



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE  
POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN CARDIOLOGIA

**"INCIDENCIA DE CARDIOTOXICIDAD SUBCLINICA DETECTADOS POR  
BIOMARCADORES EN PACIENTES ONCOLOGICOS TRATADOS CON  
ANTRACICLICOS EN EL PERÍODO NOVIEMBRE 2021 A JUNIO 2022 DEL HOSPITAL  
JUÁREZ DE MÉXICO"**

PROTOCOLO DE TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
**CARDIOLOGIA**

PRESENTA:

**DR. ZUÑIGA RUIZ JOSE MAURICIO**

ASESOR

**DR. LEOBARDO VALLE MOLINA**

CIUDAD DE MEXICO, JUNIO DEL 2022

DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

Número de Registro de Protocolo: HJM  
255/21-R



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

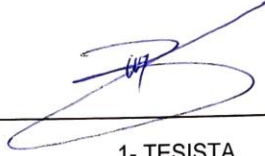
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

## AUTORIZACIÓN DE TESIS

**Título de tesis:** "INCIDENCIA DE CARDIOTOXICIDAD SUBCLINICA DETECTADOS POR BIOMARCADORES EN PACIENTES ONCOLOGICOS TRATADOS CON ANTRACICLICOS EN EL PERÍODO NOVIEMBRE 2021 A JUNIO 2022 DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO"

**Número de registro:** HJM 255/21-R



1- TESISTA

ZÚÑIGA RUIZ JOSE MAURICIO



2.- DIRECTOR DE TESIS

DR. LEOBARDO VALLE MOLINA



3.- DIRECTOR METODOLÓGICO

DR. LEOBARDO VALLE MOLINA



4.- SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA H.J.M.

DRA. ERIKA GÓMEZ ZAMORA



5.- JEFE DEL SERVICIO DE POSGRADO.

DR. ERIK EFRAÍN SOSA DURÁN

## INDICE

1.- Dedicatoria .....	3
2.- Justificación .....	4
3.- Marco teórico.....	5
4.- Pregunta de investigación.....	31
5.- Objetivos .....	31
6.-Metodología de la investigación .....	32
7.- Análisis de resultados .....	39
8, Discusión .....	54
9.- Conclusiones .....	59
10.- Bibliografía.....	61

## **1. DEDICATORIAS**

### **A ti**

Sin conocerte aún; eres la razón de la mayor felicidad que Dios me ha otorgado...

### **A mi esposa**

Por comprender mis ausencias y estar ahí en las buenas y en las malas...

Por darme la mayor felicidad que en la vida pude pedir...

Por ser mi luna y mis estrellas...

Always...

### **A mi madre y hermana**

Por su apoyo y amor incondicional...

### **A mis Suegros y mis cuñados**

Por demostrarme y apoyo sin miramientos

### **A mis maestros en especial al Dr. Leobardo Valle**

Por enseñarme el significado de disciplina y perseverancia

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

## **2. 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 cardíaco, evitando que el deterioro en la función cardíaca impida el acceso a las terapias antineoplásicas.

En el servicio de Hematología 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 cardíaca; 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 cardíaca por antraciclicos en el grupo de pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin. La descripción de la incidencia de cardiotoxicidad asociada a las antraciclina puede impactar en el tratamiento integral del cáncer, al proporcionar datos que optimicen su reconocimiento temprano y que apoyen el inicio de terapias cardioprotectores 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.

### **3.- Marco teórico**

#### Introducción

En los últimos años la mortalidad asociada a las enfermedades oncológicas ha estado progresivamente disminuyendo con el mejoramiento de técnicas de diagnóstico más avanzadas que nos permiten reconocer estadios más tempranos de la enfermedad, y a su vez aumentando la esperanza de vida, esto debido al advenimiento de nuevas terapias, y que en consecuencia aumentan los estados de morbilidad. Especial mención están las complicaciones cardiovasculares, la cual, de acuerdo con datos del INEGI, tan solo en México represento la primera causa de mortalidad general, y en hombres solo superada por el SARS COV2<sup>1</sup>. Siendo este subgrupo propenso a múltiples comorbilidades de base, adicionalmente es necesario visualizar complicaciones cardiovasculares propias del tratamiento quimioterápico, que aumenten la morbimortalidad en estos pacientes. La cardiotoxicidad (CTX) es la principal causa no cancerosa de complicaciones graves e incluso el riesgo persiste hasta 45 años posterior de terminado el tratamiento<sup>2</sup>. En México no existen datos concluyentes sobre la prevalencia o incidencia; pero en tan solo Estados Unidos, una cohorte de 1807 pacientes supervivientes al cáncer fue seguidos por una media de 7 años; en donde la mortalidad de asociada a la CTX fue del 51%<sup>3</sup>.

La sociedad europea de cardiología define a la cardiotoxicidad a un conjunto de enfermedades cardiovasculares derivados de los tratamientos onco-hematológicos. Derivada de esta definición podemos inferir que no se trata de una sola enfermedad, sino que debe ser considerada como una categoría sindrómica, la cual puede tener múltiples

presentaciones; desde insuficiencia cardiaca (la cual estará supeditada a la fracción de expulsión), procesos inflamatorios (miocarditis), o arritmias<sup>4</sup>).

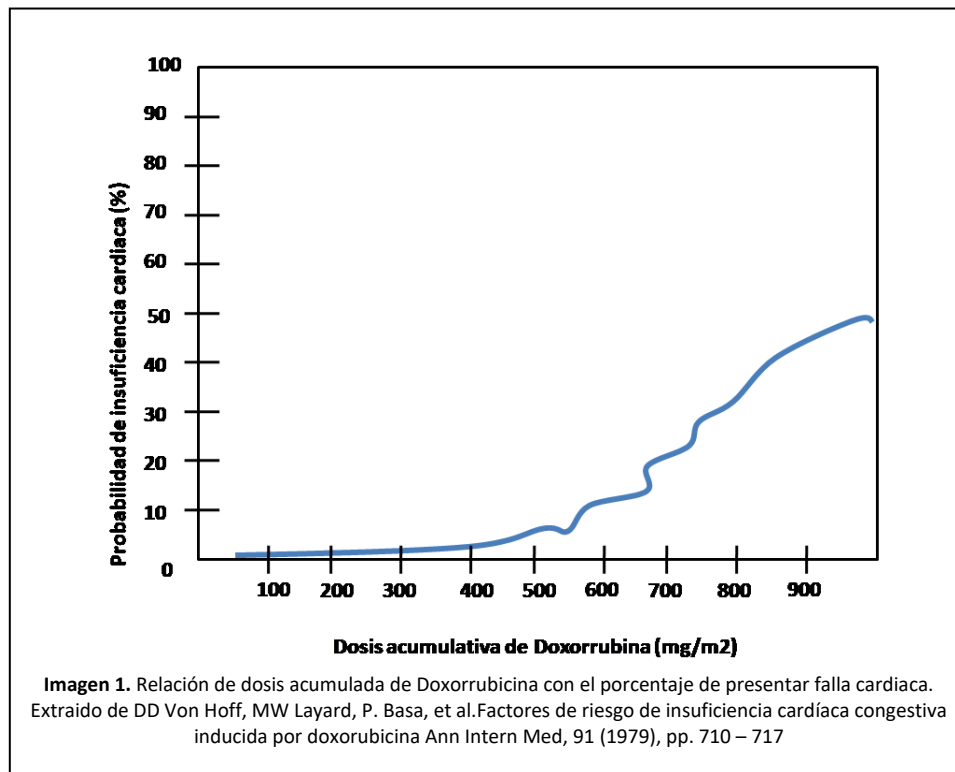
Considerando lo anterior, siendo las complicaciones cardiovasculares derivadas del tratamiento oncológico tan significativos en el pronóstico del paciente; es necesario contar con las mejores armas diagnosticas para poder identificar a los pacientes con alto de riesgo de desarrollar cardiotoxicidad durante su tratamiento. Siendo estos blancos de una vigilancia más estrecha antes, durante y después del tratamiento oncológico<sup>5</sup>.

El Instituto Nacional del Cáncer en Estados Unidos estima que al menos existen más de 13.7 millones de supervivientes al cáncer en 2012, y se calcula que esta cifra aumente a 18 millones para finales del 2022<sup>6</sup>. A su vez se estima que un 67% de los adultos diagnosticados con cáncer sobrevivirán a 5 años del tratamiento, y un 75% de los niños tendrán una sobrevida mayor a 10 años; teniendo estos últimos una mortalidad asociada a complicaciones cardiovasculares derivadas del tratamiento de un 51%<sup>3</sup>. La principal causa de CTX inducida por quimioterapia son los componentes antracíclicos; la cual a pesar de los esfuerzos para la identificación de factores de riesgos, desarrollo de derivados menos cardiotóxicos, y los intentos de la detección subclínica, no existe un consenso general de cual debe de ser el abordaje de estos pacientes. Las antraciclina (doxorubicina, daunorubicina, epirubicina e idarubicina) son un grupo de fármacos ampliamente usados actualmente para un diverso número de procesos oncológicos, aunque su descubrimiento se remonta a hace más de 50 años. 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 como se resumen en la tabla 1<sup>7</sup>. Como anteriormente se hace hincapié, con el mejoramiento de la supervivencia de en la población pediátrica, se ha observado un repunte en los casos de CTX; los cuales se comenzaron a describir los primeros años posteriores de la introducción



de la Daunorrubicina en el mercado, el cual fue objeto de estudios para identificar factores de riesgos para el desarrollo de esta. Uno de los primeros estudios que comenzó a identificar los factores asociados a los antraciclicos, fue el trabajo de Daniel D. Von Hoff<sup>8</sup>, el cual identifico factores de riesgo asociado a insuficiencia cardiaca congestiva inducida por Doxorubicina en 1979; el cual fue analizado de manera retrospectiva en 4018 pacientes tratados con dicho antraciclico. La prevalencia de falla cardiaca en el estudio fue de 2.2%, y el principal factor de riesgo asociado a falla cardiaca fue la dosis acumulada de antraciclicos; con una probabilidad de padecer el evento primario de menos del 5%, 5%, 10% y 15% a dosis 400,500,600 y 700mg/m<sup>2</sup>, respectivamente; siendo de casi la mitad del paciente que desarrollaran falla cardiaca a la dosis acumulada de 900mg/m<sup>2</sup>. Describiendo por primera vez el riesgo de la dosis acumulativa como factor de riesgo de insuficiencia cardiaca (Imagen 1).

<b>Tabla 1.</b> Regímenes de antraciclicos ampliamente usados en protocolos de 4 diferentes tipos de cancer		
Tipo de cáncer	Régimen	Otras consideraciones
Cáncer de mama	Doxorubicina 50–60 mg / m <sup>2</sup> x 4–6 ciclos Epirubicina 75–100 mg / m <sup>2</sup> x 4–8 ciclos	Aumento de la cardiotoxicidad con trastuzumab Bolo durante 15 minutos.
Sarcoma	Doxorubicina 75–90 mg / m <sup>2</sup> x 6–8 ciclos	Infusión continua durante 48–72 horas o bolo durante 15 minutos.
Linfoma	Doxorubicina 40–50 mg / m <sup>2</sup> x 6–8 ciclos	Infusión continua durante 48–72 horas o bolo durante 15 min.
Leucemia pediátrica	Doxorubicina 30 mg / m <sup>2</sup> x 10 ciclos	Bolo durante 30 min
Extraído de: Vejpongsa P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. J Am Coll Cardiol 2014; 64:938 – 945		



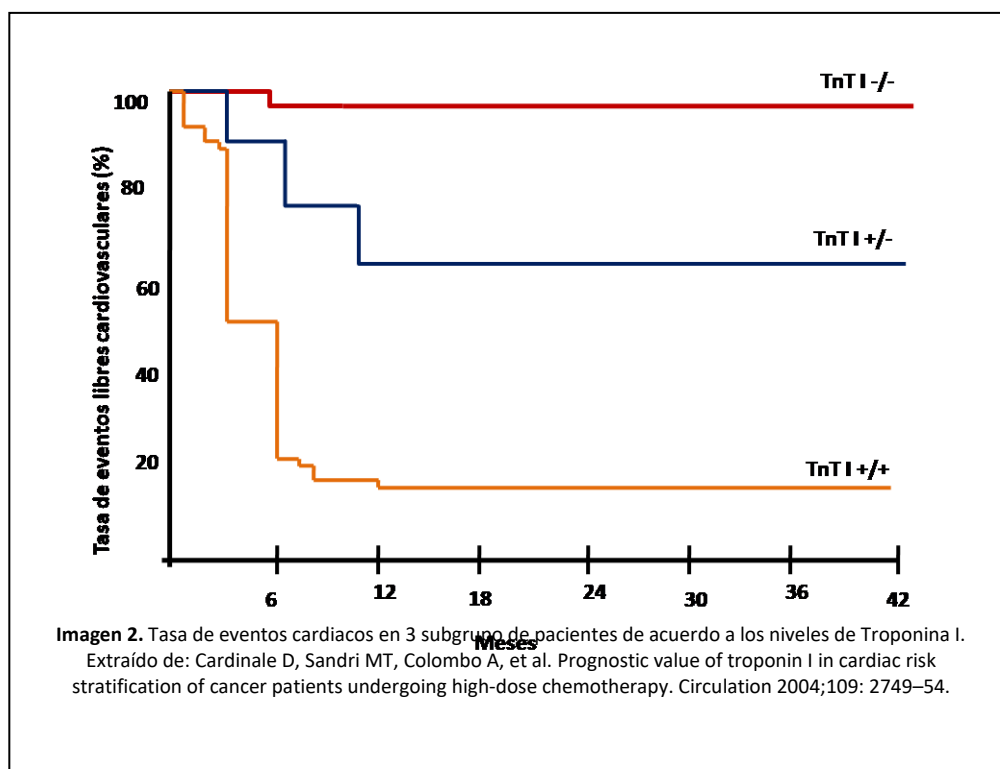
Los fármacos antracíclicos son un grupo de fármacos descubiertos en 1950, considerados antibióticos que promueven el daño al ADN. En este grupo de fármacos se encuentran en las secreciones de la bacteria Streptomyces. Realizan su efecto antineoplásico mediante 4 mecanismos básicos: 1) disrupción de la síntesis de ARN y AND, al intercalarse entre los pares de bases; 2) inhibiendo a la topoisomerasa 2; 3) Alteran la morfología de las histonas, atenuando el mecanismo de reparación de ADN; y 4) creando radicales libres de hierro alterando el ADN<sup>9</sup>. Es importante recalcar que aunque este considerado un efecto relacionado con la dosis; se ha descrito reacciones estocásticas, sobre todo en complicaciones cardiovasculares ajenos a la falla cardíaca, como arritmias ventriculares y/o episodios de miocarditis. Aunque debe ser mencionado que múltiples pacientes que desarrollan complicaciones derivadas del tratamiento oncológico, no solamente están

expuestos a antraciclicos; sino que también reciben algunos otros esquemas quimioterapicos como antimetabolitos, agentes alquilantes, asi como terapias blanco e inmunoterapia que pudieran explicar mencionados efectos “estocásticos”<sup>10</sup>. A su vez recalcar que los mismos fármacos antraciclios se asocian a diferentes tasas de cardiotoxicidad (tabla 2).

Tabla 2. Incidencia de disfunción ventricular izquierda asociada a antraciclicos y agentes alquilantes	
Agentes Quimioterapéuticos	Incidencia (%)
<b>Antraciclicos</b>	
Doxorrubicina (Adriamicina)	
400 mg/m <sup>2</sup>	<b>3-5</b>
550 mg/m <sup>2</sup>	<b>7-26</b>
700 mg/m <sup>2</sup>	<b>18-48</b>
Idarrubicina >90 mg/m <sup>2</sup>	5-18
Epirubicina >900 mg/m <sup>2</sup>	0.9-11.4
Mitoxantone >120 mg/m <sup>2</sup>	2.6
Antraciclinas liposomales >900 mg/m <sup>2</sup>	2
<b>Agentes alquilantes</b>	
Ciclofosfamida 140 mg kg	7-28
Ifosfamida <10 g/m <sup>2</sup>	0.5
12.5-16 g/m <sup>2</sup>	17
Extraido 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	

Ya se ha mencionado un probable efecto estocástico en las CTX por antraciclicos, la cual pueden ir de la mano de los posibles efectos adversos. En un estudio donde se observaron los cambios mediante la identificación de biopsia miocárdica (mediante el sistema de estratificación de Billingham; mas adelante descrito); se observaron cambios a dosis tan tempranas de 200mg/m<sup>2</sup><sup>11</sup>. Sin embargo el uso de biopsia miocárdica actualmente no es considerado como un método diagnostico recomendable por su grado de complejidad, perdiendo su valor para el escrutinio de cardiotoxicidad subclinica<sup>7</sup>. Su contraparte son las

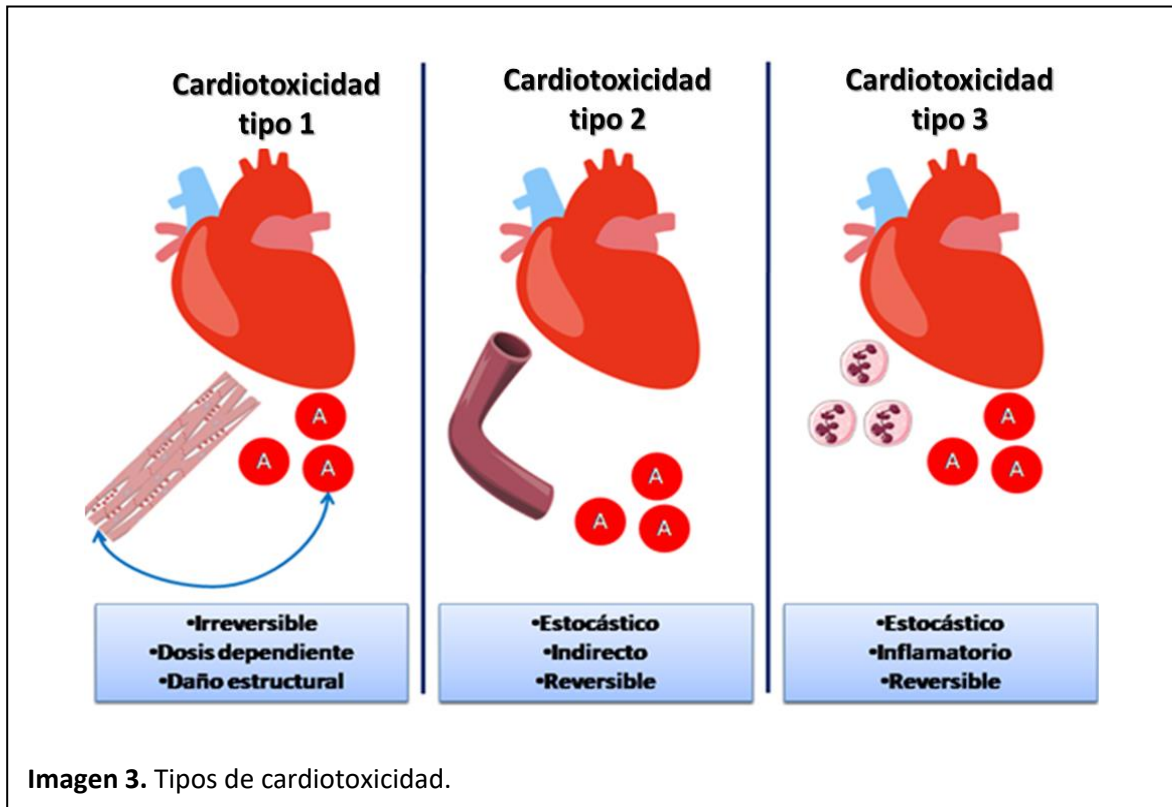
enzimas cardiacas, específicamente la troponina I; la cual su identificación durante o después de la aplicación de antraciclinas se correlaciono positivamente con eventos cardiovasculares a futuro en un estudio prospectivo de 703 pacientes con terapia basadas en antraciclicos, inmediatamente posterior a la administración y 1 mes posterior de la misma; en donde se valoro mediante ecocardiograma la función ventricular izquierda. Los pacientes con troponinas negativas al momento y al mes, tenían una tasa de eventos cardiovasculares menos de 1%; en contraposición aquellos pacientes positivos que tenían una tasa de eventos cardiovasculares de hasta 87% ( $p < 0.01$ ) en un seguimiento de 42 meses (Imagen2)<sup>12</sup>.



### Definición y clasificación.

En 2010, Ewer y Ewer; realizo una trascendente revisión de las enfermedades cardiovasculares derivadas del tratamiento oncológico; la cual con una actualización en el 2015<sup>13 14</sup>; ha cambiado la forma de concebir a la CTX inducida por tratamiento oncológico,

en donde no solo ha ampliado su definición ; sino que toma en cuenta otras enfermedades cardiovasculares, como la enfermedad vascular y las arritmias cardiacas. Existe actualmente una guía europea para la toxicidad cardiovascular derivadas de tratamientos oncológicos, publicada en el año 2016, la cual define a este grupo de enfermedades como la disfunción de la miofibrilla cardiaca a causa de la exposición de un agente antineoplásico<sup>4,15</sup>. Entendiendo que pueden manifestarse de diversas maneras: 1) disfunción miocárdica y falla cardiaca, 2) enfermedad arterial coronaria, 3) enfermedad valvular, 4) arritmias, 5) hipertensión arterial, 6) enfermedad tromboembólica, 7) enfermedad vascular cerebral y periférica, 8) hipertensión pulmonar y 9) enfermedades pericardicas<sup>14</sup>. Por lo que es la sospecha diagnostica, junto con un correcto escrutinio y protocolo diagnostico para identificar pacientes con alto riesgo de desarrollar debe ser implementado. Una forma de poder clasificarla podría ser como la mencionada anteriormente; pero desde un punto fisiopatológico, la CTX puede ser definido en 3 tipos: la miocardiotoxicidad tipo 1, en donde la función deficiente del miocito es debido a un daño directo; el tipo 2 o también llamado indirecto, es aquel la cual es debido a alteraciones en el equilibrio de la perfusión miocárdica y/o neurohumoral; y el tipo 3, también llamado miocardiopatía o miocarditis, por infiltración de células inflamatorias<sup>10</sup> (Imagen 3). La distinción en estos tipos no es solamente mecanicista; sino a su vez, nos da una idea del pronóstico. La CTX tipo 1 al considerarse un daño directo (tratado más adelante en la sección de fisiopatología), se considera irreversible al generar cambios estructurales en la fibrilla; y es dependiente de dosis. La CTX tipo 2 y 3, es considerada reversibles, al no generar cambios estructurales en la fibrilla. Llama la atención que estos dos últimos, pueden presentarse incluso desde la primera dosis como episodios de arritmias supraventriculares, o incluso como episodios de taquicardias ventriculares bidireccionales a causa de miocarditis subaguda<sup>16</sup>, la cual tendrá un carácter inflamatorio; definiendo el subgrupo de las complicaciones estocásticas no dependientes de dosis.



Específicamente en la cardiotoxicidad por antraciclicos; estos pueden clasificarse dependiendo a su vez de la temporalidad; pudiendo reconocerla como aguda, la cual tiene una prevalencia menos de 1%, y la cual se caracteriza por arritmias supraventriculares, disfunción aguda y transitoria del ventrículo izquierdo y cambios electrocardiográficos (ECG), que generalmente son reversibles. Sin embargo, la disfunción cardíaca aguda también puede reflejar lesión de miocitos que eventualmente puede evolucionar a cardiotoxicidad temprana o tardía<sup>15</sup>. Estos últimos; no existe un consenso; pero en los estudios clínicos definen como cardiotoxicidad temprana, aquella que se presenta en el primer año de inicio de antraciclicos<sup>17</sup>, la cual se presenta en un 1.2% a un 2.6% de los

pacientes tratados con antraciclinas<sup>15</sup>. No hay estrategias comprobadas para identificar si la disfunción cardíaca es reversible o progresiva; sin embargo, la elevación de la cardiaca los biomarcadores pueden ser una forma de identificar a los pacientes con riesgo de padecer a largo plazo cardiotoxicidad. La cardiotoxicidad 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 3 a siete años.

La cardiotoxicidad puede considerarse como un continuo, en donde pareciera que todos los fenómenos concluyen con la afectación ventricular izquierda. Es importante recalcar la proporción de pacientes asintomáticos que después de un seguimiento, presentan datos de disfunción ventricular izquierda, lo que podría orientarnos sobre posibles alteraciones compensatorias, que culminen en la disfunción ventricular; la cual añadidos a los factores de riesgo cardiovascular usuales; aumentan la prevalencia de la cardiotoxicidad tardía.

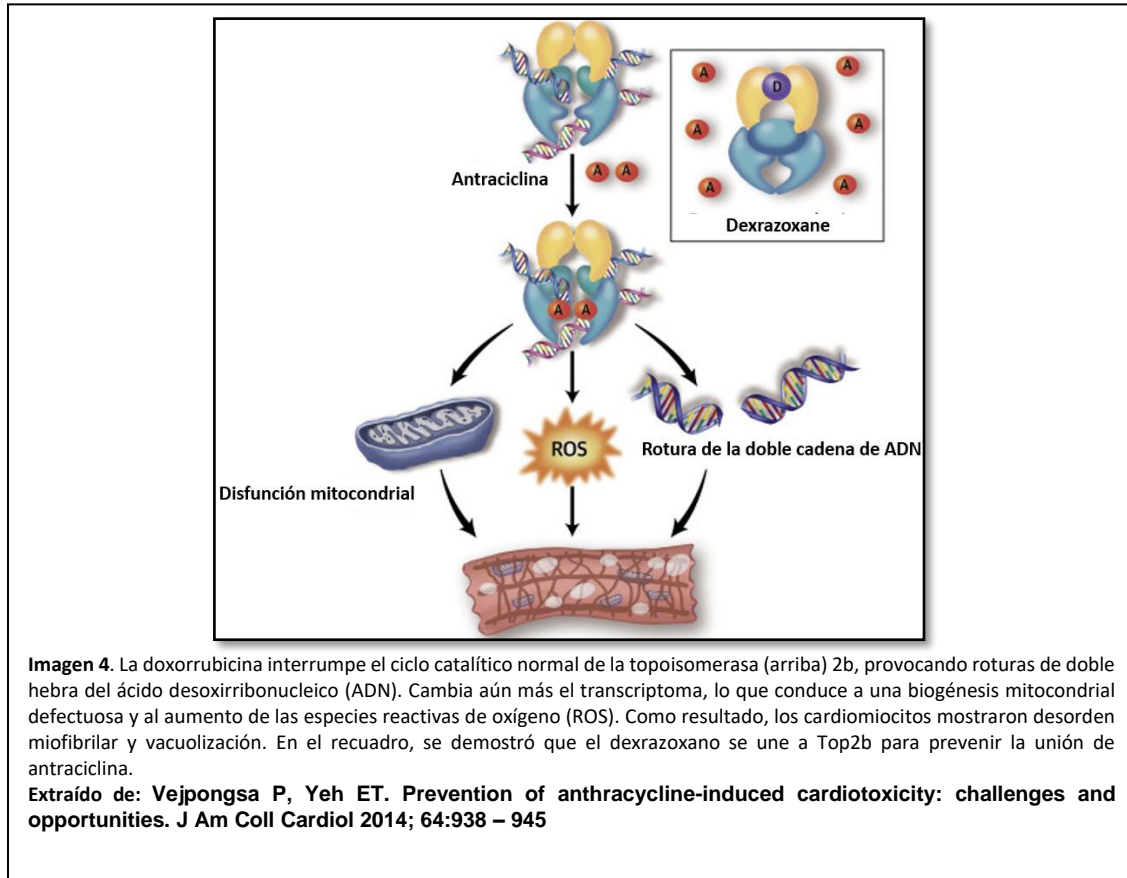
### **Mecanismos de cardiotoxicidad asociada a antraciclicos.**

Las antraciclinas parecen afectar la función cardíaca principalmente a través de mecanismos que involucran la formación de especies reactivas de oxígeno, la inducción de la apoptosis, el daño del ADN a través de la interacción con la topoisomerasa II y la inhibición de la síntesis de proteínas<sup>18</sup>. El daño de los miocitos se ha atribuido previamente a la producción de especies tóxicas de oxígeno reactivo (ROS) y un aumento del estrés oxidativo, que provocan la peroxidación lipídica de las membranas, lo que conduce a la vacuolización, daño irreversible y reemplazo de miocitos por tejido fibroso<sup>19</sup>. Sin embargo, es poco probable que el estrés oxidativo sea el único mediador del daño de los cardiomiocitos, ya que el tratamiento con eliminadores de ROS (como antioxidantes o quelantes de hierro) no ha evitado de manera consistente la cardiotoxicidad relacionada con la doxorubicina<sup>20</sup>.

Los últimos estudios se basan en el estudio de la topoisomerasa  $2\beta$  (Top); la cual fue recientemente revelado como un mediador clave en la fisiopatología de la CTX por antraciclicos<sup>21</sup>. Top2 separa 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 $\alpha$  y Top2 $\beta$ . Top2 $\alpha$ , se encuentra predominantemente en células en proliferación, se requiere para la replicación del ADN y se considera la base molecular de la actividad antineoplásica de la antraciclina. En contraste, Top2 $\beta$  está presente en todas las células quiescentes, incluidos los cardiomiocitos. La inhibición de Top2 $\beta$  por antraciclina causa roturas de doble cadena en el ADN, en células sin capacidad para la replicación, lo que puede conducir a la muerte de cardiomiocitos; que como consecuencia existirá una liberación de estas enzimas en el torrente sanguíneo y que a la larga conducirá a la disfunción ventrículo izquierdo y la insuficiencia cardíaca<sup>7</sup> (Imagen 4). La activación de p53 y la vía apoptótica están implicadas en la cardiotoxicidad inducida por doxorubicina. Top2 $\beta$  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 $\beta$ <sup>22</sup>. La doxorubicina también reduce la expresión de las proteínas de desacoplamiento 2 y 3, que regulan la producción de ROS mitocondrial. Además, Top2 $\beta$  y la antraciclina reducen profundamente el coactivador del receptor y activado por el proliferador de peroxisomas 1- $\alpha$  y el coactivador del receptor y activado por el proliferador de peroxisoma 1- $\beta$ , que son críticos para la biogénesis mitocondrial. Estos hallazgos sugieren que Top2 $\beta$  inicia la cardiotoxicidad inducida por antraciclicos (Imagen 1). Lo más importante es que la eliminación de Top2 $\beta$  del corazón protege a los ratones de la cardiomiopatía inducida por antraciclina, lo que implica fuertemente a Top2 $\beta$  como mediador primario de la cardiotoxicidad inducida por antraciclina. Otros mecanismos pueden amplificar este efecto, por ejemplo,

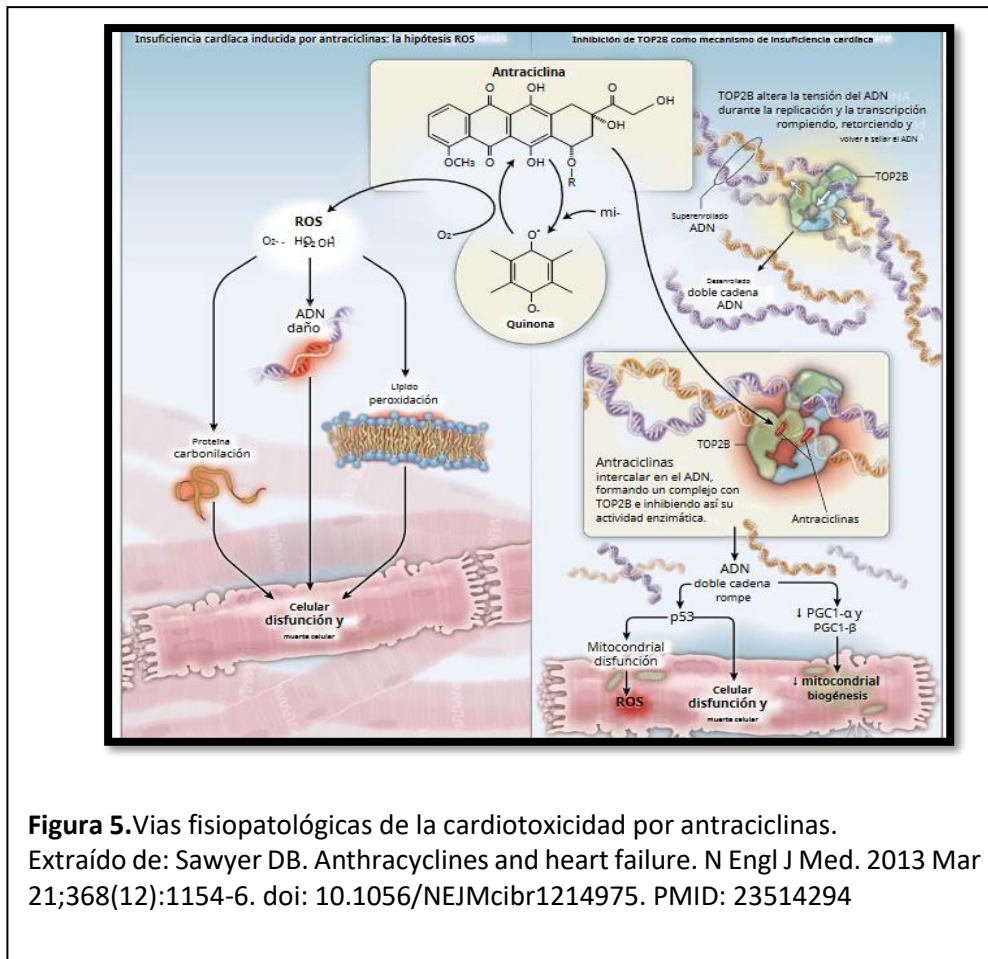


la hemocromatosis acumula hierro, lo que amplifica la respuesta de ROS durante el tratamiento con antraciclina<sup>7</sup>.



En la **figura 5** se resumen todos los aspectos básicos de la fisiopatología de la afectación de la miofibrilla, desde el abordaje clásico, al alternativo donde se pone a la Top2 $\beta$  como crucial. Considerando el motivo de realización de este proyecto de tesis es la búsqueda de un biomarcador sensible para la detección temprana de pacientes con alto riesgo de desarrollar CTX durante el tratamiento con antracíclicos; es de tomarse en cuenta que respecto a la fisiopatología podríamos tener un biomarcador prometedor. La detección en sangre periférica de leucocitos Top2 $\beta$ , sin duda, es uno de esos. En el 2013 **Vejpongsa**, mediante la medición de la expresión en leucocitos con Top2 $\beta$  en 21 pacientes

sensibles a los antraciclicos (definidos como disminución de la FEVI >10% respecto a su basal o una FEVI <50% a dosis acumuladas menores de 200mg/m<sup>2</sup>), comparándolos con 15 pacientes resistentes a los antraciclicos (definidos como pacientes con FEVI >50% y con una dosis acumulada >450mg/m<sup>2</sup>); se encontró que Top2β fue consistentemente mayor en pacientes sensibles a antraciclinas (0.4-0.28ng/μg) en comparación con el grupo resistente (0.23-0.1ng/μg) con una p <0.026<sup>23</sup>. Sin duda son resultados que requieren más estudios, la identificación de este tipo de Top2β, permitirá identificar a pacientes de alto riesgo de CTX por antraciclicos.



**Figura 5.** Vías fisiopatológicas de la cardiotoxicidad por antraciclinas. Extraído de: Sawyer DB. Anthracyclines and heart failure. N Engl J Med. 2013 Mar 21;368(12):1154-6. doi: 10.1056/NEJMcibr1214975. PMID: 23514294

### **Factores de riesgo generales.**

Es importante reconocer durante la valoración médica pretratamiento, los factores de riesgo generales que pueden presentarse. Existen factores de riesgo para CTX general, así como específicos para cada una de sus presentaciones, las cuales se abordaran de acuerdo a su exposición. Sin lugar a duda uno de los principales factores de riesgo; como se mencionó anteriormente; es la dosis acumulada, la cual tendrá una relación lineal con la presencia de eventos cardiacos<sup>12</sup>. La incidencia de insuficiencia cardiaca relacionada con la dosis puede variar, siendo de hasta menos de 5% en los casos de dosis menores de 300mg/m<sup>2</sup>, llegándose a exceder hasta 30% en casos de 600mg/ m<sup>2</sup>; en términos de disfunción ventricular, esta cifra puede ser incluso ser mucho mayor, llegando en algunas series hasta el 21% a los 50% de edad, independientemente de la dosis acumulada<sup>24 25</sup>. Algo aún más importante es el efecto no dependiente de dosis, la cual es posible ya encontrar cambios histopatológicos en biopsias endocárdicas en dosis tan pequeñas como 240mg/m<sup>2</sup>, con un desarrollo del 5.1% de falla cardiaca clínica a pesar de no sobrepasara la dosis de 300mg/m<sup>2</sup>; considerando un efecto estocástico<sup>26</sup>. Además de la dosis, la velocidad de infusión y las formulaciones pueden influir en el desarrollo de CTX. Así prolongar la infusión a dosis lentas entre 24 – 92 horas, se ha asociado con una disminución de los casos de CTX<sup>27</sup>, con un aumento de la tolerancia a altas dosis de antraciclicos hasta en un 30%, sin cambios en los resultados oncológicos<sup>28</sup>. Cabe recalcar que infusiones mayores de 92 horas se asociaron a más complicaciones mucosas. En cuanto al tipo de formulación, la administración de la presentación liposomal, así como las infusiones acompañadas de antioxidantes disminuyen el riesgo de CTX<sup>27</sup>.

El tiempo posterior a la infusión parece al igualmente influir en la incidencia de CTX, siendo mayor entre más tiempo ha sido realizado la exposición; probablemente por la incidencia

acumulada de otros factores de riesgo cardiovasculares tradicionales<sup>29</sup>. La administración antes o durante la infusión de antraciclicos se ha relacionado con aumentos de CTX, con un aumento de casos desde dosis acumuladas de 5 Gy, con una máxima incidencia a los 30 Gy<sup>30</sup>. En la tabla 3 se reconocen algunos otros factores de riesgo descritos para CTX.

<b>Tabla 3. Factores de riesgo para CTX en orden descendente</b>	
Dosis acumulada	Factor más significativo
Edad	Para una misma dosis acumulada <4 años >65años tienen mayor riesgo de CTX
Tiempo de exposición	El mayor tiempo de seguimiento se asocia a mayor prevalencia de CTX
Sexo	Femenino
Radiación o Quimioterapia concomitante	5 Gy Traztazumab, Cisplatino y agentes alquilantes
Tiempo de infusión	Dosis individuales o infusiones cortas
Otros	Tabaquismo, diabetes, alcoholismo, hipertensión, trisomía 21
Extraído Adams MJ, Lipshultz SE. Pathophysiology of anthracycline- and radiation-associated cardiomyopathies: implications for screening and prevention. <i>Pediatr Blood Cancer</i> . 2005 Jun 15;44(7):600-6. doi: 10.1002/pbc.20352. PMID: 15856486.	

### **Presentación clínica.**

Como se mencionó anteriormente, la CTX tiene múltiples formas de presentación, las cuales tendrán una prevalencia y un tiempo de evolución. La cardiomiopatía es el prototipo de presentación y la más prevalente; pero la CTX puede abarcar desde alteraciones de la conducción hasta la presencia de enfermedades pericárdicas. Aun más interesante, esta puede presentarse en un contexto subclínico hasta estadios avanzados de insuficiencia cardiaca congestiva; que pueden presentarse desde la primera dosis, o incluso hasta años posterior del término de esta. La presentación clínica puede ser aguda, la cual se presenta desde las primeras dosis. La presentación temprana es la que se presenta en el primer año; mientras que la tardía, posterior al primer año. Esta distinción no es arbitraria, sino que cada presentación tiene su prevalencia, fisiopatología y pronóstico diferente<sup>25</sup>.

La presentación aguda tiene como características presentarse en los primeros ciclos de administración del medicamento, sin asociarse a alguna dosis dependiente. Suele asociarse a alteraciones electrocardiográficas, principalmente anomalías en la repolarización y cambios en el QT, las cuales las hacen propensa a arritmias de origen ventriculares. Algo muy interesante es la asociación de estas anomalías con miocarditis. La incidencia de cardiotoxicidad aguda asociada a antraciclicos en una serie de 1697 pacientes con LNH, se reporta de hasta un 3.2% de los pacientes.

La presentación temprana de la cardiotoxicidad por antraciclicos es la que se presenta en el primer año de inicio de la quimioterapia, y la cual a diferencia de la presentación aguda; esta tiene una alta incidencia con relación a la dosis administrada. Esta se presenta principalmente como insuficiencia cardíaca con fracción de eyección disminuida, la cual estudios retrospectivos reportan una incidencia aproximada del 7%, la cual como se mencionó anteriormente dependerá de la dosis acumulada de antraciclicos. Mientras que la presentación tardía esta descrita principalmente en pacientes supervivientes a pediátricos al cáncer, la cual se presenta posterior al año de inicio de la terapia. Interesantemente el periodo latente de presentación clínica tiene un promedio de 30 años con una incidencia aproximada del 27%; con una relación lineal a la dosis acumulada<sup>29</sup>.

Es importante recalcar que la forma de presentación descrita, también comparte un fundamento fisiopatológico; en donde la presentación aguda puede catalogarse como un tipo de cardiotoxicidad tipo 3, por su relación estocástica y la presentación clínica del mismo; mientras que las otras podrían ser asociadas a una CTX tipo 1 y 2; al tener una presentación tardía, manifestándose como falla cardíaca y a su vez tener una relación directa con la dosis dependiente; por lo que no es descabellado poder abordar este grupo de patologías por fenotipos clínicos; ya que cuentan con una presentación, mecanismo fisiopatológico y pronóstico médico diferente.

## **Otras alteraciones clínicas**

### 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 antitumorales, 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.

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 trombótica

Las células tumorales pueden desencadenar la coagulación a través de diferentes vías, incluidas las actividades procoagulantes, antifibrinolíticos 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<sup>15</sup>.

### **Evaluación basal del paciente**

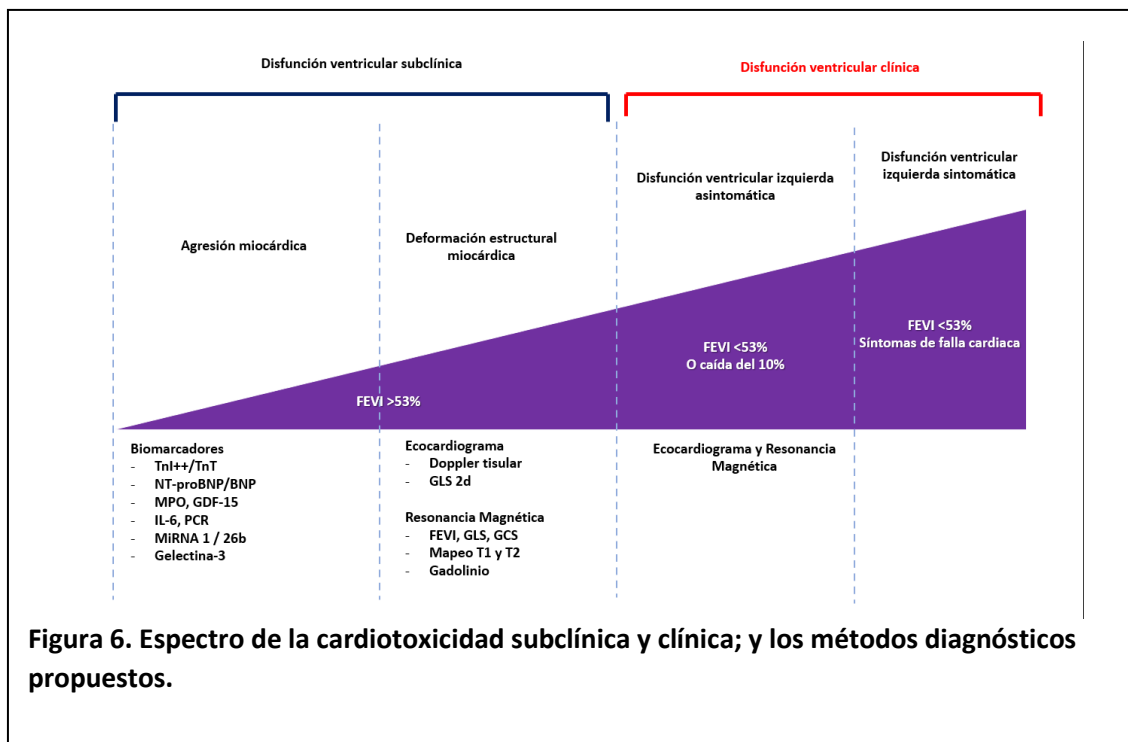
La evaluación del paciente comienza antes del inicio de la quimioterapia estimando el riesgo de cardiotoxicidad. El primer paso para identificar a los pacientes con mayor riesgo de cardiotoxicidad consiste en una cuidadosa evaluación de los factores de riesgo cardiovascular. La evaluación de riesgos 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.

### **Importancia de la detección de la cardiotoxicidad subclínica.**

Considerando todo lo anterior, no hay duda de la morbimortalidad cardiovascular asociada al manejo. Actualmente la detección en estadios clínicos tempranos puede ser detectada incluso antes de inicio de los síntomas. Incluso existe información la cual concluye el beneficio de una detección temprana para el inicio de las intervenciones medicas para disminuir el riesgo de complicaciones clinicas. Existen actualmente múltiples abordajes para la detección temprana; la cual está basada en la fisiopatología, y que se encuentra actualmente en validación; como se muestra en la **Figura 6**. En la cohorte Sr. Jude Lifetime Study (SJLIFE), se analizó a 1807 pacientes pediátricos con enfermedad oncológica la cual requirieron manejo con antraciclicos posteriores a 10 años; se encontró una incidencia de disfunción ventricular izquierda (definida como FEVI menor al 50%) fue detectado en un 5.8% de los pacientes<sup>31</sup>. Considerando que el periodo de latencia tiene un promedio de 30 años; podemos asumir que estos datos pueden están subestimados; aún más cuando se



toma en cuenta las nuevas definiciones de cardiotoxicidad subclínica. Nuevos estudios ecocardiográficos 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.



### Papel de los biomarcadores para la detección de cardiotoxicidad subclínica.

Como se expone anteriormente en la **Figura 6**; existe muchas opciones para la detección oportuna del daño cardíaco, que tienen una relación con la fisiopatología. Específicamente los biomarcadores pudiesen detectar de manera temprana, la injuria miocárdica y detectar pacientes con alto riesgo de miocardiopatía. Estos son la piedra angular en el diagnóstico y seguimiento médico de enfermedades tanto agudas o crónicas cardiovasculares; sin

embargo, su rol en el diagnóstico de la cardiotoxicidad es más complejo y menos caracterizado que en las enfermedades primarias cardiovasculares.

### **Péptidos Natriuréticos**

El péptido natriurético cerebral (BNP) y el proBNP N-terminal (NT-proBNP) son los biomarcadores canónicos para la detección de insuficiencia cardíaca. El BNP es sintetizado y secretado por cardiomiocitos en respuesta a la presión transmural o estimulación neurohumoral (noradrenalina, angiotensina II). Tras la síntesis de preproBNP y la eliminación de un residuo de 25 aminoácidos, el proBNP de prohormona puede almacenarse en vesículas intracelulares. Durante la activación, el proBNP se escinde en el BNP activo y el NT-proBNP biológicamente inactivo. Ambos péptidos se secretan en cantidades equimolares con una semivida de BNP alrededor de 20 min y la de NT-proBNP alrededor de 120 min, lo que da como resultado una concentración plasmática de NT-proBNP 4 a 6 veces mayor. BNP es biológicamente activo. Los niveles elevados disminuyen la precarga y poscarga cardíacas al aumentar la tasa de filtración glomerular (TFG) y la vasodilatación. Además, el BNP inhibe la remodelación miocárdica desfavorable. Esto equilibra los mecanismos neuro-humorales desadaptativos en la insuficiencia cardíaca (13,15). El BNP y el NT-proBNP señalan la insuficiencia cardíaca con una sensibilidad muy alta pero una especificidad baja. El límite diagnóstico más bajo para BNP es 35 ng / ml y para NT-proBNP 125 ng / ml [valor predictivo negativo para insuficiencia cardíaca de 0,94 a 0,98 con un valor predictivo positivo de 0,44 a 0,57]. De acuerdo con las directrices de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Asociación Americana del Corazón (AHA), la medición de BNP / NTproBNP es, por tanto, un criterio de insuficiencia cardíaca<sup>32</sup>. En el campo de la cardiotoxicidad, como se sabe; las antraciclinas y muchas otras terapias pueden inducir insuficiencia cardíaca crónica. Curiosamente, los estudios observacionales y experimentales han arrojado resultados inconsistentes con respecto a la asociación de

los niveles séricos de BNP y la cardiotoxicidad crónica. Un metaanálisis reciente de ocho estudios independientes de casos y controles con 695 pacientes tratados con antraciclina mostró una correlación pequeña, aunque estadísticamente significativa, entre la aparición de cardiotoxicidad inducida por antraciclina y el BNP posterior al tratamiento<sup>33</sup>. Algo muy interesante que es necesario recalcar, es que aunque pequeña pero significativa el riesgo en pacientes con BNP elevado; esta diferencia se anulaba cuando la terapia con antracíclicos se indicaba con terapia con dexrazoxano<sup>32</sup>. Aun mas importante es su posible valor de seguimiento, en niños con neoplasias hematológicas tratados con antraciclina, la función de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (inhibidores de la ECA) se ha probado en un ensayo prospectivo doble ciego. Después de seis meses, el NT-proBNP en los pacientes tratados con placebo aumentó de <5 ng / ml del valor inicial a 98,6 ng / ml. Los niños tratados con enalapril mostraron un NT-proBNP plasmático un 50% más bajo de 49,6 ng / ml junto con una FEVI más alta. Estos datos indican un papel del BNP en el seguimiento de la terapia cardioprotectora en niños sometidos a quimioterapia basada en antraciclina<sup>34</sup>. Resumiendo el poder diagnóstico, seguimiento y pronóstico de los péptidos en este subgrupo de pacientes.

### **Troponinas cardíacas**

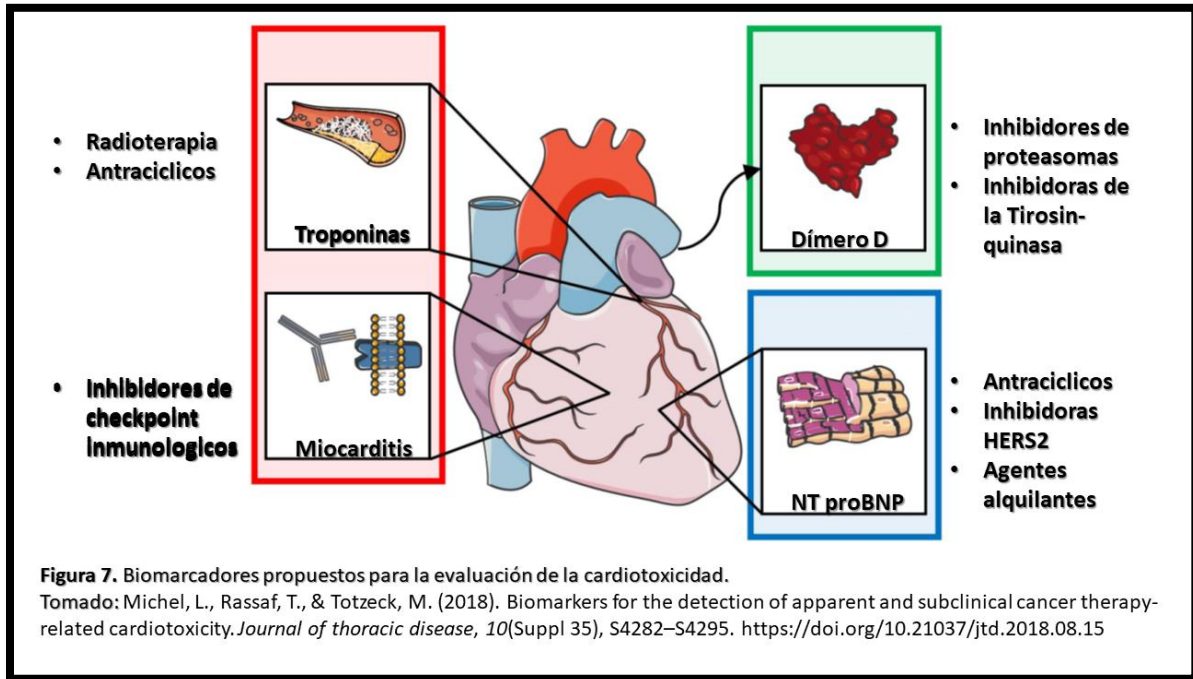
La troponina cardíaca es el biomarcador principal para el diagnóstico de un infarto agudo de miocardio dada su excelente especificidad y sensibilidad. La troponina C, la troponina I y la troponina T forman un complejo que se une a la tropomiosina en el aparato contráctil de los cardiomiocitos. La troponina C puede unirse al calcio intracelular, que luego provoca un cambio conformacional que elimina la tropomiosina del sitio de unión de la miosina. Esto permite que la miosina se una a la actina para la contracción de los cardiomiocitos. El daño de las células miocárdicas provoca un aumento de las concentraciones sanguíneas sistémicas de troponina I y T con una concentración sérica máxima 12 h después de la

lesión miocárdica. En pacientes con sospecha de SCA sin elevación del ST (SCASEST), la troponina cardíaca de alta sensibilidad sérica elevada en el momento del ingreso o en la nueva prueba por encima del percentil 99 de individuos sanos indica infarto de miocardio. Durante la última década, se han optimizado los ensayos de detección de troponina (troponina alta / ultrasensible). Esto ha reducido el tiempo necesario para el diagnóstico de un infarto agudo de miocardio a un máximo de 3 horas según las guías de la ESC y la AHA. Varios estudios prospectivos demostraron un valor predictivo negativo > 99% en las mediciones de troponina I de alta sensibilidad 1 hora después del inicio de los síntomas. Sin embargo, la troponina sérica también puede estar crónicamente elevada en ciertas enfermedades cardiovasculares, por ejemplo, insuficiencia cardíaca, CAD estable y enfermedad renal crónica. En estas cohortes, las troponinas elevadas sirven como un marcador independiente de mortalidad y deberían impulsar un mayor seguimiento de la enfermedad cardiovascular. Aunque los niveles de troponina por encima del percentil 99 son más relevantes para la detección de la enfermedad y el pronóstico, los datos recientes implican una relevancia para los valores por encima del límite de detección, pero por debajo del percentil 99: En pacientes que presentan dolor torácico agudo, cualquier troponina T sérica detectable por debajo del 99. El percentil se asoció con un aumento del doble de la mortalidad por todas las causas, un aumento de la mortalidad cardiovascular y un aumento de la mortalidad no cardiovascular. En conjunto, los biomarcadores han ayudado a mejorar el diagnóstico y la evaluación del pronóstico en las enfermedades cardiovasculares, lo que ha llevado a una mejor atención al paciente<sup>35</sup>.

La asociación de la troponina elevada y la cardiotoxicidad relacionada con el tratamiento del cáncer se ha estudiado previamente en varias cohortes. Se ha demostrado que la troponina T de alta sensibilidad en pacientes con diagnóstico de cáncer primario predice la mortalidad general con un valor de corte de 0,005 ng / ml. Además, la troponina T sérica elevada se asoció con un estadio tumoral avanzado. Los protocolos de quimioterapia que

contienen agentes alquilantes o antraciclinas han mostrado elevación de la troponina I plasmática en 12 a 33% en adultos y hasta en 47% en niños<sup>35</sup>.

Un estudio prospectivo en 703 pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia de dosis alta demostró que la elevación prolongada de la troponina I un mes después del tratamiento se asoció con una mayor disminución de la FEVI y se asoció con tasas más altas de un criterio de valoración adverso combinado (muerte cardíaca, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca manifiesta, reducción de la FEVI > 25%, arritmias potencialmente mortales) que la elevación aislada de la troponina I inmediatamente después del tratamiento; demostrando a su vez su poder pronóstico y seguimiento pudiendo detectar a pacientes de alto riesgo de falla cardíaca<sup>36</sup>. En estudios prospectivos se ha demostrado un papel del nivel de troponina sérica en la predicción de la respuesta a la terapia de insuficiencia cardíaca en cardiotoxicidad manifiesta y un beneficio de la troponina sérica en la terapia guiada por biomarcadores. La asociación de la troponina y la recuperación de la FEVI se evaluó en 251 pacientes que recibieron trastuzumab. La recuperación de la FEVI fue menos frecuente en los pacientes con troponina I elevada que en los pacientes con troponina negativa en los pacientes (35% frente a 100%). La troponina I como terapia preventiva de cardiotoxicidad guiada por biomarcadores se ha evaluado en una cohorte de 473 pacientes con cáncer que recibieron diferentes regímenes de quimioterapia de dosis alta. Ciento catorce (26%) pacientes con un pico de troponina I elevado > 0,07 ng / ml se caracterizaron como "en riesgo" de cardiotoxicidad. Los pacientes identificados fueron aleatorizados para recibir inhibidor de la ECA enalapril o ningún medicamento durante un año. Los sujetos de control mostraron una reducción significativa y sostenida de la FEVI, mientras que la FEVI en los pacientes tratados con enalapril (Ver Figura 7)<sup>35</sup>.



### Evaluación médica de cardiotoxicidad subclínica

Sin duda el poder identificar a los pacientes de alto riesgo de desarrollo de cardiotoxicidad subclínica tiene una importancia pronóstica, pero no solo eso; nos abre el camino para inicio de medidas preventivas pasivas o activas para la disminución de la progresión de la enfermedad. Aunque sin duda, falta estudios prospectivos aleatorizados; actualmente existen recomendaciones para el manejo y el seguimiento de los pacientes de alto riesgo. Las estrategias de la prevención y la selección de pacientes para inicio de la terapia preventiva es importante y se basa en la toma de decisiones de acuerdo a la valoración clínica y el interrogatorio dirigido. La sociedad americana de ecocardiograma propone la división de riesgo para cardiotoxicidad previo a la aplicación de quimioterápicos de acuerdo con parámetros clínicos (Ver tabla 6)<sup>34</sup>.

Parte del manejo médico es la monitorización. El seguimiento con estudio ecocardiográfico la piedra angular en el tratamiento de los pacientes con cardiotoxicidad subclínica. Este

dependerá del riesgo de acuerdo con la valoración pretratamiento como se describe en la tabla 7.

Evaluación de riesgo	Exámenes de evaluación
Riesgos relacionado con la medicación	Factores de riesgo asociado con el paciente
<b>Riesgo alto(4 puntos):</b> Antraciclicos, ciclofosfamida, ifosfamida, herceptin <b>Riesgo intermedio (2 puntos):</b> Docetaxel, pertuzumab, sunitinib, sorafinib <b>Riesgo bajo (1 puntos):</b> Bevacizumab, dasatinib, imatinib, lapatinib <b>Raro (0 puntos):</b> Etoposido, rituximab, talidomida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiopatía o insuficiencia cardiaca</li> <li>• Enfermedad coronaria o equivalente</li> <li>• Hipertension arterial</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Esquema previo con antraciclicos</li> <li>• Esquema previo radiación en tórax</li> <li>• Edad &lt;15 o &gt;65 años</li> <li>• Femenino</li> </ul>
<b>Riesgo general para cardiotoxicidad</b> Muy alto: > 6puntos; Alto: 5-6puntos; Intermedio: 3-4 puntos; Bajo: 1-2 puntos; Muy bajo: 0puntos	
<b>Tabla 6.</b> Estratificación de riesgo para cardiotoxicidad, previa a aplicación de quimioterápico. Tomado de: 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 201	

2.- Recomendaciones en la monitorización	
ETT con medición de FEVI y strain previo al ciclo, cada ciclo, termino, cada 3 a 6 meses posterior; con toma de TnT, BNP, ECG	<b>Riesgo muy alto:</b>
ETT con medición de FEVI y strain cada 3 ciclos, termino, cada 3 a 6 meses posterior; con toma de TnT, BNP, ECG	<b>Riesgo alto:</b>
ETT con medición de FEVI y strain al inicio y termino de esquema, termino, cada 3 a 6 meses posterior; con toma de TnT, BNP, ECG	<b>Riesgo intermedio:</b>
ETT con medición de FEVI y strain opcional al termino de esquema	<b>Bajo riesgo</b>
	<b>Raro:</b> Ninguno
3.- Recomendaciones en el manejo	
Iniciar IECA/ARA, Carvedilol y estatinas. Iniciar a dosis mas baja 1 semana previa a Qt y titular.	<b>Riesgo muy alto:</b>
	<b>Riesgo alto:</b> Iniciar IECA/ARA, Carvedilol y estatinas
	<b>Riesgo intermedio:</b> Discutir riesgo beneficio
	<b>Bajo riesgo</b> Monitorización
	<b>Raro:</b> Monitorización
<b>Tabla 7.</b> Recomendaciones para la monitorización y el manejo de acuerdo a la estratificación de riesgo. Tomado de: 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 201	

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 prometedora 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 cardiotóxicas 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 cardiotóxica. 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. Las directrices de la ESMO recomiendan la evaluación de LV EF 12 meses y 18 meses después del inicio de una terapia potencialmente cardiotóxica 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 / m<sup>2</sup> de doxorubicina o > 360 mg / m<sup>2</sup> de epirrubicina. Los pacientes que desarrollan cardiotoxicidad tipo 1 requieren tratamiento a largo plazo de acuerdo con las pautas de manejo de la insuficiencia cardíaca.



#### **4.- PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuál es la incidencia de cardiotoxicidad subclínica detectados por biomarcadores en pacientes tratados con antraciclicos en pacientes del hospital Juárez de México en el periodo noviembre 2021 a junio 2022?

#### **5.- OBJETIVOS**

- Objetivo primario.

1.- Conocer la incidencia de cardiotoxicidad subclínica detectados por biomarcadores en pacientes tratados con antraciclicos en pacientes del hospital Juárez de México en el periodo Noviembre 2021 a Junio 2022?

- Objetivos secundarios.

- 1) Definir el perfil epidemiológico de los pacientes que presentan cardiotoxicidad subclínica relacionada al uso antraciclicos
- 2) Determinar la dosis acumulada de antraciclicos asociado más frecuentemente a cardiotoxicidad subclínica.
- 3) Identificar a la troponina T y BNP como marcadores para antraciclicos.
- 4) Identificar las variables clinicas asociadas a los pacientes de alto riesgo

## **6.- 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 alguna enfermedad oncológica tratados con antraciclicos del Hospital Juárez de México del periodo noviembre a mayo 2021 en los cuales se realizará la medición de troponina T y Péptido natriurético cerebral. Esta medición se realizará un día previo a la aplicación de cualquier esquema quimioterápico que incluya algún antraciclicos, así como posterior de las 24-48 horas de la aplicación del ciclo, la cual es la hora pico de la liberación de troponinas. Se analizara la base de datos mediante medidas de asociación usando la prueba exacta de Chi cuadrada.

- **Definición de la población.**

Pacientes del servicio del Hospital Juárez de México con diagnóstico alguna enfermedad oncológica tratados con antraciclicos del Hospital Juárez de México del periodo noviembre 2021 a mayo 2021

### **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)**

<b>Tabla 9. VARIABLES DEPENDIENTES</b>			
<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de medición</b>
<b>Cardiotoxicidad subclínica por biomarcadores</b>	Presencia de elevación de troponina T y/o Péptido natriurético cerebral; por arriba del valor de referencia posterior a administración de antraciclicos	Nominal	Si / No

<b>Tabla 10. VARIABLES INDEPENDIENTES</b>			
<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de medición</b>
<b>Dosis tóxica de antraciclicos.</b>	Dosis utilizada de antraciclicos la cual tiene relación con la probabilidad de cardiotoxicidad	Cuantitativa continua	Miligramos por metro cuadrado.
<b>Estadio clínico</b>	Estadio clínico al momento del diagnóstico	Cualitativa	I,II,III, IV, A o B
<b>ECOG</b>	Estado funcional del paciente al inicio del esquema de quimioterapia.	Cualitativa	0,1,2,3,4,5
<b>Sexo</b>	Se refiere a género.	Nominal	Femenino Masculino
<b>Edad</b>	Se refiere a edad del inicio del esquema de quimioterapia.	Cuantitativa Continua	Años cumplidos numéricos.
<b>Diabetes mellitus tipo 2</b>	Presencia previa de diabetes mellitus tipo 2	Nominal	SI / No
<b>Hipertension arterial sistémica</b>	Presencia de hipertensión arterial sistémica de acuerdo en al menos 2 determinaciones diferentes	Nominal	SI / No

<b>Radiación previa</b>	Antecedentes durante el su tratamiento de aplicación de cualquier dosis de radioterapia en región de tórax	Nominal	SI / No
<b>Síntomas de insuficiencia cardiaca</b>	Se utilizarán los criterios clásicos de Framingham.	Nominal	Si / No

Elaboración propia.

- **Criterios de inclusión**

- 1) Pacientes mayores de 18 años que requieran al menos un esquema completo de quimioterapia que incluya antraciclina en pacientes con alguna enfermedad oncológica del Hospital Juárez de México en el periodo noviembre del 2021 a mayo del 2022.

- **Criterios de exclusión**

- 1) Pacientes con filtrado glomerular por debajo de 30mL/min.
- 2) Pacientes quienes hayan recibido cardioprotector durante el esquema de quimioterapia con antraciclicos.
- 3) Pacientes con enfermedad arterial obstructiva demostrada (enfermedad coronaria obstructiva mayor a 75% en alguna arteria coronaria o su equivalente).

- **Criterios de eliminación**

- 1) Pacientes quienes no hayan aceptado consentimiento informado durante su registro.

- 2) Pacientes que cursen durante su hospitalización algún síndrome coronario agudo o crónico.

**Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de la información.**

- a) Se solicitará toma de muestra para medición de troponina T y Péptido natriurético cerebral previo al inicio de cualquier ciclo de terapia y posterior a la misma; 1 día previo y en las 24-24 horas posteriores de aplicación del mismo, en pacientes con algún diagnóstico oncológico que requiera en su esquema con base a antraciclicos.
- b) Se evaluarán las características clínicas y biomarcadores.
- c) Se recabarán los datos obtenidos
- d) Se utilizará para la evaluación, el análisis y la realización de los gráficos el programa SPSS

<b>Pacientes oncológicos candidatos para terapia con antraciclicos de recién diagnóstico</b>	<b>Día -1 de esquema</b>	<b>Día +2 a +3 de esquema con antraciclicos</b>
<b>Troponina T (TnT)</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Péptido Natriurético (BNP)</b>	<b>X</b>	<b>X</b>

Elaboración propia

**Recursos**

- 1) **Recursos humanos:**

- Responsable: Zuñiga Ruiz Jose Mauricio, Médico Residente de 2do año de Cardiología del Hospital Juárez de México.
- Asesores de tesis
- Dr. Leobardo Valle Molina, Médico Cardiólogo, adscrito al servicio de cardiología del Hospital Juárez de México.
- Dra. Mónica Tejeda Romero, Médico Hematólogo, adscrita del servicio de hematología del Hospital Juárez de México.

**2) Recursos materiales:**

- Recursos como tiempo, laptop y cuadernillo de recolección.
- Los costos de las pruebas para determinar los marcadores de daño cardiovascular se está realizando en el hospital Juárez de México a pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular
- Hoja de recolección de datos, computadora con paquetería de Office y programa IBM SPSS versión 2018 en español, hojas blancas, plumas, conexión a internet.
- Para la recolección de datos se utilizara la siguiente tabla:

EDAD	SEXO	SERVICIO	DX	EC	ECOG	QT	DOSIS CALCULADA	ECO INICIAL FEVI	ECO INICIAL OTRAS ALTERACIONES	ECO ACTUAL FEVI	ECO ACTUAL OTRAS ALTERACIONES	STRAIN GLOBAL NEGATIVO	DIABETES MELLITUS TIPO 2	RADIOTERAPIA PREVIA	HIPERTENSION	ECG	SINTOMAS FALLA CARDIACA	TROPONINAS	BNP	

**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.

### **ASPECTOS ÉTICOS:**

Para la realización de nuestro estudio nos basaremos en los principios de la bioética.

Principio de autonomía: Se respetara la privacidad de los datos del paciente por lo que no se manejaran nombres ni datos personales de los individuos a investigar.

Principio de beneficencia: A través del análisis de los datos del estudio el paciente se podría beneficiar de los resultados.

Principio de no maleficencia: No ocasiona daño al paciente.

Principio de justicia: Todas datos obtenidos se trataran con equidad y sin discriminación por ninguna situación.

En base al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en el artículo 17, este estudio está considerado como: **Investigación sin riesgo** es un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental y en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

## **ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD:**

No se consideran procedimientos peligrosos debido a que se trata de un estudio descriptivo donde se recopilara información de expedientes, los cuales se tomarán bajo el protocolo establecido por cada servicio.

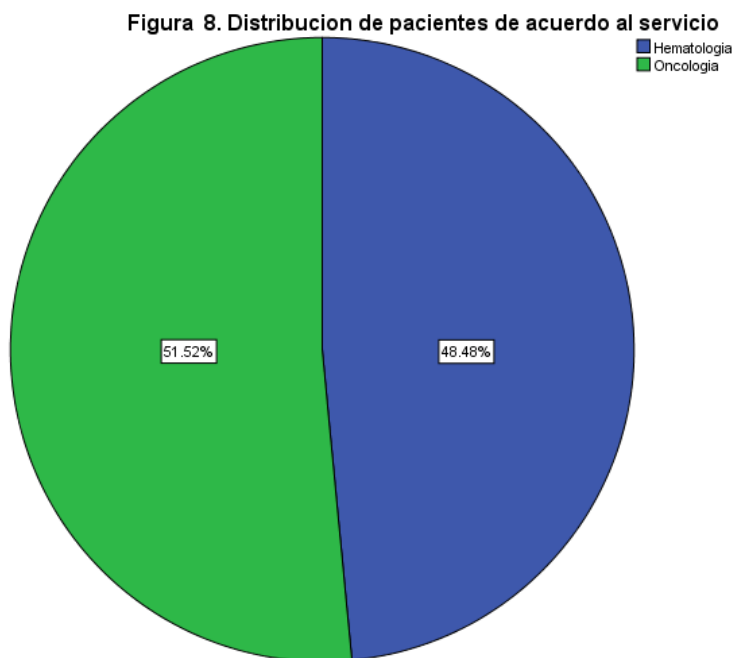


## 7.- ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS.

Se procedió a realizar análisis se realizó por el programa IBM SPSS Versión 2021 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.

### 7.1.- Distribución de pacientes.

Durante el registro, se ingresaron 33 pacientes del Hospital Juárez de México; atendidos en la consulta externa u hospitalización, del servicio de oncología o hematología, con algún diagnóstico oncológico el cual requirió aplicación en de antraciclicos durante su tratamiento. Teniendo en cuenta se analizaron 16 pacientes en el servicio de hematología y 17 del servicio de oncología. (Figura 8).



El 87.8% de los pacientes que se ingresaron al análisis se les administro doxorubicina a dosis calculada superficie corporal 50-60mg/m<sup>2</sup> (Figura 9). Solamente 12.2% recibieron daunorrubicina 50-60mg/m<sup>2</sup>, los cuales para poder realizar el análisis del riesgo de cardiotoxicidad se realizó ajusta de acuerdo con su bioequivalencia<sup>36</sup> (Tabla 11).

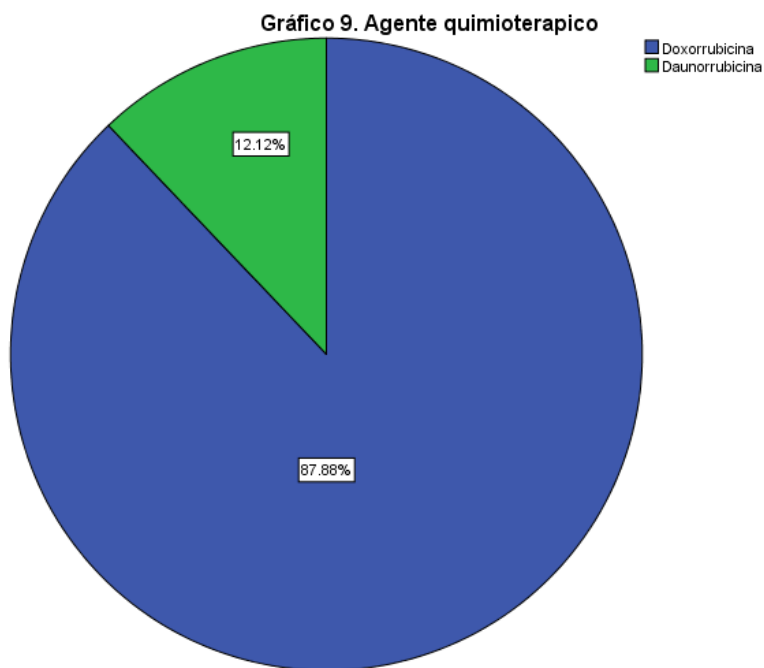
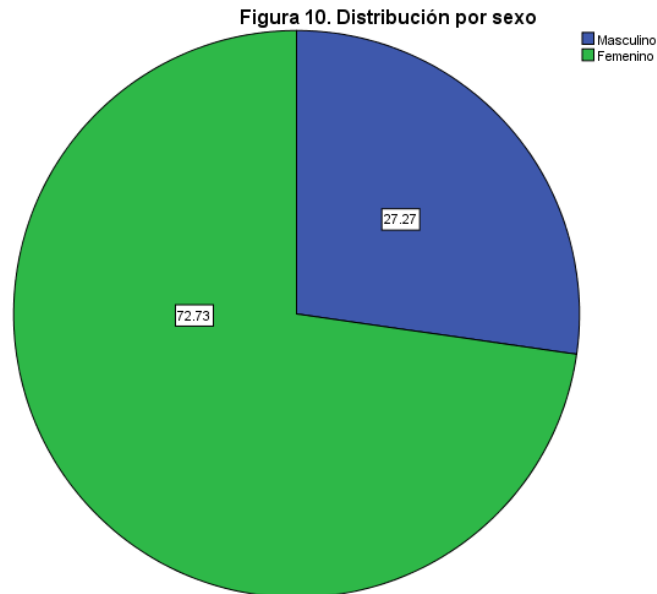


Tabla 11. Bioequivalencia de antraciclicos

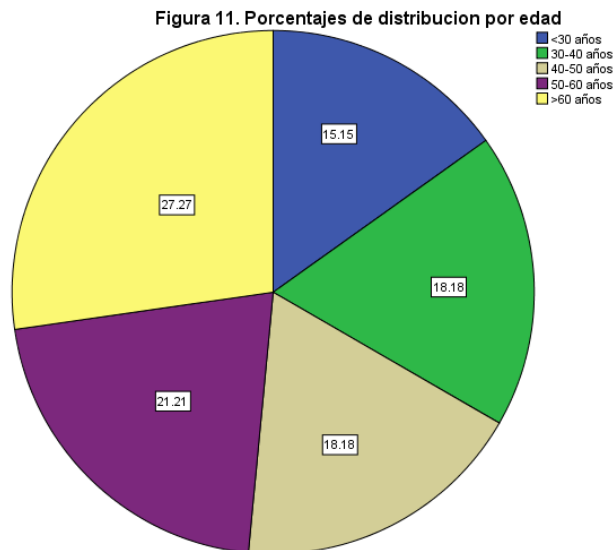
Doxorrubicina	1
Epirubicina	0.8
Daunorrubicina	0.6
Idanorrubicina	0.53
Doxorrubicina liposomal	0.5

## 7.2 Características de la población

De la población analizada, un 72.73% era del sexo femenino y un 27.7% del sexo masculino. La cual es esperado sin duda por la prevalencia del cáncer de mama.

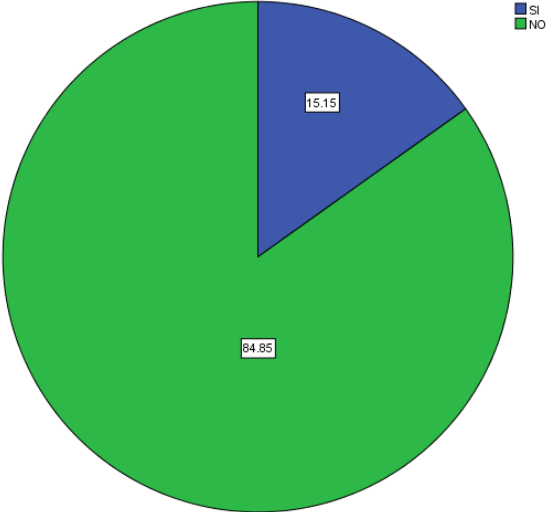


De los 33 pacientes incluidos el 27.7% de la población tenía más de 60 años; 21.1% tenía de 50 a 60 años, 18.18% de 40 a 50 años; 18.18% de 30 a 40 años y solamente 15.15% menos de 30 años (Figura 11).



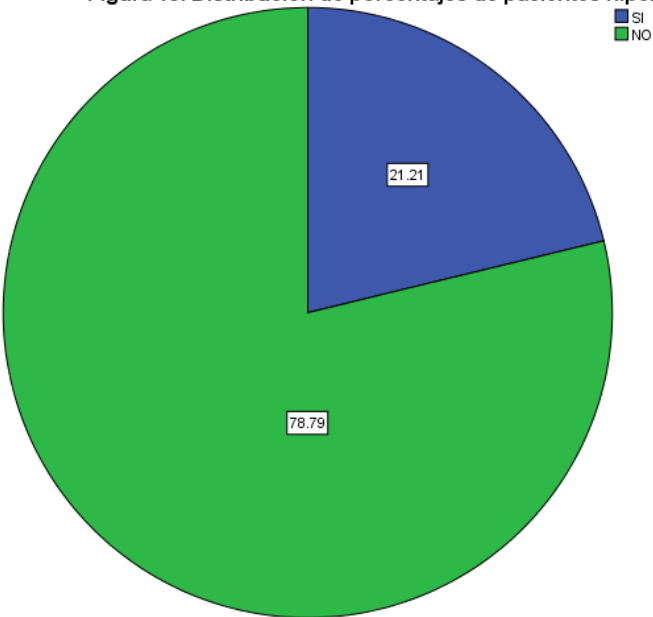
A su vez se realizó el registro de comorbilidades. En cuanto a diabetes mellitus tipo 2, de la población analizada 5 pacientes, que representan el 15.15% tenían diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2; mientras que 28 pacientes, que representan el 84.85% no contaban con ese antecedente.

Figura 12. Porcentaje de distribución de pacientes con diabetes mellitus



En cuanto a la hipertensión; 7 pacientes se conocían hipertensos durante el análisis, que representan el 21.21% de la población. Mientras que el 78.79% de la población (26 pacientes) no se conocían durante su análisis.

Figura 13. Distribución de porcentajes de pacientes hipertensos

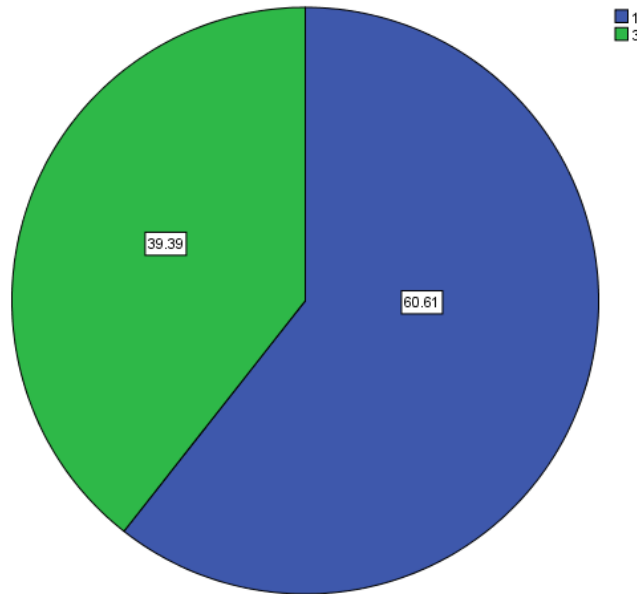


Cuando consideramos el antecedente de radioterapia, 5 pacientes (12.12%) de los pacientes tenían antecedentes de radioterapia. 29 pacientes (87.88%) de los pacientes no tenían antecedentes de haber sido expuestos a quimioterapia (Figura 14). A su vez también se realizó un tamizaje para confirmar si alguno de los pacientes cumplía criterios de síndrome de insuficiencia cardíaca, del cual solamente 1 paciente (3%) de toda la población.



Se procedió a registrar el tiempo de infusión de administración de antraciclina, la cual en su mayoría en un 60.1% (20 pacientes) de los casos se administró en una hora, mientras que un 39.39% (13 pacientes) se administró el antracíclicos durante 3 horas (Figura 15). A su vez solamente 2 pacientes tenía un ecocardiograma basal y/o de seguimiento.

Figura 15. Distribucion de porcentaje de acuerdos a el tiempo de administracion de antracíclico en horas



### 7.3 Prevalencia de cardiotoxicidad subclínica.

De acuerdo con el análisis de los 33 pacientes incluidos, se tomaron tomas de troponinas y péptidos natriuréticos previo a la dosis de quimioterapia. De los cuales el 100% de los pacientes tuvieron troponinas séricas negativas; no así en cuanto al péptido natriurético (BNP) de los cuales 3(9.1%) (Figura 15) pacientes tuvieron niveles por arriba del umbral. En el seguimiento post quimioterapia, 8 paciente, que representa el 24.2% de la población se evidencio un aumento de las troponinas séricas por arriba del corte normal en comparación de los niveles previo a la quimioterapia (Figura 16); mientras que el 75.76% de la población no se evidencio movimiento enzimático.

Figura 15. Distribucion de porcentaje de pacientes con cardiotoxicidad subclinica detectados por troponinas

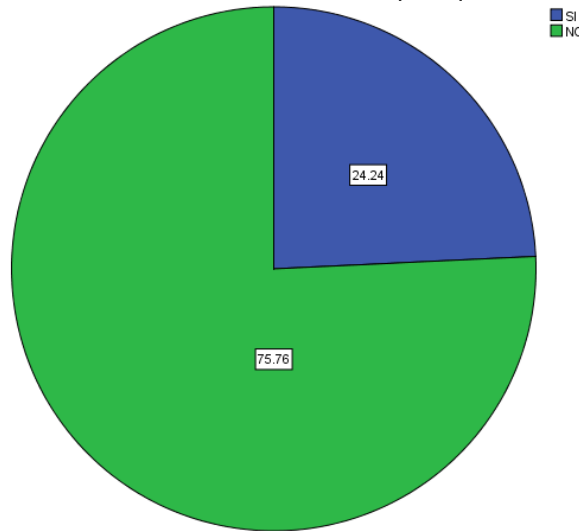
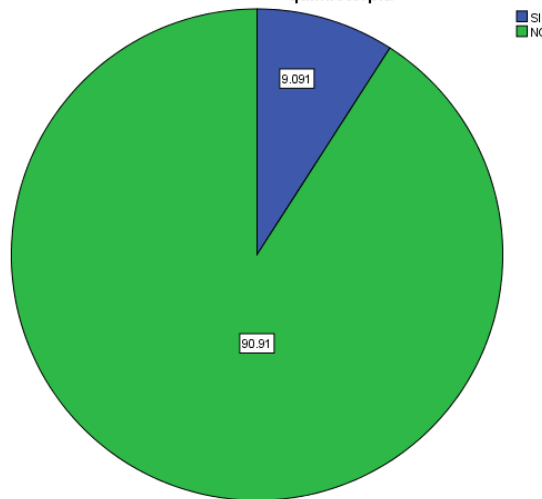
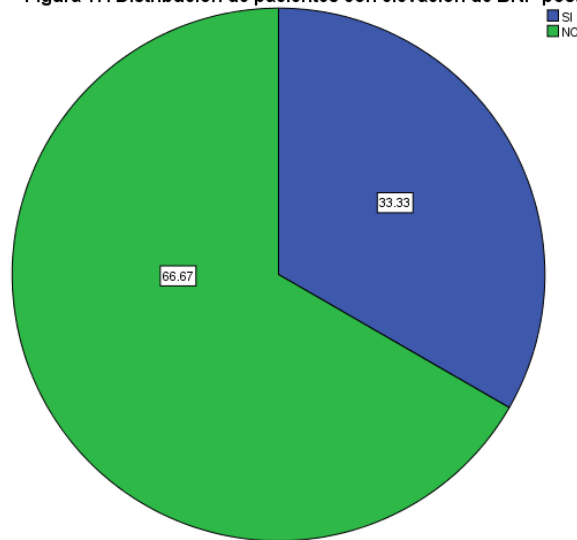


Figura 16. Distribucion de pacientes con péptido natriuretico elevado previo a quimioterapia



Con el seguimiento de los niveles post quimioterapia de NT-BNP, se evidencio un aumento en el número de pacientes de 93 pacientes (9.09%) a 11 pacientes (33.3%) (Figura 17). A su vez se evidencio un aumento en el valor absoluto de los niveles de BNP desde pre a post quimioterapia, con una media de 188ng/dL pre-quimioterapia, a una media de 317ng/dL a post quimioterapia.

Figura 17. Distribucion de pacientes con elevacion de BNP post quimioterapia

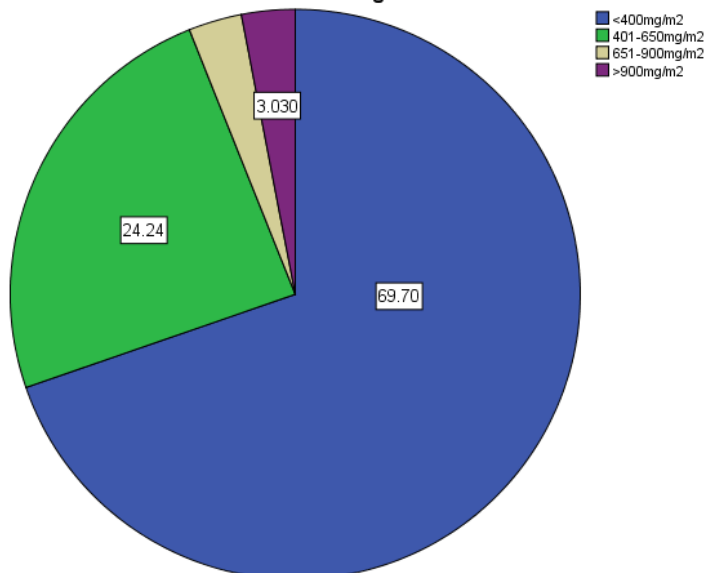


## 7.4 Relación de cardiotoxicidad subclínica con variables clínicas

### 7.4.1 Cardiotoxicidad subclínica y dosis acumulada.

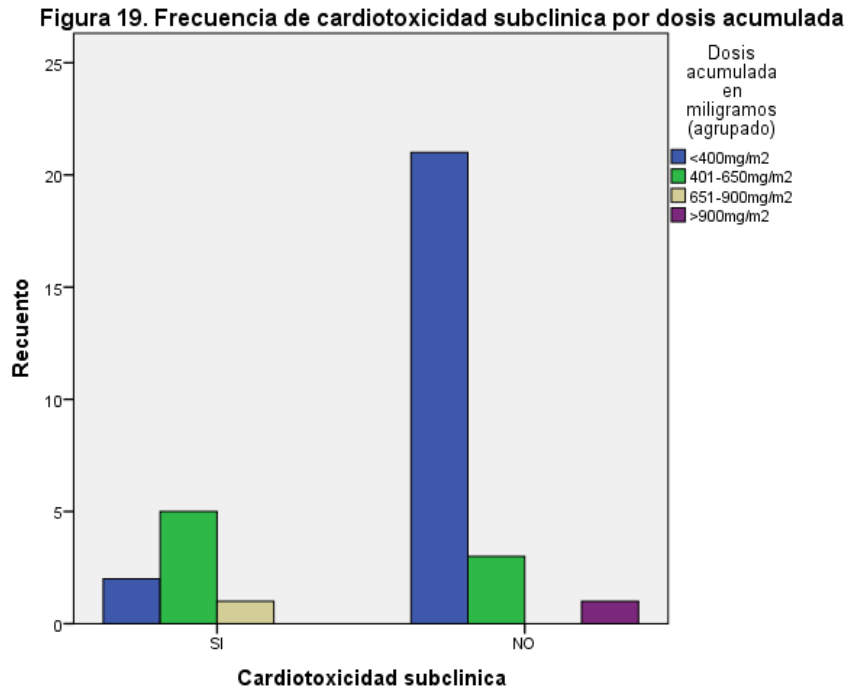
De los 33 pacientes analizados se distribuyó las dosis acumuladas de antraciclicos de acuerdo a cuartiles  $<400\text{mg/m}^2$ ,  $401-650\text{ mg/m}^2$ ,  $651-900\text{mg/m}^2$  y  $>900\text{ mg/m}^2$ ; con una distribución del 69.7% (23 pacientes), 24.24% (8 pacientes), 3.030% (1 paciente) y 3.030% (1 paciente), respectivamente (Figura 18).

Figura 18. Distribucion de pacientes de acuerdo a la dosis acumulada en miligramos





Cuando se analiza la dosis acumulada con la presencia de cardiotoxicidad subclínica se evidencio que el cuartil 1 tuvo una incidencia de 2 casos, cuartil 2 de 5 casos, cuartil 3 de 1 caso y el cuartil 4 de 0 casos (Figura 19). A su vez se observó una tendencia a no tener cardiotoxicidad subclínica en pacientes con dosis menores de 400mg/m<sup>2</sup> siendo estadísticamente significativa con una p de 0.005.

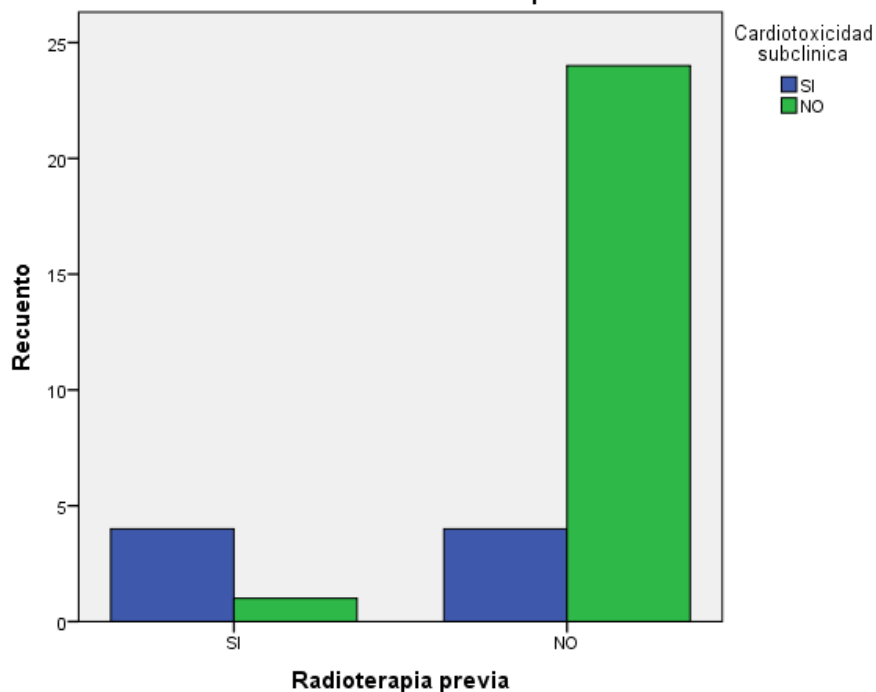


	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12.848 <sup>a</sup>	3	.005
Razón de verosimilitudes	12.379	3	.006
Asociación lineal por lineal	4.925	1	.026
N de casos válidos	33		

### 7.4.2 Cardiotoxicidad subclínica y radioterapia.

De los 33 pacientes analizados se 12.2% (5 pacientes) tuvieron antecedentes de radioterapia. De los cuales los 4 pacientes cumplieron definición de cardiotoxicidad subclínica siendo estadísticamente significativa con una p de 0.008 (Figura 20) (Tabla 13).

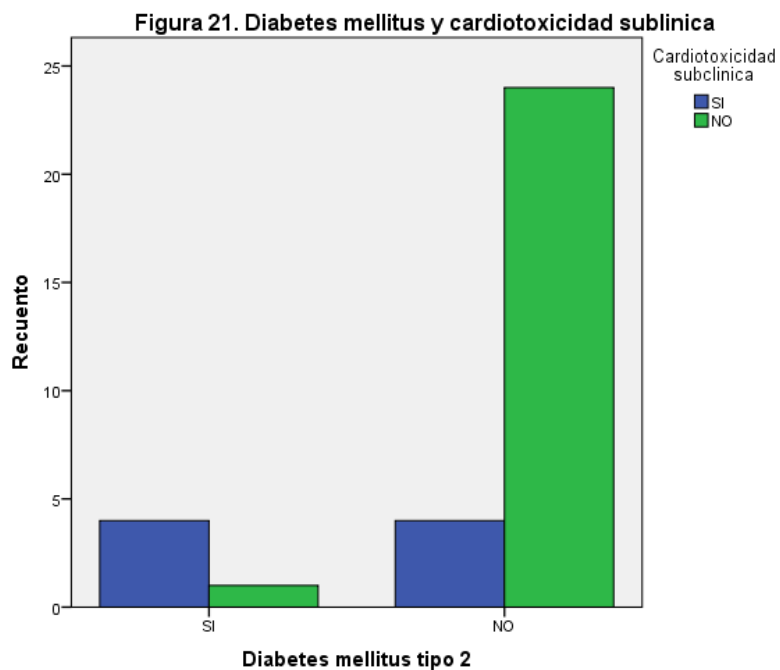
Figura 20. Distribución de cardiotoxicidad subclínica de acuerdo al antecedente de radioterapia



	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9.975 <sup>a</sup>	1	.002		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	6.718	1	.010		
Razón de verosimilitudes	8.584	1	.003		
Estadístico exacto de Fisher				.008	.008
Asociación lineal por lineal	9.673	1	.002		
N de casos válidos	33				

### 7.4.3 Cardiotoxicidad subclínica y diabetes mellitus.

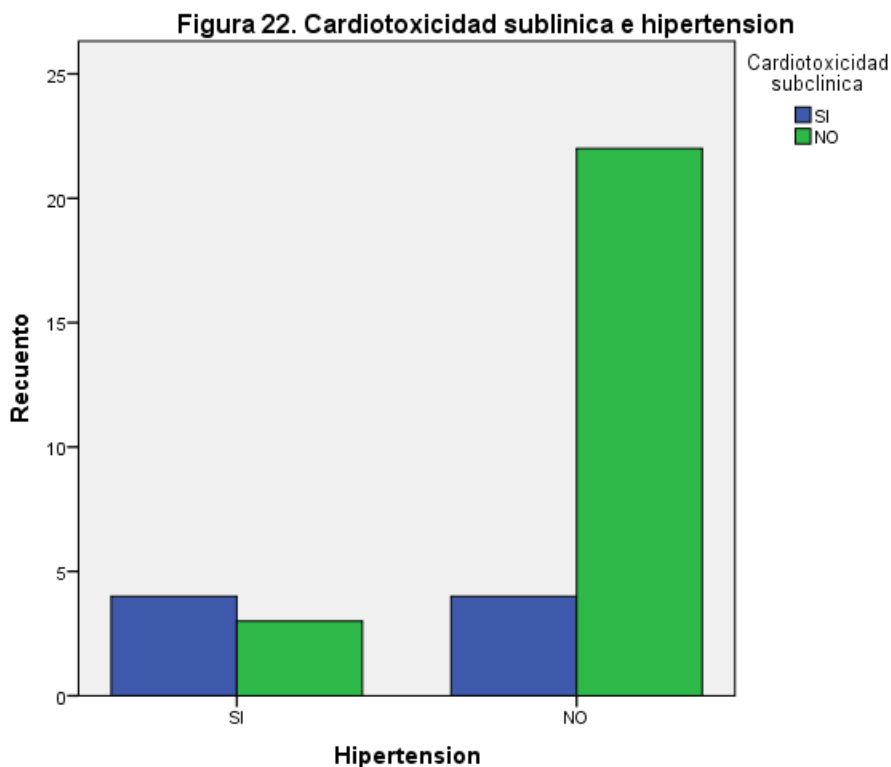
Los pacientes con antecedentes de diabetes mellitus en el registro fueron 5 (12.5%), de los cuales 4 de nueva cuenta cumplieron definición de cardiotoxicidad subclínica por biomarcador, con una p de 0.008 (Figura 21) (Tabla 14).



	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9.975 <sup>a</sup>	1	.002		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	6.718	1	.010		
Razón de verosimilitudes	8.584	1	.003		
Estadístico exacto de Fisher				.008	.008
Asociación lineal por lineal	9.673	1	.002		
N de casos válidos	33				

#### 7.4.4 Cardiotoxicidad subclínica e hipertensión.

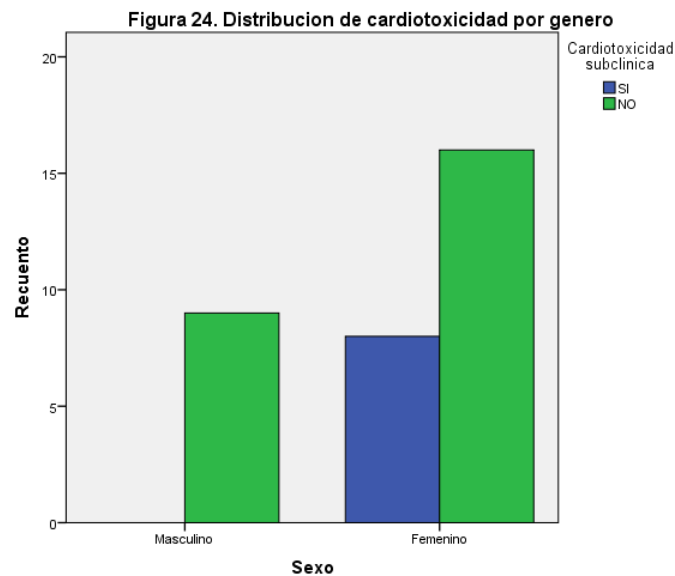
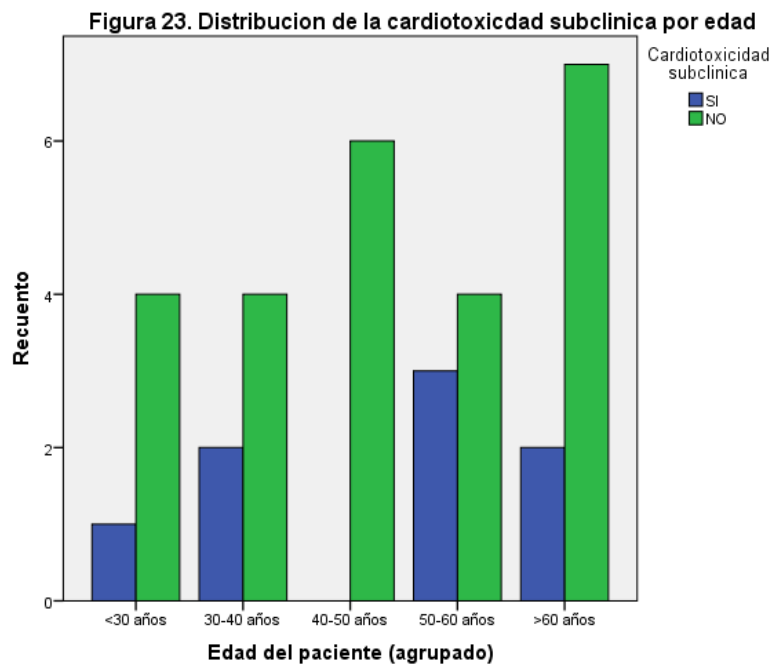
Los pacientes con antecedentes de hipertensión arterial sistémica en el registro fueron 7 en total (21.1%), de los cuales 4 cumplieron definición de cardiotoxicidad subclínica por biomarcador, con una p de 0.042 (Figura 22 (Tabla 15)).



<b>Tabla 15. Pruebas de chi-cuadrado cardiotoxicidad subclínica e hipertensión</b>					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5.236 <sup>a</sup>	1	.022		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	3.210	1	.073		
Razón de verosimilitudes	4.669	1	.031		
Estadístico exacto de Fisher				.042	.042
Asociación lineal por lineal	5.078	1	.024		
N de casos válidos	33				

### 7.4.5 Cardiotoxicidad subclínica sexo y edad

Los pacientes cardiotoxicidad subclínica se distribuyeron de manera aleatoria en los espectros de edad, con una tendencia no estadísticamente significativa en mayores de 40 años con una p de 0.446 (Figura 23). En cuanto a la distribución de cardiotoxicidad por genero se encontró una frecuencia de 8 casos en el género femenino; mientras que ningún caso se presentó en el género masculino, aunque la tendencia es notoria hacia el sexo femenino no fue estadísticamente significativa con una p de 0.053.



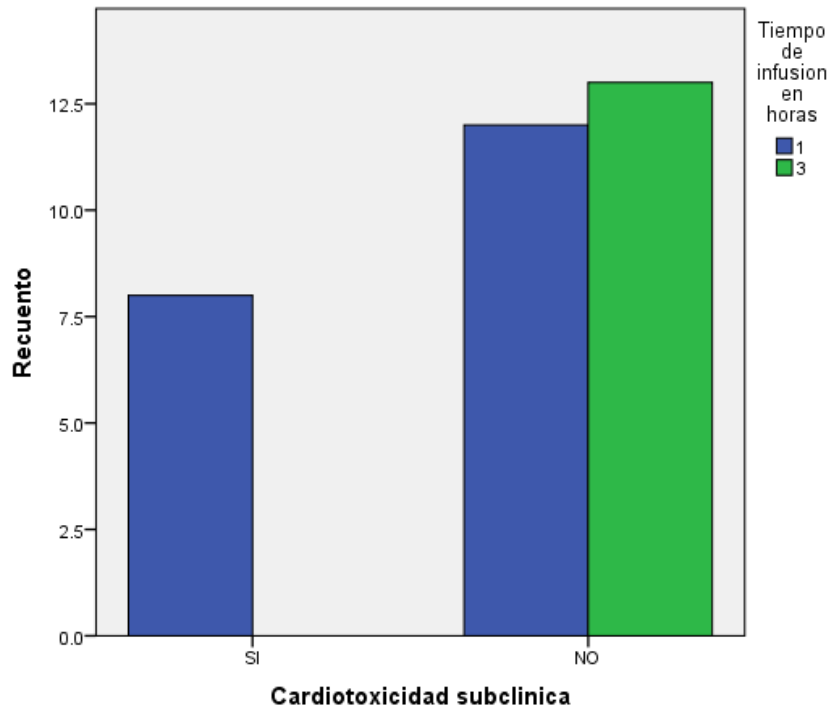
<b>Tabla 16. Pruebas de chi-cuadrado sexo y cardiotoxicidad subclínica</b>					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3.960 <sup>a</sup>	1	.047		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	2.353	1	.125		
Razón de verosimilitudes	6.002	1	.014		
Estadístico exacto de Fisher				.073	.053
Asociación lineal por lineal	3.840	1	.050		
N de casos válidos	33				

<b>Tabla 17. Pruebas de chi-cuadrado edad y cardiotoxicidad subclínica</b>			
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3.580 <sup>a</sup>	4	.466
Razón de verosimilitudes	4.817	4	.307
Asociación lineal por lineal	.053	1	.818
N de casos válidos	33		

#### **7.4.6 Cardiotoxicidad subclínica y el tiempo de infusión.**

Los tiempos de infusión en los que se administraron en el registro fueron de 1 y 3 horas; siendo el mas prevalente de 20 personas con una infusión de 1 hora, mientras 13 pacientes con un tiempo de infusión de 3 horas. La incidencia de cardiotoxicidad subclínica en los pacientes con infusión de 1 hora fue del 24% (8 pacientes); mientras que ningún paciente con una infusión de 3 horas desarrollo cardiotoxicidad subclínica (Figura 25) (Tabla 18).

**Figura 25. Distribucion de cardiotoxicidad subclinica en relacion con tiempo de infusion**



	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6.864 <sup>a</sup>	1	.009		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	4.859	1	.028		
Razón de verosimilitudes	9.634	1	.002		
Estadístico exacto de Fisher				.012	.009
Asociación lineal por lineal	6.656	1	.010		
N de casos válidos	33				

## 8.- Discusión

Este estudio se consideró para la búsqueda de la incidencia de manera prospectiva, de pacientes con cardiotoxicidad subclínica detectada por troponinas. Datos del estudio CECCY (Carvedilol Effect in Preventing Chemotherapy Induced Cardiotoxicity)<sup>37</sup>, que incluyó a 200 pacientes con cáncer de mama la cual se les administro antraciclicos, identifico que hasta un tercio de los pacientes tenían liberación de troponinas cardiacas posterior a la aplicación de antraciclicos. Aun mas se identificó que esta liberación de troponinas no solamente fue inocua; sino que se asoció a disminución de la función ventricular izquierda. Llama aún más la atención que la liberación de troponinas tenía una relación directamente proporcional a la disfunción ventricular, encontrando una prevalencia de cardiotoxicidad en un 80% de los pacientes con elevación de troponinas I mayor de 0.08ng/mL<sup>38</sup>,

En esta revisión se analizaron 33 pacientes que requirieron al menos una sola vez antraciclicos, incluyendo pacientes con cáncer de mama, linfoma no Hodgkin y leucemias agudas. El 51% de la población estudiada provenían del servicio de oncología donde su diagnostico fue principalmente cáncer de mama; por lo consiguiente en el análisis la mayoría de los pacientes a los cuales se les administro antraciclicos fueron del sexo femenino con un 72.4%. El principal agente quimioterápico fue la doxorubicina, la cual tiene un riesgo de cardiotoxicidad de 1; solamente 4 pacientes se les administro daunorrubicina con un riesgo de cardiotoxicidad de 0.8, por lo que se ajustó de acuerdo con esta biodisponibilidad para el análisis<sup>36</sup>.

La incidencia de cardiotoxicidad subclínica detectada por troponina T fue del 24.2% de los pacientes. Por debajo de lo reportado por la literatura. Esto podría explicarse por dos principales motivos: en primera el número de pacientes es limitado como para detectar de manera mas confiable el número de pacientes con cardiotoxicidad subclínica; y en segundo



lugar y mas importante, los estudios anteriores la principal herramienta para la detección de cardiotoxicidad subclínica, fue mediante las troponinas de alta sensibilidad, no así en este estudio, donde se utilizaron troponinas no estándar. Por lo que la incidencia de cardiotoxicidad subclínica en nuestro medio pudiese estar subestimada.

Esta premisa se apoya en dos estudios previamente realizados por la Dra. García et al. donde en 2019, mediante ecocardiografía encontró una prevalencia de cardiotoxicidad clínica del 9%. En ese mismo grupo de pacientes se aplicaron criterios ecocardiográficos para cardiotoxicidad subclínica en 2021 (Zúñiga et al.): disminución de la fracción de eyección mas del 10% del valor absoluto por arriba del 50% del total con un strain global subjetivo mayor de -18%, o una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 10% del valor absoluto por debajo del 50% o un strain global subjetivo mayor de -18%. Aplicando estos criterios de cardiotoxicidad subclínica por ecocardiografía se encontró una prevalencia sustancialmente mayor del 59.4%. En esa revisión la prevalencia se asoció a pesar de que se excluyeron pacientes diabéticos, hipertensos, así como de pacientes con antecedentes de radioterapia. En esta revisión si se incluyeron a pacientes con las ultimas características, pero la incidencia fue menor a la esperada; muy probablemente debido a la utilización con un biomarcador de baja sensibilidad. Por lo que recalca la necesidad de tener en los medios hospitalarios un biomarcador de sensibilidad certificada para la detección de estadios preclínicos de cardiotoxicidad.

En la revisión del 2021 por Zúñiga et al., la cardiotoxicidad subclínica no se asocio de manera significativa a edad, sexo, y dosis acumulada. Está bien descrito la relación de cardiotoxicidad clínica con la dosis acumulada, pero esta falta de asociación en estadios preclínicos con la dosis, se atribuyo en ese momento a la falta de análisis con los factores de riesgo cardiovasculares.

De los 33 pacientes analizados, la mayor parte de los pacientes representados por el 69.7% (23 pacientes) se les administro antraciclicos  $<400\text{mg}/\text{m}^2$ , de los cuales solamente 2 pacientes (8.69%) tuvieron liberación de troponinas, mientras que 21 pacientes (91%) no tuvieron liberación de troponinas; mientras siendo estadísticamente significativo con una p de 0.005.

Asu vez esta revisión se procedió a realizar el análisis con diabetes mellitus, hipertensión y el antecedente de la radioterapia. Respecto a la radioterapia solamente 5 pacientes tenían el antecedente, de los cuales 4 pacientes (80%) tuvieron liberación de troponinas, así como también de los 5 pacientes diabéticos (80%) tuvieron liberación de troponinas, siendo estadísticamente significativo con una p de 0.008. En cuanto a la hipertensión de los 7 pacientes analizados, solamente 4 pacientes (57%) tuvieron liberación de troponinas con una p de significativa de 0.042. Por lo que de manera consistente se pudo identificar los factores de riesgo y su contribución a los estadios preclínicos de la enfermedad.

Interesantemente también se realizó un análisis de la incidencia de cardioxocidad subclínica de acuerdo con el tiempo de infusión, donde 20 pacientes la infusión de antraciclicos fue de 1 hora, donde 8 pacientes (40%) tuvieron liberación de troponinas con una p de 0.009. No se encontró una asociación significativa entre la edad y el genero con una p de 0.46 y 0.053, respectivamente. Es necesario también recalcar que solamente 2 pacientes de los 33 tenían un ecocardiograma.

Sin duda la prevalencia de los estadios preclínicos mediante biomarcadores y ecocardiograma es rentable sobre todo por estudios como el CECCY SOCCOUR y PRADA, que ha demostrado que el carvedilol y los antagonistas de los receptores de la angiotensina, pueden evitar la progresión de la enfermedad y de la disfunción ventricular (Figura 26).

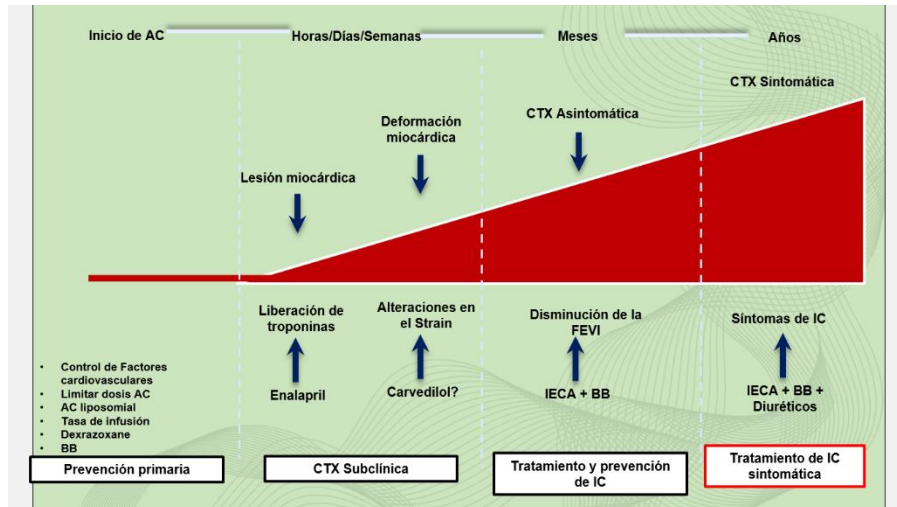


Figura 26. Manejo de cardiotoxicidad subclínica en todo el espectro de la enfermedad

Esta revisión pudo identificar de manera consistente la asociación de los estadios preclínicos de la enfermedad con los factores de riesgo cardiovascular usual, así como el antecedente de radioterapia y el tiempo de infusión. Esto puede brindar una oportunidad terapéutica como aumenta la dosis de infusión, manejo de factores de riesgo cardiovascular y uso de beta bloqueadores o doxorubicina liposomal en pacientes de alto riesgo. Tomando en cuenta lo anterior, es posible estratificar a los pacientes de acuerdo con su riesgo de desarrollar cardiotoxicidad subclínica como se propone en la figura 27.

Evaluación de riesgo	Exámenes de evaluación
Riesgos relacionado con la medicación	Factores de riesgo asociado con el paciente
<p><b>Riesgo alto(4 puntos):</b> Antraciclicos, ciclofosfamida, ifosfamida, herceptin</p> <p><b>Riesgo intermedio (2 puntos):</b> Docetaxel, pertuzumab, sunitinib, sorafinib</p> <p><b>Riesgo bajo (1 puntos):</b> Bevacizumab, dasatinib, imatinib, lapatinib</p> <p><b>Raro (0 puntos):</b> Etoposido, rituximab, talidomida</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cardiopatía o insuficiencia cardiaca</li> <li>Enfermedad coronaria o equivalente               <ul style="list-style-type: none"> <li>Hipertension arterial</li> <li>Diabetes mellitus</li> </ul> </li> <li>Esquema previo con antraciclicos</li> <li>Esquema previo radiación en tórax               <ul style="list-style-type: none"> <li>Edad &lt;15 o &gt;65 años</li> <li>Femenino</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Riesgo general para cardiotoxicidad</b> Muy alto: &gt; 6puntos; Alto: 5-6puntos; Intermedio: 3-4 puntos; Bajo: 1-2 puntos; Muy bajo: 0puntos</p>	
<p>Estratificación de riesgo para cardiotoxicidad, previa a aplicación de quimioterápico. Tomado de: 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 2021</p>	

Figura 27. Estratificación de riesgo para el desarrollo de cardiotoxicidad

Por lo que se propone el siguiente protocolo de supervivencia ante la terapia de antraciclicos (Figura 28). Donde se combina el abordaje de los pacientes de acuerdo a su riesgo de cardiotoxicidad con el uso de ecocardiograma y tomas de troponinas cardiacas para la búsqueda intencionada de los estadios preclínicos.

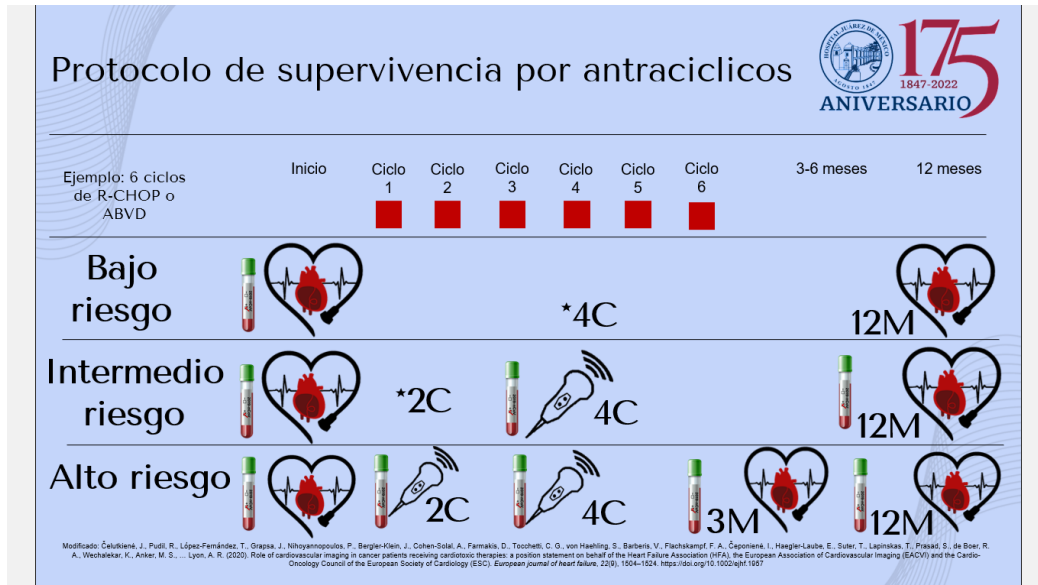


Figura 28. Protocolo de supervivencia por antraciclicos

## 9.- Conclusiones

- La cardiotoxicidad subclínica detectados por liberación de troponinas cardíacas en pacientes del Hospital Juárez de México tratados con antraciclicos en el período noviembre 2021 a junio 2022 tuvo una incidencia del 24.4%
- Menos del 5% de los pacientes analizados no tenían ecocardiograma para el abordaje completo.
- La incidencia fue menos a la esperada respecto a la literatura universal y también respecto a la reportada por ecocardiografía, probablemente por no tener troponinas de alta sensibilidad para la detección de estos estudios preclínicos.
- Se evidencio una relación significativa con la dosis acumulada, con el tiempo de infusión, y a su vez con los factores de riesgo cardiovascular como diabetes mellitus e hipertensión arterial.
- No se encontró una asociación significativa entre el genero y la edad.
- Las troponinas es un método accesible y rentable para la detección de estadios preclínicos de cardiotoxicidad, aun siendo de baja sensibilidad; por lo que es necesario mejorar la accesibilidad a troponinas de alta sensibilidad.
- La búsqueda intencionada de estadios preclínicos nos da la oportunidad de inicio de medidas preventivas para la disminución de progresión de enfermedad cardiovascular.

## 1.- Bibliografía

1.- INEGI, (2021). Nota técnica sobre las estadísticas de defunciones registradas 2020.

Disponible en:

[https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodemo/DefuncionesRegistradas2020\\_Pre\\_07.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodemo/DefuncionesRegistradas2020_Pre_07.pdf)

2.- Reulen, R. C., Winter, D. L., Frobisher, C., Lancashire, E. R., Stiller, C. A., Jenney, M. E., Skinner, R., Stevens, M. C., Hawkins, M. M., & British Childhood Cancer Survivor Study Steering Group (2010). Long-term cause-specific mortality among survivors of childhood cancer. *JAMA*, 304(2), 172–179. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.923>

3.- Henriksen P. A. (2018). Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart (British Cardiac Society)*, 104(12), 971–977. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312103>

4.- Teresa López. (2017) Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. *Revista Española de Cardiología* 2017; 70(6):474–486, <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.12.021>

5. Larsen, C. M., & Mulvagh, S. L. (2017). Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography. *Echo research and practice*, 4(1), R33–R41. <https://doi.org/10.1530/ERP-17-0013>

6. Siegel, R., DeSantis, C., Virgo, K., Stein, K., Mariotto, A., Smith, T., Cooper, D., Gansler, T., Lerro, C., Fedewa, S., Lin, C., Leach, C., Cannady, R. S., Cho, H., Scoppa, S., Hachey, M., Kirch, R., Jemal, A., & Ward, E. (2012). Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*, 62(4), 220–241. <https://doi.org/10.3322/caac.21149>

- 7.- Vejpongsa, P., & Yeh, E. T. (2014). Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(9), 938–945. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.06.1167>
- 8.- Von Hoff, D. D., Layard, M. W., Basa, P., Davis, H. L., Jr, Von Hoff, A. L., Rozenzweig, M., & Muggia, F. M. (1979). Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Annals of internal medicine*, 91(5), 710–717. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-91-5-710>
- 9.- Domercant, J., Polin, N., & Jahangir, E. (2016). Cardio-Oncology: A Focused Review of Anthracycline-, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Inhibitor-, and Radiation-Induced Cardiotoxicity and Management. *The Ochsner journal*, 16(3), 250–256
10. Herrmann J. (2020). Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nature reviews. Cardiology*, 17(8), 474–502. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0348-1>
11. Ewer, M. S., Ali, M. K., Mackay, B., Wallace, S., Valdivieso, M., Legha, S. S., Benjamin, R. S., & Haynie, T. P. (1984). A comparison of cardiac biopsy grades and ejection fraction estimations in patients receiving Adriamycin. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2(2), 112–117. <https://doi.org/10.1200/JCO.1984.2.2.112>
12. Cardinale, D., Sandri, M. T., Colombo, A., Colombo, N., Boeri, M., Lamantia, G., Civelli, M., Peccatori, F., Martinelli, G., Fiorentini, C., & Cipolla, C. M. (2004). Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*, 109(22), 2749–2754. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC>

13. Ewer, M. S., & Ewer, S. M. (2015). Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nature reviews. Cardiology*, 12(9), 547–558. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.65>
14. Ewer, M. S., & Ewer, S. M. (2010). Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nature reviews. Cardiology*, 7(10), 564–575. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.121>
15. Zamorano, J. L., Lancellotti, P., Rodriguez Muñoz, D., Aboyans, V., Asteggiano, R., Galderisi, M., Habib, G., Lenihan, D. J., Lip, G., Lyon, A. R., Lopez Fernandez, T., Mohty, D., Piepoli, M. F., Tamargo, J., Torbicki, A., Suter, T. M., & ESC Scientific Document Group (2016). 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 37(36), 2768–2801. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>
16. Chin, A., Nair, V., & Healey, J. S. (2013). Bidirectional ventricular tachycardia secondary to subacute myocarditis. *The Canadian journal of cardiology*, 29(2), . <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2012.05.011>
17. Yeh, E. T., & Bickford, C. L. (2009). Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *Journal of the American College of Cardiology*, 53(24), 2231–2247. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.050>
18. Tan, T. C., Neilan, T. G., Francis, S., Plana, J. C., & Scherrer-Crosbie, M. (2015). Anthracycline-Induced Cardiomyopathy in Adults. *Comprehensive Physiology*, 5(3), 1517–1540. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140059>



19. Doroshow J. H. (1983). Effect of anthracycline antibiotics on oxygen radical formation in rat heart. *Cancer research*, 43(2), 460–472.
20. Singal, P. K., & Iliskovic, N. (1998). Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *The New England journal of medicine*, 339(13), 900–905. <https://doi.org/10.1056/NEJM199809243391307>
21. Zhang, S., Liu, X., Bawa-Khalfe, T., Lu, L. S., Lyu, Y. L., Liu, L. F., & Yeh, E. T. (2012). Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nature medicine*, 18(11), 1639–1642. <https://doi.org/10.1038/nm.2919>
22. Zhu, W., Soonpaa, M. H., Chen, H., Shen, W., Payne, R. M., Liechty, E. A., Caldwell, R. L., Shou, W., & Field, L. J. (2009). Acute doxorubicin cardiotoxicity is associated with p53-induced inhibition of the mammalian target of rapamycin pathway. *Circulation*, 119(1), 99–106. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.799700>
23. Vejpongsa, P., & Yeh, E. T. (2014). Topoisomerase 2 $\beta$ : a promising molecular target for primary prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 95(1), 45–52. <https://doi.org/10.1038/clpt.2013.201>
24. Gianni, L., Herman, E. H., Lipshultz, S. E., Minotti, G., Sarvazyan, N., & Sawyer, D. B. (2008). Anthracycline cardiotoxicity: from bench to bedside. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26(22), 3777–3784. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.9401>
25. Tan, T. C., Neilan, T. G., Francis, S., Plana, J. C., & Scherrer-Crosbie, M. (2015). Anthracycline-Induced Cardiomyopathy in Adults. *Comprehensive Physiology*, 5(3), 1517–1540. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140059>

26. Felker, G. M., Thompson, R. E., Hare, J. M., Hruban, R. H., Clemetson, D. E., Howard, D. L., Baughman, K. L., & Kasper, E. K. (2000). Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *The New England journal of medicine*, *342*(15), 1077–1084. <https://doi.org/10.1056/NEJM200004133421502>
27. Adão, R., de Keulenaer, G., Leite-Moreira, A., & Brás-Silva, C. (2013). Cardiotoxicity associated with cancer therapy: pathophysiology and prevention strategies. *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology*, *32*(5), 395–409. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2012.11.002>
28. Legha, S. S., Benjamin, R. S., Mackay, B., Ewer, M., Wallace, S., Valdivieso, M., Rasmussen, S. L., Blumenschein, G. R., & Freireich, E. J. (1982). Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Annals of internal medicine*, *96*(2), 133–139. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-96-2-133>
29. Raj, S., Franco, V. I., & Lipshultz, S. E. (2014). Anthracycline-induced cardiotoxicity: a review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Current treatment options in cardiovascular medicine*, *16*(6), 315. <https://doi.org/10.1007/s11936-014-0315-4>
30. Adams, M. J., & Lipshultz, S. E. (2005). Pathophysiology of anthracycline- and radiation-associated cardiomyopathies: implications for screening and prevention. *Pediatric blood & cancer*, *44*(7), 600–606. <https://doi.org/10.1002/pbc.20352>
31. Armstrong, G. T., Joshi, V. M., Ness, K. K., Marwick, T. H., Zhang, N., Srivastava, D., Griffin, B. P., Grimm, R. A., Thomas, J., Phelan, D., Collier, P., Krull, K. R., Mulrooney, D. A., Green, D. M., Hudson, M. M., Robison, L. L., & Plana, J. C. (2015). Comprehensive Echocardiographic Detection of Treatment-Related Cardiac Dysfunction in Adult Survivors of Childhood Cancer: Results From the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Journal of the*

*American College of Cardiology*, 65(23), 2511–2522.

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.013>

32. Potter, E., & Marwick, T. H. (2018). Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography: The Case for Routinely Adding Global Longitudinal Strain to Ejection Fraction. *JACC. Cardiovascular imaging*, 11(2 Pt 1), 260–274.

<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.11.017>

33. Dobson, R., Ghosh, A. K., Ky, B., Marwick, T., Stout, M., Harkness, A., Steeds, R., Robinson, S., Oxborough, D., Adlam, D., Stanway, S., Rana, B., Ingram, T., Ring, L., Rosen, S., Plummer, C., Manisty, C., Harbinson, M., Sharma, V., Pearce, K., ... British Society of Echocardiography (BSE) and the British Society of Cardio-Oncology (BCOS) (2021). BSE and BCOS Guideline for Transthoracic Echocardiographic Assessment of Adult Cancer Patients Receiving Anthracyclines and/or Trastuzumab. *JACC. CardioOncology*, 3(1), 1–16.

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.011>

34. Larsen, C. M., & Mulvagh, S. L. (2017). Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography. *Echo research and practice*, 4(1), R33–R41.

<https://doi.org/10.1530/ERP-17-0013>

35. Čelutkienė, J., Pudil, R., López-Fernández, T., Grapsa, J., Nihoyannopoulos, P., Bergler-Klein, J., Cohen-Solal, A., Farmakis, D., Tocchetti, C. G., von Haehling, S., Barberis, V., Flachskampf, F. A., Čeponienė, I., Haegler-Laube, E., Suter, T., Lapinskas, T., Prasad, S., de Boer, R. A., Wechalekar, K., Anker, M. S., ... Lyon, A. R. (2020). Role of

cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *European journal of heart failure*, 22(9), 1504–1524. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1957>

36. Ananthan, K., & Lyon, A. R. (2020). The Role of Biomarkers in Cardio-Oncology. *Journal of cardiovascular translational research*, 13(3), 431–450. <https://doi.org/10.1007/s12265-020-10042-3>

37. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR, das Dores Cruz F, Gonçalves Brandão SM, Rigaud VO, et al. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: the CECCY trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018 May 22;71(20):2281-90.

38. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004 Jun 8;109(22):2749-54.



## Lista de Cotejo de Validación de Tesis de Especialidades Médicas

Fecha	21	06	2022
	día	mes	año

INFORMACIÓN GENERAL (Para ser llenada por el área de Posgrado)				
No. de Registro del área de protocolos	Si	x	No	Número de Registro
				HJM255/21-R
Título del Proyecto INCIDENCIA DE CARDIOTOXICIDAD SUBCLINICA DETECTADA POR BIOMARCADORES EN PACIENTES ONCOLÓGICOS TRATADOS CON ANTRACICLICOS EN EL PERIODO NOVIEMBRE 2021 A JUNIO 2022 DEL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO				
Nombre Residente	JOSE MAURICIO ZUÑIGA RUIZ			
Director de tesis	LEOBARDO VALLE MOLINA			
Director metodológico	LEOBARDO VALLE MOLINA			
Ciclo escolar que pertenece	2021-2022	ESPECIALIDAD	CARDIOLOGIA	
INFORMACIÓN SOBRE PROTOCOLO/TESIS (Para ser validado por la División de Investigación/SURPROTEM)				
VERIFICACIÓN DE ORIGINALIDAD	HERRAMIENTA	COPYLEAKS	PORCENTAJE	10%
COINCIDE TÍTULO DE PROYECTO CON TESIS	SI	X	NO	
COINCIDEN OBJETIVOS PLANTEADOS CON LOS REALIZADOS	SI	X	NO	
RESPONDE PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	SI	X	NO	
RESULTADOS DE ACUERDO A ANÁLISIS PLANTEADO	SI	X	NO	
CONCLUSIONES RESPONDEN PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	SI	X	NO	
PRETENDE PUBLICAR SUS RESULTADOS	SI	X	NO	
VALIDACIÓN (Para ser llenada por el área de Posgrado)				
Si	x	Comentarios		
No				

VoBo. SURPROTEM/DIRECCIÓN  
DE INVESTIGACIÓN