



HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
MEDICINA INTERNA

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO DR EDUARDO  
LICEAGA**

TÍTULO

**EFECTOS PROTECTORES DE SACUBITRILO/VALSARTÁN EN LA  
CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR ANTRACICLINAS:  
REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS DE ESTUDIOS NO  
ALEATORIZADOS**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

**FELIPE ISRAEL LÓPEZ TREJO**

**TUTORA: DRA. LAURA ELENA CECEÑA MARTÍNEZ  
ASESORA: DRA. LAURA ALINE MARTÍNEZ MARTÍNEZ**

**CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE 2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por la vida y la dicha de tener a mi familia.

A mis padres, Amalia y Jorge, por su apoyo incondicional a lo largo de mi formación profesional.

A la Dra. Aline Martínez y Dra. Laura Ceceña por su confianza, guía y apoyo en la elaboración de este trabajo.

A todos ellos mi agradecimiento y cariño.

# ÍNDICE

<b>Agradecimientos</b> .....	<b>2</b>
<b>Índice</b> .....	<b>3</b>
<b>Resumen</b> .....	<b>5</b>
<b>Summary</b> .....	<b>7</b>
<b>Antecedentes</b> .....	<b>9</b>
<b>Planteamiento</b> .....	<b>12</b>
<b>Justificación</b> .....	<b>12</b>
<b>Hipótesis</b> .....	<b>13</b>
<b>Objetivos</b> .....	<b>13</b>
Objetivos generales.....	13
Objetivos específicos .....	13
<b>Metodología</b> .....	<b>14</b>
Tipo y diseño del estudio.....	14
Población .....	14
Tamaño de la muestra .....	14
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación .....	15
Definición de las variables .....	16
Procedimiento .....	17
Análisis estadístico .....	19
<b>Cronograma de actividades</b> .....	<b>19</b>
<b>Aspectos éticos y de bioseguridad</b> .....	<b>20</b>
<b>Relevancia y expectativas</b> .....	<b>20</b>
<b>Recursos disponibles</b> .....	<b>20</b>
<b>Recursos necesarios</b> .....	<b>22</b>
<b>Resultados</b> .....	<b>23</b>

**Discusión ..... 30**

**Conclusiones ..... 35**

**Referencias ..... 36**

**Anexos ..... 42**

# RESUMEN

## ANTECEDENTES

Los avances en el tratamiento del cáncer han mejorado la supervivencia por esta causa, sin embargo, se ha visto contrarrestada por los efectos adversos (cardiotoxicidad) del uso de quimioterapia con antraciclinas que han incrementado las tasas de mortalidad independientes del cáncer. La principal manifestación de cardiotoxicidad es la insuficiencia cardiaca, cuyos pilares de tratamiento han sido estudiados en su mayor parte para la etiología isquémica y no así en pacientes con cáncer que desarrollan esta complicación. Se ha demostrado el beneficio del uso de sacubitrilo/valsartán en la reducción de mortalidad y tasas de hospitalización, sin embargo, es poca la evidencia de sus beneficios en pacientes con cáncer.

## OBJETIVO

Determinar si existen efectos protectores del uso de sacubitrilo/valsartán para el tratamiento de pacientes con cardiotoxicidad inducida por antraciclinas al término del seguimiento mínimo a tres meses de grupos pareados, en presencia o ausencia de un grupo control incluido placebo, y en presencia o ausencia del tratamiento con otros fármacos cardioprotectores distintos a sacubitrilo/valsartán.

## JUSTIFICACIÓN

Dada la falta de evidencia científica sólida para el tratamiento de la cardiotoxicidad por antraciclinas y el beneficio conocido de sacubitrilo/valsartán en la insuficiencia cardiaca, deseamos conocer la utilidad de este fármaco en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia con antraciclina. No existen a la fecha ensayos clínicos controlados aleatorizados.

## METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática en PubMed, Cochrane Library, LILACS, Scopus, EBSCO y Google Scholar (sin restricción de idioma ni de fecha de publicación) de estudios prospectivos no aleatorizados sobre el uso de sacubitrilo/valsartán en pacientes con cardiotoxicidad inducida por quimioterapia con antraciclinas. Se realizó un metaanálisis para la medición de los efectos en variables que evalúan la función miocárdica mediante el uso de modelos de efectos aleatorios.

## **RESULTADOS**

Se incluyeron tres estudios prospectivos no aleatorizados con una muestra total de 69 pacientes. Con el uso de sacubitrilo/valsartán hubo incremento en el porcentaje de la FEVI [DM 6.78% (IC 95%: 4.91 – 8.65),  $p < 0.00001$ ]; así como incremento en el porcentaje de deformación longitudinal global del ventrículo izquierdo [DM 3.37% (IC 95%: 1.91 – 4.82),  $p < 0.00001$ ]; disminución en el volumen auricular izquierdo [DM -9.91% (IC 95%: -14.32 a -5.50),  $p < 0.0001$ ]; disminución en el volumen telediastólico del ventrículo [DM -5.67% (IC 95%: -11.02 a -0.32),  $p = 0.04$ ]; disminución en los niveles séricos de NT-proBNP [DM -1003.64 pg/mL (IC 95%: -1334.49 a -672.78),  $p < 0.00001$ ]; e incremento en la distancia recorrida [DM 95.23 metros (IC 95%: -1334.49 a -672.78),  $p < 0.00001$ ] al compararse con sus valores basales, respectivamente. No presentaron incremento en los niveles séricos de creatinina [DM 0.04 mg/dL (IC 95%: -0.02 – 0.11),  $p = 0.19$ ] ni de potasio [DM 0.08 mg/dL (IC 95%: -0.00 – 0.16),  $p = 0.05$ ].

## **CONCLUSIÓN**

El uso de sacubitrilo/valsartán preservó la función miocárdica medida con la FEVI en pacientes con insuficiencia cardiaca atribuible a antraciclinas, teniendo el potencial de mitigar los efectos cardiotóxicos de estas. Este es el primer metaanálisis hasta nuestro conocimiento en evaluar esto, sin embargo, al evaluarse estudios no aleatorizados, la evidencia no es suficiente para recomendar su uso. Se necesitan ensayos clínicos controlados y aleatorizados para confirmar este efecto protector.

## **PALABRAS CLAVE:**

Cardiotoxicidad, antraciclinas, sacubitrilo/valsartán, disfunción cardiaca relacionada con la terapia del cáncer.

# **ABSTRACT**

## **BACKGROUND**

Advances in cancer treatment have improved survival for this cause, however, this has been offset by the adverse effects (cardiotoxicity) of the use of chemotherapy with anthracyclines that have increased cancer-independent mortality rates. The main manifestation of cardiotoxicity is heart failure, whose mainstays of treatment have been studied mostly for ischemic aetiology and not so in cancer patients who develop this complication. The benefit of the use of sacubitril/valsartan in reducing mortality and hospitalization rates has been demonstrated, however, there is little evidence of its benefits in cancer patients.

## **OBJECTIVE**

To determine whether there are protective effects of the use of sacubitril/valsartan for the treatment of patients with anthracycline-induced cardiotoxicity at the end of a minimum three-month follow-up of matched groups, in the presence or absence of a control group including placebo, and in the presence or absence of the treatment with other cardioprotective drugs other than sacubitril/valsartan.

## **JUSTIFICATION**

Given the lack of solid scientific evidence for the treatment of anthracycline cardiotoxicity and the known benefit of sacubitril/valsartan in heart failure, we wanted to know the usefulness of this drug in cancer patients receiving anthracycline chemotherapy. There are no randomized controlled clinical trials to date.

## **METHODOLOGY**

A systematic review was conducted in PubMed, Cochrane Library, LILACS, Scopus, EBSCO and Google Scholar (without language or publication date restrictions) of non-randomized prospective studies on the use of sacubitril/valsartan in patients with chemotherapy-induced cardiotoxicity with anthracyclines. A meta-analysis was performed to measure the effects on variables that assess myocardial function using random effects models.

## **RESULTS**

Three prospective non-randomized studies with a total sample of 69 patients were included. With the use of sacubitril/valsartan, there was an increase in the percentage of LVEF [MD 6.78% (95% CI: 4.91 – 8.65),  $p < 0.00001$ ]; as well as an increase in the percentage of global longitudinal deformation of the left ventricle [MD 3.37% (95% CI: 1.91 – 4.82),  $p < 0.00001$ ]; decreased left atrial volume [MD -9.91% (95% CI: -14.32 to -5.50),  $p < 0.0001$ ]; decreased ventricular end-diastolic volume [MD -5.67% (95% CI: -11.02 to -0.32),  $p = 0.04$ ]; decreased serum levels of NT-proBNP [MD -1003.64 pg/mL (95% CI: -1334.49 to -672.78),  $p < 0.00001$ ]; and increase in the distance traveled [MD 95.23 meters (95% CI: -1334.49 to -672.78),  $p < 0.00001$ ] when compared with their baseline values, respectively. They did not present an increase in serum creatinine levels [MD 0.04 mg/dL (95% CI: -0.02 – 0.11),  $p = 0.19$ ] or potassium [DM 0.08 mg/dL (95% CI: -0.00 – 0.16),  $p = 0.05$ ].

## **CONCLUSION**

The use of sacubitril/valsartan preserved myocardial function measured by LVEF in patients with heart failure attributable to anthracyclines, having the potential to mitigate their cardiotoxic effects. This is the first meta-analysis to our knowledge to evaluate this, however, when evaluating non-randomized studies, the evidence is not sufficient to recommend its use. Randomized controlled clinical trials are needed to confirm this protective effect.

## **KEYWORDS:**

Cardiotoxicity, anthracyclines, sacubitril/valsartan, cancer therapy-related cardiac dysfunction.

## ANTECEDENTES

En México, cerca del 10% de las defunciones se deben a tumores malignos<sup>1</sup> (683,823 defunciones entre enero y agosto de 2020 acorde a los registros del INEGI), observándose un incremento conforme avanza la edad, de modo que la población mayor a 80 años registra tasas de mortalidad de hasta treinta veces las tasas de mortalidad de la población menor a 50 años<sup>2</sup>. No obstante y para nuestra fortuna, la supervivencia de los pacientes con cáncer ha mejorado progresivamente en los últimos años, debido a los avances en el tratamiento<sup>3</sup>. Sin embargo, esto ha incrementado el uso de quimioterapia y por ende de sus efectos secundarios no deseados, dentro de los cuales destaca la cardiotoxicidad por su gran impacto en la morbi-mortalidad<sup>4,5</sup>, ya que confiere un incremento en las tasas de mortalidad que es independiente del cáncer, causando que los pacientes mueran por cardiotoxicidad y por el cáncer propiamente. Esto ha llevado a que la enfermedad cardiovascular sea la segunda causa principal de morbilidad y mortalidad a largo plazo entre los supervivientes de cáncer<sup>4,5</sup>.

La cardiotoxicidad por quimioterapia se manifiesta como daño cardíaco subclínico hasta en un 36% de los casos, y como insuficiencia cardíaca en un 30% como promedio a 37 meses de seguimiento posterior al tratamiento<sup>6</sup>. El principal grupo de fármacos quimioterapéuticos implicados son las antraciclinas<sup>7,8</sup>, con actividad antineoplásica para el tratamiento de varios cánceres de adultos en la actualidad, como lo son tumores sólidos, leucemia, linfomas y cáncer de mama. Los fármacos más representativos de este grupo son la doxorubicina (metabolito secundario de *Streptomyces peucetius var. Caesius*)<sup>9</sup> y la daunorrubicina. Se sabe que la cardiotoxicidad de estos fármacos es dosis dependiente<sup>10</sup>, con incidencias que van del 5% con dosis de 400 mg/m<sup>2</sup>, del 26%<sup>11</sup> con dosis de 550 mg/m<sup>2</sup> y hasta del 48% con dosis de 700 mg/m<sup>2</sup>. Es de importancia resaltar que solo el 11% de los pacientes que desarrollan cardiotoxicidad recuperan la función miocárdica, dejando al 89% restante de la población afectada con secuelas<sup>12</sup>. Los principales factores de riesgo conocidos para la presentación de esta enfermedad son el sexo femenino, edad mayor de 65 años, hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad hepática crónica y enfermedades cardíacas de base<sup>13</sup>. El mecanismo fisiopatológico de la cardiotoxicidad más comúnmente aceptado es la hipótesis del estrés oxidativo, que sugiere que el metabolismo de las antraciclinas genera especies reactivas de oxígeno y genera peroxidación lipídica de la membrana celular, dañinos para los cardiomiocitos<sup>7,9</sup>.

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) es el parámetro más comúnmente aceptado para la evaluación de la función cardíaca, que predice de forma independiente la

mortalidad a corto y largo plazo por eventos cardiovasculares, incluido el infarto de miocardio, la miocardiopatía isquémica e idiopática, y la miocardiopatía inducida por antraciclinas<sup>14,15</sup>. Por esta razón se recomienda su determinación mediante ecografía bidimensional (método de Simpson) o tridimensional por su mayor accesibilidad en los centros de atención médica; sin embargo, los estudios de imagen nuclear y de resonancia magnética cardíaca continúan siendo de elección para el cálculo de la FEVI. En un estudio con modelo animal se encontró que aparecen cambios detectables por resonancia magnética cardíaca a la novena semana de inicio de terapia con antraciclinas<sup>16</sup>, haciendo más oportuno el diagnóstico. También los biomarcadores séricos han mostrado utilidad como métodos diagnósticos y pronósticos en esta enfermedad, principalmente el NT-proBNP<sup>17</sup> y la troponina I (aunque con menor precisión) con un punto de corte sugerido de 0.20 ng/mL para pacientes con cáncer hematológico<sup>15</sup>. Como consenso para el manejo de esta complicación y para la inclusión de pacientes en estudios clínicos, la Sociedad Europea de Cardiología (SEC) propone cinco técnicas de estudio como herramientas diagnósticas<sup>18</sup> (**Tabla 1**).

TÉCNICA	CRITERIO DIAGNÓSTICO
Ecocardiografía bidimensional o tridimensional	FEVI: una disminución de >10 puntos porcentuales a un valor por debajo del LLN sugieren cardiotoxicidad
Ecografía- <i>Strain</i> (tensión longitudinal global)	GLS: >15 % de reducción del porcentaje relativo desde el inicio puede sugerir riesgo de cardiotoxicidad.
Imágenes cardíacas nucleares (MUGA)	Disminución de >10 puntos porcentuales en la FEVI con un valor <50% identifica pacientes con cardiotoxicidad
Resonancia magnética cardíaca	Por lo general, se usa si otras técnicas no son diagnósticas o para confirmar la presencia de disfunción del VI si la FEVI está en el límite.
Biomarcadores cardíacos: - Troponina I - Troponina I de alta sensibilidad - BNP - NT-proBNP	Un aumento identifica a los pacientes que reciben antraciclinas que pueden beneficiarse de los IECA. El papel de rutina de BNP y NT-proBNP en la vigilancia de pacientes de alto riesgo necesita más investigación.

**Tabla 1. Herramientas diagnósticas para la cardiotoxicidad por quimioterapia de la SEC.**

En el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, uno de los blancos terapéuticos además del bloqueo en el eje renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), es el bloqueo de la neprilisina. La neprilisina tiene como acción principal la degradación de péptidos vasoactivos endógenos tales como los péptidos natriuréticos<sup>19</sup>, la bradicinina<sup>20</sup> y la adrenomedulina<sup>21</sup>. Por lo tanto, al inhibir la neprilisina aumentan los niveles de estos péptidos, contrarrestando la sobre activación neuro hormonal que contribuye a la vasoconstricción, la retención de sodio y la remodelación desadaptativa<sup>22,23</sup>. El medicamento disponible en la actualidad que permite la inhibición combinada del sistema renina-angiotensina y la neprilisina sin eventos adversos de angioedema grave<sup>24,25</sup>, es el sacubitrilo/valsartán. En el estudio PARADIGM-HF<sup>26</sup> se evaluaron los efectos a largo plazo de este fármaco combinado sobre la morbilidad y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica de fracción de eyección reducida, y se compararon con enalapril; demostrando la superioridad de los ARNI comparado con los IECA al duplicar el efecto de los inhibidores del SRAA convencionales sobre la muerte cardiovascular. En un metaanálisis se evaluó el efecto combinado de los blancos terapéuticos estudiados<sup>27</sup>, donde el uso de IECA+BB+ARM se asoció con una reducción del 56 % en la mortalidad frente a placebo (HR 0.44, IC 95 % 0,26–0,66); mientras que el uso de ARNI+BB+MRA se asoció a una reducción del 67% en mortalidad ((HR 0.37, IC 95% 0,19-0,65), siendo esta la mayor reducción encontrada en este estudio sugiriendo desde entonces el mayor beneficio de los ARNI. Las guías actuales para insuficiencia cardiaca de la American Heart Association<sup>28</sup> y de la SEC<sup>29</sup> recomiendan como tratamiento estándar de la insuficiencia cardiaca de fracción de eyección reducida el uso de cuatro fármacos que han demostrado reducción en la mortalidad y en las tasas de hospitalización: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)<sup>30,31,32,33,34</sup> o antagonistas del receptor de angiotensina-II (ARA-II)<sup>35,36,37,38</sup> o inhibidores del receptor de angiotensina-neprilisina (ARNI)<sup>26</sup>, beta bloqueadores (BB) -carvedilol<sup>39,40,41</sup>, bisoprolol<sup>42</sup>, succinato de metoprolol<sup>41,43</sup>, nebivolol<sup>44</sup>-, antagonistas del receptor mineralocorticoide (ARM)<sup>45,46</sup>, y los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (i-SGLT2)<sup>47,48</sup>. Sin embargo, los ensayos clínicos que respaldan los beneficios de su uso no incluyen pacientes con cáncer, por lo que el uso de estos fármacos es controversial en el contexto de disfunción cardiaca relacionada a quimioterapia y se necesitan estrategias de prevención y de tratamiento para mejorar los resultados clínicos en estos pacientes<sup>49</sup>. Por estos motivos, decidimos realizar una revisión sistemática de los efectos benéficos cardioprotectores del uso de sacubitrilo/valsartán en el tratamiento de pacientes con cardiotoxicidad relacionada a quimioterapia con antraciclinas.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La cardiotoxicidad por antraciclinas en su presentación crónica se manifiesta como insuficiencia cardiaca y es una complicación potencialmente mortal ya que disminuye la sobrevida de los pacientes con cáncer. El tratamiento con sacubitrilo/valsartán ha demostrado reducir la tasa de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca donde la etiología es predominantemente isquémica, sin embargo, poco se ha estudiado de su beneficio en pacientes cuya etiología se relaciona a quimioterapia. Los resultados de este estudio permitirán obtener información sobre el beneficio o no beneficio del uso de sacubitrilo/valsartán en el tratamiento de pacientes con cardiotoxicidad relacionada a quimioterapia con antraciclinas.

## **JUSTIFICACIÓN**

Dada la falta de opciones terapéuticas con evidencia científica sólida para la cardiotoxicidad por antraciclinas y el beneficio conocido de sacubitrilo/valsartán en la insuficiencia cardiaca de fracción de eyección reducida, es necesario analizar la evidencia científica existente para conocer su utilidad en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia con antraciclina, y que a su vez permita al clínico apoyar su toma de decisiones en el manejo de estos pacientes. Esto generará además un conocimiento que apoye o no a la realización de ensayos clínicos controlados aleatorizados, ya que no existen hasta la fecha publicados, y tampoco existe un metaanálisis que evalúe esto.

## **HIPÓTESIS**

Mediante el análisis de estudios prospectivos no aleatorizados extraídos de las bases de datos científicas médicas, se pretende comprobar que existe una asociación positiva entre el uso de sacubitrilo/valsartán y los cambios en las variables que evalúan el remodelamiento miocárdico determinadas por la preservación o elevación del porcentaje de fracción de eyección del ventrículo izquierdo y por la disminución en el biomarcador sérico NT-proBNP, posteriores al tratamiento con sacubitrilo/valsartán.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Determinar si existen efectos protectores del uso de sacubitrilo/valsartán para el tratamiento de pacientes con cardiotoxicidad inducida por antraciclinas.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Describir las características demográficas de los pacientes con cardiotoxicidad inducida por antraciclinas.

Describir las terapias concomitantes en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca de los pacientes con cardiotoxicidad inducida por antraciclinas.

Determinar los efectos de sacubitrilo/valsartán en las variables ecocardiográficas de función miocárdica.

Determinar los efectos de sacubitrilo/valsartán en los niveles séricos de biomarcadores.

Determinar los efectos de sacubitrilo/valsartán en las variables de seguridad del fármaco.

# METODOLOGÍA

## TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

Revisión sistemática y metaanálisis (retrospectivo, transversal, observacional y analítico).

## POBLACIÓN

Pacientes con cáncer que recibieron tratamiento con alguna antraciclina, desarrollaron cardiotoxicidad secundaria y recibieron tratamiento con sacubitrilo/valsartán.

**Unidad de observación:** bases de datos.

## TAMAÑO DE LA MUESTRA

Al tratarse de un metaanálisis no se realizó el cálculo del tamaño de muestra. Se realizará muestreo no probabilístico intencional, con número a conveniencia de los estudios que cumplan con los criterios de inclusión.

Como ejercicio se realizó la estimación en el software G\*Power para un error alfa de 0.05, con poder del 95% y tamaño del efecto de 0.5, obteniendo como número necesario de muestra de 45 individuos.

Input Parameters		Output Parameters	
Determine =>	Tail(s) One	Noncentrality parameter $\delta$	3.3541020
	Effect size dz 0.5	Critical t	1.6802300
	$\alpha$ err prob 0.05	Df	44
	Power (1- $\beta$ err prob) 0.95	Total sample size	45
		Actual power	0.9512400

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN**

### **Criterios de inclusión:**

Individuos mayores de 18 años, con cáncer, que hayan recibido tratamiento con alguna antraciclina a cualquier dosis acumulada, que presenten disfunción miocárdica relacionada a quimioterapia como manifestación de cardiotoxicidad, y que hayan recibieron tratamiento con sacubitrilo/valsartán a cualquier dosis.

### **Criterios de exclusión:**

Individuos que hayan presentado insuficiencia cardiaca previo a su inclusión al estudio prospectivo correspondiente. Individuos que tengan seguimiento menor a 3 meses.

### **Criterios de eliminación:**

No aplican.

## DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

**Tabla de operacionalización de las variables**

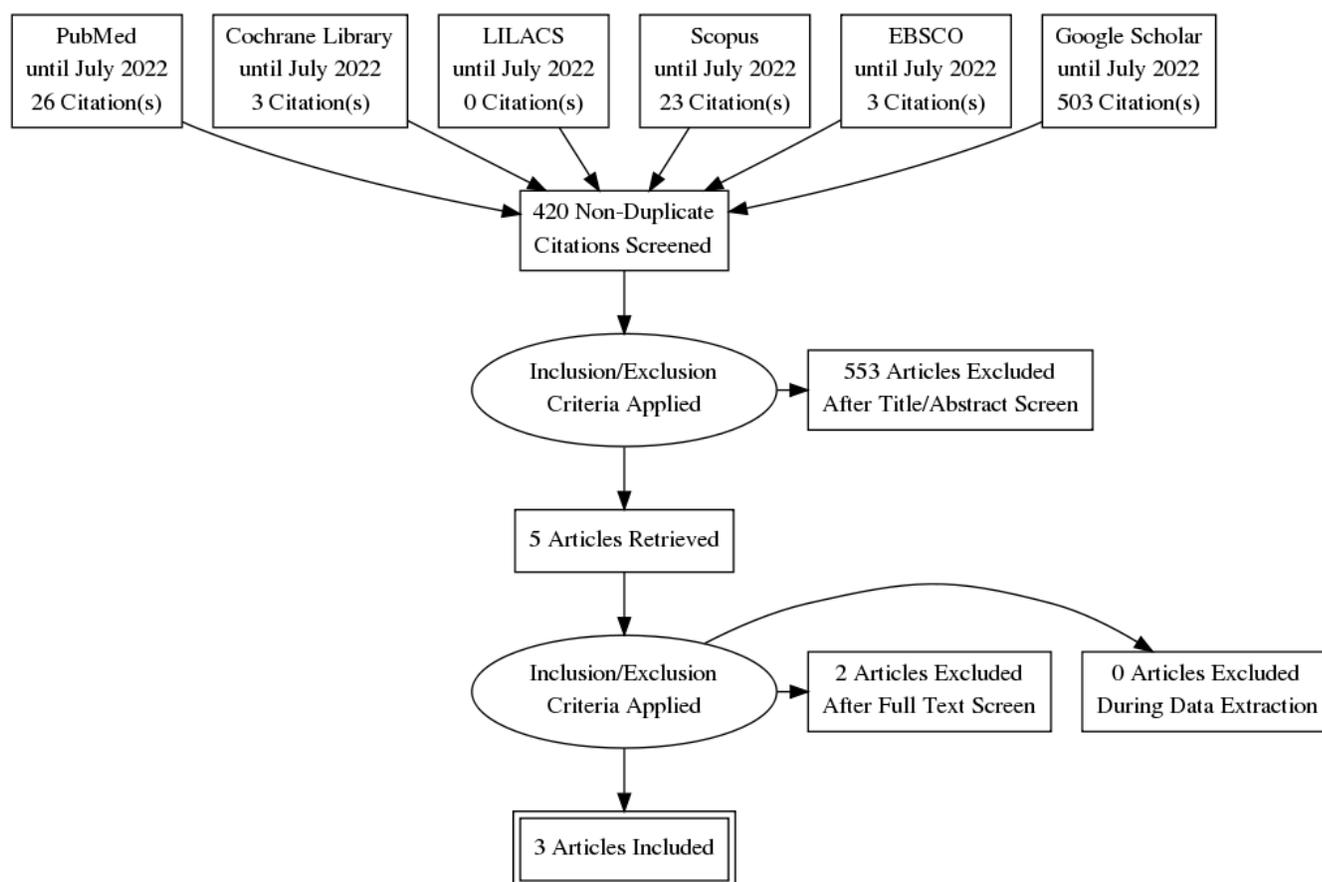
Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Quimioterapia recibida	Esquema de quimioterapia administrada previo a la inclusión al estudio prospectivo	Cualitativa nominal	NA	1: Doxorrubicina 2: Epirrubicina 3: Daunorrubicina
Dosis de antraciclina	Dosis acumulada de la antraciclina administrada (epirrubicina, doxorrubicina, daunorrubicina)	Cuantitativa discreta	mg/m2	100-1000
Terapia concomitante	Fármacos distintos a ARNI administrados con objetivo del tratamiento de insuficiencia cardiaca	Cualitativa nominal	NA	1: IECA 2: BB 3: ARA-II 4: DIGITAL 5: AMC 6: DIURÉTICO 7: ICD 8: CRT-D
Edad	Años cumplidos al momento de la inclusión al estudio	Cualitativa nominal	Años	18-100
Sexo	Fenotipo	Cualitativa nominal	NA	1: Mujer 2: Hombre
Hipertensión arterial	Hipertensión arterial sistémica conocida al momento de la inclusión al estudio prospectivo	Cualitativa nominal	NA	1: Si 2: No
Dislipidemia	Trastorno de los lípidos conocido al momento de la inclusión al estudio prospectivo	Cualitativa nominal	NA	1: Si 2: No
Diabetes	Diabetes mellitus tipo 2 conocida al momento de la inclusión al estudio prospectivo	Cualitativa nominal	NA	1: Si 2: No
Coronariopatía	Enfermedad arterial coronaria conocida al momento de la inclusión al estudio prospectivo	Cualitativa nominal	NA	1: Si 2: No
Fibrilación auricular	Fibrilación auricular conocida al momento de la inclusión al estudio prospectivo	Cualitativa nominal	NA	1: Si 2: No
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo medido por ecocardiograma transtorácico bidimensional, tridimensional o resonancia magnética	Cuantitativa discreta	%	15 a 80
Acortamiento fraccional	Diferencia entre la dimensión diastólica del ventrículo izquierdo y la dimensión sistólica, dividido entre la dimensión diastólica, por ecocardiograma transtorácico en eje largo paraesternal	Cuantitativa discreta	-%	20 a 60

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Volumen tele diastólico del ventrículo izquierdo	Volumen del ventrículo izquierdo en fase de tele diástole medido por ecocardiograma bidimensional, tridimensional o resonancia magnética	Cuantitativa discreta	mm	20 a 80
Volumen auricular izquierdo	Volumen calculado de la aurícula izquierda mediante ecocardiografía bidimensional, tridimensional o resonancia magnética	Cuantitativa discreta	mL/m2	5 a 50
NT-proBNP	Nivel sérico de péptido natriurético cerebral	Cuantitativa continua	pg/mL	100-4000
Prueba de caminata de 6 minutos	Distancia recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos	Cuantitativa discreta	metros	200 a 600
Creatinina	Nivel sérico de creatinina medida en mg/dL	Cuantitativa continua	mg/dL	0.1 a 2
Potasio	Nivel sérico de potasio medido en mEq/L reportado en nota médico o en sistema electrónico de laboratorio	Cuantitativa continua	mEq/L	3.5-7.0

## PROCEDIMIENTO

1. Acceso a las siguientes bases de datos: PubMed, Cochrane Library, LILACS, Scopus, EBSCO y Google Scholar.
2. Aplicación de los siguientes cuatro algoritmos de búsqueda por dos revisores:
  - [cardiotoxicity AND anthracyclines AND sacubitril and valsartan sodium hydrate drug combination].
  - [cardiotoxicity AND anthracyclines AND sacubitril].
  - [cancer therapy-related cardiac dysfunction AND sacubitril and valsartan sodium hydrate drug combination].
  - [cancer therapy-related cardiac dysfunction AND sacubitril].
3. Identificación y exclusión de artículos duplicados, por dos revisores.
4. Aplicación de los criterios de inclusión y exclusión por título y/o resumen del artículo, por dos revisores.
5. Identificación de estudios recuperados, por dos revisores.

6. Aplicación de los criterios de inclusión y exclusión mediante revisión del texto completo, por dos revisores.
7. Aplicación de los criterios de inclusión y exclusión durante la extracción de datos, por dos revisores.
8. Identificación de estudios a incluir, por dos revisores.
9. Conformación de la base de datos a analizar.
10. Conversión de variables necesarias para la obtención de las mismas unidades.
11. Análisis de sesgo de publicación por metodología ROBINS-I basado en la guía del grupo Cochrane.
12. Análisis de datos en el programa Review Manager versión 5.4 para la obtención de resultados.



**Flujograma de procedimiento de obtención de datos.**

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se expresan como medias y desviación estándar o rangos intercuartiles para las variables cuantitativas de acuerdo con su distribución. Las variables cualitativas se expresan en porcentajes o proporciones. La medición del efecto usa como método estadístico la varianza inversa. Los intervalos de confianza para los estudios y para los totales se fijaron en 95%. Los resultados se expresan como diferencia de medias. Las pruebas de heterogeneidad entre los estudios se realizaron mediante la prueba Q de Cochran<sup>50</sup> y la prueba I<sup>2</sup><sup>51</sup>. Un valor de  $p < 0,05$  o un I<sup>2</sup> superior al 75% se consideran pruebas significativas de heterogeneidad. Se usó el modelo de análisis de efectos fijos. Solo en los casos de heterogeneidad significativa se usó el modelo de efectos aleatorios. El análisis estadístico se realizó con el software Review Manager versión 5.4. El riesgo de sesgo de publicación se evaluó con la herramienta ROBINS-I<sup>52</sup> para estudios no aleatorizados. La revisión sistemática y metaanálisis se llevaron a cabo con apego a la guía Cochrane<sup>53</sup> y la declaración PRISMA<sup>54</sup> 2020 para la elaboración de revisiones sistemáticas de intervenciones. No se realizó la prueba de inspección visual de Egger debido a la inclusión de menos de 10 estudios.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	AÑO 2022	
	JUNIO	JULIO
ACTIVIDADES POR REALIZAR	Revisión de la bibliografía relacionada al protocolo	Análisis estadístico de resultados finales
	Búsqueda en bases de datos de dos revisores	Preparación del informe final
	Inicio de la generación de bases de datos del protocolo	Presentación de reporte final, con firma y rúbrica en cada hoja del tutor
		Término de la tesis

## **ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD**

Al tratarse de un estudio documental, es un estudio de riesgo menor al mínimo. La revisión de bibliografía en bases de datos, las variables obtenidas, el procesamiento de los datos y los resultados y fueron manejados con apego a la normatividad para la protección de información sensible y la confidencialidad, y se utilizaron exclusivamente para fines académicos y de investigación.

## **RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS**

Determinar los efectos protectores del uso de sacubitrilo/valsartán en pacientes con cardiotoxicidad relacionada a quimioterapia con antraciclinas aportará conocimiento nuevo al gremio médico, que a su vez permitirá al clínico contar con mayor evidencia que apoye su toma de decisiones en el manejo de estos pacientes acorde al juicio realizado con los datos reportados. Se espera que los datos apoyen, en caso de encontrar beneficio del uso de este fármaco, a la realización de ensayos clínicos controlados aleatorizados, ya que no existen hasta la fecha publicados y es de gran valor para mejorar la expectativa de vida de los pacientes con cáncer a nivel mundial.

Los productos que se esperan alcanzar con este trabajo son: tesis de especialidad en Medicina Interna, publicación en revista de divulgación científica, presentación en congresos nacionales de Medicina Interna y Cardiología, generar nuevo conocimiento científico e iniciar una línea de investigación en cardiotoxicidad por quimioterapia.

## **RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)**

### **Humanos:**

- 1) Dr. Felipe Israel López Trejo  
Médico residente de cuarto año de Medicina Interna del Hospital General de México Dr Eduardo Liceaga,
- 2) Dra. Mónica Daniela Sánchez Barrera  
Médico residente de cuarto año de Medicina Interna del Hospital Ángeles Clínica Londres.
- 3) Dra. Laura Elena Ceceña Martínez  
Médico especialista en Medicina Interna, con Maestría en Ciencias Médicas, adscrita al

servicio de Medicina Interna del Hospital General de México Dr Eduardo Liceaga.

4) Dra. Laura Aline Martínez Martínez

Médico especialista en Medicina Interna y subespecialista en Reumatología, con Doctorado en Ciencias Médicas, inscrita al Sistema Nacional de Investigadores, adscrita al servicio de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

**Materiales:**

Bases de datos científicas disponibles en la Biblioteca Virtual de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

Equipo de cómputo personal.

Software RevMan para el análisis de datos.

**Financieros:**

Ninguno.

**Las actividades por realizar serán llevadas a cabo por los investigadores de la siguiente manera:**

Dr. Felipe Israel López Trejo:

- Revisión de la bibliografía relacionada al protocolo.
- Búsqueda en bases de datos como primer revisor.
- Inicio de la generación de bases de datos del protocolo.
- Análisis estadístico.
- Preparación del informe final.
- Presentación de reporte final.

Dra. Mónica Daniela Sánchez Barrera:

- Búsqueda en bases de datos como segundo revisor.
- Inicio de la generación de bases de datos del protocolo.

Dra. Laura Elena Ceceña Martínez:

- Revisora de tesis.

- Corrección de estilo para tesis.

Dra. Laura Aline Martínez Martínez

- Análisis estadístico.
- Preparación del informe final.
- Revisora de tesis.

## **RECURSOS NECESARIOS**

Los recursos humanos se solicitaron en orden de aparición mencionado previamente:

- 1) Unidad de Medicina Interna 103-B del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.
- 2) Unidad de Medicina Interna del Hospital Ángeles Clínica Londres.
- 3) Unidad de Medicina Interna 103-B del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.
- 4) Departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

El acceso a las bases de datos científicas fue proporcionado por la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), sin costo para estudiantes inscritos al Plan Único de Especializaciones Médicas.

El equipo de cómputo personal fue proporcionado por el investigador principal.

El software para el análisis de datos fue adquirido en sitio web, sin costo para el público general.

No se solicitaron recursos financieros.

## RESULTADOS

Tres estudios fueron incluidos en el análisis con diseño de cohortes prospectivas no aleatorizadas, los cuales comprenden una muestra total de 69 pacientes. La tabla 2 muestra las características demográficas basales de la población en cada estudio. Las casillas con (-) indican que esa variable no fue reportada en el estudio correspondiente. La edad mínima fue de 43 años y la máxima de 91 años. El sexo predominante fue femenino. El antecedente de dislipidemia estuvo presente en el 35% (Gregoriotti) y en el 24% (Frey). Aproximadamente un tercio de la población era diabética en los estudios previamente mencionados, pero solo el 5% de la población lo era en el estudio de Vitsenya. La mayor población con enfermedad arterial coronaria se encontró en el estudio de Frey (33%), donde además el 42.9% tenía alguna arritmia (predominantemente fibrilación auricular) conocida. El 40% (Vitsenya) y el 33.3% (Frey) de los pacientes tenían hipertensión arterial al momento de la inclusión a los estudios. La tabla 3 muestra la terapia concomitante para el manejo de la insuficiencia cardiaca en la población de cada estudio. Las casillas con (-) indican que esa variable no fue reportada en el estudio correspondiente. La totalidad de la población recibía algún IECA o ARA-II en los tres estudios; en los estudios de Vitsenya y Frey se reportan como 100% para ambos grupos farmacológicos, sin embargo, se especifica que era uno u otro fármaco más nunca los dos al mismo tiempo. Entre el 85% y el 100% de los pacientes recibían algún B-B. Más de la mitad de los pacientes recibían un ARM. El uso de diurético estuvo presente desde el 47% al 71% de los pacientes. Menos de un tercio de las poblaciones en los estudios de Gregoriotti y Frey tenían un DCI o TRC-D. Se analizaron los efectos del uso de sacubitrilo/valsartán sobre variables que evalúan el remodelado ventricular, la capacidad funcional y el perfil de seguridad. Los diagramas de bosque se presentan en el idioma inglés debido al programa estadístico utilizado.

### 1. EFECTOS EN EL REMODELADO VENTRICULAR

#### 1.1 Cambio en el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF)

Los 3 estudios examinaron los efectos del uso de sacubitrilo/valsartán en el cambio en el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Se usó un modelo de efectos fijos debido a la heterogeneidad entre estudios ( $I^2 = 67\%$ ). Hubo incremento en el porcentaje de la FEVI estadísticamente significativo con el uso de sacubitrilo/valsartán [diferencia de medias de 6.78% (IC 95%: 4.91 – 8.65),  $p < 0.00001$ ] comparado con la FEVI basal.

## **1.2 Cambio en el porcentaje de deformación longitudinal global del ventrículo izquierdo (LV-GLS)**

Dos estudios examinaron los efectos del uso de sacubitrilo/valsartán en el cambio en el porcentaje de deformación longitudinal global del ventrículo izquierdo. Se usó un modelo de efectos fijos debido a la heterogeneidad entre estudios ( $I^2= 39\%$ ). Hubo incremento en el porcentaje del LV-GLS estadísticamente significativo con el uso de sacubitrilo/valsartán [diferencia de medias de 3.37% (IC 95%: 1.91 – 4.82),  $p < 0.00001$ ] comparado con el LV-GLS basal.

## **1.3 Cambio en el volumen auricular izquierdo (LAV)**

Dos estudios examinaron los efectos del uso de sacubitrilo/valsartán en el cambio en el volumen auricular izquierdo. Se usó un modelo de efectos fijos debido a la nula heterogeneidad entre estudios ( $I^2= 0\%$ ). Hubo disminución en el volumen auricular izquierdo estadísticamente significativa con el uso de sacubitrilo/valsartán [diferencia de medias de -9.91% (IC 95%: -14.32 a -5.50),  $p < 0.0001$ ] comparado con el LAV basal.

## **1.4 Cambio en el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (LVED)**

Dos estudios examinaron los efectos del uso de sacubitrilo/valsartán en el cambio en el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo. Se usó un modelo de efectos fijos debido a la heterogeneidad entre estudios ( $I^2= 54\%$ ). Hubo disminución en el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo estadísticamente significativa con el uso de sacubitrilo/valsartán [diferencia de medias de -5.67% (IC 95%: -11.02 a -0.32),  $p = 0.04$ ] comparado con el LVED basal.

## **1.5 Cambio en los niveles séricos de NT-proBNP**

Los tres estudios examinaron los efectos del uso de sacubitrilo/valsartán en el cambio en los niveles séricos de NT-proBNP. Se usó un modelo de efectos fijos debido a la heterogeneidad entre estudios ( $I^2= 64\%$ ). Hubo disminución en los niveles séricos de NT-proBNP estadísticamente significativa con el uso de sacubitrilo/valsartán [diferencia de medias de -1003.64 pg/mL (IC 95%: -1334.49 a -672.78),  $p < 0.00001$ ] comparado con el NT-proBNP basal.

## **2. EFECTOS EN LA CAPACIDAD FUNCIONAL**

### **2.1 Cambio en los metros caminados en la prueba de caminata de 6 minutos (SMWT)**

Dos estudios examinaron los efectos del uso de sacubitrilo/valsartán en el cambio en los metros caminados en la prueba de caminata de 6 minutos. Se usó un modelo de efectos fijos debido a la heterogeneidad entre estudios ( $I^2 = 70\%$ ). Hubo incremento en la distancia recorrida estadísticamente significativa con el uso de sacubitrilo/valsartán [diferencia de medias de 95.23 metros (IC 95%: -1334.49 a -672.78),  $p < 0.00001$ ] comparado con la SMWT basal.

## **3. EFECTOS EN LA SEGURIDAD DEL FÁRMACO**

### **3.1 Cambio en los niveles séricos de creatinina (mg/dL)**

Los tres estudios examinaron los efectos del uso de sacubitrilo/valsartán en el cambio en los niveles séricos de creatinina. Se usó un modelo de efectos fijos debido a la nula heterogeneidad entre estudios ( $I^2 = 0\%$ ). No hubo cambios estadísticamente significativos con el uso de sacubitrilo/valsartán [diferencia de medias de 0.04 mg/dL (IC 95%: -0.02 – 0.11),  $p = 0.19$ ] comparados con los niveles de creatinina al inicio del estudio.

### **3.2 Cambio en los niveles séricos de potasio (mmol/L)**

Los tres estudios examinaron los efectos del uso de sacubitrilo/valsartán en el cambio en los niveles séricos de potasio. Se usó un modelo de efectos fijos debido a la nula heterogeneidad entre estudios ( $I^2 = 0\%$ ). No hubo cambios estadísticamente significativos con el uso de sacubitrilo/valsartán [diferencia de medias de 0.08 mg/dL (IC 95%: -0.00 – 0.16),  $p = 0.05$ ] comparados con los niveles de potasio al inicio del estudio.

Estudio	Edad (años)	Sexo femenino n (%)	Sexo masculino n (%)	Dislipidemia n (%)	Diabetes n (%)	EAC n (%)	HAS n (%)	FA* n (%)
Gregoriotti 2020	56.2 +/- 13.4	25 (89.3)	3 (10.7)	10 (35.71)	8 (28.6)	2 (7.14)	-	-
Vitsenya 2020	61 (51-67)	20 (100)	0 (0)	-	1 (5)	0 (0)	8 (40)	-
Frey 2021	70 (20-91)	10 (48)	11 (52)	5 (23.8)	5 (23.8)	7 (33.3)	7 (33.3)	9 (42.9)

**Tabla 2. Características basales de la población estudiada.**

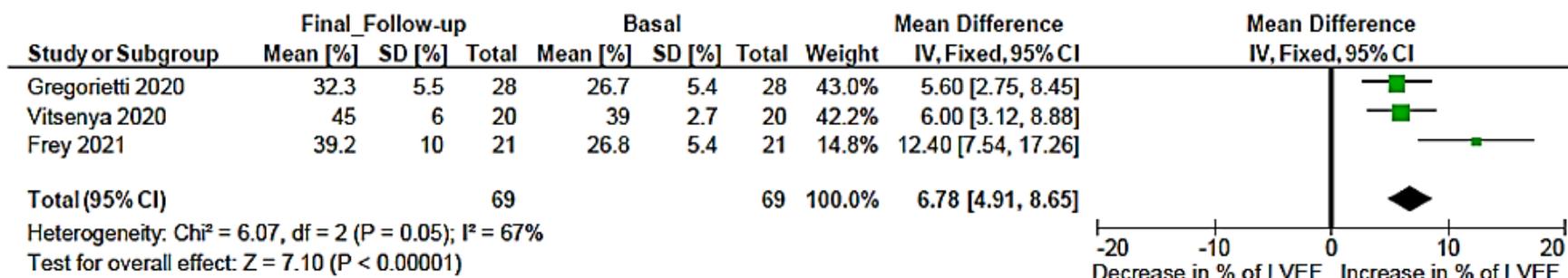
EAC: Enfermedad Arterial Coronaria; HAS: Hipertensión Arterial Sistémica; FA: Fibrilación Auricular. (\*) o alguna otra arritmia.

Tratamiento concomitante para insuficiencia cardiaca n (%)								
Estudio	IECA	B-B	ARA-II	Digital	ARM	Diurético	DCI	TRC-D
Gregoriotti 2020	12 (42.85)	26 (92.85)	13 (46.43)	9 (32.14)	18 (64.28)	20 (71.43)	3 (10.71)	2 (7.14)
Vitsenya 2020	20 (100)	17 (85)	20 (100)	-	12 (60)	10 (50)	-	-
Frey 2021	21 (100)	21 (100)	21 (100)	1 (4.8)	19 (90.5)	10 (47.6)	6 (28.6)	5 (23.8)

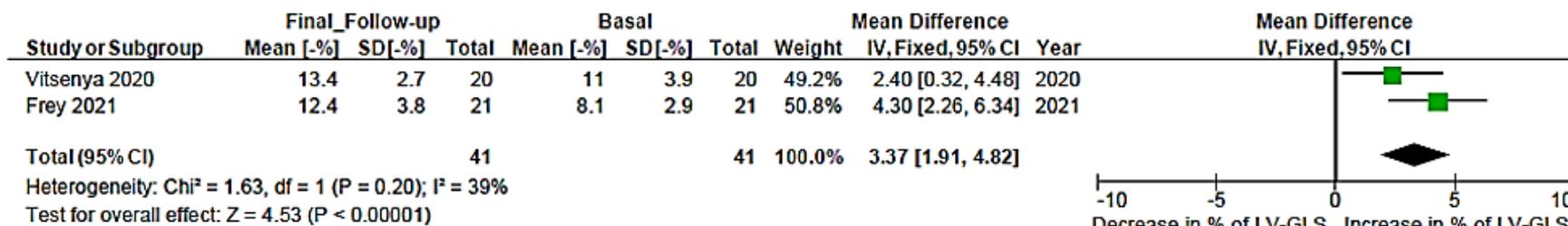
**Tabla 3. Terapia concomitante para insuficiencia cardiaca en los pacientes incluidos al análisis**

IECA: Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina; B-B: Beta Bloqueador; ARA-II: Antagonista del Receptor de Angiotensina tipo II; ARM: Antagonista del Receptor Mineralocorticoide; DCI: Desfibrilador cardioversor implantable; TRC-D: Terapia de Resincronización Cardíaca-Desfibrilación.

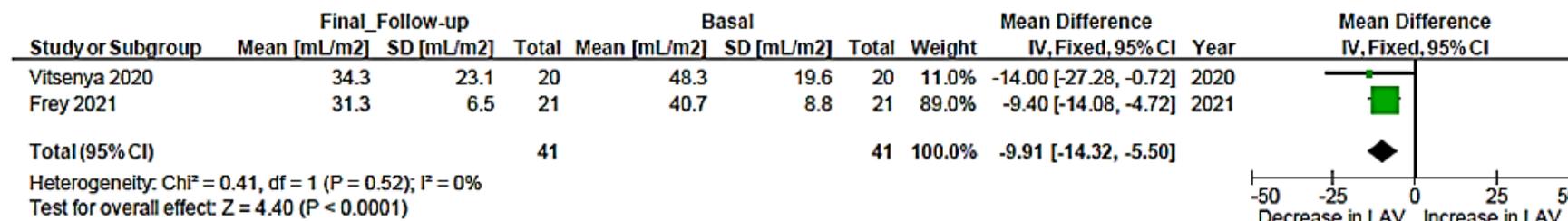
### 1.1 Cambio en el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF)



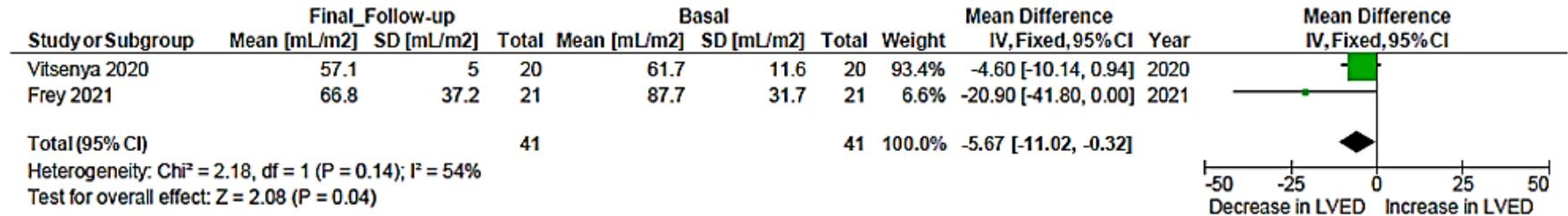
### 1.2 Cambio en el porcentaje de deformación longitudinal global del ventrículo izquierdo (LV-GLS)



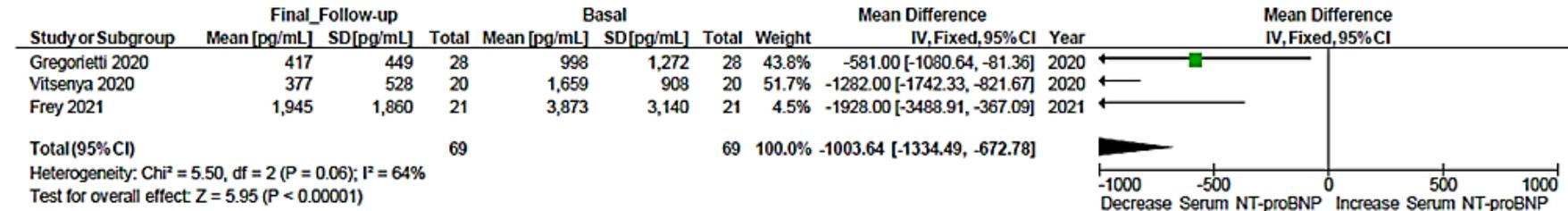
### 1.3 Cambio en el volumen auricular izquierdo (LAV)



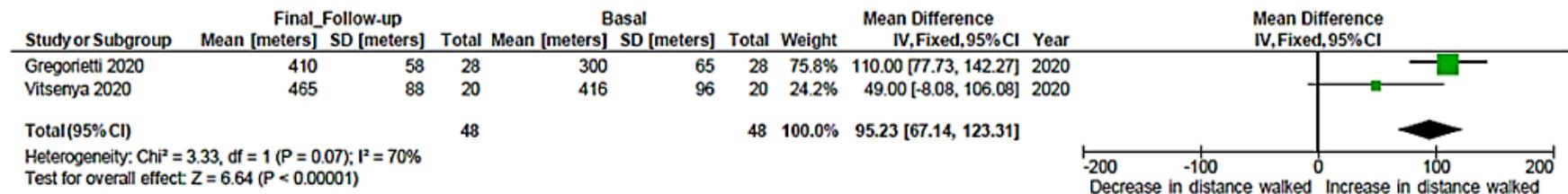
### 1.4 Cambio en el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo (LVED)



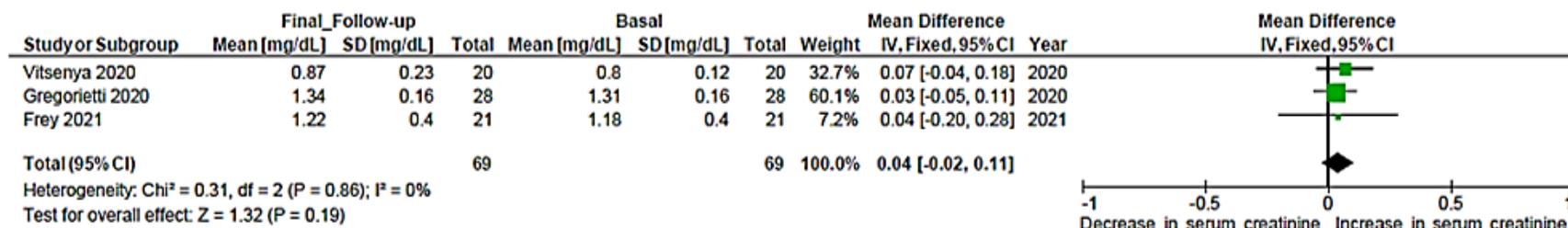
### 1.5 Cambio en los niveles séricos de NT-proBNP



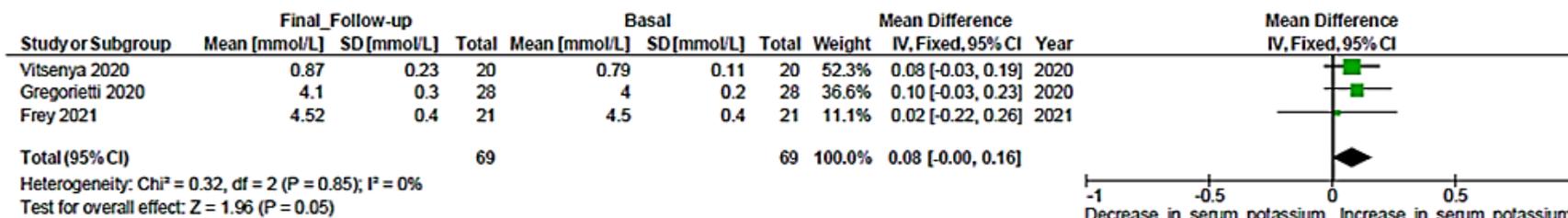
### 2.1 Cambio en los metros caminados en la prueba de caminata de 6 minutos (SMWT)



### 3.1 Cambio en los niveles séricos de creatinina (mg/dL)



### 3.2 Cambio en los niveles séricos de potasio (mmol/L)



## DISCUSIÓN

La enfermedad cardiovascular se ha convertido en una de las principales causas de mortalidad en los sobrevivientes de cáncer a largo plazo<sup>55</sup>. La cardiotoxicidad de inicio temprano es un fuerte predictor de miocardiopatía tardía o crónica en sobrevivientes de cáncer a largo plazo. La insuficiencia cardiaca por miocardiopatía inducida por antraciclinas es una complicación mortal<sup>56-59</sup>, con una mortalidad a los 2 años de hasta el 60%. Respecto al uso de sacubitrilo/valsartán en pacientes con insuficiencia cardiaca secundaria al uso de antraciclinas, solo existen a la fecha cohortes prospectivas no aleatorizadas y series de reportes de casos, sin embargo, no hay ensayos clínicos aleatorizados que evalúen su efecto benéfico en esta población, por lo que este es hasta nuestro conocimiento el primer metaanálisis que evalúa la respuesta al tratamiento con sacubitrilo/valsartán en pacientes con cardiotoxicidad por antraciclinas. En la población analizada en nuestro estudio, destacan la presencia de comorbilidades tales como dislipidemia, diabetes, enfermedad arterial coronaria e hipertensión arterial, pues son factores de riesgo conocidos para desarrollar miocardiopatía inducida por antraciclinas<sup>60</sup>. Kalam et al <sup>61</sup> reportaron que las características no terapéuticas más fuertes asociadas con los resultados fueron la diabetes mellitus (RR 2,68 [IC 95% 1,95-3,40],  $p < 0,0001$ ) y la hipertensión (RR 1,28 [0,98-1,57],  $p < 0,0001$ ). Pero además, el género femenino (RR 0,46 [0,34–0,59],  $p < 0,0001$ ), los años de edad (RR 0,016 [0,012– 0,019],  $p < 0,0001$ ) y la fracción de eyección basal (RR –0,02 (–0,03 a –0,01),  $p < 0,0001$ ) también mostraron relación aunque en menor tamaño. En nuestro estudio predominó el sexo femenino debido a que el cáncer de mama fue el más prevalente en los tres estudios, y es el principal cáncer seguido del hematológico, con uso de antraciclinas. Una de las limitantes de nuestro estudio es que no se incluyeron en el reporte posibles factores de confusión como la raza y el tabaquismo<sup>61</sup>. En nuestro estudio no se lograron ajustar los factores de confusión adicionales en nuestro metanálisis porque no teníamos acceso a estos datos.

El manejo actual de la insuficiencia cardiaca comprende el uso de los denominados “cuatro fantásticos” denominados así por su asociación con la reducción en la mortalidad por insuficiencia cardiaca, de los cuales podemos observar que en la población analizada la totalidad de los pacientes tenían manejo con algún IECA o ARA-II, sin embargo, no se aclara haberse hecho el switch adecuadamente a sacubitrilo/valsartán, no obstante, asumimos que se obvió por los autores dado que no se registraron las complicaciones asociadas cuando no se realiza de manera adecuada. El único grupo farmacológico que no se menciona son los inhibidores del

cotransportador sodio-glucosa tipo 2. El receptor de angiotensina-II desempeña un papel importante en la miocardiopatía inducida por antraciclinas al aumentar el estrés oxidativo que conduce al daño estructural de los cardiomiocitos<sup>62,63</sup>.

Para la evaluación de la función miocárdica, se ha demostrado que la FEVI es un predictor independiente de mortalidad a corto y largo plazo en pacientes con miocardiopatía inducida por antraciclinas<sup>64</sup>, de modo que la disminución sintomática o asintomática se asocia a mayor mortalidad en pacientes con miocardiopatía<sup>64,65,66</sup>. Por este motivo en nuestro estudio, la FEVI fue la principal variable para la evaluación de la función miocárdica, para evitar el no incluir a aquellos pacientes con reducción subclínica en la función sistólica, pues podría ser el primer signo de lesión miocárdica con potencial complicación a insuficiencia cardíaca manifiesta, arritmia y muerte cardíaca. La guía actual de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomienda la FEVI prequimioterapia y posquimioterapia como indicador de la capacidad de reserva cardiovascular en pacientes tratados con quimioterapia cardiotoxica. Al analizar los efectos del uso de sacubitrilo/valsartán sobre la FEVI, hubo incremento en el 6.78% respecto a la basal, lo que traduce una mejoría cuantitativa con implicación clínica puesto que hubo mejoría en la clase funcional; sin embargo, por la manera de reportar esta variable no fue posible realizar comparativo de grupos pareados. Una de las limitantes de nuestro estudio es que se incluyeron pacientes con una variedad de neoplasias malignas subyacentes, como cáncer de mama y cáncer hematológico en diferentes etapas, por lo que fueron tratados con quimioterapias simultáneas a las antraciclinas, y no se describen en los estudios cuáles ni la dosis de antraciclina utilizada, y sabemos que la cardiotoxicidad va en relación también a la dosis acumulada, lo que podría haber contribuido a la heterogeneidad entre los estudios. Lotrionte et al <sup>67</sup>, analizaron estudios predominantemente retrospectivos, donde reportó que la dosis acumulada de antraciclina fue la variable más consistente como un predictor preciso y sólido de cardiotoxicidad. En nuestro estudio no fue posible realizar análisis de subgrupos para diferentes dosis de antraciclinas, sin embargo, Kheiri et al <sup>68</sup> no encontraron diferencias en el análisis de subgrupos por dosis de antraciclina recibida.

En un metaanálisis se analizaron distintas terapias potencialmente cardioprotectores, de las cuales solo el dexrazoxano (un inhibidor de la topoisomerasa II b y un quelante de hierro intracelular)<sup>69, 70</sup> demostró reducir en un 82% la probabilidad de insuficiencia cardiaca sin interferir en la respuesta a la quimioterapia; sin embargo, no mostró beneficio sobre la supervivencia, y presentaron efectos adversos como anemia grado 3-4. Abdel-Qadir et al <sup>70</sup> reportaron reducción de la cardiotoxicidad (falla cardíaca congestiva y disfunción del VI) por dexrazoxano (OR 0.26) en

relación con el control, y por los antagonistas de angiotensina (OR 0.18). No obstante, el dexrazoxano tuvo un OR de 1.21 (IC del 95 % de 0,89–1,61) para la falta de respuesta. Debemos tener en cuenta que la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) y la Agencia Médica Europea limitan su aprobación para el uso de dexrazoxano a pacientes tratados con antraciclinas en dosis altas (>300 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina) para enfermedad metastásica y no en el marco adyuvante.

Kalam et al <sup>71</sup> encontraron que mejoría en la FEVI tras el uso preventivo primario de antagonistas de la angiotensina (RR 0.11), estatinas (RR 0.31), bloqueadores beta (RR 0.31) y dexrazoxano (RR 0.35), comparados con placebo.

En un metanálisis<sup>72</sup> el uso de beta bloqueadores y antagonistas de la angiotensina como agentes profilácticos para la miocardiopatía inducida por antraciclinas, a los 6 a 12 meses después de la quimioterapia, hubo mejoría en un 6.06 %, observándose que era mayor el beneficio a mayor dosis de antraciclina utilizada (doxorubicina >300 mg/m<sup>2</sup> y epirubicina >500 mg/m<sup>2</sup>) de hasta siete veces. El análisis de subgrupos encontró que el beneficio era significativamente mayor en aquellos que iniciaban cardioprotector antes versus después de la quimioterapia. Sin embargo, no se observó diferencia entre los resultados primarios y secundarios acorde al número de agentes cardioprotectores (monoterapia frente a combinación), por lo que en nuestro estudio, el uso concomitante de otros fármacos podría no contribuir al efecto, no obstante este hallazgo es sugerente en el mejor de los casos y necesita una investigación formal.

Noohi et al <sup>73</sup> realizaron un metanálisis en red de espironolactona, nebivolol, rosuvastatina, carvedilol y enalapril. Encontraron que la FEVI ,media fue 12.8% mayor en los pacientes que tomaban espironolactona, mientras que para el resto de las intervenciones no hubo beneficio.

Gujral et al <sup>74</sup> no encontraron una diferencia significativa en el cambio de la FEVI durante la quimioterapia en pacientes que recibieron inhibidores de la ECA en comparación con los que recibieron placebo. Llama la atención que los usuarios de betabloqueantes tuvieron mejoría en la FEVI, pero al quitar del análisis aquellos que lo recibieron posterior al término de la quimioterapia se perdió la significancia estadística, lo que sugiere que probablemente el beneficio esté en aquellos que se les administra post-quimioterapia y no como profilaxis, como lo fue en nuestro estudio. Kheiri et al <sup>75</sup> reportaron que el uso de carvedilol tuvo beneficio en la prevención primaria de la caída de la FEVI (OR 0.42) comparado con placebo. Ma et al <sup>76</sup> evaluaron carvedilol, metoprolol y nebivolol, donde en comparación con el placebo, los bloqueadores β redujeron el riesgo de insuficiencia cardíaca sintomática (RR 0.29) en un 71 % en pacientes con antraciclina. Se reportó un incremento significativo en la FEVI a favor de los beta bloqueadores en un 4.46%.

En el análisis de los tratados con betabloqueador selectivo, se encontró que el mayor beneficio está en el bloqueo de los receptores B1. Sin embargo, Huang et al <sup>77</sup> reportaron una menor mejoría en la FEVI (3.47%) y al análisis de sensibilidad excluyendo el estudio de mayor heterogeneidad (el estudio que no reportaba la desviación estandar de la FEVI) se pero perdió la significancia estadística. Xu et al <sup>78</sup> por su parte reportó un efecto favorable de los betabloqueadores al incrementar la FEVI en un 2.87%, pero encontró que al administrarlo durante menos de 6 meses no hubo diferencias significativas, mientras que al administrarlo durante más 6 meses hubo una mejoría del 6.48%, lo que sugiere que se necesitan al menos 6 meses de tratamiento para observar un efecto.

Fang et al <sup>79</sup> reportaron que el uso de ACEI/ARB conservó la FEVI en comparación con los controles (4.24 %), aunque no redujo significativamente la incidencia de eventos de cardiotoxicidad después de la quimioterapia. Ghasemi et al <sup>80</sup> reportaron que el uso de IECA concomitante a la doxorubicina tuvo la menor cardiotoxicidad basada en la reducción de la FEVI, de entre las distintas terapias analizadas.

Otra de las terapias potencialmente cardioprotectoras son las estatinas. Shahid et al <sup>81</sup>. Analizaron su efecto en pacientes que recibieron tratamiento con antraciclinas y/o trastuzumab, donde encontraron que el grupo sin estatinas tuvo una mayor disminución en la FEVI (4.28%) en comparación con el grupo que recibió estatinas. Sin embargo, llama la atención que se usó un modelo aleatorio a pesar de la nula heterogeneidad reportada. Obasi et al <sup>82</sup> reportó una mejoría en la FEVI del 6.14% con el uso de estatinas.

Dado que el BNP responde a la presión diastólica final y el NT-proBNP tiene mayor sensibilidad, se analizó esta variable en nuestro estudio. Los ligeros aumentos en los niveles séricos de BNP identifican un riesgo de disfunción cardíaca, lo que sugiere que los niveles elevados de BNP pueden ser un marcador de diagnóstico del riesgo de cardiotoxicidad e incluso mejorar el rendimiento diagnóstico de la enfermedad cardíaca inducida por la quimioterapia similar a las antraciclinas. En nuestro estudio se encontró reducción de los niveles séricos tras el uso de sacubitrilo/valsartán, lo que sugiere mejoría en la función diastólica, pudiendo ser un índice útil para monitorización en etapas tempranas de la cardiotoxicidad. Sin embargo, aún se requieren más estudios en profundidad para confirmar estos hallazgos. Liu et al <sup>83</sup> no informaron mejoría para la variable de BNP con el uso de carvedilol combinado con candesartán.

Nuestro estudio tiene como fortaleza que se incluyeron análisis de otras variables distintas a la FEVI, dado que se ha documentado que la caída de la FEVI no es el único hallazgo indicativo de

cardiotoxicidad. Apoyando el uso de biomarcadores sericos, así como la evaluación de efectos adversos atribuibles al fármaco de intervención.

Otra de las preguntas que surgen es si existe diferencia en la tasa de respuesta a fármacos cardioprotectores acorde al sexo, por lo que hicimos un análisis de sensibilidad encontrando una mejoría en la FEVI en mujeres del 7.46%, habrá que indagar sobre si sacubitrilo/valsartán tiene mayor beneficio en mujeres o es la mayor prevalencia de cáncer de mama el factor confusor.

El principal hallazgo de este análisis de tres estudios prospectivos no aleatorizados es que en pacientes con insuficiencia cardíaca atribuible al uso de antraciclinas, el uso de sacubitrilo/valsartán preserva e incluso aumenta el porcentaje de FEVI posterior al daño inducido por la quimioterapia.

La inclusión de estudios observacionales fortaleció potencialmente nuestras conclusiones al permitir un seguimiento más prolongado. Sin embargo, debido al pequeño número de estudios, no pudimos evaluar el sesgo de publicación ni realizar una metarregresión u otra exploración de la heterogeneidad.

Esta es la primera revisión sistemática y metaanálisis del uso de sacubitrilo/valsartán en pacientes que desarrollaron insuficiencia cardíaca como manifestación de cardiotoxicidad por antraciclinas. Este estudio demostró incremento en la FEVI posterior al tratamiento con sacubitrilo/valsartán, pudiendo tomarse como preservación de la misma al ser menor del 10%, sin embargo, en comparación con otras terapias, parece tener beneficio potencialmente mayor.

## **CONCLUSIONES**

El uso de sacubitrilo/valsartán preservó la función miocárdica medida con la FEVI en pacientes con insuficiencia cardiaca atribuible a antraciclinas, teniendo el potencial de mitigar los efectos cardiotóxicos de estas. Sin embargo, al ser un metaanálisis de estudios no aleatorizados, la evidencia no es suficiente para recomendar su uso. Se necesitan ensayos clínicos controlados y aleatorizados para confirmar este efecto protector.

## REFERENCIAS

- <sup>1</sup> [https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/cancer2021\\_Nal.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2021/cancer2021_Nal.pdf)
- <sup>2</sup> INEGI. Estadísticas de mortalidad 2019. Consulta interactiva de datos. SNIEG. Información de Interés Nacional. CONAPO (2018). Proyecciones de la Población de México y de las Entidades Federativas, 2016-2050.
- <sup>3</sup> Siegel RL, Miller KD, Jemal A (2019) Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 69(1):7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
- <sup>4</sup> Perez IE, Taveras Alam S, Hernandez GA, Sancassani R (2019) Cancer therapy-related cardiac dysfunction: an overview for the clinician. *Clin Med Insights Cardiol* 13:1179546819866445. <https://doi.org/10.1177/1179546819866445>
- <sup>5</sup> Shah CP, Moreb JS (2019) Cardiotoxicity due to targeted anticancer agents: a growing challenge. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 13: 1753944719843435. <https://doi.org/10.1177/1753944719843435>
- <sup>6</sup> Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991;266:1672 –1677.
- <sup>7</sup> Salazar-Mendiguchía J, González-Costello J, Roca J, Ariza-Solé A, Manito N, Cequier Á. Anthracycline-mediated cardiomyopathy: Basic molecular knowledge for the cardiologist. *Arch Cardiol Mex*. 2014;84(3):218–23.
- <sup>8</sup> Bonadonna G, Monfardini S, De Lena M, Fossati-Bellani F, Beretta G. Phase I and preliminary phase II evaluation of adriamycin (NSC 123127). *Cancer Res*. 1970;30(10):2572–82.
- <sup>9</sup> Octavia Y, Tocchetti CG, Gabrielson KL, Janssens S, Crijns HJ, Moens AL. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: From molecular mechanisms to therapeutic strategies. *J Mol Cell Cardiol* [Internet]. 2012;52(6):1213–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yjmcc.2012.03.006>
- <sup>10</sup> Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Childhood Cancer Survivor Study. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1572 –1582.
- <sup>11</sup> Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97:2869 –2879
- <sup>12</sup> Limat S, Daguindau E, Cahn JY, Nerich V, Brion A, Perrin S, et al. Incidence and risk-factors of CHOP/R-CHOP-related cardiotoxicity in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Pharm Ther* 2014;39:168 – 174.

- <sup>13</sup> Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozenzweig M, Muggia FM. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91:710 – 717.
- <sup>14</sup> Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015;131(22):1981–8.
- <sup>15</sup> Heloisa Sawaya, Igal A. Sebag, Juan Carlos Plana, James L. Januzzi, Bonnie Ky, Victor Cohen, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol* [Internet]. 2011;107(9):1375–80. Available from: doi:10.1016/j.amjcard.2011.01.006
- <sup>16</sup> Galán-Arriola C, Lobo M, Vílchez-Tschischke JP, López GJ, de Molina-Iracheta A, Pérez-Martínez C, et al. Serial Magnetic Resonance Imaging to Identify Early Stages of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(7):779–91.
- <sup>17</sup> Lee HS, Son CB, Shin SH, Kim YS. Clinical Correlation between Brain Natriuretic Peptide and Anthracycline-induced Cardiac Toxicity. *Cancer Res Treat*. 2008;40(3):121.
- <sup>18</sup> Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. ESC Scientific Document Group. 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). *Eur Heart J*. 2016 Sep 21;37(36):2768-2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211. Epub 2016 Aug 26. Erratum in: *Eur Heart J*. 2016 Dec 24;: PMID: 27567406.
- <sup>19</sup> Rademaker MT, Charles CJ, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM, Kosoglou T. Neutral endopeptidase inhibition: augmented atrial and brain natriuretic peptide, haemodynamic and natriuretic responses in ovine heart failure. *Clin Sci (Lond)* 1996;91:283-91.
- <sup>20</sup> Cruden NL, Fox KA, Ludlam CA, Johnston NR, Newby DE. Neutral endopeptidase inhibition augments vascular actions of bradykinin in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Hypertension* 2004;44:913-8.
- <sup>21</sup> Wilkinson IB, McEniery CM, Bongaerts KH, MacCallum H, Webb DJ, Cockcroft JR. Adrenomedullin (ADM) in the human forearm vascular bed: effect of neutral endopeptidase inhibition and comparison with proadrenomedullin NH<sub>2</sub>-terminal 20 peptide (PAMP). *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:159-64.
- <sup>22</sup> Maric C, Zheng W, Walther T. Interactions between angiotensin II and atrial natriuretic peptide in renomedullary interstitial cells: the role of neutral endopeptidase. *Nephron Physiol* 2006;103:149-56.

- <sup>23</sup> Kuhn M. Molecular physiology of natriuretic peptide signalling. *Basic Res Cardiol* 2004;99:76-82.
- <sup>24</sup> Kostis JB, Packer M, Black HR, Schmieder R, Henry D, Levy E. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *Am J Hypertens* 2004;17:103-11.
- <sup>25</sup> Packer M, Califf RM, Konstam MA, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002;106:920-6.
- <sup>26</sup> McMurray, J. J., Packer, M., Desai, A. S., Gong, J., Lefkowitz, M. P., Rizkala, A. R., Rouleau, J. L., Shi, V. C., Solomon, S. D., Swedberg, K., Zile, M. R., & PARADIGM-HF Investigators and Committees (2014). Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *The New England journal of medicine*, 371(11), 993–1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>
- <sup>27</sup> Burnett, H., Earley, A., Voors, A. A., Senni, M., McMurray, J. J., Deschaseaux, C., & Cope, S. (2017). Thirty Years of Evidence on the Efficacy of Drug Treatments for Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Network Meta-Analysis. *Circulation. Heart failure*, 10(1), e003529. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003529>
- <sup>28</sup> Maddox Thomas M, Januzzi James L, Allen Larry A, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction, *Journal of the American College of Cardiology* 2021;77:772-810
- <sup>29</sup> McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Oct 14;: PMID: 34447992.
- <sup>30</sup> CONSENSUS Trial Study Group (1987). Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *The New England journal of medicine*, 316(23), 1429–1435. <https://doi.org/10.1056/NEJM198706043162301>
- <sup>31</sup> SOLVD Investigators, Yusuf, S., Pitt, B., Davis, C. E., Hood, W. B., & Cohn, J. N. (1991). Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *The New England journal of medicine*, 325(5), 293–302. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108013250501>

- <sup>32</sup> SOLVD Investigators, Yusuf, S., Pitt, B., Davis, C. E., Hood, W. B., Jr, & Cohn, J. N. (1992). Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *The New England journal of medicine*, 327(10), 685–691. <https://doi.org/10.1056/NEJM199209033271003>
- <sup>33</sup> Cohn, J. N., Johnson, G., Ziesche, S., Cobb, F., Francis, G., Tristani, F., Smith, R., Dunkman, W. B., Loeb, H., & Wong, M. (1991). A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *The New England journal of medicine*, 325(5), 303–310. <https://doi.org/10.1056/NEJM199108013250502>
- <sup>34</sup> Packer, M., Poole-Wilson, P. A., Armstrong, P. W., Cleland, J. G., Horowitz, J. D., Massie, B. M., Rydén, L., Thygesen, K., & Uretsky, B. F. (1999). Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation*, 100(23), 2312–2318. <https://doi.org/10.1161/01.cir.100.23.2312>
- <sup>35</sup> Cohn, J. N., Tognoni, G., & Valsartan Heart Failure Trial Investigators (2001). A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *The New England journal of medicine*, 345(23), 1667–1675. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010713>
- <sup>36</sup> Granger, C. B., McMurray, J. J., Yusuf, S., Held, P., Michelson, E. L., Olofsson, B., Ostergren, J., Pfeffer, M. A., Swedberg, K., & CHARM Investigators and Committees (2003). Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet (London, England)*, 362(9386), 772–776. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14284-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14284-5)
- <sup>37</sup> McMurray, J. J., Ostergren, J., Swedberg, K., Granger, C. B., Held, P., Michelson, E. L., Olofsson, B., Yusuf, S., Pfeffer, M. A., & CHARM Investigators and Committees (2003). Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet (London, England)*, 362(9386), 767–771. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14283-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14283-3)
- <sup>38</sup> Konstam, M. A., Neaton, J. D., Dickstein, K., Drexler, H., Komajda, M., Martinez, F. A., Riegger, G. A., Malbecq, W., Smith, R. D., Guptha, S., Poole-Wilson, P. A., & HEAAL Investigators (2009). Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet (London, England)*, 374(9704), 1840–1848. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61913-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61913-9)
- <sup>39</sup> Packer, M., Bristow, M. R., Cohn, J. N., Colucci, W. S., Fowler, M. B., Gilbert, E. M., & Shusterman, N. H. (1996). The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with

chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *The New England journal of medicine*, 334(21), 1349–1355. <https://doi.org/10.1056/NEJM199605233342101>

<sup>40</sup> Eichhorn EJ, Bristow MR. The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Curr Control Trials Cardiovasc Med*. 2001;2(1):20-23. doi: 10.1186/cvm-2-1-020. PMID: 11806769; PMCID: PMC59648.

<sup>41</sup> Poole-Wilson, P. A., Swedberg, K., Cleland, J. G., Di Lenarda, A., Hanrath, P., Komajda, M., Lubsen, J., Lutiger, B., Metra, M., Remme, W. J., Torp-Pedersen, C., Scherhag, A., Skene, A., & Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators (2003). Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 362(9377), 7–13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13800-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13800-7)

<sup>42</sup> The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. (1999). *Lancet (London, England)*, 353(9146), 9–13.

<sup>43</sup> Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). (1999). *Lancet (London, England)*, 353(9169), 2001–2007.

<sup>44</sup> Flather, M. D., Shibata, M. C., Coats, A. J., Van Veldhuisen, D. J., Parkhomenko, A., Borbola, J., Cohen-Solal, A., Dumitrascu, D., Ferrari, R., Lechat, P., Soler-Soler, J., Tavazzi, L., Spinarova, L., Toman, J., Böhm, M., Anker, S. D., Thompson, S. G., Poole-Wilson, P. A., & SENIORS Investigators (2005). Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *European heart journal*, 26(3), 215–225. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi115>

<sup>45</sup> Pitt Bertram, Zannad Faiez, Remme Willem J, Cody Robert, Castaigne Alain, Perez Alfonso, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *New England Journal of Medicine* September 2, 1999 341(10):709-717.

<sup>46</sup> Zannad Faiez, McMurray John J.V., Krum Henry, van Veldhuisen Dirk J., Swedberg Karl, Shi Harry, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *New England Journal of Medicine* January 6, 2011 364(1):11. DOI: 10.1056/NEJMoa1009492. PMID 21073363.

<sup>47</sup> McMurray, J., Solomon, S. D., Inzucchi, S. E., Køber, L., Kosiborod, M. N., Martinez, F. A., Ponikowski, P., Sabatine, M. S., Anand, I. S., Bělohávek, J., Böhm, M., Chiang, C. E., Chopra, V. K., de Boer, R. A., Desai, A. S., Diez, M., Drozd, J., Dukát, A., Ge, J., Howlett, J. G., ... DAPA-HF Trial Committees and Investigators (2019). Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and

Reduced Ejection Fraction. *The New England journal of medicine*, 381(21), 1995–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>

<sup>48</sup> Packer, M., Anker, S. D., Butler, J., Filippatos, G., Pocock, S. J., Carson, P., Januzzi, J., Verma, S., Tsutsui, H., Brueckmann, M., Jamal, W., Kimura, K., Schnee, J., Zeller, C., Cotton, D., Bocchi, E., Böhm, M., Choi, D. J., Chopra, V., Chuquiure, E., ... EMPEROR-Reduced Trial Investigators (2020). Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *The New England journal of medicine*, 383(15), 1413–1424. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>

<sup>49</sup> Padegimas A, Clasen S, Ky B (2019) Cardioprotective strategies to prevent breast cancer therapy-induced cardiotoxicity. *Trends Cardiovasc Med*. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.01.006>

<sup>50</sup> Cochran WG (1950) The comparison of percentages in matched samples. *Biometrika* 37(3–4):256–266

<sup>51</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG (2003) Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 327(7414):557–560. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>

<sup>52</sup> Jonathan AC Sterne, Miguel A Hernán, Barnaby C Reeves, Jelena Savović, Nancy D Berkman, Meera Viswanathan, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016;355:i4919 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i4919>

<sup>53</sup> Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).

<sup>54</sup> Matthew J. Page, Joanne E. McKenzie, Patrick M. Bossuyt, Isabelle Boutron, Tammy C. Hoffmann, Cynthia D. Mulrow, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología*, 2021, Volume 74, Issue 9, Pages 790-799, ISSN 0300-8932, <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>

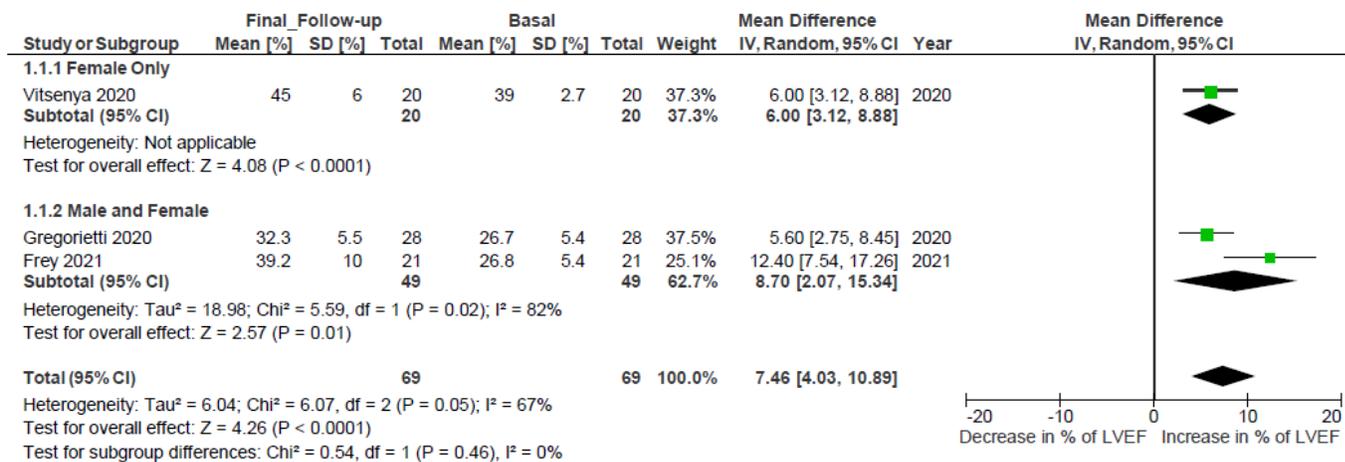
## ANEXOS

Los términos MeSH (Medical Subject Headings) utilizados para la búsqueda de información se muestran a continuación:

TÉRMINOS MeSH	
Descriptor Inglés	Descriptor Español
cardiotoxicity	cardiotoxicidad
Descriptor Inglés	Descriptor Español
anthracyclines	antraciclina
Descriptor Inglés	Descriptor Español
sacubitril and valsartan sodium hydrate drug combination	combinación de fármacos sacubitrilo y valsartán hidrato de sodio
Descriptor Inglés	Descriptor Español
sacubitril	sacubitrilo

Además de los términos MeSH, se agregó a la búsqueda un nuevo término utilizado en la bibliografía de publicaciones recientes relacionadas al tema (cancer therapy-related cardiac dysfunction), por lo que la búsqueda se realizó en las seis bases de datos mencionadas previamente, con los siguientes cuatro algoritmos:

cardiotoxicity AND anthracyclines AND sacubitril and valsartan sodium hydrate drug combination
cardiotoxicity AND anthracyclines AND sacubitril
cancer therapy-related cardiac dysfunction AND sacubitril and valsartan sodium hydrate drug combination
cancer therapy-related cardiac dysfunction AND sacubitril



### Análisis de sensibilidad para sexo femenino