en comparación con 2DE. Es una técnica no invasiva que utiliza eritrocitos marcados con Tc 99, que mide la acumulación de sangre cardíaca a través de una cámara y con adquisición activada por electrocardiograma. Ha sido clase IA en las guías para el monitoreo cardíaco durante y posterior a quimioterapia. Las pautas recomendadas. La mayor limitación de la exploración MUGA ha sido la exposición a la radiación, que se acumulará al realizar las exploraciones seriadas durante el curso de quimioterapia. En adultos, durante cada exploración MUGA, las dosis absorbidas a los órganos críticos (suprarrenales, corazón, riñones, hígado y bazo) por radiación son 8, 18,

14, 10 y 11 mGy. Además, el embarazo es una contraindicación relativa para someterse a esta prueba. Otra limitación es la evaluación precisa de la función del ventrículo derecho (VD) debido a la superposición entre el ventrículo y aurícula derecha.

La ecocardiografía se utiliza con frecuencia en la evaluación seriada de Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) en pacientes sometidos a quimioterapia debido a su amplia disponibilidad, bajo costo, un gran perfil de seguridad y la ausencia de exposición a la radiación.

La ecocardiografía es el método de elección para la detección de disfunción miocárdica antes, durante y después de la terapia contra el cáncer. A menos que sea tridimensional se utiliza la ecocardiografía (3D), que es el mejor método ecocardiográfico para medir la FEVI cuando la definición endocárdica es clara. Se recomienda el método Simpson biplano bidimensional (2D) para la estimación de volúmenes del ventrículo izquierdo y fracción de eyección en estos pacientes. Se define la disfunción cardíaca relacionada con la terapia del cáncer (DCRTC) como una disminución en la FEVI de 10 puntos porcentuales, a un valor por debajo del límite inferior de lo normal (53%). Esta disminución debe ser confirmada por repetidas imágenes cardíacas 2 a 3 semanas después del estudio diagnóstico de referencia que muestra la disminución inicial de la FEVI. La disminución de la FEVI puede ser categorizado como sintomático o asintomático. Aunque no se establece el intervalo exacto, el examen ecocardiográfico se debe repetir durante el seguimiento para confirmar la recuperación o para detectar disfunción irreversible del ventrículo izquierdo. La ecocardiografía también puede detectar otras complicaciones incluidas las enfermedades valvulares y pericárdicas y hallazgos sugestivos de hipertensión pulmonar.

La principal limitación de la ecocardiografía 2D es su relativa reproducibilidad moderada, que puede mejorarse mediante el uso de 3D, pero sigue dependiendo de la calidad de la imagen, la disponibilidad y la experiencia del operador. Además en un reciente estudio de adultos sobrevivientes de cáncer infantil con antecedentes de exposición a la terapia cardiotoxica fueron examinados para miocardiopatía subclínica, los investigadores reportaron una baja sensibilidad y alta tasa de falsos negativos en 2DE, 25% y 75% respectivamente, para la detección de FEVI inferior al 50% en comparación con otras modalidades de imagen (3DE y CRM).²³ Por estas razones, la FEVI se considera una herramienta insensible para detectar la cardiotoxicidad en su etapa temprana.

3DE demuestra una precisión superior para la medición volumétrica y precisión para la estimación de la FEVI, con mayor sensibilidad y menores falsos negativos así como una menor variabilidad intraobservador e interobservador que 2DE. Por lo tanto 3DE ha sido recomendado como el método preferido para el monitoreo en serie de la toxicidad cardíaca, si está disponible en la práctica clínica.²⁵

Resonancia magnética cardíaca (CRM) Debido a su evaluación 3D de las estructuras cardíacas y su estimación volumétrica precisa, la imagen CMR se ha convertido en el estándar de referencia para evaluar la función sistólica y los volúmenes del VI. En pacientes con insuficiencia cardíaca, hipertrofia del VI, fibrosis e inflamación. La CRM ha sido validada para ser más preciso y reproducible. Se debe considerar la CRM si la evaluación por ecocardiografía es inadecuada. Su alto costo, mayor tiempo de adquisición de imágenes y baja disponibilidad han dificultado la generalización.²⁵

Para la evaluación en serie de pacientes con cáncer, las mediciones de la FEVI deberían realizarse idealmente por el mismo observador con el mismo equipo para reducir la variabilidad (Tabla 3).

Tabla 3. Herramientas de diagnóstico propuestas para la detección de cardiotoxicidad

Técnica	Criterio de diagnóstico actualmente disponible	Ventajas	Limitantes mayores
Ecocardiografía: FEVI basada en 3D FEVI Simpson 2D SGL	<ul style="list-style-type: none"> • FEVI: Disminución >10 puntos porcentuales por debajo del LIN sugiere cardiotoxicidad •GLS: Reducción >15% relativo de base puede sugerir cardiotoxicidad. 	<ul style="list-style-type: none"> • Amplia disponibilidad • Sin radiación • Evaluación de hemodinámica y otras estructuras cardíacas 	<ul style="list-style-type: none"> • Variabilidad inter-observador • Calidad de imagen • GLS: Variabilidad requerimientos técnicos.
Imagenología Cardíaca Nuclear (MUGA)	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción >10 puntos porcentuales por debajo del LIN sugiere cardiotoxicidad 	<ul style="list-style-type: none"> • Reproducible 	<ul style="list-style-type: none"> • Exposición acumulativa a la radiación • Información estructural y funcional limitada en otras estructuras cardíacas.
Resonancia Magnética Cardíaca	<ul style="list-style-type: none"> • Usado típicamente si otras técnicas son inconclusas o para confirmar la presencia de disfunción VI si la FEVI está al límite. 	<ul style="list-style-type: none"> • Precisión, Reproducible • Detección de fibrosis miocárdica difusa usando mapeo T1/T2. 	<ul style="list-style-type: none"> • Disponibilidad limitada • Adaptación del paciente (Claustrofobia, retener respiración, tiempos largos de adquisición)
Biomarcadores -Troponina I -BNP -NT-proBNP	<ul style="list-style-type: none"> • Un incremento identifica a los que pueden beneficiarse de IECAS. • El Papel típico del BNP y NT-proB en la vigilancia de pacientes alto riesgo requiere mayor investigación. 	<ul style="list-style-type: none"> • Precisión, Reproducible • Amplia disponibilidad • Amplia sensibilidad 	<ul style="list-style-type: none"> • Evidencia insuficiente para establecer el significado de aumentos sutiles. • Variaciones con ensayos diferentes • No está claramente establecido el papel de la vigilancia rutinaria.
IECAS = Inhibidores enzimáticos convertidores de angiotensina; BNP = Péptido Natriurético auricular tipo B; GLS = Tensión global longitudinal; VI = Ventricular Izquierdo.			

Tomado de: José Luis Zamorano* (Chairperson), 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

Cualquiera que sea la técnica que se elija para la monitorización de la FEVI en un paciente dado, es importante que se utilice la misma técnica para la obtención de imágenes de seguimiento de ese paciente. El momento y la frecuencia exactos de las imágenes y / o el muestreo de biomarcadores dependerán del tratamiento específico del cáncer, la dosis acumulativa total de quimioterapia cardiotoxica, el protocolo de administración y la duración y el riesgo cardiovascular basal del paciente.⁸ (Tabla 4 y 5).

Detección precoz de la cardiotoxicidad subclínica

A pesar de las diferencias entre las técnicas, la FEVI ha sido una piedra angular de decisiones terapéuticas relacionadas con el miocardio. Varios umbrales de FEVI son pertinentes para el inicio de las farmacoterapias cardioprotectoras.

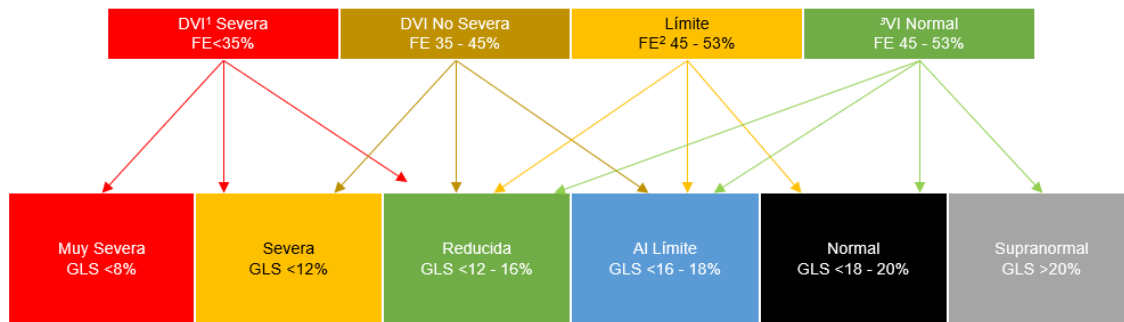
Una limitación importante del uso de la fracción del ventrículo izquierdo para monitorizar la disfunción cardíaca es que los cambios en la FEVI generalmente ocurren en una etapa posterior cuando ya se ha producido una toxicidad significativa. Para minimizar el riesgo de miocardiopatía irreversible, el objetivo es identificar los signos de toxicidad tan pronto como sea posible para iniciar el tratamiento médico.⁸ La definición de métodos para detectar cardiotoxicidad antes de que se manifieste como una disminución en la FEVI o la insuficiencia cardíaca sintomática es un área de investigación activa.

Nuevos estudios eco cardiográficos métodos tales como imágenes de Doppler tisular y bidimensional (2D), velocidad de tensión longitudinal de la fibra miocárdica (GLS) péptido natriurético de tipo B pro-B (NT-proBNP), y troponina I, se sugieren para la detección temprana de la disfunción cardíaca.¹

Algunas de las técnicas más prometedoras hasta la fecha han sido diversos parámetros de la tensión del ventrículo izquierdo y la velocidad de la tensión longitudinal de la fibra miocárdica (GLS) durante el ciclo cardíaco. Durante la sístole se somete el ventrículo izquierdo a un acortamiento longitudinal y circunferencial (denotado por un valor negativo) y a un engrosamiento radial (denotado por un valor positivo), el promedio de estas mediciones proporcionó un marcador de función sistólica.). Los rangos de referencia normales para GLS han sido determinados por un meta-análisis de 24 estudios involucrando 2597 voluntarios sanos²⁶, los valores normales oscilaron entre 15,9% y 22,1% (media 19,7%; IC del 95%: 20,4 a 18,9%). La tensión disminuye con la edad (sin una caída

significativa en la FEVI), pero el sexo tiene un impacto más significativo en los valores de deformación normales. En la población general (sin enfermedad cardiovascular o factores de riesgo tradicionales), la diferencia del GLS absoluto entre hombres y mujeres es > 1%. Reducción de la tensión se ha demostrado en varias poblaciones en riesgo de insuficiencia cardíaca y puede ser la única señal de disfunción ventricular izquierda.²⁷

Tabla 4. Valores normales de SGL la cual puede reclasificar la función de la línea de base en cada nivel de fracción de eyección alterada, especialmente en el ventrículo izquierdo normal.



¹ DVI = Disfunción del Ventrículo Izquierdo; ²FE= Fracción de Eyección, ³VI= Ventrículo Izquierdo GLS = Strain global longitudinal

Tomado de Elizabeth Potter. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography. by the American College of Cardiology Foundation published by Elsevier. 2018

Una revisión sistemática reciente identificó 6 estudios que examinaron el valor pronóstico de los cambios en GLS para predecir caídas posteriores en la FEVI y / o la insuficiencia cardíaca clínica, mostró una sensibilidad que oscila entre el 65% y el 86% y una especificidad que oscila entre el 73% y el 95% para predecir disminuciones posteriores en la FEVI o la insuficiencia cardíaca.⁵ En un metanálisis de 16 artículos con 5721 pacientes con diversas causas de disfunciones cardíacas subyacentes, como insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio y valvulopatía, GLS demostró que es superior en comparación con la FEVI para predecir mortalidad global y eventos cardíacos mayores²⁴

En una gran cohorte de sobrevivientes de cáncer, casi un tercio de los pacientes con una FEVI 3D normal tienen anomalías GLS. Además, los cambios tempranos en GLS predijeron la reducción en la FEVI y posterior insuficiencia cardíaca clínica a los 15 meses de seguimiento.²⁵

La Asociación Europea de Imágenes Cardiovasculares (EACVI) y la Sociedad Americana de Ecocardiografía (ASE) recomiendan evaluar la velocidad de tensión de la fibra muscular como un componente de rutina de los ecocardiogramas clínicos en pacientes con riesgo de cardiotoxicidad tipo 1 o tipo 2. Una disminución del porcentaje relativo en GLS mayor o igual a 15% es indicativa de disfunción del VI subclínica y puede ser la única señal de DVI. Una disminución relativa menor 8% es consistente con ninguna evidencia de disfunción subclínica del VI. Una disminución relativa en GLS entre 8% y 15% es una zona gris y se debe considerar un seguimiento más cercano para ver si hay una tendencia hacia una mayor disminución en GLS en la próxima evaluación. ²

La detección temprana del daño cardíaco en una etapa aún reversible es fundamental porque la cardiotoxicidad por antraciclicos, eventualmente progresará a una fase irreversible, y la detección del deterioro subclínico de la contractilidad miocárdica en una etapa latente permitirá el tratamiento temprano y la recuperación completa.

Los biomarcadores cardíacos pueden desempeñar un papel complementario a las imágenes cardíacas en el monitoreo de pacientes por cardiotoxicidad. Se ha demostrado que las elevaciones en la troponina I (TnI) cardíaca, ya sea temprano (verificada con cada ciclo de quimioterapia) o tardía (un mes después de la finalización del último ciclo de quimioterapia) son predictivas de la reducción de la FEVI y eventos cardíacos ¹². El mayor valor de la TnI puede ser el alto valor predictivo negativo, de modo que los pacientes que no tienen una elevación en la TnI tienen una tasa de eventos cardíacos muy baja y quizás necesiten una imagenología de vigilancia menos frecuente. La ESMO describe dos vías para el monitoreo cardíaco durante la terapia con una antraciclina (figura 1). Una vía involucra solo imágenes cardíacas. La segunda vía utiliza TnI e imágenes cardíacas. Se necesitan estudios adicionales para determinar el momento óptimo para evaluar la troponina cardíaca después de la quimioterapia y para determinar el nivel de troponina cardíaca que se utilizará como umbral para predecir el aumento del riesgo cardíaco. Este proceso se complica por la variabilidad en los valores normales de troponina en los laboratorios y ensayos. Los péptidos natriuréticos también se han estudiado como biomarcadores potenciales para la detección temprana de la cardiotoxicidad. Sin embargo, los resultados se han mezclado en cuanto a si la elevación en los péptidos natriuréticos predice la disfunción cardíaca posterior.

Se recomienda el electrocardiograma (ECG) en todos los pacientes antes y durante el tratamiento. Es útil para detectar cualquier signo de toxicidad cardíaca, incluyendo

taquicardia en reposo, cambios en la onda ST-T, alteraciones de la conducción, prolongación del intervalo QT o arritmias. Sin embargo, estas anomalías en el ECG no son específicas y pueden estar relacionadas a otros factores, además de que estos cambios de ECG pueden ser transitorios.

Después del tratamiento con antraciclinas, es importante volver a evaluar la función cardíaca de todos los pacientes para identificar a los pacientes asintomáticos que están experimentando un aumento del daño cardíaco; si la FEVI ha disminuido en 10 puntos porcentuales a un valor inferior a 53%, y una evaluación repetida después de 3 semanas confirma el hallazgo; o si la troponina o el BNP son elevados, se deben analizar opciones de quimioterapia alternativas, ya que el tratamiento continuo con una antraciclina conlleva un mayor riesgo de cardiotoxicidad.¹ El tratamiento de la disfunción cardíaca inducida por antraciclina justifica una intervención agresiva con modalidades estándar consistentes con tratamientos para otras formas de insuficiencia cardíaca.⁷

No existe un consenso claro con respecto a la duración del seguimiento para pacientes asintomáticos y con frecuencia se basan en el consenso de expertos en lugar de los datos de los ensayos, basado en estas observaciones, parece apropiado llevar a cabo vigilancia a largo plazo en pacientes ancianos y en pacientes con factores de riesgo de cardiotoxicidad que han sido tratados con antraciclinas.

Un cronograma razonable podría incluir una medición de la función sistólica a los 6 meses después de la conclusión del tratamiento, anualmente durante 2 o 3 años a partir de entonces, y luego a intervalos de 3 a 5 años de por vida. Cualquier ocurrencia de ECV durante el seguimiento garantiza una vigilancia más estricta. Pacientes de alto riesgo, aquellos con enfermedad CV subyacente o aquellos que recibieron > 300 mg / m² de doxorubicina o equivalente, pueden ser monitoreados con mayor frecuencia, aunque no se informaron los datos para respaldar una ventaja de resultado resultante de tal monitoreo.¹

Algoritmos de evaluación.

La Sociedad Europea de Cardiología y Oncología Médica publicaron algoritmos para el monitoreo cardíaco en serie de pacientes con riesgo de cardiotoxicidad de tipo 1 y tipo 2. Además, la Asociación Europea de Imágenes Cardiovasculares (EACVI) y la Sociedad Americana de Ecocardiografía (ASE) publicaron una declaración de consenso en 2014 sobre la evaluación de imagen multimodal de pacientes durante y después del tratamiento del cáncer.¹ Todos estos algoritmos comienzan con una evaluación de referencia de la FEVI.

A la fecha, sin embargo, no hay directrices basadas en la evidencia que indiquen la periodicidad de la monitorización de la cardiotoxicidad antes, durante y después de las terapias contra el cáncer en adultos. Aunque hay varias pautas disponibles a continuación se muestran las directrices recomendadas por las distintas organizaciones para el monitoreo del paciente oncológico sometido a quimioterapia cardiotoxica.

Tabla 5. Sociedad Europea de Cardiología 2016 (SEC)

Recomendaciones SEC 2016	
-	Si la FEVI basal es anormal, se debe obtener una consulta cardiológica antes de iniciar el tratamiento, si existe disfunción sistólica significativa el paciente debe ser discutido con el equipo de oncología y valorar el uso de quimioterapia que no contiene antraciclina y / o la cardioprotección debe ser considerada debiendo realizar una segunda evaluación de la función cardíaca al final del tratamiento, especialmente cuando el paciente tiene un mayor riesgo de cardiotoxicidad o tratamiento consecutivo con fármacos potencialmente cardiotóxicos.
-	Para pacientes de bajo riesgo (línea de base normal de ecocardiograma, sin factores de riesgo clínico), se debe considerar la vigilancia con ecocardiografía después de 200 mg / m ² de doxorubicina (o equivalente) para tratamiento con antraciclinas.
-	Si se detecta evidencia de cardiotoxicidad en cualquier etapa, se debe obtener una consulta cardiológica y se debe iniciar el tratamiento para la disfunción del ventrículo izquierdo (ACE o ARA II y betabloqueante) si no se inició previamente.
-	La vigilancia más frecuente puede ser considerada para pacientes con ecocardiografía basal anormal. (por ejemplo, FEVI reducida o baja normal, enfermedad cardíaca estructural) y para aquellos con mayor riesgo clínico basal (por ejemplo, antraciclinas anteriores, IM previo, IC tratada).
-	Sobrevivientes que han completado dosis más altas de doxorubicina (≥300 mg / m ²) o quien desarrolló cardiotoxicidad (por ejemplo, IC) requiere ecocardiografía de seguimiento de a 1 y 5 años después de finalización del tratamiento oncológico.
-	La medición de al menos un biomarcador cardíaco: la troponina I (TI) tiene alta sensibilidad o un péptido natriurético pueden ser considerados al inicio del estudio se han sugerido con cada ciclo de antraciclina que contiene antraciclicos. La elevación de los biomarcadores cardíacos identifica a los pacientes con mayor riesgo de cardiotoxicidad que pueden beneficiarse de las medidas para prevenir la cardiotoxicidad.

Tomado de José Luis Zamorano* 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

Tabla 6. Sociedad Europea de Oncología Médica 2012 (ESMO)

Monitoreo cardiaco	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
	Pacientes que reciben antraciclina medir FEVI basal y cada 3,6, y 9 meses durante el tratamiento y después a los 12 y 18 meses después de iniciado el tratamiento.	I
Troponina I o concentraciones de BNP parecen identificar a los pacientes con riesgo de cardiotoxicidad. Realizando evaluaciones cada 3,6 y 9 meses y después a los 12 y 18 meses). Esto puede identificar a pacientes que necesiten evaluación cardiaca más adelante.	III	B
La evaluación de la FEVI está recomendada 4 y 10 años después de la terapia con antraciclina en pacientes que fueron tratados con antracíclicos teniendo <15 años de edad, o incluso a edad >15 años pero con dosis acumulada de doxorubicina de >240 mg/m2.	II	B
La reducción de la FEVI $\geq 15\%$ de la línea base con función normal (FEVI $\geq 50\%$) es una indicación de continuar antraciclina y/o trastuzumab. La caída de la FEVI $< 50\%$ durante el tratamiento con antraciclina necesitan reevaluación después de 3 semanas. Si se confirma, detener la quimioterapia e iniciar manejo para dicha disfunción cardiaca. En caso de caída de la FEVI a $< 40\%$ detener la quimioterapia, considerar alternativas y trate la disfunción.	II	B
El tratamiento médico agresivo de estos pacientes, incluso asintomáticos, que muestren DVI después de la terapia con antraciclina es obligatorio, especialmente si la neoplasia puede tener supervivencia a largo plazo; consiste en IECAS y bloqueadores B dentro de los dos meses de finalizada la quimioterapia tendrá una mejor respuesta terapéutica.		

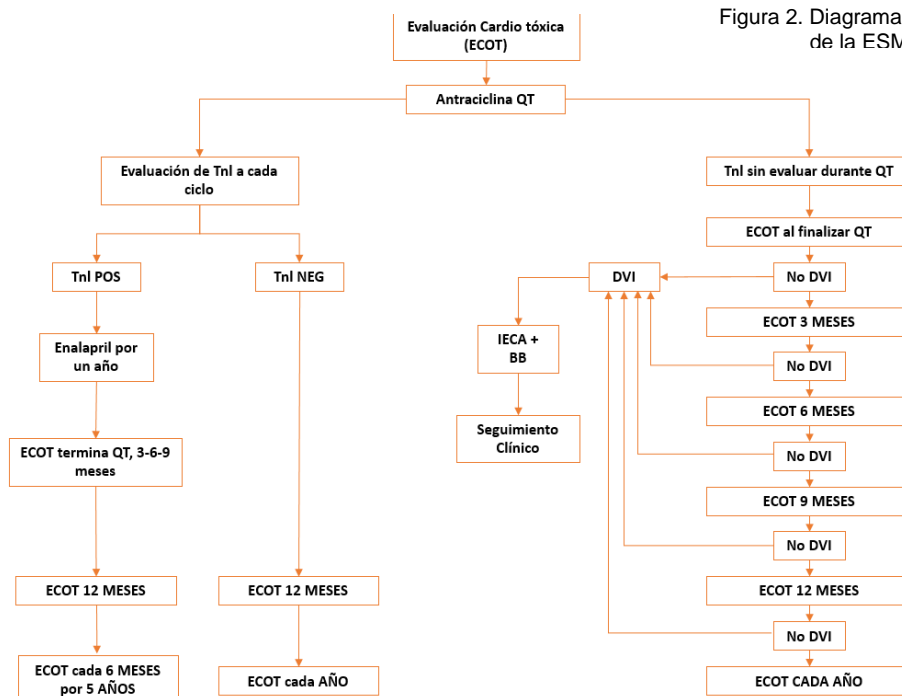
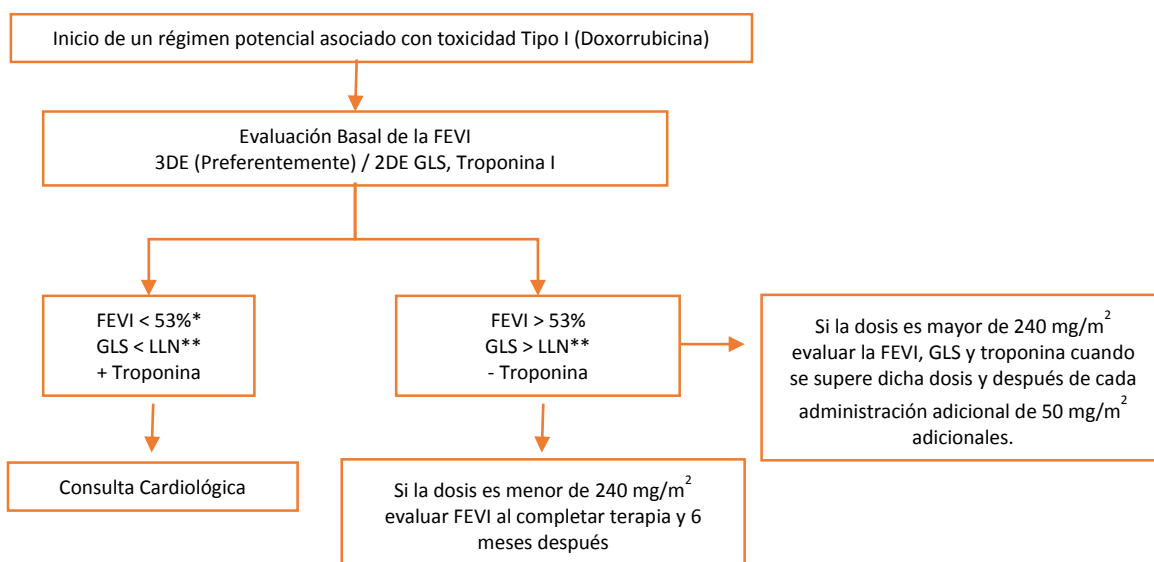


Figura 2. Diagrama de monitorización de la ESMO 2012.

Tnl: Troponina I, Pos: positivo, NEG: negativo, IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, BB: Beta bloqueador, DVI: Disfunción del ventrículo izquierdo, ECOT: ecocardiograma transtorácico, QT: quimioterapia.

Tomados de: G. Curigliano1. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii155–vii166, 2012.

Figura 3. Asociación Europea de Imágenes Cardiovasculares (EACVI) y la Sociedad Americana de Ecocardiografía (ASE) 2014



*Considerar confirmación con Resonancia Magnética cardíaca

**LLN = Debajo del límite de Normal de acuerdo a la tabla 7

Tabla 7. Valor de GLS (strain) por edad y género.

Valor de GLS de acuerdo a edad, género y equipo.							
Vivid 7	Grupos de edad (años)						P
	0-19	20-29	30-39	40-49	50-59	>60	
General	-22.1 +/- 2.4	-2.2 +/- 1.9	-21.1 +/- 2.1	-21.4 +/- 2.0	-21.0 +/- 2.2	-20.3 +/- 1.9	0.02
Hombres	-22.7 +/- 3.1	-20.9 +/- 1.9	-20.6 +/- 1.9	-20.9 +/- 1.8	-21.0 +/- 1.9	-19.7 +/- 1.4	0.19
Mujeres	-22.4 +/- 1.6	-22.3 +/- 1.6	-22.8 +/- 1.8	-22.6 +/- 2.1	-23.3 +/- 1.9	-20.9 +/- 2.1	0.03
P (hombres vs mujeres)	0.42	0.03	<0.001	0.01	0.02	0.13	

Tomado de: Plana JC. MSK 2014 Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. European Heart Journal: Cardiovascular Imaging 151063–1093

En el estudio de Swain et al., el primer paso en eventos cardíacos ocurrió de 250 a 350 mg / m² (9% -18%). Nuevos datos que evalúan a pacientes que han recibido dosis de antraciclinas <375 mg / m², presentan una tasa de disfunción del ventrículo izquierdo subclínica (FEVI <53%) del 26% a 6 meses de seguimiento después de la terapia. Como resultado, este comité recomienda un seguimiento al finalizar la terapia para los regímenes de dosis acumulada <240 mg/m² y una evaluación después de cada ciclo adicional de 50 mg/m² después de superar la dosis de 240 mg/m².¹⁰

Estrategias de prevención y atenuación cardiovascular de las complicaciones de la terapia del cáncer

1.- Antes del tratamiento del cáncer cardiotoxico.

El momento y la selección de la cardioprotección dependen de varias variables clínicas. Si el riesgo inicial de cardiotoxicidad es alto debido a una ECV preexistente, una quimioterapia previa que contenía antraciclina o factores de riesgo cardiovascular mal controlados.

Según el Colegio Americano de Cardiología y pautas de la asociación americana de Cardiología, pacientes que reciben quimioterapia con antraciclicos (especialmente pacientes que recibirán altas dosis acumuladas de Doxorubicina o equivalente (250 –300 mg / m²) pueden considerarse un grupo de IC en estadio A, es decir, aquellos con un mayor riesgo de desarrollar disfunción cardíaca.² Entonces se debe considerar un régimen de medicación profiláctica cardioprotectora.

Las opciones incluyen la selección de una quimioterapia no cardiotoxica alternativa, preparaciones de antraciclina con cardiotoxicidad más baja (por ejemplo, doxorubicina liposomal), programas de dosis reducidas y / o fármacos cardioprotectores adicionales (por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, betabloqueantes, antagonistas de la aldosterona o dexrazoxano).

- Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA): enalapril previene el deterioro de la FEVI en pacientes con elevación de troponinas durante el tratamiento con antraciclinas
- Beta bloqueadores como el carvedilol puede prevenir el daño cardíaco inducido por la doxorubicina debido a su actividad antioxidante. El efecto del carvedilol se confirmó en un estudio aleatorizado en el que su uso profiláctico en una pequeña población de pacientes tratada con antraciclina evitó la DVI y redujo la mortalidad.¹⁷ Nakamae et al. ¹⁸ han demostrado que valsartán, un bloqueador del receptor de angiotensina (ARA), administrado concurrentemente a los regímenes que contienen antraciclina, previene el daño cardiaco.
- Terapias de combinación: el estudio OVERCOME demostró una disminución de la DV y una menor incidencia de muerte o IC en pacientes hematológicos tratados con carvedilol y enalapril frente a placebo.¹⁹
- Dexrazoxano, un agente quelante de hierro intracelular, previene la reducción en la función del VI causada por la doxorubicina. Un metanálisis de Cochrane en

pacientes adultos con cáncer tratados con antraciclinas, el dexrazoxano redujo significativamente el riesgo de insuficiencia cardíaca sin evidencia de una diferencia en la tasa de eficacia, la supervivencia o la aparición de neoplasias malignas secundarias entre dexrazoxano y grupos de control ¹³. Otros metanálisis no mostraron diferencias en tumores malignos secundarios en niños tratados con dexrazoxano. ¹⁴ No se usa de forma rutinaria en la práctica clínica. Actualmente la licencia europea para el uso de dexrazoxano es solo para adultos con cáncer avanzado o cáncer de mama metastásico que han recibido una dosis acumulada de >300 mg / m² de doxorubicina o 540 mg / m² de epirubicina y que podrían beneficiarse de continuar la terapia basada en antraciclina.

- Estatinas: se ha demostrado in vitro y en estudios retrospectivos que las estatinas de alta potencia reducen el daño celular y el riesgo de IC de los pacientes en tratamiento con antraciclinas.

2.- Pacientes con elevación de troponinas

El inicio de la cardioprotección puede considerarse en pacientes con cáncer que tienen un aumento de troponinas durante el tratamiento con regímenes de quimioterapia que contienen antraciclina de dosis alta.

3.- Pacientes con reducción asintomática en la fracción de eyección ventricular izquierda durante o después del tratamiento con Doxorubicina.

La reducción de la FEVI que cumple con la definición de cardiotoxicidad puede considerarse IC en estadio B (es decir, pacientes con cardiopatía estructural pero sin síntomas de insuficiencia cardíaca), especialmente si hay un aumento concomitante del péptido natriurético. Dependiendo de la magnitud de la disminución y el valor de la FEVI, deberían considerarse una o más terapias de IC.

Un estudio observacional evaluó la eficacia de enalapril y carvedilol en pacientes con FEVI ≤45% detectado después de dosis altas de antraciclinas. La recuperación completa de la FEVI ocurrió en el 42% de los pacientes tratados con enalapril y carvedilol. Es importante destacar que el tratamiento específico para la falla cardíaca dentro de los 6 meses posteriores a la finalización de la quimioterapia, aumentó la probabilidad de recuperación de la función del VI. ¹⁵ Las guías ESMO reportan la probabilidad de obtener una

recuperación completa de la FEVI es mayor en los pacientes en los que el tratamiento se inicia dentro de los 2 meses a partir del fin de la quimioterapia.

4.- Pacientes con reducción asintomática en la tensión longitudinal global (GLS) durante la quimioterapia.

Actualmente no hay evidencia para guiar la cardioprotección específica si los primeros signos de disfunción miocárdica subclínica se detectan durante la vigilancia de GLS basada en ecocardiografía.⁶ Sin embargo según la evidencia actualmente disponible, el tratamiento oncológico no debe interrumpirse o reducirse la dosis basándose solo en una reducción de GLS. 16

Se está realizando un estudio clínico (ensayo SUCCORD) que evaluará si una estrategia indirecta prevendría una disfunción cardíaca posterior guiada por la medición de GLS en comparación con el tratamiento guiado por FEVI en pacientes que reciben quimioterapia cardioprotóxica. Este ensayo será el primer estudio controlado aleatorizado de GLS y proporcionará pruebas para informar las directrices sobre GLS para la vigilancia de disfunción cardíaca relacionada a quimioterapia. ¹¹

Aunque se esperan los datos de este ensayo, múltiples directrices recomiendan la terapia de protección cardíaca con un IECA o ARB y / o un bloqueador beta si se desarrolla una disfunción subclínica del Ventrículo izquierdo (VI). La disfunción subclínica del VI también es una indicación para la consulta de cardio-oncología si el paciente no está siendo seguido por cardiología.⁹

5.- Pacientes con insuficiencia cardíaca durante y después tratamiento para el cáncer

Los pacientes con cáncer que presentan HF clínica durante o después del tratamiento para el cáncer deben ser tratados de acuerdo con las directrices de la SEC actuales para IC y la monitorización cardiovascular a largo plazo. Al presentarse durante la quimioterapia la referencia a un servicio de cardio-oncología es preferible, y se requiere una estrecha relación con el equipo de oncología para determinar la necesidad y duración de cualquier interrupción del tratamiento del cáncer. Se recomienda la interrupción del tratamiento oncológico hasta que el paciente se encuentre clínicamente estable. Evaluar riesgo vs. beneficio de tratamiento adicional.

Si se planea un desafío con un fármaco que haya generado una cardiotoxicidad previamente, se continúa con la terapia farmacológica cardioprotectora. Se recomiendan los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores beta. Otras opciones potenciales incluyen la selección de preparaciones con un perfil potencialmente menos cardiotoxico (por ejemplo, doxorubicina liposomal) o dexrazoxano cuando esté indicado.

Intervenciones no farmacológicas con un efecto cardioprotector en pacientes con cáncer.

El comportamiento positivo que promueve la salud, incluidos los factores del estilo de vida (dieta saludable, dejar de fumar, ejercicio regular, control de peso) debe ser fuertemente aconsejado. En particular, el ejercicio aeróbico es considerada una estrategia no farmacológica prometedor para prevenir y / o tratar la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia.

Los programas de supervivencia administrados por Oncología o Hematología ayudan a coordinar el seguimiento a largo plazo de los sobrevivientes de cáncer. Las clínicas de cardio-oncología deben trabajar con dichos programas de supervivencia para asegurar que los pacientes que recibieron terapias potencialmente cardiotoxicas reciban un seguimiento cardíaco óptimo. Desafortunadamente, hay datos limitados disponibles para guiar las recomendaciones de seguimiento cardíaco a largo plazo después de la quimioterapia potencialmente cardiotoxica. Se recomienda un historial y un examen físico anual para evaluar los signos tempranos de enfermedad cardiovascular en un documento reciente de consenso de expertos de la ASE y el ESCVI. Sin embargo, no se recomienda la obtención de imágenes cardíacas de rutina después de completar la quimioterapia si el LV EF y GLS son normales 6 meses después de completar la quimioterapia y no hay factores adicionales que aumenten el riesgo de un individuo (5). Las directrices de la ESMO recomiendan la evaluación de LV EF 12 meses y 18 meses después del inicio de una terapia potencialmente cardiotoxica y una evaluación adicional de LV EF después del tratamiento según esté clínicamente indicado. También recomiendan la evaluación de la función cardíaca 4 años y 10 años después de completar el tratamiento con antraciclina en pacientes que recibieron > 240 mg / m² de doxorubicina o > 360 mg / m² de epirubicina (9). Los pacientes que desarrollan cardiotoxicidad tipo 1 requieren tratamiento a largo plazo de acuerdo con las pautas de manejo de la insuficiencia cardíaca.

Se describe a continuación un modelo de evaluación del riesgo, recomendaciones de monitoreo y tratamiento de pacientes sometidos a quimioterapia cardiotoxica, propuesto por la Clínica Mayo.

Tabla 8. Esquema propuesto por la Clínica Mayo para la evaluación y monitoreo de pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia cardiotoxica.

1. Evaluación del Riesgo	
Riesgo relativo al medicamento	Factores de riesgo del paciente
Alto (Riesgo 4): Antraciclinas, ciclofosfamida, ifosfamida, herceptin	· Cardiomiopatía o insuficiencia cardiaca
Intermedio (Riesgo 2): Docetaxel	· Hipertensión arterial sistémica · Diabetes mellitus
pertuzumab, sunitinib,	· Antraciclina previa
Bajo (Riesgo 1): Bevacizumab, dasatinib, imatinib, lapatinib	· Radiación en tórax previa o concurrente · Edad <15 o > 65 años
Raro (Riesgo 0): Etoposido, rituximab	· Género femenino
thalidomide	
Puntaje de Riesgo General por Cardiotoxicidad (RGC)	
(riesgo relativo al medicamento más el número de factor de riesgo relativo al paciente) RGC > 6 muy alto, 5-6: Alto, 3-4: Intermedio, 1-2: Bajo, 0: Muy bajo	
2. Recomendaciones de monitoreo	
Muy Alto riesgo de Cardiotoxicidad: ECOT con SGL antes de cada ciclo, al finalizar quimioterapia, 3-6 meses, y 1 año posterior al término. Troponina I, EKG opcional.	
Alto Riesgo de Cardiotoxicidad: ECOT con SGL cada 3 ciclos, al finalizar, 3-6 meses y 1 año después de quimioterapia, Troponina I, EKG opcional.	
Riesgo Intermedio de Cardiotoxicidad: ECOT con SGL a la mitad del tratamiento, al finalizar la quimioterapia y 3-6 meses después de quimioterapia, Troponina I. EKG opcional.	
Bajo Riesgo de Cardiotoxicidad: ECOT opcional con SGL y/o ECG, TI al final de la quimioterapia.	
Muy Bajo riesgo de cardiotoxicidad: Nada.	
3. Recomendaciones de manejo	
Muy Alto riesgo de Cardiotoxicidad: Iniciar IECA /ARA, carvedilol y estatinas, comenzando con dosis mínimas e iniciando quimioterapia una semana después de la primera dosis.	
Alto Riesgo de Cardiotoxicidad: Iniciar IECA/ARA, carvedilol y estatinas	
Riesgo Intermedio de Cardiotoxicidad: Evalúe el riesgo y beneficio de la medicación	
Bajo Riesgo de Cardiotoxicidad: Nada.	
Muy Bajo riesgo de cardiotoxicidad: Nada.	

Esquema de un modelo de evaluación, monitoreo y manejo de riesgo putativo para pacientes sometidos a quimioterapia. El concepto central es que los factores de riesgo relacionados con el paciente y la medicación pueden usarse para generar una puntuación de riesgo general que luego se puede utilizar para determinar los intervalos de monitoreo y umbrales para las estrategias preventivas. EAC Enfermedad arterial coronaria. EAP enfermedad arterial periférica, HAS Hipertensión arterial sistémica, ECOT Ecocardiograma transtorácico, SGL Tensión longitudinal global, ECG electrocardiograma, TI Troponina I, IECA enzima inhibidora convertidora de angiotensina, ARA antagonista de los receptores de angiotensina.

Tomado de: Joerg Herrmann, MD, Mayo Clinic Proceedings, Volume 89(9), 2014, pages 1287–1306.

JUSTIFICACION

La evaluación de la prevalencia, el tipo y la gravedad de la toxicidad cardíaca causada por diversos tratamientos contra el cáncer es un tema de gran avance dentro del manejo del paciente. Las pautas para prevenir, controlar y tratar los efectos secundarios cardíacos son una necesidad médica importante. Se necesitan esfuerzos para promover estrategias para la prevención, detección y manejo del riesgo cardiaco, evitando que el deterioro en la función cardiaca impida el acceso a las terapias anti neoplásicas.

En el servicio de Hematología y Oncología del Hospital Juárez de México, existe una gran cantidad de pacientes en seguimiento con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin a los cuales se les inicia tratamiento con esquemas de quimioterapia que incluyen antraciclicos a dosis acumuladas elevadas, en la mayoría de ellos con una valoración inicial adecuada de la función cardiaca; sin embargo no hay un seguimiento posterior al término del tratamiento y por lo tanto se desconoce la incidencia de cardiotoxicidad secundaria a este tipo de quimioterapia. Con este trabajo se pretende conocer la incidencia de afección cardiaca por antraciclicos en el grupo de pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin. La descripción de la incidencia de cardiotoxicidad asociada a las antraciclinas puede impactar en el tratamiento integral del cáncer, al proporcionar datos que optimicen su reconocimiento temprano y que apoyen el inicio de terapias cardioprotectoras de manera oportuna.

Este enfoque aporta información que puede mejorar el estándar universal de atención para todos los pacientes sometidos a quimioterapia, facilita la comunicación a través de disciplinas, y ayuda en las decisiones de tratamiento y planificación de seguimiento.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la incidencia de cardiotoxicidad en pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin tratados con doxorubicina en pacientes del hospital Juárez de México en el periodo enero 2016 a diciembre 2018?

OBJETIVOS

- Objetivo primario.

1.- Conocer la incidencia de cardiotoxicidad en pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin tratados con Doxorubicina del Hospital Juárez de México en el periodo enero 2016 a diciembre 2018.

- Objetivos secundarios.

- 1) Definir el perfil epidemiológico de los pacientes que presentan cardiotoxicidad relacionada al uso de Doxorubicina.
- 2) Determinar mediante la ecocardiografía el tipo de cardiotoxicidad estructural predominante.
- 3) Determinar la dosis acumulada de Doxorubicina más frecuentemente asociada a cardiotoxicidad.
- 4) Definir el tiempo de presentación promedio de cardiotoxicidad respecto a la última exposición del antracíclico.
- 5) Delinear el enfoque de la evaluación clínica de los pacientes con riesgo de cardiotoxicidad por estos agentes.

METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

- **Diseño de la investigación.**

Se trata de un estudio ambispectivo, longitudinal descriptivo y analítico que tomará como base a los pacientes con diagnóstico de primera vez de Linfoma No Hodgkin que hayan concluido al menos un esquema de quimioterapia con doxorubicina, del servicio del Hospital Juárez de México del periodo enero del 2016 a diciembre del 2018 en quienes se les realizará estudio de ecocardiograma transtorácico control y electrocardiograma.

- **Definición de la población.**

Pacientes del servicio del Hospital Juárez de México con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin que hayan concluido al menos un esquema de quimioterapia que incluya Doxorubicina; del periodo enero del 2016 a diciembre del 2018.

- **Cálculo de muestra.**

No se requiere cálculo de muestra al ser un estudio acumulativo en un periodo de tiempo estimado.

- **Definición de variables** (Tabla 9 y 10)

Tabla 9. VARIABLES DEPENDIENTES			
Variable	Definición	Tipo de variable	Escala de medición
Disfunción de ventrículo izquierdo.	Disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, de al menos 5% a menos del 53% con o sin síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (galope S3, taquicardia o ambos) o una disminución de la fracción de eyección del ventrículo	Nominal	Si / No

	izquierdo, de al menos 10% a menos del 53% sin signos o síntomas acompañantes.		
Tensión longitudinal global (SLG)	Predictor de insuficiencia cardíaca subclínica, una reducción de SLG > 15% respecto al valor basal. Una disminución entre 8% y 15% es una zona gris.	Cuantitativa Continua	Porcentaje

Tabla 10. VARIABLES INDEPENDIENTES

Variable	Definición	Tipo de variable	Escala de medición
Dosis acumulada tóxica de Doxorubicina.	La probabilidad acumulada de insuficiencia cardíaca inducida por doxorubicina encontrada tasas en el rango de 3% -5% con 400 mg / m ² , 7% -26% a 550 mg / m ² y 18% -48% a 700 mg / m ² . La dosis acumulada máxima de por vida recomendada para la doxorubicina es de 400-550 mg / m ² .	Cuantitativa continua	Miligramos por metro cuadrado.
Estadio clínico	Estadio clínico al momento del diagnóstico	Cualitativa	I,II,III, IV, A o B
ECOG	Estado funcional del paciente al inicio del esquema de quimioterapia.	Cualitativa	0,1,2,3,4,5
Sexo	Se refiere a género.	Nominal	Femenino Masculino
Edad	Se refiere a edad del inicio del esquema de quimioterapia.	Cuantitativa Continua	Años cumplidos numéricos.

Elaboración propia.

- **Criterios de inclusión**

- 1) Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin que hayan recibido al menos un esquema completo de quimioterapia que incluya Doxorubicina en el servicio de Hematología y Oncología del Hospital Juárez de México en el periodo enero del 2016 a Diciembre del 2018.
- 2) Pacientes que autoricen mediante consentimiento informado realizar el estudio de ecocardiograma transtorácico.

- **Criterios de exclusión**

- 1) Pacientes con patología cardiovascular previa diagnosticada.
- 2) Pacientes que presenten otros factores de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica de larga evolución).
- 3) Pacientes que hayan recibido radioterapia.
- 4) Pacientes quienes hayan recibido otro esquema de tratamiento previo que sea cardiotoxico distinto a Antraciclicos.
- 5) Pacientes quienes hayan recibido cardioprotector durante el esquema de quimioterapia con antraciclico.
- 6) No contar con ecocardiograma basal en expediente o registros del hospital.

- **Criterios de eliminación**

- 1) Pacientes quienes no acepten o no acudan a la realización de ecocardiograma de control.

Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de la información.

- a) Se solicitó a Archivo clínico la revisión de expedientes de los pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin del servicio de Hematología y Oncología del periodo indicado incluyendo archivo muerto.
- b) Se evaluaron las características clínicas y eco cardiográfico basal.
- c) Se realizó monitoreo de la función ventricular mediante la realización de un ecocardiograma transtorácico de seguimiento que incluyó la medición de la tensión longitudinal global (SLG) el cual fue interpretado por un médico especialista en Ecocardiografía, en búsqueda de datos sugestivos de disfunción cardiaca y otras alteraciones estructurales y funcionales.
- d) Se les realizó electrocardiograma de seguimiento, el cual fue interpretado por Médico residente de Medicina Interna avalado por médico Cardiólogo.
- e) Se recabaron los datos obtenidos y se evaluó la asociación de la patología cardiaca con la administración de medicamentos antraciclicos (Doxorrubicina).
- f) Se utilizó para la evaluación, el análisis y la realización de los gráficos el programa SPSS.

Recursos

1) Recursos humanos:

- Responsable: Claudia García Salazar, Médico Residente de 4to año de Medicina Interna del Hospital Juárez de México.
- Asesores de tesis
- Dr. Jorge Cruz Rico, Médico Hematólogo, jefe del servicio de hematología del Hospital Juárez de México.
- Dr. Pavel Otto González Guzmán, Médico Internista adscrito al servicio de Medicina de Urgencias del Hospital Juárez de México.
- Co- Investigador: Dr. Luis López Gómez Médico Cardiólogo-Ecocardiografista, Jefe de Servicio de Ecocardiografía del Hospital Juárez de México.

2) Recursos materiales:

- Expedientes clínicos del servicio de Hematología y Oncología ingresados en el periodo enero del 2016 a diciembre del 2018.
- Equipo de ecocardiografía Vivid 7 dimensión general electric bidimensional y tridimensional con software de speckle tracking (Unidad de ecocardiografía del Hospital Juárez de México)
- Electrocardiógrafo (Unidad de Cardiología del Hospital Juárez de México).
- Hoja de recolección de datos, computadora con paquetería de Office y programa IBM SPSS versión 2018 en español, hojas blancas, plumas, conexión a internet.

3) Recursos financieros:

- Financiado en su totalidad por la responsable de tesis quien se hará cargo de todos los gastos que impliquen el desarrollo del estudio.
- Los estudios de ecocardiograma y electrocardiograma se realizaron de manera gratuita a todos los pacientes.

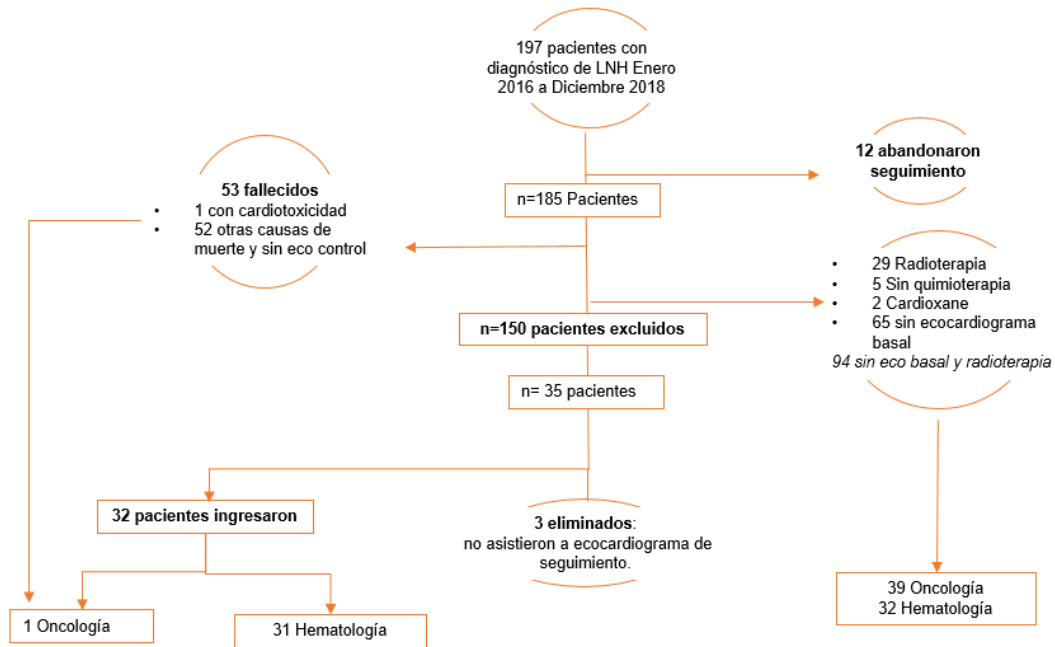
7. ANALISIS E INTERPRETACION DE RESULTADOS.

El análisis se realizó por el programa IBM SPSS Versión 2018 en español; al tratarse de un estudio no paramétrico con grupos con $n < 5$, se realizó el análisis de asociación usando la prueba exacta de Chi cuadrada.

Distribución de pacientes.

Se registraron 197 pacientes adultos con diagnóstico histológico de LNH entre enero de 2016 y diciembre de 2018 atendidos en la consulta externa, quimioterapia ambulatoria y áreas de hospitalización de los servicios de Hematología y Oncología clínica del Hospital Juárez de México. 12 pacientes abandonaron seguimiento antes de terminar el esquema de quimioterapia planteado. Se excluyeron a 150 pacientes, de los cuales 52 fallecieron durante la quimioterapia a causa de otros diagnósticos distintos a cardiotoxicidad y sin estudio eco cardiográfico inicial ni de seguimiento. Uno de ellos falleció por falla cardíaca aguda asociada a antraciclicos con marcadores bioquímicos y estudio eco cardiográfico inicial. De los aún sobrevivientes 105 pacientes no cumplieron con los criterios de inclusión; 94 de éstos no contaban con ecocardiograma basal fundamentado en expediente ni en registros del Hospital. Otras causas de no inclusión fueron radioterapia y uso de cardioxane previo y durante la administración de antraciclicos. 35 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, 3 de ellos se eliminaron por no acudir a cita programada para la realización de ecocardiograma de seguimiento. Teniendo como muestra total de ingreso a 32 pacientes, 31 correspondieron al servicio de Hematología (96.87%) y 1 de Oncología (1.12%), como se muestra en el siguiente diagrama.

Figura 4. Distribución de pacientes.



Elaboración propia archivo H.J.M. 2019.

Todos los pacientes incluidos en el estudio recibieron quimioterapia bajo el esquema R-CHOP* (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina y Prednisona)* por ciclo mensual, en distinto número de ciclos. Dicho esquema consta de los siguientes componentes:

Rituximab 375 mg. /m² por dosis diluido en 250 ml. de solución salina al 0.9% en infusión para 4 horas, vía intravenosa. Una dosis por ciclo.

Ciclofosfamida 750 mg. /m² por dosis diluido en 250 ml. de solución salina al 0.9% en infusión para 1 hora, vía intravenosa. Una dosis por ciclo.

Doxorrubicina 45 mg. /m² por dosis diluido en 100 ml. de solución salina al 0.9% en infusión para 1 horas, vía intravenosa. Una dosis por ciclo.

Vincristina 1.4 mg. /m² en bolo para 10 minutos (máximo 2 mg. por dosis). Una dosis por ciclo.

Prednisona 60mg. /m² vía oral cada 24 horas, por 5 días por ciclo.

7.1- Características de la población

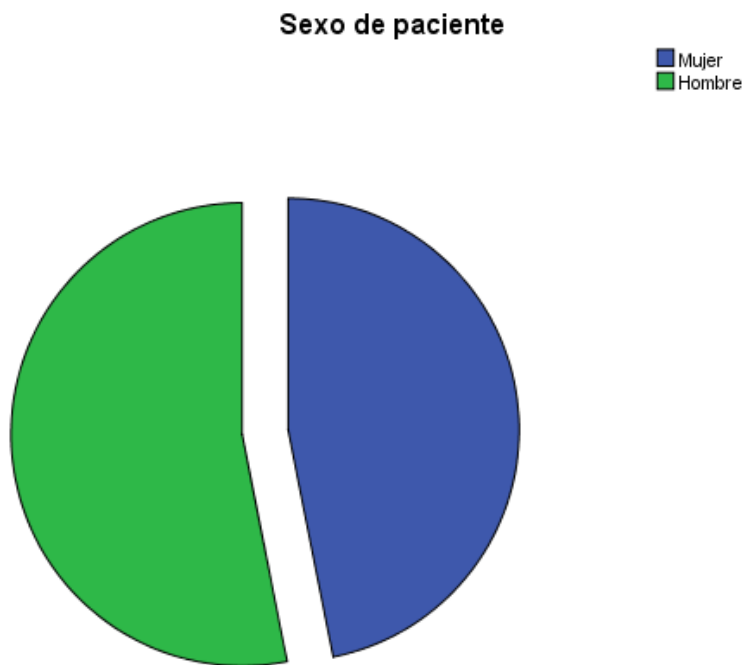
1.1 Género.

El 46.9% de los pacientes estudiados fueron mujeres, el 53.1% correspondió a hombres.

Tabla 11. Frecuencia por género.

Género de paciente					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Mujer	15	46.9	46.9	46.9
	Hombre	17	53.1	53.1	100.0
	Total	32	100.0	100.0	

Gráfica 1. Distribución de pacientes estudiados por género.



Elaboración propia archivo H.J.M. 2019.

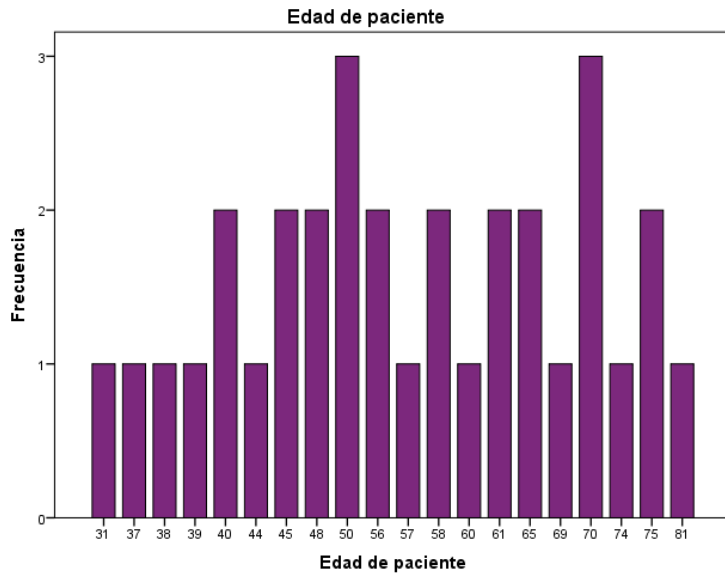
7.1.1 Edad, seguimiento y número de ciclos de quimioterapia.

La edad promedio de los pacientes estudiados fue de 55 años con una máxima de 81 años y una mínima de 31 años.

El tiempo promedio de seguimiento de los pacientes desde el diagnóstico histológico de Linfoma No Hodgkin hasta la fecha actual, que incluye el inicio y termino de quimioterapia fue de 14.7 meses con un seguimiento mínimo de un mes y un máximo de 36 meses. De los cuales todos los pacientes han concluido su tratamiento con esquema CHOP* recibiendo un promedio de 6 ciclos, los cuales están directamente relacionados con la dosis acumulada de doxorubicina que más adelante se comentará. Tres pacientes se encuentran en recaída con administración de un esquema distinto al inicial y que no contiene Doxorubicina ni ciclofosfamida, el resto se mantiene en vigilancia.

Tabla 12. Frecuencias de seguimiento, numero de ciclos promedio.

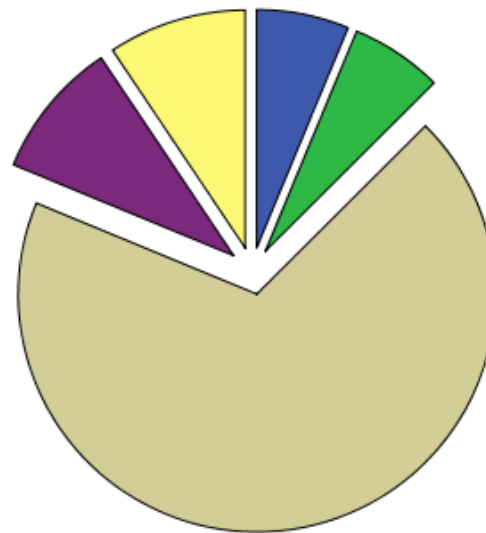
Estadísticos		Tiempo de seguimiento en meses	Edad de paciente	Ciclos recibidos de R-CHOP
N	Válido	32	32	32
	Perdidos	0	0	0
Media		14.78	55.81	5.84
Mediana		14.00	56.50	6.00
Moda		5 ^a	50 ^a	6
Desviación estándar		9.352	13.194	1.526
Mínimo		1	31	1
Máximo		36	81	8



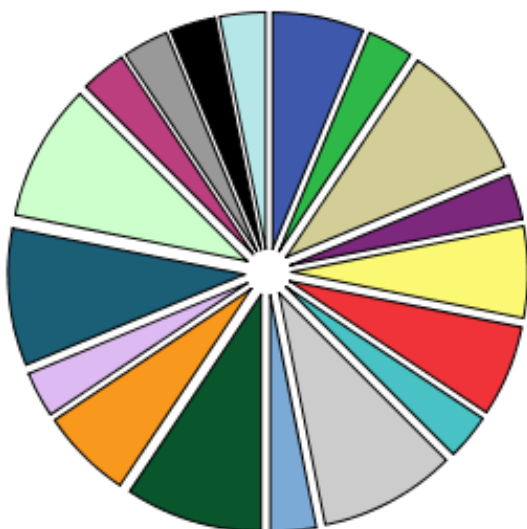
Gráfica 2. Distribución por edad.

Gráfica 3. Distribución por ciclos recibidos R-CHOP

Ciclos recibidos de R-CHOP



Tiempo de seguimiento en meses



Gráfica 4. Distribución por tiempo de seguimiento

7.2- Frecuencia de disminución de FEVI.

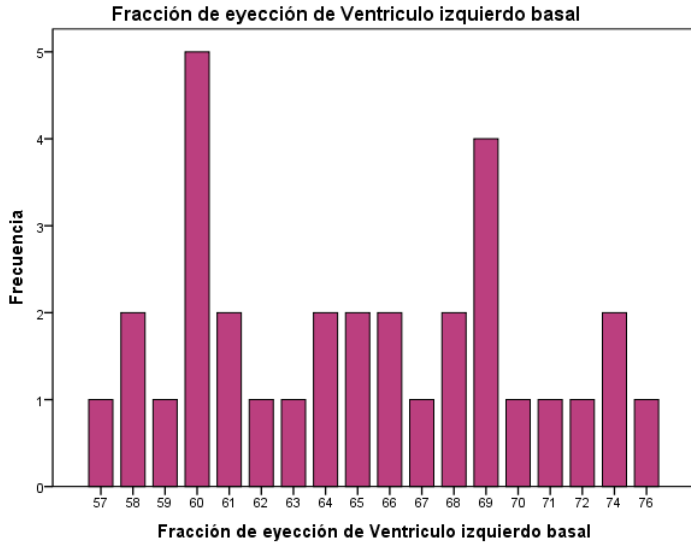
El promedio de fracción de eyección del ventrículo izquierdo basal fue de 65.1 mililitros/minuto con una mínima de 57 ml/minuto y una máxima de 76 ml/minuto.

El promedio de fracción de eyección del ventrículo izquierdo al final del seguimiento fue de 60ml/minuto con un mínimo de 22 ml/min., y un máximo de 72ml/min. El porcentaje de disminución porcentual entre un ecocardiograma y otro fue de 4.71% con un mínimo de 0% y un máximo de 43% con una desviación estándar de 8.174%. Este último dato (máxima disminución de Fevi 43%) fue en un paciente que presentó cardiotoxicidad.

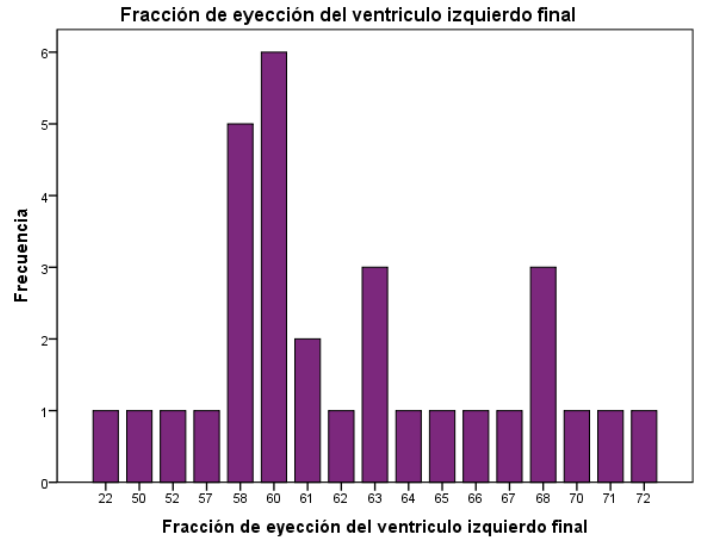
Tabla 13. Frecuencias de FEVI basal, final y porcentaje de disminución

		Estadísticos		
		Fevi basal	Fevi final	Porcentaje de disminución de la FEVI
N	Válido	32	31	31
	Perdidos	0	1	1
Media		65.16	60.74	4.71
Mediana		65.00	61.00	2.00
Desviación estándar		5.237	8.824	8.174
Mínimo		57	22	0
Máximo		76	72	43

Gráfica 5. Distribución de FEVI basal

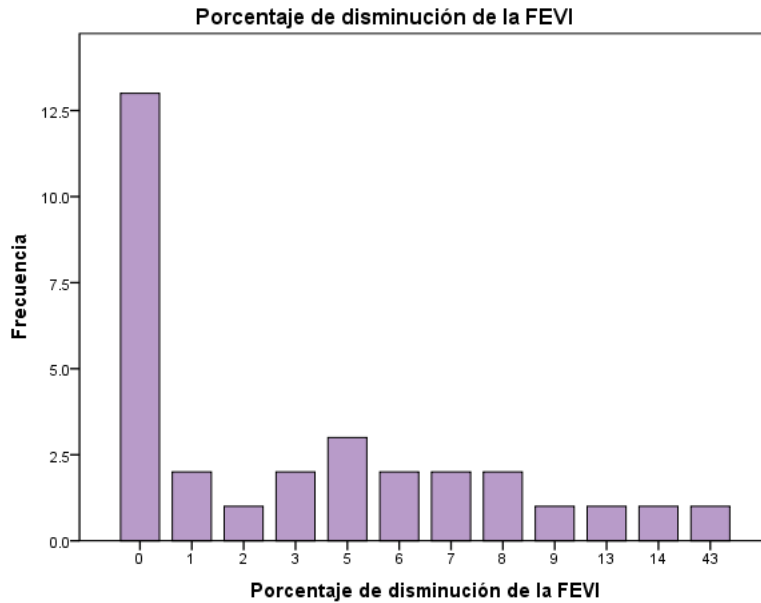


Gráfica 6. Distribución de FEVI final.



Elaboración propia archivo H.J.M. 2019

Gráfica 7. Distribución del porcentaje de disminución de la FEVI entre un ecocardiograma y otro.



Elaboración propia archivo H.J.M. 2019

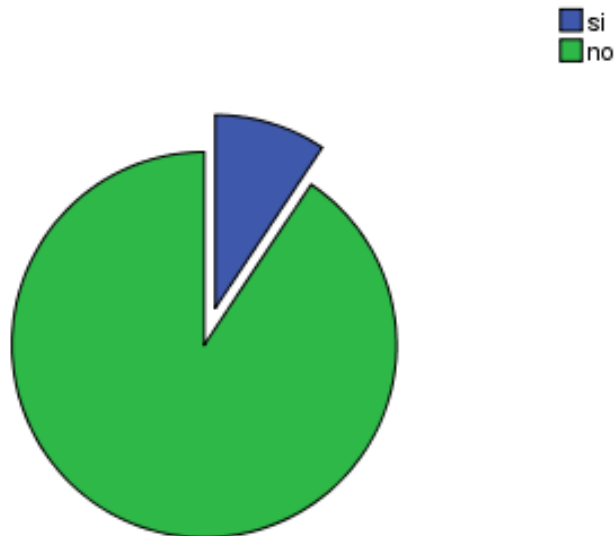
7.3- Incidencia de cardiotoxicidad

De acuerdo a la definición para disfunción ventrículo izquierdo (disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, de al menos 10% a menos del 53% con o sin síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva) de los 32 pacientes que ingresaron al estudio, 3 de ellos cumplieron con criterios para cardiotoxicidad (9.4%) presentando disminución mayor a 10% puntos porcentuales de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo por debajo del límite inferior de la normalidad establecido en 53%.

Tabla 14. Incidencia de cardiotoxicidad por Doxorrubicina

Pacientes que cumplieron criterios para cardiotoxicidad por doxorrubicina					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	si	3	9.4	9.4	9.4
	no	29	90.6	90.6	100.0
	Total	32	100.0	100.0	

Pacientes cumplieron criterios para cardiotoxicidad por doxorrubicina



Gráfica 8. Incidencia de cardiotoxicidad por doxorrubicina

Elaboración propia archivo H.J.M. 2019

7.4- Magnitud de la dosis de Doxorubicina para cardiotoxicidad.

De los pacientes que cumplieron con la definición de cardiotoxicidad, 2 de ellos (66%) la presentaron con dosis acumulada menor a 300mg/m² y uno de ellos (33%) con dosis entre 301 a 450mg/m². El promedio, la dosis utilizada en todos los pacientes fue entre 301 y 450mg/m². Dos pacientes tuvieron dosis mayores a 550mg/m² sin evidencia de cardiotoxicidad detectada. Observándose significancia estadística P 0.26 (P<0.05) lo cual indica que estos hallazgos se deben a la toxicidad por antraciclicos.

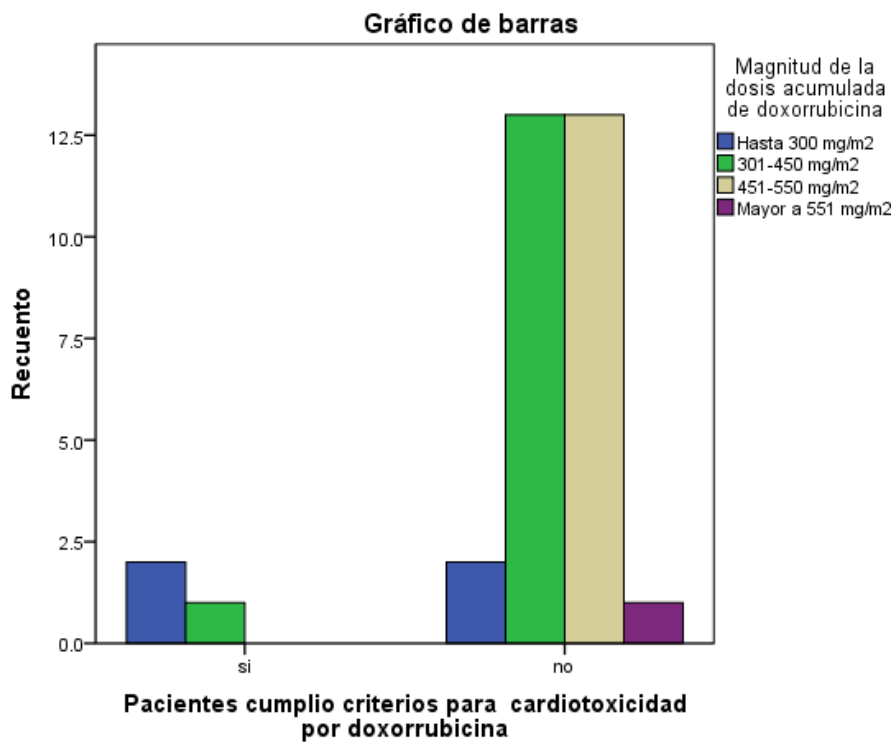
Tabla 15. Relación de cardiotoxicidad con la magnitud de la dosis de Doxorubicina

Tabla cruzada pacientes que cumplieron criterios para cardiotoxicidad por doxorubicina*Magnitud de la dosis acumulada de doxorubicina						
Recuento		Magnitud de la dosis acumulada de doxorubicina				Total
		Hasta 300 mg/m ²	301-450 mg/m ²	451-550 mg/m ²	Mayor a 551 mg/m ²	
Pacientes que cumplieron criterios para cardiotoxicidad por doxorubicina	SI	2	1	0	0	3
	NO	2	13	13	1	29
Total		4	14	13	1	32

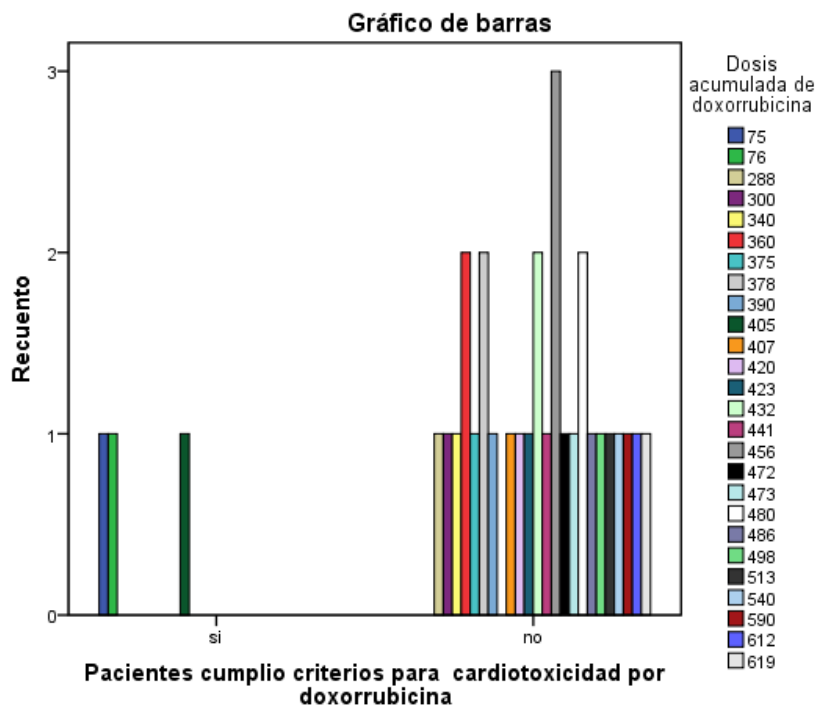
Tabla 16. Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9.300 ^a	3	.026
Razón de verosimilitud	7.162	3	.067
Asociación lineal por lineal	6.085	1	.014
N de casos válidos	32		

Tabla 16. La cardiotoxicidad es muy probable se deba al efecto de los antraciclicos (P=0.026).

Gráfica 9. Relación de la magnitud de la dosis acumulada de Doxorubicina con cardiotoxicidad.



Gráfica 10. Cardiotoxicidad y desglose de la dosis acumulada de doxorubicina de cada paciente.



Elaboración propia archivo H.J.M. 2019

7.5- Presencia de sintomatología y/o elevación de marcadores bioquímicos (BNP) en pacientes con cardiotoxicidad.

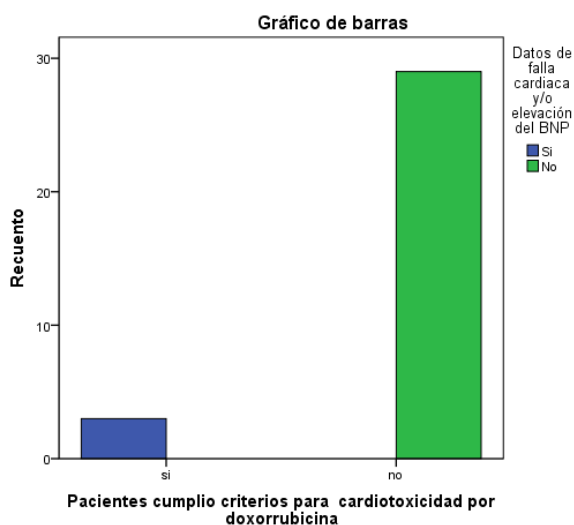
De los pacientes con cardiotoxicidad, los tres tuvieron sintomatología clínica de falla cardiaca. Dos de ellos el inicio fue súbito posterior a la administración del antracíclico, caracterizado por disnea, ortopnea, presencia de 3er ruido, con elevación de marcadores bioquímicos (BNP-NPTproBNP). Uno de ellos falleció al día siguiente, se descartó tromboembolismo pulmonar. El otro paciente el desarrollo de la sintomatología fue progresivo, presentando solo disnea, fatiga y edema de miembros pélvicos.

Tabla 17. Sintomatología y/o elevación de biomarcadores en los pacientes con cardiotoxicidad.

Tabla cruzada Pacientes con criterios para cardiotoxicidad por doxorubicina*Datos de falla cardiaca y/o elevación del BNP				
Recuento		Datos de falla cardiaca y/o elevación del BNP		Total
		Si	No	
Pacientes cumplieron criterios para cardiotoxicidad por doxorubicina	si	3	0	3
	no	0	29	29
Total		3	29	32

Tabla 18. Pruebas de Chi - cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	32.000 ^a	1	.000
Corrección de continuidad ^b	21.312	1	.000
Razón de verosimilitud	19.912	1	.000
Prueba exacta de Fisher			
Asociación lineal por lineal	31.000	1	.000
N de casos válidos	32		



Elaboración propia archivo H.J.M. 2019

Gráfica 11. Se demuestra la presencia de sintomatología y/o elevación de biomarcadores en pacientes con cardiotoxicidad

7.6- Clasificación de cardiotoxicidad

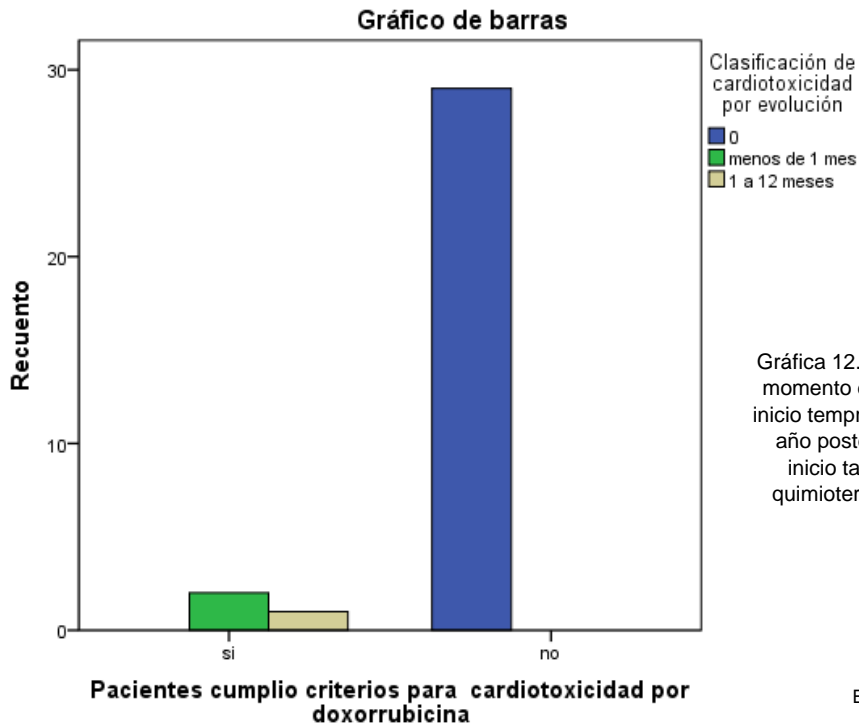
De los pacientes que presentaron cardiotoxicidad, el 66% fue posterior a la administración del antracíclico clasificándose como aguda. El restante 33% fue dentro del primer año posterior a la conclusión de la quimioterapia, clasificándose como cardiotoxicidad crónica de inicio temprano. Se muestra significancia estadística ($P=0.00$).

Tabla 19. Muestra el tiempo de presentación de cardiotoxicidad en quienes cumplieron los criterios diagnósticos.

Tabla cruzada. Pacientes que cumplieron criterios para cardiotoxicidad por doxorubicina*Clasificación de cardiotoxicidad por evolución						
		Recuento				Total
		Clasificación de cardiotoxicidad por evolución				
		0	Menor a 1 mes	1 a 12 meses	Mayor a 12 meses	
Pacientes cumplieron criterios para cardiotoxicidad por doxorubicina	SI	0	2	1	0	3
	NO	29	0	0	0	29
Total		29	2	1	0	32

Pruebas de Chi-cuadrado			
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	32.000 ^a	2	.000
Razón de verosimilitud	19.912	2	.000
Asociación lineal por lineal	27.242	1	.000
N de casos válidos	32		

Tabla 20. Se muestra una Chi cuadrada de Pearson 0.000 ($P < 0.005$) estadísticamente significativo.



Gráfica 12. Clasificación de cardiotoxicidad: aguda (al momento de la infusión; menor a un mes), crónica de inicio temprano (durante la quimioterapia o en el primer año posterior al inicio de quimioterapia) crónica de inicio tardío (posterior a un año de término de la quimioterapia) no clasificada en la gráfica por tener cero pacientes en este grupo.

Elaboración propia archivo H.J.M. 2019

7.7- Asociación del género con cardiotoxicidad.

La cardiotoxicidad se presentó con mayor frecuencia en hombres que en mujeres con un porcentaje de 66.7% versus 33.3% respectivamente, resultados que probablemente se deban al azar ($P > 0.05$). No acorde con lo establecido en la literatura en donde es más frecuente dicha patología en el género femenino.

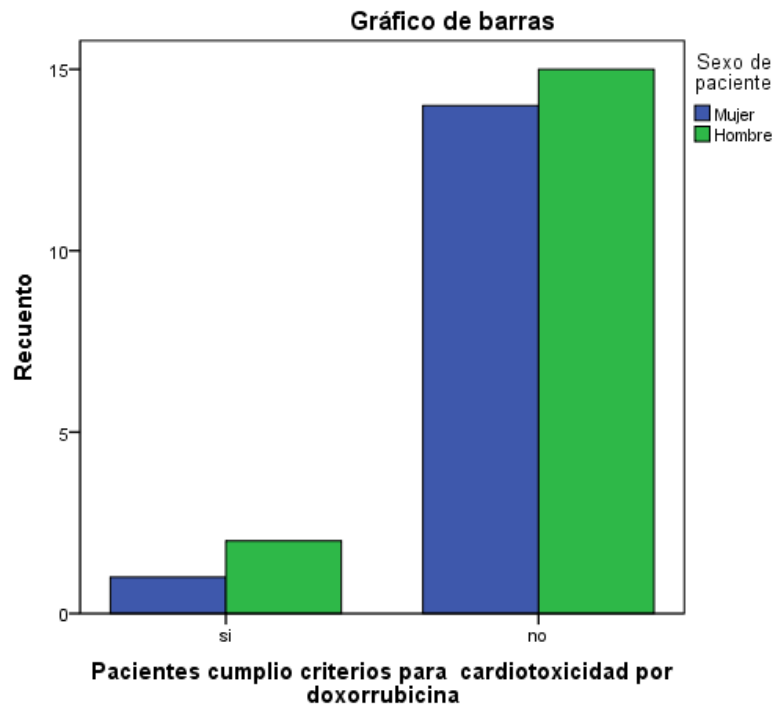
Tabla 21. Frecuencia de cardiotoxicidad por género.

Cardiotoxicidad	Frecuencia		Porcentaje	Total porcentaje	Porcentaje afectados y no afectados
	Mujer	Hombre			
SI	Mujer	1	3.12	9.37	33.33
	Hombre	2	6.25		66.66
NO	Mujer	14	43.75	90.63	48.27
	Hombre	15	46.87		51.72
Total		32	100.0	100.0	

Tabla 22. Se muestra el valor de Chi cuadrado de Pearson ($P 0.621$)

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.244 ^a	1	.621
Corrección de continuidad ^b	.000	1	1.000
Razón de verosimilitud	.249	1	.618
Prueba exacta de Fisher			
Asociación lineal por lineal	.236	1	.627
N de casos válidos	32		

Gráfica 13. Frecuencia de cardiotoxicidad por género.



Elaboración propia archivo H.J.M. 2019

7.8- Asociación de la edad con Cardiotoxicidad

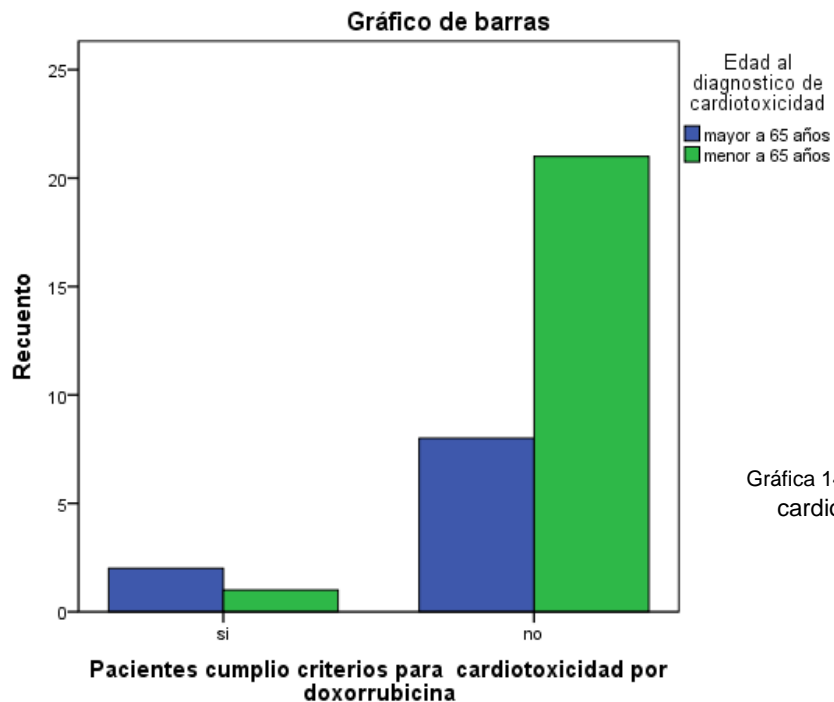
El 66% de los pacientes que presentaron cardiotoxicidad fueron iguales o mayores de 65 años, el restante 33%, fue de 45 años, sin embargo se obtiene un valor de P: 0.164 lo cual indica que éstos resultados probablemente se deban al azar y no precisamente se deba a la toxicidad por antraciclico. Cabe recalcar que la literatura refiere como factor de riesgo de cardiotoxicidad la edad, menor a 18 años y mayor a 65 años como se presenta en este estudio.

Tabla 23. Edad al diagnóstico de cardiotoxicidad.

Tabla cruzada Pacientes con criterios para cardiotoxicidad por doxorubicina*Edad al diagnóstico de cardiotoxicidad				
Recuento		Edad al diagnóstico de cardiotoxicidad		Total
		Mayor a 65 años	Menor a 65 años	
Pacientes con criterios para cardiotoxicidad por doxorubicina	si	2	1	3
	no	8	21	29
Total		10	22	32

Tabla 24. Se muestra el valor de Chi cuadrado de Pearson (P 0.621)

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1.933 ^a	1	.164
Corrección de continuidad ^b	.542	1	.462
Razón de verosimilitud	1.768	1	.184
Prueba exacta de Fisher			
Asociación lineal por lineal	1.872	1	.171
N de casos válidos	32		



Gráfica 14. Frecuencia de cardiotoxicidad por género

Elaboración propia archivo H.J.M. 2019

7.9- Supervivencia de los pacientes con cardiotoxicidad.

La cardiotoxicidad se asoció a una mortalidad del 33.3% a diferencia del grupo que sin cardiotoxicidad no presentó ninguna defunción. La diferencia de mortalidad entre estos grupos fue estadísticamente significativa ($p= 0.002$).

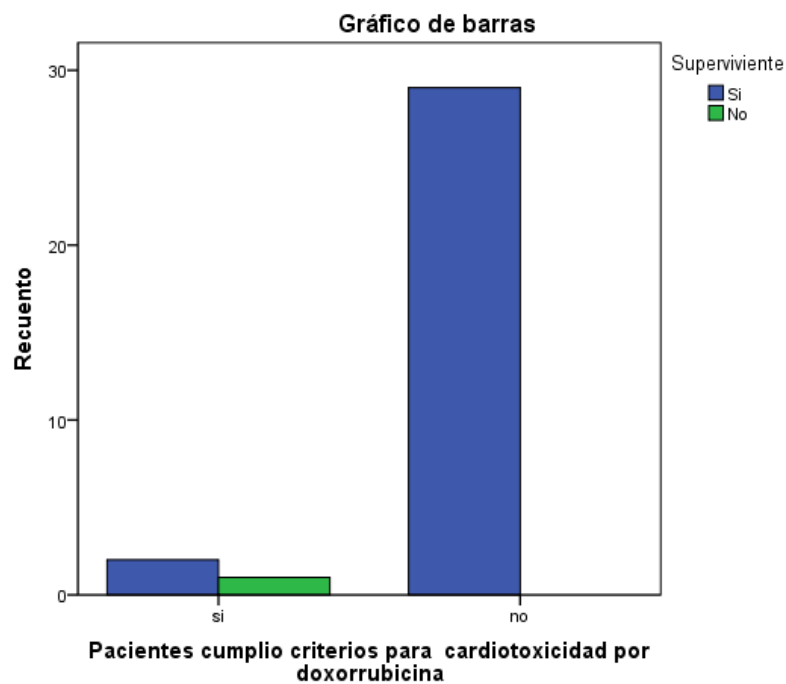
Tabla 25. Supervivencia de los pacientes con cardiotoxicidad.

Tabla cruzada Pacientes con criterios para cardiotoxicidad por doxorubicina*Superviviente				
Recuento				
		Superviviente		Total
		Si	No	
Pacientes con criterios para cardiotoxicidad por doxorubicina	SI	2	1	3
	NO	29	0	29
Total		31	1	32

Tabla 26. Se muestra el valor de Chi cuadrado de Pearson (P 0.002)

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9.978 ^a	1	.002
Corrección de continuidad ^b	2.005	1	.157
Razón de verosimilitud	5.081	1	.024
Prueba exacta de Fisher			
Asociación lineal por lineal	9.667	1	.002
N de casos válidos	32		

Gráfica 15. Supervivencia de los pacientes con cardiotoxicidad.



7.10- Estadio clínico y cardiotoxicidad

No hay relación entre estadio clínico de Ann Arbor y cardiotoxicidad ($p= 0.879$).

Tabla 27. Estadio de los pacientes cardiotoxicidad.

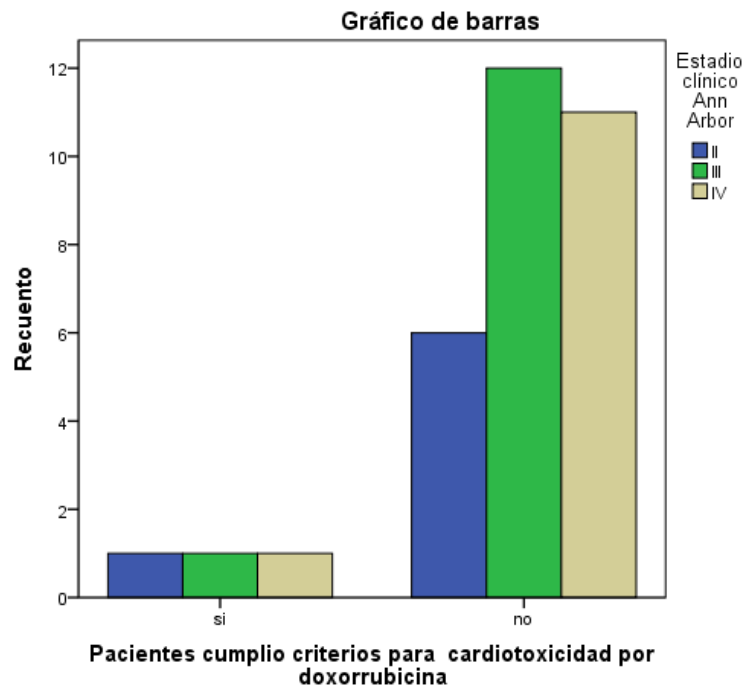
Tabla cruzada Pacientes con criterios para cardiotoxicidad por doxorubicina*Estadio clínico Ann Arbor					
Recuento					
		Estadio clínico Ann Arbor			Total
		II	III	IV	
Pacientes con criterios para cardiotoxicidad por doxorubicina	SI	1	1	1	3
	NO	6	12	11	29
Total		7	13	12	32

Tabla 28. Se muestra el valor de Chi cuadrado de Pearson (P 0.879)

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.257 ^a	2	.879
Razón de verosimilitud	.236	2	.889
Asociación lineal por lineal	.138	1	.711
N de casos válidos	32		

a. 3 casillas (50.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .66.

Gráfica 16. Estadio clínico de los pacientes con y sin cardiotoxicidad.



Elaboración propia archivo H.J.M. 2019

7.11- Alteraciones estructurales detectadas por ecocardiograma basal.

Se muestran los hallazgos encontrados en el ecocardiograma basal de todos los pacientes que serían sometidos a quimioterapia con antraciclicos. Los pacientes que presentaron cardiotoxicidad no tenían ninguna alteración estructural ni funcional en su estudio de base, a diferencia de los pacientes que no presentaron cardiotoxicidad en donde el 46.87% de éstos, presentaron alguna alteración estructural predominantemente valvulopatía mitral ligera, seguida de disfunción diastólica e hipertensión arterial pulmonar.

Tabla 29. Otras alteraciones halladas en ecocardiograma basal en pacientes con y sin cardiotoxicidad.

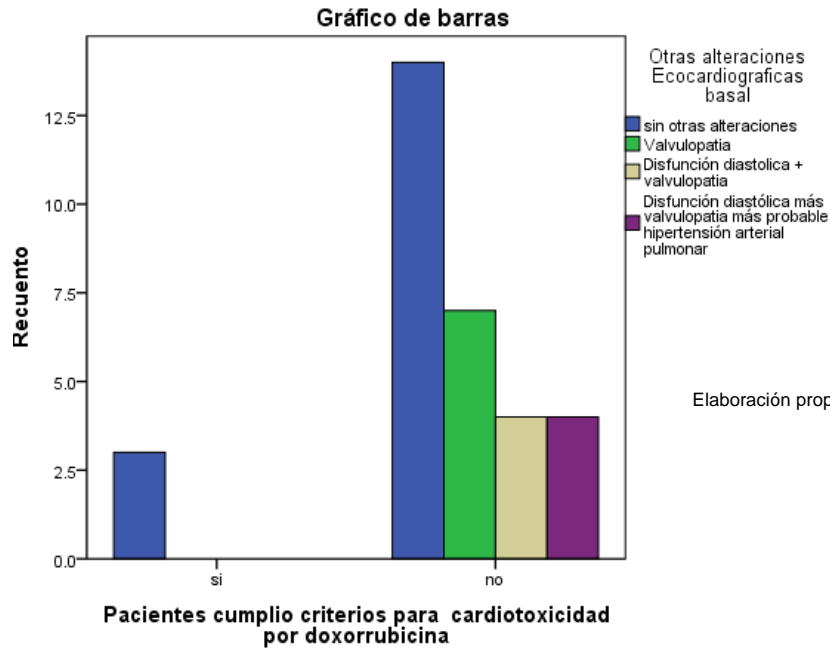
Tabla cruzada Pacientes con criterios para cardiotoxicidad por doxorubicina*Otras alteraciones en ecocardiograma basal						
		Otras alteraciones ecocardiograma basal				Total
		Ninguna	Valvulopatía	Disfunción diastólica + valvulopatía	Valvulopatía + Disfunción D. + Pb de Hap.	
Pacientes con criterios para cardiotoxicidad por doxorubicina	SI	3 (100%)	0	0	0	3 (100%)
	NO	14 (53.13%)	7 (21.87%)	4 (12.5%)	4 (12.5%)	29 (100%)
Total		17	7	4	4	32

Disfunción D. Disfunción diastólica, Pb: probabilidad, Hap: Hipertensión arterial pulmonar.

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2.921	3	.404
Razón de verosimilitud	4.068	3	.254
Asociación lineal por lineal	2.200	1	.138
N de casos válidos	32		

Tabla 30. Significancia estadística (P 0.404)

Gráfica 17. Alteraciones en ecocardiografía basal.



Elaboración propia archivo H.J.M. 2019

7.12- Alteraciones estructurales de novo, detectadas por ecocardiografía de seguimiento

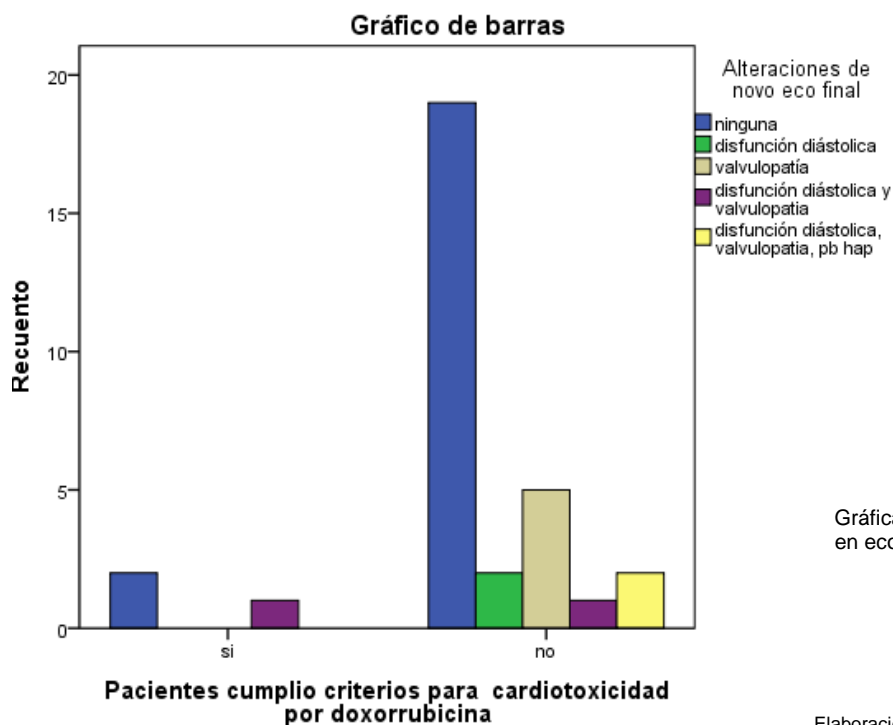
En el ecocardiograma de seguimiento, los pacientes con cardiotoxicidad presentaron disfunción diastólica y valvulopatía mitral ligera. En los pacientes que no presentaron cardiotoxicidad se observa el incremento de valvulopatía, disfunción diastólica y probabilidad intermedia de hipertensión arterial pulmonar que inicialmente no se encontraban presentes ($p=0.864$).

Tabla 31. Otras alteraciones halladas en ecocardiograma final en pacientes con y sin cardiotoxicidad

Tabla cruzada Pacientes con criterios para cardiotoxicidad por doxorubicina*Alteraciones de novo eco final							
Recuento		Alteraciones de novo eco final					Total
		Ninguna	Disfunción diastólica	Valvulopatía	Disfunción diastólica y valvulopatía	Disfunción diastólica, valvulopatía, pb hap.	
Pacientes con criterios para cardiotoxicidad por doxorubicina	SI	2	0	0	1	0	3
	NO	19	2	5	1	2	29
Total		21	2	5	2	2	32

Tabla 32. Se muestra el valor de Chi cuadrado de Pearson (P 0.864)

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4.817 ^a	4	.307
Razón de verosimilitud	3.931	4	.415
Asociación lineal por lineal	.212	1	.645
N de casos válidos	32		



Gráfica 18. Alteraciones en ecocardiografía final.

Elaboración propia archivo H.J.M. 2019

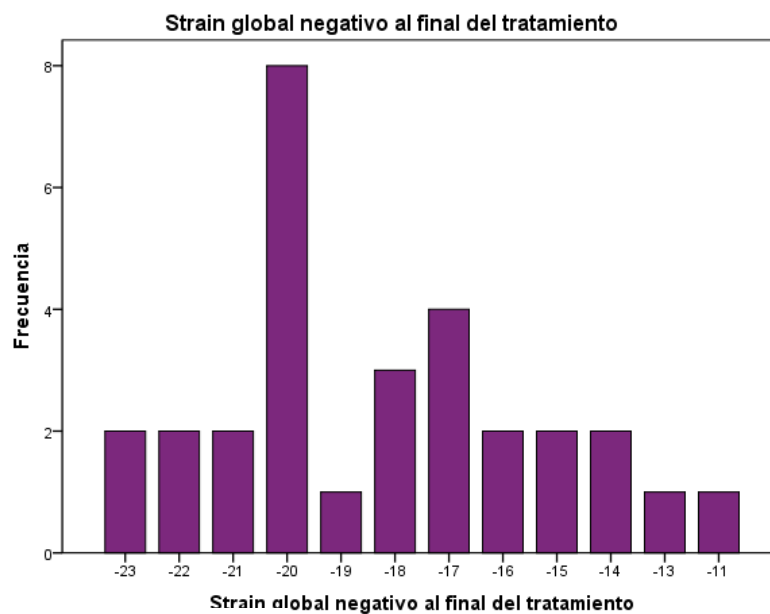
7.13- Frecuencia de deformación longitudinal global de la fibra miocárdica (SGL-Strain)

El Strain promedio que se obtuvo durante el estudio de medición fue de -18.23 con un valor mínimo de - 11.0 y un máximo de -23.0. No se puede comparar ya que fue la única medición debido a que los pacientes no cuentan con este valor al inicio de la quimioterapia. Por lo tanto se desconoce si los que presentan un valor en rango límite o reducido sea a causa de la administración por antraciclicos. Sin embargo, este valor puede considerarse como su basal para mediciones posteriores como seguimiento.

Tabla 33. Frecuencia de Strain (SGL) como única medición realizada al final del estudio

Estadísticos		
Strain global negativo al final del tratamiento		
N	Válido	30
	Perdidos	2
Media		-18.23
Mediana		-18.50
Moda		-20
Desviación estándar		3.036
Mínimo		-23
Máximo		-11

Gráfica 19. Distribución del valor del Strain (SGL) obtenido al final del seguimiento.

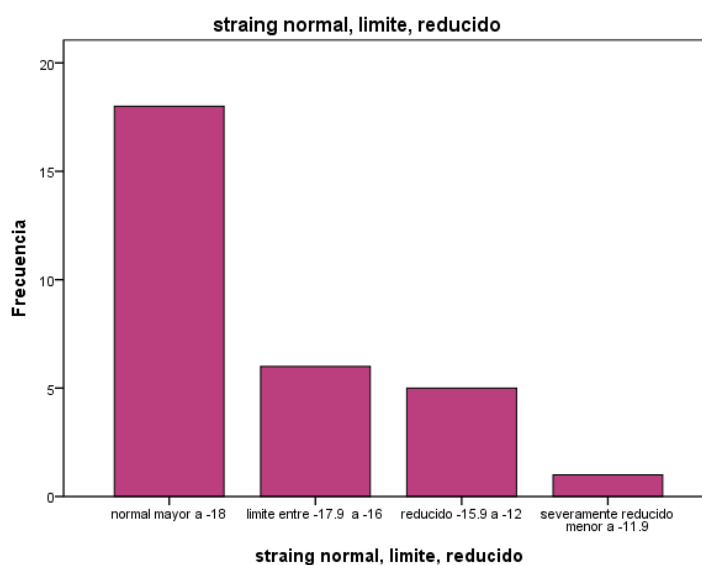


Elaboración propia archivo H.J.M. 2019

Aunque no es posible dicha comparación entre un strain previo a la quimioterapia y el obtenido en este estudio, dicho valor puede clasificarse de acuerdo a las mediciones establecidas en la literatura que se muestran a continuación (tabla 34) en donde el 56% de los pacientes tuvieron un valor normal, 15% strain reducido y 3% severamente reducido los cuales se compararon con el valor de fevi al momento del estudio observando correlación entre fevi reducida (53%) y strain reducido en uno de los pacientes que presentó cardiotoxicidad a diferencia del paciente que presentó strain severamente reducido el cual tuvo una fevi de 60% (tabla 35); sin embargo no podremos determinar que dichos valores (basados en strain) sean asociados a cardiotoxicidad ya que no sabremos si dicha disminución sea mayor o igual al 15% respecto a su strain previo a quimioterapia ya que no cuentan con dicha determinación. Esta comparación sólo se menciona para ver la correlación entre Fevi final y strain obtenido.

Tabla 34. Clasificación del Strain obtenido, como única medición (basal).

Straing (SGL) normal, limite, reducido					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Normal mayor a -18	18	56.3	60.0	60.0
	Límite entre -17.9 a -16	6	18.8	20.0	80.0
	Reducido -15.9 a -12	5	15.6	16.7	96.7
	Severamente reducido menor a -11.9	1	3.1	3.3	100.0
Total		30	93.8	100.0	
Perdidos	Sistema	2	6.3		
	Total	32	100.0		



Gráfica 20. Distribución del valor del Strain (SGL) obtenido al final del seguimiento

Tabla 35. Comparación entre strain y fracción de eyección de ventrículo izquierdo final.

Tabla cruzada Fracción de eyección del ventrículo izquierdo final * clasificación del strain						
Recuento		Strain				Total
		normal mayor a -18	límite entre -17.9 a -16	reducido -15.9 a -12	severamente reducido menor a -11.9	
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo final	50	0	0	1	0	1
	52	0	0	1	0	1
	57	1	0	0	0	1
	58	2	2	1	0	5
	60	4	1	0	1	6
	61	1	1	0	0	2
	62	0	1	0	0	1
	63	1	0	2	0	3
	64	1	0	0	0	1
	65	1	0	0	0	1
	66	1	0	0	0	1
	67	1	0	0	0	1
	68	3	0	0	0	3
	70	1	0	0	0	1
	71	1	0	0	0	1
72	0	1	0	0	1	
Total		18	6	5	1	30

8. DISCUSIÓN

Algunos agentes de quimioterapia como la Doxorubicina ampliamente utilizado en el tratamiento de neoplasias hematológicas (Linfoma no Hodgkin), sarcoma y cáncer de mama son potencialmente cardiotoxicos a dosis acumuladas comúnmente utilizadas ocasionando una variedad de complicaciones cardiovasculares, como disfunción cardíaca, enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica, tromboembolismo o enfermedad pericárdica. Los pacientes con cáncer que reciben terapia con riesgo cardíaco conocido requieren una evaluación y estrecha vigilancia antes, durante y después del tratamiento. La ecocardiografía desempeña un papel esencial en la detección temprana de muchas de estas complicaciones cardíacas.

De acuerdo a nuestro estudio, se encontró que más del 50% de los pacientes ingresados con diagnóstico de linfoma no Hodgkin cuyo esquema de tratamiento de primera línea es a base de antraciclicos, no se les realiza ecocardiograma inicial (o no está documentado en ningún registro) y de éstos prácticamente ningún paciente tiene estudio eco cardiográfico de seguimiento, sólo aquellos que en su momento presentan algún dato clínico o bioquímico de disfunción cardíaca. Es de recalcar que aparte de la radioterapia, otro de los criterios de exclusión fueron todos los pacientes con antecedente de diabetes, hipertensión arterial sistémica o condición que afecte directamente la estructura y función cardíaca a corto, mediano o largo plazo para evitar sesgo de disfunción cardíaca debido a otras causas distintas al uso de Doxorubicina.

La incidencia de cardiotoxicidad detectada fue del 9.3%, la cual se presentó como toxicidad aguda en la mayoría de los pacientes (66%) y crónica de inicio temprano en el restante (33%). En el 66% de éstos pacientes presentaron toxicidad cardíaca aguda con dosis menores a 300mg/m² a diferencia de lo reportado en la literatura (menos del 1%), siendo más frecuente en un periodo de tiempo más prolongado, hasta dos décadas después de la finalización de la quimioterapia en promedio 7 años, conocida como cardiotoxicidad crónica de inicio tardío.

En este primer seguimiento, el tiempo promedio de observación fue de 14 meses, por lo que la prevalencia de cardiotoxicidad podría ser mayor a la reportada, esta observación se refuerza con la presencia de cambios estructurales en el ecocardiograma, que sin bien no

son diagnósticos de cardiotoxicidad, predisponen al desarrollo de cardiopatía clínicamente significativa en un futuro.

La presencia de cardiotoxicidad por antraciclicos es dependiente de la dosis acumulada presentando riesgo desde 250mg/m² con incremento de la incidencia a dosis crecientes. Hay evidencia con base a los seguimientos de pacientes bajo quimioterapia de que la dosis máxima acumulada no debería sobrepasar los 450mg/m². El rango promedio de dosis acumulada en este estudio fue de 300 mg/m² a 550mg/m² correspondiendo a más del 50% de los pacientes. La dosis mínima fue menor a 100mg/m² como dosis única durante el primer ciclo de quimioterapia, las cuales correspondieron a los pacientes que presentaron la toxicidad cardíaca clasificada como aguda. La dosis máxima acumulada llegó hasta los 719 mg/m² en uno de los pacientes el cual no presentó cardiotoxicidad hasta el momento lo que lo que sugiere que existen múltiples factores que determinan la susceptibilidad del miocardio hacia las antraciclinas. En nuestro estudio dos de los pacientes que presentaron daño miocárdico eran mayores de 65 años, dicha edad está establecida como factor de riesgo agregado al uso de antraciclinas para cardiotoxicidad. El género masculino se presentó con mayor frecuencia con daño cardíaco a diferencia de lo que la literatura refiere en donde el género femenino es más susceptible.

En cuanto a la terapia coadyuvante recibida por los pacientes incluidos en nuestro estudio, el antineoplásico utilizado fue ciclofosfamida el cual también puede generar cardiotoxicidad, sin embargo la dosis tóxica sin embargo está descrito que la dosis tóxica de la misma es superior o igual a 140 mg/kg sin tener efecto acumulativo. Esta dosis es comúnmente usada para trasplantes de médula ósea; la dosis utilizada en nuestros pacientes fue de 750 mg/m², una décima parte de la dosis estimada cardiotóxica es por ello que no se consideró necesario realizar mayores estimaciones.

La disfunción cardíaca asociada al uso de antraciclicos ha generado interés en los últimos años, principalmente en los enfoques dirigidos hacia la detección temprana que generalmente es subclínica. El método de elección por su accesibilidad, bajo costo, fiabilidad el ecocardiograma en distintas modalidades 2D o 3D (ésta última se prefiere sobre 2D) para la evaluación tradicional de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y recientemente de la velocidad de la deformación de la fibra miocárdica (strain) el cual presenta cambios sugestivos de cardiotoxicidad antes de que la FEVI se vea afectada, representado como una disminución de 15% entre los parámetros obtenidos al inicio y final de la quimioterapia; actualmente recomendado como parte de la valoración del paciente

oncológico tratado con antraciclicos. En nuestro estudio, realizamos una exploración pos quimioterapia del valor de strain, dado que no se realizó una valoración basal no podemos determinar su valor como pronóstico para el desarrollo de cardiotoxicidad, sin embargo, si se encontró relación entre la disminución del strain y la presentación de cardiotoxicidad en uno de éstos pacientes. Este parámetro puede ser de utilidad como base para posteriores mediciones en el seguimiento de éstos pacientes además de hacer correlación con la Fevi documentada dentro de las mismas mediciones para poder establecer o descartar cardiotoxicidad subclínica.

En cuanto a la presentación clínica de los pacientes que presentaron cardiotoxicidad todos tuvieron sintomatología presente (disnea, taquicardia, hipotensión arterial) con elevación de biomarcadores cardiacos (péptido natriuretico auricular (BNP y NT ProBNP) se descartaron otras causas de dicha disfunción miocárdica entre ellas tromboembolismo pulmonar principalmente en los pacientes que tuvieron cardiotoxicidad aguda. Uno de éstos pacientes falleció 24 horas después de corroborarse la toxicidad cardiaca aguda.

El estadio clínico del linfoma de acuerdo al sistema Ann Arbor va del estadio I al IV de acuerdo a las regiones afectadas. Este fue una variable estudiada para valorar la relación del estadio con la cardiotoxicidad, en donde se observó que los pacientes afectados de disfunción cardiaca se encontraban en distintos estadios desde el I al III. El resto de los pacientes no afectados se encontraban en estadios más avanzados III y IV. Por lo tanto se concluye la no relación entre el estadio y el riesgo de afección cardiaca.

En los pacientes que no cumplieron con los criterios para disfunción miocárdica tuvieron otras alteraciones de novo reportadas en el ecocardiograma final como disfunción diastólica, valvulopatía (predominio mitral de severidad leve), riesgo bajo para hipertensión arterial pulmonar; 4 (12.5%), 5 (15.6%), 1 (3.1%) pacientes respectivamente.

Respecto a la disfunción diastólica en este tipo de pacientes Se revisó el “Consenso de expertos para la evaluación de imágenes multimodales de pacientes adultos durante y después de la terapia contra el cáncer” donde mencionan que no se han encontrado parámetros diastólicos como pronóstico en disfunción cardíaca relacionada con terapia contra el cáncer; sin embargo una evaluación convencional de la función diastólica del ventrículo izquierdo, incluyendo clasificación y estimación no invasiva de presiones de llenado del ventrículo izquierdo se deben añadir al estudio de la función sistólica y mantener

en continua evaluación ya que pueden ser datos predictores de una probable afección sistólica con cambios en la FEVI posterior.¹⁰

En cuanto a la afección valvular por fármacos de quimioterapia, el consenso mencionado anteriormente y la última revisión de las guías europeas de cardiotoxicidad 2016,⁶ describen que los fármacos de quimioterapia no afectan directamente a las válvulas cardiacas, esto puede ser por la administración de quimioterapia adyuvante, presencia de lesiones valvulares preexistentes no detectadas inicialmente, endocarditis bacteriana como complicación de la quimioterapia y/o catéteres venosos centrales. En la población de nuestro estudio, no se incluyeron a los pacientes que recibieron radioterapia y no existen registros sobre el uso de vías centrales y complicaciones asociadas, por lo que no podemos establecer una asociación causal entre la administración de doxorubicina y el desarrollo de valvulopatía, como lo demostró el análisis de correlación que no demostró asociación significativa en este desenlace ($p=0.3017$).

Es de resaltar que en los pacientes con cardiotoxicidad no tuvieron alteraciones estructurales ni funcionales en su ecocardiograma inicial. Estos hallazgos sugieren que probablemente el ecocardiograma inicial tuvo baja sensibilidad para detectar alteraciones estructurales incipientes generando mayor riesgo de cardiotoxicidad o que estos pacientes tenían una alta susceptibilidad al daño por antraciclicos aunado a la edad y dosis acumulada como principales factores asociados.

La evaluación del paciente comienza antes del inicio de la quimioterapia al estimar el riesgo de cardiotoxicidad. Se deben tener en cuenta dos factores al evaluar el riesgo: (1) el riesgo asociado con la quimioterapia y / o radioterapia específica que recibirán y (2) el riesgo relacionado con sus factores de riesgo cardíaco coexistentes, la edad y sexo. Estos factores se pueden usar para generar una puntuación de modelo de evaluación, monitoreo y manejo del riesgo de pacientes sometidos a quimioterapia. El concepto central es que los factores de riesgo relacionados con el paciente y la medicación pueden usarse para generar una puntuación de riesgo general que luego se puede utilizar para determinar los intervalos de monitoreo y umbrales para las estrategias preventivas.

Debido al bajo impacto clínico para el seguimiento y valoración de estos pacientes en los servicios tanto de Oncología como de Hematología del Hospital Juárez de México. Se plantea la necesidad de la creación de una clínica de Cardio-Oncología-Hematología, con la finalidad de evaluación compleja del paciente antes del inicio de quimioterapia, durante

y al final y posterior la misma con un seguimiento periódico para la prevención, detección oportuna y tratamiento de las complicaciones relacionadas a la misma.

En los pacientes evaluados como de alto riesgo, la terapia médica cardioprotector con un inhibidor de enzima convertidora de angiotensina (IECA) o angiotensina bloqueador de receptor (ARB), un bloqueador beta, y / o una estatina debe ser considerado antes de la iniciación de la quimioterapia. En pacientes de riesgo intermedio, también es razonable tener una discusión con el paciente sobre los riesgos potenciales frente a los beneficios de iniciar un tratamiento médico cardioprotector antes de la quimioterapia. Todos estos agentes se han asociado con una menor incidencia de cardiotoxicidad, aunque en estudios heterogéneos relativamente pequeños (diferentes diseños de ensayos, tipos de cáncer y regímenes de tratamiento). El dexrazoxano es otro agente cardioprotector que se puede usar para reducir el riesgo de cardiotoxicidad por antraciclina si una dosis acumulada de 300 mg / m² de doxorubicina se ha alcanzado⁸

Todos los pacientes que reciben una terapia potencialmente cardiotóxica, independientemente de su riesgo calculado, deben tener una optimización de los factores de riesgo cardíaco antes del inicio de la quimioterapia. Esto incluye optimizar la presión arterial, los lípidos y glucosa sanguínea; dejar de fumar y fomentar el cumplimiento de las recomendaciones dietéticas y de ejercicio para la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares. Además, todos los pacientes requieren un seguimiento estricto a lo largo de su curso de quimioterapia y, posteriormente, para controlar los signos de cardiotoxicidad.

9. CONCLUSIONES

- Los efectos tóxicos cardiovasculares asociados al uso de antraciclinas en los pacientes con linfoma no Hodgkin del servicio de Hematología y Oncología del Hospital Juárez de México en el periodo 2016–2018; fueron evidenciados en tres pacientes (incidencia 9.3%) los cuales cumplieron con los criterios de cardiotoxicidad para disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, la más estudiada y más frecuentemente hallada en los reportes bibliográficos, los cuales son consistentes con este estudio.
- La dosis acumulada de antraciclos promedio entre todos los pacientes estudiados fue de 300 a 550 mg/m², con una máxima de 750mg/m², y una mínima < 100mg/m².
- La cardiotoxicidad aguda se presentó con mayor frecuencia entre los pacientes estudiados con dosis menores a 100mg/m².
- Es imperativo crear conciencia sobre la posible enfermedad cardíaca entre los sobrevivientes de cáncer, así como proporcionar un seguimiento adecuado de dichos pacientes en la práctica clínica.
- Los sobrevivientes de cáncer es una motivación importante para el desarrollo de los equipos de trabajo interdisciplinario que involucre a las disciplinas de Hematología, Oncología y Cardiología para la monitorización cardíaca del paciente oncológico.
- Los pacientes deben ser informados de su mayor riesgo de ECV al comienzo de su quimioterapia y debe ser aconsejada y apoyada para hacer las modificaciones apropiadas en el estilo de vida, así mismo deben ser instruidos para informar rápidamente los signos y síntomas tempranos de enfermedad cardiovascular.

10. REFERENCIAS

1. Teresa López-Fernández a, b, Ana Martín García Et. Al. Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. Revista Española de Cardiología 2017; 70(6):474–486.
2. G. Curigliano¹, D. Cardinale², T. Suter Et. Al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii155–vii166, 2012.
3. Ciro Santoro¹, Grazia Arpino. 2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: a balance with feasibility. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* (2017) 0, 1–7.
4. Daniela Cardinale, MD, PhD, FESC Et. Al. Early Detection of Anthracycline Cardiotoxicity and Improvement With Heart Failure Therapy , *Circulation* June 26, 2018.
5. Daniel Bernstein. Anthracycline Cardiotoxicity Worrisome Enough to Have You Quaking. *Circulation* 2018.
6. Jose Luis Zamorano* (Chairperson) (Spain), Patrizio Lancellotti* (Co-Chairperson) (Belgium), Daniel Rodriguez Muñoz (Spain). 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
7. Peter A Henriksen. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention, review. *British cardiovascular society*. 2017.
8. Carolyn M Larsen MD and Sharon L Mulvagh MD. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography. 17-0013; March 2017
9. Joerg Herrmann, MD; Amir Lerman. MD Evaluation and Management of Patients With Heart Disease and Cancer: Cardio-Oncology. *Mayo Clin Proc*. September 2014;89 (9):1287-1306
10. Plana JC Galderisi M. Barac A. Ewer MSK 2014 Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal: Cardiovascular Imaging* 151063–1093
11. Tomoko Negishi, MD, a Paaladinesh Thavendiranathan, MD, SM, b Kazuaki Negishi, MD, PHD, a Thomas H. Marwick, MBBS, PHD, MPH, a, c on behalf of the SUCCOUR investigators. Rationale and Design of the Strain Surveillance of

- Chemotherapy for Improving Cardiovascular Outcomes (SUCCOUR) Trial. ^a 2018 by the American College of Cardiology Foundation published by elsevier.
12. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri 2004 Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 109:2749–2754
 13. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;6:CD003917
 14. Tebbi CK, London WB, Friedman D, Villaluna D, De Alarcon PA, Constone LS, Mendenhall NP, Spoto R, Chauvenet A, Schwartz CL. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2007;25:493–500
 15. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, Rubino M, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:213 – 220.
 16. Negishi K, Negishi T, Haluska BA, Hare JL, Plana JC, Marwick TH. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:324 – 331
 17. Kalay N, Basar E, Ozdogru I et al. Protective effects of carvedilol against anthracyclines-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 48: 2258–2262.
 18. Nakamae H, Tsumura K, Terada Y et al. Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone. *Cancer*. 2015; 104: 2492–2498
 19. X. Bosch, M. Rovira, M. Sitges, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial. *J Am Coll Cardiol.*, 61 (2013), pp. 2355-2362
 20. Vejpongsa P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:938 – 945
 21. DD Von Hoff, MW Layard, P. Basa, et al. Factores de riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva inducida por doxorubicina *Ann Intern Med*, 91 (1979), pp. 710 – 717

22. M. Billingham, M. Bristow Evaluación de la cardiotoxicidad de antraciclina: capacidad predictiva y correlación funcional de la biopsia endomiocárdica *Cancer Treat Symp* (1984), pp. 71 – 76
23. Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, et al. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol*. 2012; 30:2876–2884.
24. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*. 2014;100:1673–1680
25. Carlos R Manrique¹, Michael Park², Nidhish Tiwari³. Diagnostic Strategies for Early Recognition of Cancer Therapeutics–Related Cardiac Dysfunction. *Clinical Medicine Insights: Cardiology* Volume 11: 1–12 © The Author(s) 2017
26. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popovic ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:185–91
27. Elizabeth Potter, MBBS, Thomas H. Marwick, MBBS, PHD, MPH. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography. by the American College of Cardiology Foundation published by Elsevier. 2018

11. ANEXOS

ASPECTOS ÉTICOS

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del protocolo:

"INCIDENCIA DE CARDIOTOXICIDAD EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN TRATADOS CON DOXORRUBICINA EN EL PERIODO ENERO 2016 A DICIEMBRE 2018 DEL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO.

**Investigador principal: DR. JORGE CRUZ RICO

**Teléfono 5521291895 **Dirección Av. Instituto Politécnico Nacional 5160, Magdalena de las Salinas, 07760 Ciudad de México.

**Sede y servicio donde se realizará el estudio: Servicio de Hematología del Hospital Juárez de México.

**Nombre del paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

****1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.** Con la realización de este estudio se podrá detectar los efectos tóxicos a nivel cardiaco, secundarios a la administración de quimioterapia con un medicamento llamado Doxorubicina para poder detectar una deficiencia en la función de su corazón y en caso necesario sea referido con el especialista a tiempo para valorar tratamiento.

.....

****2. OBJETIVO DEL ESTUDIO**

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos: Conocer la cantidad de pacientes con toxicidad cardiaca secundaria a la administración de fármacos antraciclicos (Doxorrubicina).

****3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO**

En estudios previos se ha demostrado que pacientes sobrevivientes de cáncer se ha encontrado una mortalidad relacionada con el cáncer del 33% y toxicidad cardiaca del 51%.

Con la realización de este estudio se podrá detectar los efectos tóxicos a nivel cardiaco, secundarios a la administración de quimioterapia con un medicamento llamado Doxorubicina para poder detectar y tratar a tiempo esta complicación.

****4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos, y se le realizará un ultrasonido de su corazón para detectar alteraciones relacionadas con el tratamiento de quimioterapia que recibió. El estudio que se le hará implica mantenerse semi acostado con el pecho descubierto.

****5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO**

No existe riesgo durante su realización ni eventos adversos posteriores al mismo.

****6. ACLARACIONES**

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.

No recibirá pago por su participación.

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Usted también tiene acceso a los Comités de Investigación y Ética en Investigación del Hospital Juárez de México a través del Dr. José Moreno Rodríguez, Director de Investigación o el M. en C. Reynaldo Sánchez Rodríguez presidente del Comité de Ética en Investigación. En el edificio de Investigación del Hospital Juárez de México.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

****Firma del participante o del padre o tutor Fecha**

****Testigo 1 Fecha (parentesco)**

****Testigo 2 Fecha (parentesco)**

****Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):**

He explicado al Sr(a). _____ La naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y

conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador Fecha

****7. CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO**

Título del protocolo: INCIDENCIA DE CARDIOTOXICIDAD EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN TRATADOS CON DOXORRUBICINA EN EL PERIODO ENERO 2016 A DICIEMBRE 2018 DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA DEL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO.

Investigador principal: DR. JORGE CRUZ RICO

Sede donde se realizará el estudio: HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

Nombre del participante: _____

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones: (Este apartado es opcional y puede dejarse en blanco si así lo desea el paciente)

Si el paciente así lo desea, podrá solicitar que le sea entregada toda la información que se haya recabado sobre él, con motivo de su participación en el presente estudio.

Firma del participante o del padre o tutor Fecha

Testigo Fecha

Testigo Fecha

c.c.p El paciente.

(Se deberá elaborar por duplicado quedando una copia en poder del paciente)

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Sep. 2018	Oct. 2018	Nov 2018	Dic. 2018	Ene. 2019	Feb. 2019	Mar. 2019	Abr. 2019	Mayo 2019	Jun. 2019	Jul. 2019	Ago. 2019
Elección de Tema	XX											
Revisión bibliográfica	XX											
Entrega de protocolo.	XX											
Revisión y aprobación.	XX											
Revisión de expedientes y base de datos		XX	XX	XX								
Realización de ECOTT.					XX	XX	XX					
Recopilación y análisis de resultados.								XX	XX			
Elaboración de informe final.										XX		
Entrega de Tesis											XX	XX

ECOTT: Ecocardiograma transtorácico