



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN**

**HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD  
SERVICIO DE CARDIOLOGIA**

**Daño miocárdico inducido por antraciclinas y trastuzumab valorada por ecocardiografía mediante fracción de expulsión del ventrículo izquierdo y global strain en población de pacientes del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos (HCSAE)**

## **TESIS**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA**

**PRESENTA:**

**DR. RAFAEL ALAN SANDOVAL ESPADAS**

**TUTORES**

**DR. LEONEL MARTÍNEZ RAMÍREZ**

**ASESOR DE TESIS**

**DR. CARLOS ALBERTO GUIZAR SÁNCHEZ**

**CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN**

**PETRÓLEOS MEXICANOS**

**SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD**

**HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD**

**SERVICIO DE CARDIOLOGÍA**

**Daño miocárdico inducido por antraciclinas y trastuzumab valorada por ecocardiografía mediante fracción de expulsión del ventrículo izquierdo y global strain en población de pacientes del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos (HCSAE)**

**T E S I S**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:**

**ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA**

**PRESENTA:**

***DR. RAFAEL ALAN SANDOVAL ESPADAS***

**T U T O R E S**

**DR. LEONEL MARTÍNEZ RAMÍREZ**

**ASESOR**

**DR. CARLOS ALBERTO GUIZAR SÁNCHEZ**

**CIUDAD DE MÉXICO , JULIO 2019**





DR. CESAR ALEJANDRO ARCE SALINAS  
Director

DR. JESÚS REYNA FIGUEROA  
Jefe del Departamento de Enseñanza e  
Investigación Enseñanza



DR. LEONEL MARTÍNEZ RAMÍREZ  
Profesor Titular



DR. LEONEL MARTÍNEZ RAMÍREZ  
Tutores de Tesis



DR. CARLOS ALBERTO GUIZAR SÁNCHEZ  
Asesor de Tesis

DR. CESAR ALEJANDRO ARCE SALINAS  
Director

DR. JESÚS REYNA FIGUEROA  
Jefe del Departamento de Enseñanza e  
Investigación Enseñanza

DR. LEONEL MARTÍNEZ RAMÍREZ  
Profesor Titular

DR. LEONEL MARTÍNEZ RAMÍREZ  
Tutores de Tesis

DR. CARLOS ALBERTO GUIZAR SÁNCHEZ  
Asesor de Tesis

*A mi hermana quien siempre ha estado para apoyarme y ofrecerme sus dos bellas manos.*

*A mis padres quienes me han enseñado a ser el hombre que soy ahora, por enseñarme el sendero de este camino tortuoso, siempre buscando nuevas metas y siempre avanzar pero hacia adelante sin importar el tamaño del escalón siempre y cuando sea determinante y feliz.*

*A mi Ampa quien siempre cuidará de mí y de mi familia, gracias por ser una gran inspiración para todos*

“Se dice que el destino nos trajo a este mundo raro, donde existen muchas adversidades, temores y situaciones límite a la que siempre hemos estado en contacto, pero al mismo tiempo nos trajo con armas como el corazón para aguantar tristezas y seguir amando, la mente para pensar por el bien, los valores para mantener el contacto con la humanidad”

A. Sandoval

“Al preparase para la jornada a Ítaca  
Eleva una plegaria para que sea largo el camino,  
Con plétora de aventuras y experiencias.  
No temas a los lestrigones, a los cíclopes  
Y al furioso Poseidón.  
Nunca interrumpirán tu camino  
Si tus pensamientos son elevados  
Y una noble emoción embarga a tu espíritu y tu cuerpo.  
Nunca encontrarás  
Fieros oponentes invencibles  
A menos que los lleves en tu corazón  
O que tu alma los traiga en tu presencia”

Constantine P. Cavafy

## **AGRADECIMIENTOS**

Durante mi travesía por la residencia hay personas a quienes les agradezco su motivación y empeño por lograr realizar este proyecto de tesis:

Dr. Leonel, sin duda usted es para mí una gran figura, un médico a quien admirar, gracias por sus más grandes enseñanzas, no solamente aprendí cardiología con usted, sino a ser un mejor médico, un mejor ser humano, responsable, siempre viendo por lo mejor del paciente. En usted veo al médico ideal.

Dr. Ruiz, usted más que nadie me ha demostrado que el medico nunca puede tener fatiga, cuando de un paciente grave se trata. Gracias por mostrarnos a un Galeno de excelencia.

Dr. Guizar, se le admira y agradezco sus enseñanzas, su paciencia por demostrarnos que las cosas se pueden hacer de diferente manera (mejores). Su entusiasmo por enseñarnos y también de corregirnos cuando nos equivocamos se le agradece con todo mí ser.

Dr. Mondragón, usted más que nadie le agradezco por permitirme ser su amigo. Veo en usted como otro médico de excelencia una imagen de la bondad y del amor a los pacientes. Usted que siempre da el 1000 por ciento a todo paciente. Jamás olvidare mis guardias con usted, malas o buenas pero siempre, dispuestos a cualquier adversidad.

Dra. Rocío, jamás olvidare que nos defendió como toda una leona que cuida a sus cachorros, somos sus residentes y sus amigos. Gracias por todo el apoyo que no dio,

gracias por su amistad y sobre todo gracias por desearnos siempre un mejor porvenir y motivarnos a ser mejores cada día.

Dr. Clemente, no sabe lo mucho que aprecio sus motivaciones por enseñarnos la cardiología moderna. Demostrarnos que afuera debemos de estar preparados y que no por ser sangre joven no es sinónimo de ignorancia, sino todo lo contrario vanguardistas con vista en el futuro y todo por el bienestar del paciente.

## ÍNDICE

	Página.
1. TÍTULO	9
2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	9
3. MARCO TEÓRICO	9
4. JUSTIFICACIÓN	12
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	12
6. OBJETIVOS	13
7. DISEÑO DE ESTUDIO	13
8. DEFINICIÓN DEL UNIVERSO	13
9. MATERIAL Y MÉTODOS	14
10. RESULTADOS	15
11. DISCUSIÓN	17
12. CONCLUSIONES	18
13. CONSIDERACIONES ÉTICAS	19
14. BIBLIOGRAFÍA	26

## **TÍTULO**

Daño miocárdico inducido por antraciclinas y trastuzumab valorada por ecocardiografía mediante fracción de expulsión del ventrículo izquierdo y global strain en población de pacientes del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos (HCSAE)

## **DEFINICIÓN DEL PROBLEMA**

El cáncer es un gran problema de salud pública, siendo de gran importancia para el mundo. Actualmente se considera como la segunda causa de muerte en los Estados Unidos. Durante el año 2019 se han presentado aproximadamente 1,762,450 nuevos casos de cáncer y se estima que 606,880 americanos morirán en el 2019 secundarias a una afección oncológica, correspondiendo a 1700 muertes por día en dicho país<sup>1</sup>. Se espera que aproximadamente en los años 2025-2030 sobrepase a las enfermedades de origen cardiovascular, catalogándola como la principal causa de muerte<sup>1</sup>.

## **MARCO TEÓRICO.**

Durante más de 50 años el uso de la quimioterapia se ha convertido en uno de los pilares más importantes para el tratamiento de varios tipos de cáncer, lo que ha permitido un aumento en la sobrevida. Sin embargo su uso, las dosis y su mecanismo de acción pueden generar efectos adversos de los cuales los más destacados son los relacionados a cardiotoxicidad, siendo la principal manifestación el presentar síntomas por falla cardíaca, los cuales son causados por el daño del miocardio ya sea por toxicidad directa o indirecta de las distintas terapias antineoplásicas<sup>2</sup>.

La disfunción cardíaca resultante a la exposición de la terapia antineoplásica fue reconocida por primera vez en el año 1960<sup>3</sup>. En cuanto se asoció la falla cardíaca secundaria al uso de dichas terapias, los médicos aprendieron a limitar las dosis y con

ello el evitar la disfunción cardíaca<sup>4</sup>. Desde entonces se han utilizado distintas estrategias para detectarla. Dos de ellas evolucionaron con el tiempo demostrando su utilidad: Biopsia endomiocárdica y el monitoreo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), mediante ecocardiografía. La examinación de la biopsia demostró ser un parámetro muy sensible y específico, convirtiéndose en la prueba predilecta en 1970. Sin embargo, un uso de dosis menores de las terapias, la propia naturaleza del procedimiento invasivo y la evolución de la tecnología para obtener imágenes no invasivas del miocardio hizo que disminuyera el interés por la adquisición de una biopsia endomiocárdica<sup>5</sup>. La evaluación de FEVI, mediante técnicas no invasivas y a pesar de haber sido en un principio limitadas para su cálculo, ha emergido para su uso extensivo para el monitoreo de los cambios en la función cardíaca ya sea durante o después de la administración de los tratamientos potencialmente cardiotoxicos para enfermedades oncológicas<sup>5</sup>.

En cuanto a los agentes antineoplásicos, que tienen el riesgo de producir cardiotoxicidad se clasifican en dos tipos<sup>6</sup>:

Tipo I: en este grupo se encuentran las antraciclinas y sus similares, donde la toxicidad es dosis dependiente y es producto de un daño irreversible. Específicamente con dosis acumuladas mayores de 550 mg/m<sup>2</sup>. Su mecanismo está relacionado por el daño producido por radicales libres como el superóxido con la formación del peróxido de hidrógeno, el cual interviene en el miocardio produciendo desequilibrio entre mecanismos antioxidantes y un ambiente proinflamatorio, logrando finalmente destruir membranas celulares y el retículo endoplásmico, lo cual da por resultado una disminución en la contractilidad<sup>7,8</sup>.

Tipo II: mecanismo similar a trastuzumab, provocando un daño reversible. Este agente biológico actualmente es usado para el tratamiento en cáncer de mama. Actúa al unirse con el dominio HER2 al cual lo internaliza. Este es un receptor tirosin quinasa transmembrana, funciona como proto-oncogen y se ha relacionado con el crecimiento celular, dándole lugar a un mal pronóstico para el paciente. En el miocardio se asocia con neuregulina que al unirse al HER4, se logra una heterodimerización con HER2,

provocando fosforilación lo cual logra mayor contacto celular, promoviendo sobrevida y la función contráctil, proporcionando con ello el desarrollo y supervivencia del miocito cardiaco<sup>9</sup>. Por este motivo en los miocitos tendrán un efecto antiproliferativo, ya que dicho receptor previene la apoptosis, condenando a la célula y con ello una alteración funcional llevando al paciente a la falla cardiaca<sup>10</sup>.

La evaluación ecocardiográfica en pacientes con cáncer actualmente es la piedra angular para la obtención de imagen cardiovascular en los pacientes con cáncer, ya sea durante o después de la terapia antineoplásica, ya que cuenta con gran disponibilidad, reproducible, versatilidad, el no emitir radiación y ser seguro para los pacientes con daño renal concomitante<sup>11</sup>.

El parámetro más usado es la obtención de FEVI, para obtener una imagen basal de manera particular, es de mucha ayuda en paciente con antecedentes o hallazgos clínicos sugerentes de falla ventricular y en aquellos con factores de riesgo cardiovascular<sup>12</sup>. De acuerdo a las recomendaciones por la Sociedad Americana de Ecocardiografía (ASE), y la Asociación Europea de Ecocardiografía (EAE), el método de elección para la cuantificación FEVI, es mediante la técnica del método biplano de Simpson siendo este un valor normal de referencia cuando es  $>55\%$ <sup>13</sup>. De esta manera se sugiere que al haber cambios en la FEVI, puede ser indicativo de una falla al ventrículo izquierdo y puede ser mejor identificada cuando se comparan los estudios con el basal. Por otro lado suele ser un predictor robusto ya que cuenta con baja sensibilidad para la detección de pequeños cambios en la función ventricular, esto es debido a distintos factores de los cuales los más destacados son por una mala visualización del verdadero ápex del ventrículo izquierdo, una variabilidad en las medidas y limitado para identificar alteraciones en la movilidad<sup>14</sup>. Debido a la sensibilidad y de acuerdo a distintas estrategias, el usar un nuevo tipo de tecnología ecocardiográfica como el *Speckle-tracking echocardiography* (STE), mediante el cual obtenemos el grado de deformación global, (*global strain*), se ha podido reportar mayor sensibilidad para la detección de una disfunción sistólica del VI en pacientes con quimioterapia<sup>15</sup>.

En cuanto para la definición de daño miocárdico relacionado a quimioterapia, se han publicado distintas definiciones históricamente<sup>16</sup>. Evaluándose en el comité que se llevó a cabo entre ASE y EAE donde definieron el diagnóstico cuando este bajara >10 por ciento del valor de 53%. Sin embargo hablando del global strain *Negishi et al*<sup>17</sup>. Reportaron al global strain como un gran predictor para falla cardíaca y demostraron que en paciente sin un valor de strain basal el punto de corte recomendado es -19%.

## **JUSTIFICACIÓN**

En este estudio, tratamos de determinar la incidencia de daño miocárdico o disfunción sistólica subclínica, asociar factores de riesgo e identificar mayores eventos cardíacos adversos (falla cardíaca sintomática y muerte) en una cohorte de pacientes con cáncer y bajo tratamiento con antraciclinas y/o trastuzumab entre los años 2015 y 2018 del HCSAE. Así mismo para evaluar el papel que tiene la ecocardiografía para detectarla ya sea por valoración de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo por biplano y/o por obtención del global strain.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿Cuál es la incidencia del daño miocárdico asociado al uso de antraciclinas y/o trastuzumab valorado por ecocardiografía en el HCSAE?

¿Cuál de las dos movibilidades ecocardiográficas (FEVI, global strain) puede llegar a ser más sensible y/o específica?

## **OBJETIVOS**

Objetivo primario:

Determinar incidencia de daño miocárdico o disfunción sistólica subclínica en pacientes bajo tratamiento antineoplásico por antraciclinas y trastuzumab, diagnosticada mediante ecocardiograma ya sea calculando la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo y/o por obtención del global strain

Objetivos secundarios:

- Identificar factores de riesgo para desarrollo del daño miocárdico secundario a terapia antineoplásica.
- identificar aquellos pacientes que llegaron a presentar datos de mayores eventos cardiacos adversos (falla cardiaca sintomática y muerte)

## **DISEÑO DE ESTUDIO**

Es un estudio analítico, observacional

## **DEFINICIÓN DE UNIVERSO**

Todo paciente mayor de 18 años con cáncer que fue tratado con antraciclinas y/o trastuzumab en el periodo de 1° de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2018, de los cuales se valoró a quien se le dio un seguimiento mediante estudio ecocardiográfico.

## MATERIAL Y METODOS

Se incluyó todo paciente con cáncer que fue tratado con antraciclinas y/o trastuzumab en el HCSAE durante el periodo de 1° de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2018, fueron elegidos e identificados mediante el expediente electrónico del HCSAE. Características clínicas incluyen género, edad mayor de 18 años, tipo de cáncer, factores de riesgo como diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, hiperlipidemia, tabaquismo, arritmias (fibrilación auricular, flutter auricular, taquicardia ventricular, excepción extrasístoles ventriculares aisladas), y protocolo quimioterapéutico con la dosis acumulada de antraciclinas. El principal motivo de la exclusión fue la presencia de mayores eventos cardiacos adversos (MACE), definida por la falla cardiaca clase III o IV de la *New York Heart Association* (NYHA), paro cardiovascular o muerte cardíaca.

Todos los ecocardiogramas se realizaron a nivel transtorácico e interpretados por cardiólogo ecocardiografista del HCSAE. Los parámetros obtenidos fueron del primer ecocardiograma (basal) y el último reportado en el expediente, de los cuales solamente se incluyeron la obtención de la FEVI por medio del método biplano de Simpson en la proyección de cuatro cámaras y la obtención del global strain.

De acuerdo al registro obtenido se lograron identificar a 274 pacientes, de los cuales se excluyeron 158 pacientes debido al no contar con ningún estudio ecocardiográfico. Teniendo una muestra final de 116 pacientes de los cuales la información fue recolectada mediante los informes médicos respecto a la vigilancia clínica. Las variables cualitativas fueron descritas con frecuencias y proporciones, mientras que las cuantitativas se describieron mediante media y desviación estándar cuando cumplían con la normalidad y con mediana y rango intercuartílico cuando no se cumplía con la normalidad. La comparación de grupos se realizó con prueba de chi cuadrada para las variables cualitativas y con la prueba de rangos de Kruskal Wallis para las variables cuantitativas que no cumplieron con la normalidad; además, para identificar diferencias específicas entre los grupos se utilizó la prueba poshoc de Dunn, tomando como diferencias significativas cuando  $Z > 2.39$ . Posteriormente se realizó una correlación

bivariada tomando tanto las variables demográficas, las comorbilidades y la respuesta a tratamiento, y una regresión logística tomando como variable dependiente el daño miocárdico diagnosticado mediante el uso de FEVI. Por último, se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, así como sus intervalos de confianza, para global strain, en relación a la FEVI para el diagnóstico de daño miocárdico. Los análisis se realizaron con el paquete estadístico IBM® SPSS® Statistics versión 22.

## **RESULTADOS:**

Durante los años 2015 y 2018 fueron capturados 274 pacientes que padecían de algún tipo de cáncer, siendo el más frecuente el de mama (197; 72%, IC95%: 67 – 77%), seguido por linfoma no Hodgkin (24; 9%, IC95%: 6 – 12%) y linfoma sin especificación (14; 5%, IC95%: 2 – 7%). En la tabla 1 se reportan el número de casos captados por año, así como el tipo de cáncer. La incidencia del daño miocárdico fue del 20%, con incidencia anuales de 22% en 2015, 19% en 2016, 24% en 2017 y 14% en 2018; sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas ( $\chi^2=1.4$ ,  $p >0.05$ ) en la proporción de casos por año, aunque se encontró una tendencia hacia la baja de dicha patología ( $r^2=0.3$ ) como se puede ver en la figura 1.

Un total de 213 pacientes (78%, IC95%: 73 – 83%) fueron tratados con antraciclinas, mientras que 31 (11%, IC95%: 7 – 15%) fueron tratados con trastuzumab y 30 (11%, IC95%: 7 – 15%) con ambos tratamientos; sin encontrarse modificaciones en la proporción de designación de tratamiento durante el periodo de evaluación como se puede observar en la tabla 2. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de comorbilidades entre los grupos. Al contrario, se observa una menor proporción de hombres en la muestra capturada (23; 8%, IC95%: 5 – 11 %); sólo uno de ellos fue tratado con trastuzumab y ninguno recibió tratamiento con ambos regímenes.

Como se observa en la tabla 3, no hubo diferencias significativas en el desarrollo de daño miocárdico determinada por la escala de la NYHA, así como en el desarrollo de efectos adversos y de muerte. Paradójicamente, no se encontraron diferencias entre los grupos al comparar la proporción de pacientes diagnosticados mediante el uso de FEVI ( $\chi^2=1.9$ ,  $p>0.05$ ); mientras que cuando se utilizó global strain para el diagnóstico, se encontró una mayor proporción de daño miocárdico en el grupo de tratamiento dual ( $\chi^2=6.2$ ,  $p<0.05$ ). De igual manera se encontraron diferencias en cuanto al tratamiento, siendo significativamente inferior la proporción de pacientes con regímenes con dosis acumulada mayor a 400 mg/m<sup>2</sup>, ( $\chi^2=188.7$ ,  $p<0.0001$ ), la dosis total acumulada ( $\chi^2(H)=126.4$ ,  $p<0.0001$ ), el número de dosis ( $\chi^2(H)=55.4$ ,  $p<0.0001$ ), y la proporción de dosis/sesión ( $\chi^2(H)=129.6$ ,  $p<0.0001$ ) en el grupo de pacientes tratados sólo con antraciclinas, al compararse con los grupos de tratamiento con trastuzumab y tratamiento dual. En la figura 2 se puede observar con detalle el comportamiento de los grupos respecto a la dosis total acumulada, el número total de dosis y la relación dosis/sesión.

En la tabla 4, se describe la relación entre las variables estudiadas y el diagnóstico del daño miocárdico diagnosticado mediante el uso de FEVI; como se puede observar, sólo se encontraron relaciones significativas con la estratificación mediante el uso de la escala de la NYHA ( $r=0.39$ ,  $p<0.0001$ ), la presencia de eventos adversos MACE ( $r=0.32$ ,  $p<0.0001$ ), el daño miocárdico con global strain ( $r=0.33$ ,  $p<0.0001$ ) y la muerte ( $r=0.24$ ,  $p=0.01$ ). En la tabla 5 se reportan los modelos de regresión lineal para determinar falla cardíaca. Se observa que la variable de mayor peso es el diagnóstico mediante el uso de global strain, mientras que la relación de dosis por sesión se mantiene como una variable con significancia estadística, aunque no aparenta significancia clínica.

Por último, cuando se compararon ambas pruebas para determinar el daño miocárdico, se encontró una sensibilidad de global strain del 94% (IC95%: 87 – 97%), especificidad del 30% (IC95%: 14 – 53%), valor predictivo positivo 84% (IC95%: 76 – 90%) y valor predictivo negativo 58% (IC95%: 28 – 83%)

## DISCUSIÓN:

Reportes previos han demostrado que el obtener una FEVI basal ha sido de gran ayuda en pacientes que cuentan con datos de disfunción sistólica o incluso para aquellos que presentan factores de riesgo cardiovascular (edad, género, hipertensión, hiperlipidemia). Sin embargo, requieren de un adecuado seguimiento seriado para lograr obtener un valor más fidedigno<sup>18</sup>. Por tal motivo el poder incorporar diferentes técnicas para el diagnóstico como el global strain, han logrado mejores resultados. Así mismo como el en otros reportes, este estudio demuestra que el uso del global strain suele ser más sensible y específico que el solo dato obtenido por la FEVI, esto puede deberse a su menor capacidad de detectar pacientes en un estado subclínico con un NYHA ≤II, al igual que por contar con mayor variabilidad interobservador la cual ya se ha documentado por *Otterstad et al*<sup>19</sup>. Con el estudio se logra apreciar que al contar con dosis menores de 400 mg/m<sup>2</sup> y con menor número de dosis o evitar el tratamiento combinado como en otros estudios, se ha logrado menor riesgo para presentar daño miocárdico<sup>20</sup>. En cuanto a los factores de riesgo cardiovasculares en este estudio no tuvieron valor estadístico sin embargo hay otros estudios los cuales aún cuenta con una alta relación para el riesgo de presentar disfunción sistólica documentado por *Lotrionete et al*<sup>21</sup>. En nuestra población la frecuencia de cáncer de mama fue similar a la descrita en otros estudios<sup>1</sup>. Por lo que respecta al método empleado para determinar la función sistólica mediante strain, resulto ser un estudio confiable y aunque aún no se ha podido establecer un valor universal, ni con datos de actualizados para la reproducibilidad, requiere de una curva para el aprendizaje, motivo por el cual es de suma importancia que se hagan los estudios con el mismo ecocardiografista<sup>22</sup>. Por ultimo en cuanto la incidencia del daño miocárdico determinada por uso de terapias antineoplásicas, en nuestro estudio demostró ser similar a la publicada en otros estudios<sup>23</sup>.

## **CONCLUSIÓN:**

La cardiotoxicidad inducida en especial por antraciclinas y trastuzumab, representa un riesgo para los pacientes con cáncer, no obstante el haber entendido su mecanismo fisiopatológicos, han llevado a originar medidas de prevención diagnóstico y tratamiento. Por el momento aún no hay una terapia efectiva para prevenir cardiotoxicidad, motivo por el cual el monitoreo durante la terapia oncológica, debe de iniciarse siempre con una evaluación general de las comorbilidades y de los factores de riesgo cardiovasculares. Por tal motivo se considera de suma importancia el poder identificar a los pacientes con datos de disfunción sistólica y de preferencia en un estadio subclínico, por lo que el contar con un abordaje interdisciplinario, con obtención de un método de diagnóstico oportuno mediante ecocardiograma convencional o modalidades adicionales como el global strain, para lograr mayor sensibilidad y especificidad, para con ello obtener un mayor impacto en etapas más tempranas. El considerar cardio-oncología como una especialidad que permita una mejoría en el tratamiento y calidad de vida para los pacientes que son sometidos en estas terapias oncológicas se podría definir como un área de interés para próximas y futuras investigaciones.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Confidencialidad de datos: los autores declaran que en este trabajo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a privacidad y consentimiento informado: los autores declaran que en este trabajo no aparecen datos de pacientes.

Para asegurar la privacidad de los participantes en la investigación, no se utilizó el nombre de los pacientes. Además, fueron recolectados únicamente los datos necesarios para la investigación, tal y como se encuentran en el expediente del hospital. En cuanto a la confidencialidad y seguridad de los datos, éstos están almacenados únicamente en los ordenadores de los investigadores y por ninguna

circunstancia se realizarán respaldos en ordenadores diferentes. Los datos obtenidos durante la investigación sólo son accesibles para el director de tesis, asesores y residente responsable de la misma.

Los investigadores con acceso a los datos son:

Sandoval Espadas Rafael Alan Cargo: Residente del servicio de Cardiología.

Investigador principal

Dr. Leonel Martínez Ramírez Cargo: Jefe del servicio de Cardiología.

Profesor titular del curso y director de tesis

Dr. Carlos Alberto Guizar Sanchez Cargo: Médico Adscrito de Cardiología

Asesor

Conflicto de interés: los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Tabla 1. Descripción del tipo del cáncer de los pacientes del hospital, durante los años 2015 a 2018. Los resultados se reportan en frecuencia y porcentaje.

Tipo de cáncer	2015 n (%)	2016 n (%)	2017 n (%)	2018 n (%)	Total n (%)
Cáncer de mama	49 (69)	53 (72)	50 (68)	45 (80)	197 (72)
Linfoma no Hodgkin	4 (6)	8 (11)	9 (12)	3 (5)	24 (9)
Linfoma	9 (13)	1 (1)	2 (3)	2 (4)	14 (5)
Sarcoma	2 (3)	3 (4)	2 (3)	1 (2)	8 (3)
Cáncer de ovario	1 (1)	1 (1)	3 (4)	2 (4)	7 (3)
Cáncer gástrico	1 (1)	2 (3)	1 (1)	1 (2)	5 (2)
Mieloma	3 (4)	-	1 (1)	1 (2)	5 (2)
Linfoma Hodgkin	-	-	1 (1)	-	1 (<1)
Cáncer de endometrio	1 (1)	-	-	1 (2)	2 (<1)
Cáncer de esófago	1 (1)	-	-	-	1 (<1)
Leucemia linfocítica aguda	-	3 (4)	-	-	3 (1)
Linfadenitis Kimura	-	2 (3)	-	-	2 (<1)
Leucemia	-	1 (1)	-	-	1 (<1)
Cáncer de próstata	-	-	2 (3)	-	2 (<1)
Cáncer parotideo	-	-	1 (1)	-	1 (<1)
Cáncer de pulmón	-	-	1	-	1 (<1)
Total	71	74	73	56	274

Tabla 2. Descripción y comparación de las variables demográficas de los pacientes evaluados, agrupados por el tipo de tratamiento.

Variable	Antracíclicos	Trastuzumab	Dual	$\chi^2$	<i>p</i>
Edad	59.8 ± 12.5	61.5 ± 9	58.3 ± 10.5	0.55*	NS
Género				28.77	<0.0001
- Mujeres	167 (78)	30 (97)	30 (100)		
- Hombres	96 (22)	1 (3)			
Año de evaluación				4.6	NS
- 2015	54 (25)	9 (29)	8 (27)		
- 2016	55 (26)	12 (39)	7 (23)		
- 2017	61 (29)	5 (16)	7 (23)		
- 2018	43 (20)	5 (16)	8 (27)		
Diabetes mellitus tipo II	51 (24)	7 (23)	4 (13)	1.7	NS
Hipertensión arterial	76 (36)	11 (36)	7 (23)	1.8	NS
Dislipidemia	13 (6)	-	-	3.91	NS
Tabaquismo	43 (20)	5 (16)	7 (23)	0.2	NS
Hipertiroidismo	23 (11)	4 (13)	2 (7)	0.7	NS
Arritmia	5 (2)	1 (3)	-	0.85	NS

Se reportan las medias y desviación estándar de las variables cuantitativas ( $\bar{x} \pm \sigma$ ) y frecuencia y porcentaje de las variables cualitativas (n, %). (\*) valor obtenido con prueba de ANOVA

Tabla 3. Descripción de la respuesta a tratamiento oncológico y desarrollo de complicaciones cardíacas en la población estudiada.

<b>Variable</b>	<b>Antracíclicos</b>	<b>Trastuzumab</b>	<b>Dual</b>	<b><math>\chi^2</math></b>	<b><i>p</i></b>
Clasificación NYHA	-	-	-	1.4	NS
- Clase I	176 (83)	24 (77)	26 (87)	-	-
- Clase II	22 (10)	4 (13)	2 (7)	-	-
- Clase III	14 (7)	3 (10)	2 (7)	-	-
- Clase IV	1 (<1)	-	-	-	-
MACE	16 (8)	3 (10)	1 (3)	0.97	NS
Muerte	30 (14)	5 (16)	1 (3)	2.94	NS
Disfunción sistólica (FEVI)	14 (7)	6 (19)	3 (10)	1.9	NS
Disfunción sistólica (STRAIN)	6 (3)	5 (7)	4 (13)	6.2	<0.05
Dosis acumulada mayor a 400 mg/m <sup>2</sup>	3 (1)	23 (74)	25 (83)	187.7	<0.0001
Dosis acumulada	190 (80 - 340)	1,510 (720 - 2,880)	2,925 (1,553 - 3,845)	126.4*	<0.0001
Número de dosis recibidas	2 (1 - 4)	3 (2 - 7)	10 (6 - 12)	55.4*	<0.0001
Dosis/sesión	80 (70 - 90)	425 (365 - 480)	310 (267 - 350)	129.6*	<0.0001

(\*) Valor *H* de  $\chi^2$  para la comparación de grupos con la prueba de Kruskal – Wallis.

Tabla 4. Correlación de variables con el diagnóstico de disfunción sistólica diagnosticada mediante el uso de FEVI.

<b>Variable</b>	<b><i>r</i></b>	<b><i>p</i></b>
Genero	-0.02	NS
Edad	0.03	NS
Diabetes mellitus tipo II	0.11	NS
Hipertensión arterial sistémica	-0.12	NS
Dislipidemia	-0.05	NS
Tabaquismo	-0.06	NS
Hipertiroidismo	0.03	NS
Arritmia	0.00	NS
Tipo de cáncer	-0.06	NS
Clasificación NYHA	0.39	<0.0001
MACE	0.32	<0.0001
Tipo de tratamiento	0.05	NS
Dosis acumulada	0.00	NS
Número de dosis recibidas	0.06	NS
Media dosis/sesión	0.08	NS
Dosis mayor a 400	0.03	NS
Disfunción sistólica diagnosticada con STRAIN	0.33	<0.0001
Muerte	0.24	0.01

Tabla 5. Reporte de modelos de regresión lineal, tomando como variable dependiente la Disfunción sistólica reportada mediante el uso de FEVI.

<b>Variable</b>	<b>MODELO 1</b> OR (IC95%)	<b>MODELO 2</b> OR (IC95%)	<b>MODELO 3</b> OR (IC95%)
Género	2.0 (0.3 – 11.8)	1.6 (0.3 – 9.3)	-
Edad	1.0 (0.9 – 1.1)	1.0 (0.9 – 1.1)	-
Diabetes mellitus tipo II	2.3 (0.4 – 12.6)	3.8 (0.8 – 18.0)	-
Hipertensión arterial sistémica	0.4 (0.1 – 2.1)	0.3 (0.1 – 1.2)	-
Dislipidemia	0.3 (0.0 – 15.5)	0.5 (0.0 – 15.5)	-
Tabaquismo	0.3 (0.1 – 1.8)	0.5 (0.1 – 2.3)	-
Hipotiroidismo	1.2 (0.1 – 9.7)	1.1 (0.1 – 8.1)	-
Arritmia	0.3 (0.0 – 25.7)	0.2 (0.0 – 12.1)	-
Tipo de cáncer	0.9 (0.6 – 1.3)	0.9 (0.6 – 1.3)	-
Clasificación NYHA	3.1 (0.7 – 13.6)	<b>5.0 (1.3 – 19.9)*</b>	2.2 (0.6 – 8.3)
Evento MACE	1.6 (0.1 – 16.6)	1.04 (0.1 – 9.3)	1.6 (0.2 – 14.3)
Tratamiento	1.2 (0.3 – 5.5)	0.9 (0.3 – 3.4)	1.5 (0.4 – 5.9)
Dosis acumulada total	1.0 (1.0 – 1.0)	1.0 (1.0 – 1.0)	1.0 (1.0 – 1.0)
Número de dosis	1.3 (0.9 – 1.9)	1.3 (0.9 – 1.8)	1.3 (0.9 – 1.8)
Relación dosis/número de dosis	<b>1.01 (1.00 – 1.02)*</b>	<b>1.01 (1.0 – 1.02)*</b>	<b>1.01 (1.0 – 1.02)*</b>
Dosis acumulada >400	0.3 (0.0 -3.1)	0.3 (0.0 – 2.5)	0.2 (0.0 – 1.7)
Disfunción sistólica diagnosticada con STRAIN	<b>10.4 (1.3 – 80.6)*</b>	-	<b>10.3 (1.8 – 57.1)*</b>
Muerte	3.4 (0.7 – 17.2)	2.6 (0.5 – 13.2)	3.9 (0.9 – 17.4)

Figura 1. Número de casos de daño miocárdico por terapia antineoplásica por cada 100 pacientes, durante los años 2015 a 2018.

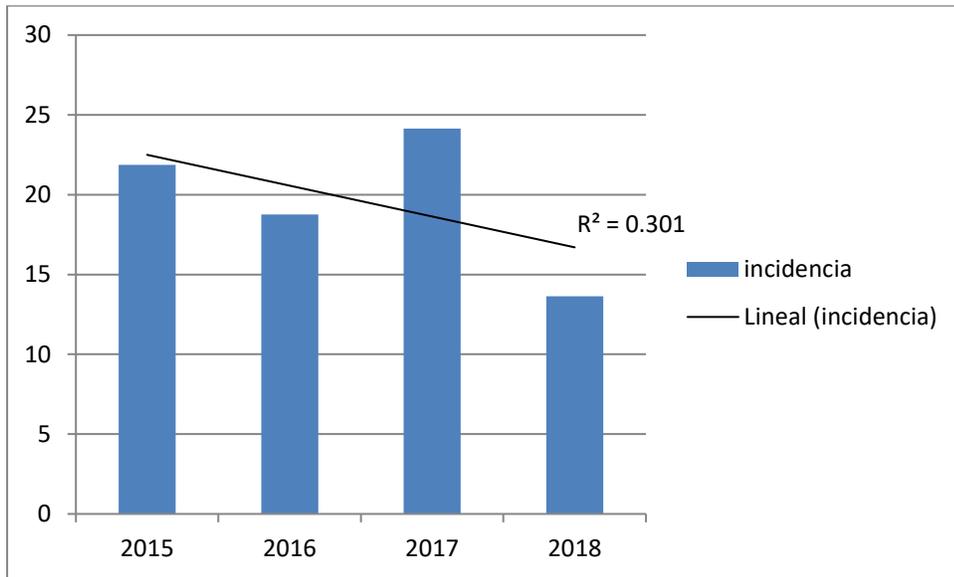
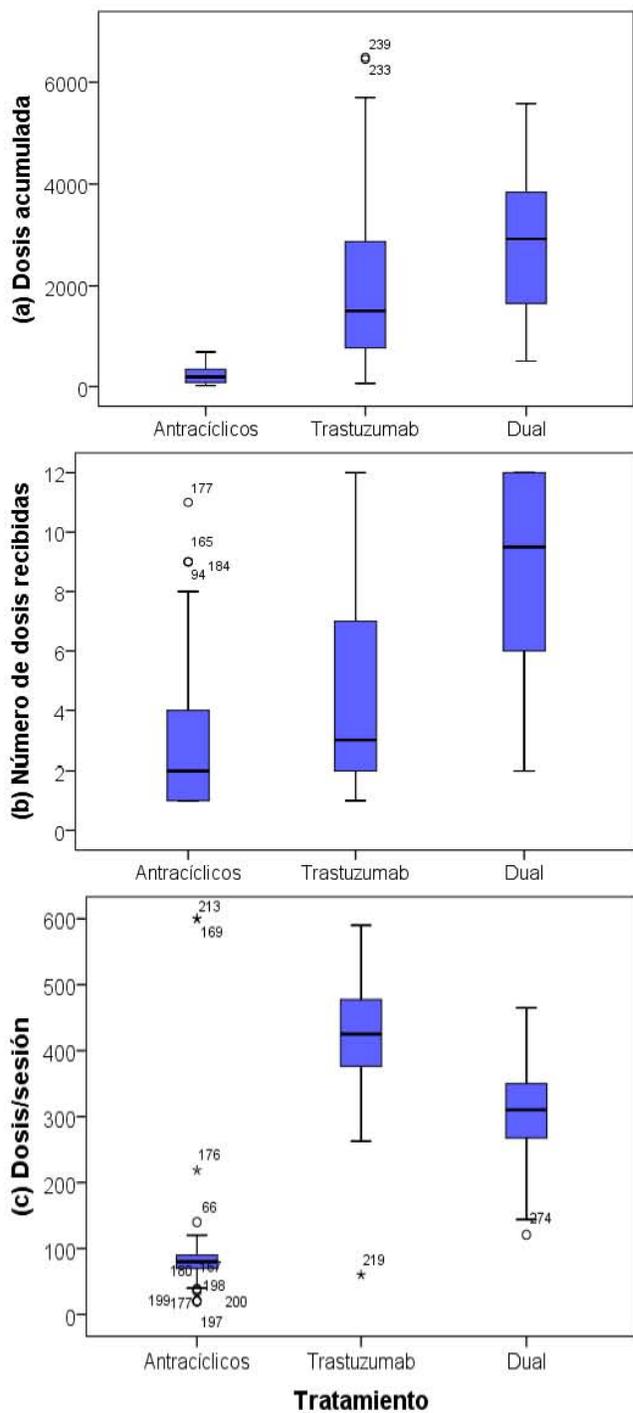


Figura 2. Gráficos de caja para la comparación de (a) la dosis acumulada, (b) número total de dosis y (c) relación dosis/sesión, entre los diferentes grupos de tratamiento.



## **BIBLIOGRAFÍA:**

1. Siegel, R. L., Miller, K.D., Jemal, A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.*2019 69: 7–34.
2. Yusuf SW, Sami S, Daher IN. Radiation-induced heart disease:a clinical update. *Cardiol Res Pract.* 2011;2011:317-659.
3. Tan C, Tasaka H, Yu KP, Murphy ML, Karnofsky DA. Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease. Clinical evaluation with special reference to childhood leukemia. *Cancer* 1967;20:333-53.
4. Alexander J, Dainiak N, Berger HJ, Goldman L, Johnstone D, Reduto L, et al. Serial assessment of doxorubicin cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiocardiology. *N Engl J Med* 1979;300:278-83.
5. Ewer MS, Ali MK, Mackay B, Wallace S, Valdivieso M, Legha SS, et al. A comparison of cardiac biopsy grades and ejection fraction estimations in patients receiving Adriamycin. *J Clin Oncol* 1984;2:112-7.
6. Zylberman M, Agüero R. Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. *Rev Argent Cardiol.* 2013;81 suplemento 5:1-64
7. Hurtado S, Mejía AM, Sanabria A. Cardiotoxicidad por quimioterapia Un enfoque práctico para el clínico. *Insufic Card.*2011;6(3):131-43
8. Adão R, de Keulenaer G, Leite-Moreira A, Brás-Silva C. Car-diotoxicidade associada à terapêutica oncológica: mecanismos fisiopatológicos e estratégias de prevenção. *Rev Port Cardiol.*2013;32(5):395-409
9. Ozcelik C, Erdmann B, Pilz B, Wettschureck N, Britsch S, HubnerN, et al. Conditional mutation of the ErbB2 (HER2) receptor in cardiomyocytes leads to dilated cardiomyopathy. *Proc Natl AcadSci.* 2002;99(13):8880-5. Jun 25

10. Di Cosimo S. Heart to heart with trastuzumab: a review on cardiac toxicity. *Target Oncol.* 2011;6(4):189-95.
11. Daher IN, Kim C, Saleh RR, Plana JC, Yusuf SW, Banchs J. Prevalence of abnormal echocardiographic findings in cancer patients: a retrospective evaluation of echocardiography for identifying cardiac abnormalities in cancer patients. *Echocardiography* 2011;28:1061-7.
12. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, de Keulenaer GW, Suter TM, Anker SD, et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011;13:110.
13. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63.
14. Jacobs LD, Salgo IS, Goonewardena S, Weinert L, Coon P, Bardo D, et al. Rapid online quantification of left ventricular volume from real-time three-dimensional echocardiographic data. *Eur Heart J* 2006;27:460-8.
15. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of Myocardial Strain Imaging by Echocardiography for the Early Detection of Cardiotoxicity in Patients During and After Cancer Chemotherapy: A Systematic Review. *J Am Coll Cardiol* 2014;63: 2751-68.
16. Khouri MG, Douglas PS, Mackey JR, Martin M, Scott JM, Scherrer- Crosbie M, et al. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. *Circulation* 2012;126:2749-63

17. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26: 493-8.
18. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, de Keulenaer GW, Suter TM, Anker SD, et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011;13:110.
19. Otterstad JE, Froeland G, St John Sutton M, Holme I. Accuracy and reproducibility of biplane two-dimensional echocardiographic measurements of left ventricular dimensions and function. *Eur Heart J* 1997;18: 507-13.
20. Hurtado S, Mejía AM, Sanabria A. Cardiotoxicidad por qui-mioterapia Un enfoque práctico para el clínico. *Insufic Card.*2011;6(3):131-43
21. Lotrionte M, Biondi-Zoccai G, Abbate A, Lanzetta G, D'Ascenzo F, Malavasi V, et al. Review and Meta-Analysis of Incidence and Clinical Predictors of Anthracycline Cardiotoxicity. *Am J Car-diol.* 2013;112(12):1980-4
22. Takigiku K, Takeuchi M, Izumi C, Yuda S, Sakata K, Ohte N, et al. Normal range of left ventricular 2-dimensional strain: Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) study. *Circ J* 2012;76: 2623-32.
23. Cardinale, D., Colombo, A., Bachiani, G. Tdeschi, I., Meroni C. A., Veglia, F., et al (2011). Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with Heart failure therapy. *Circulation*, 131(22), 1981-1988