



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA

TÍTULO:

ANÁLISIS DEL ACOPLAMIENTO VENTRÍCULO-ARTERIAL DEL VENTRÍCULO DERECHO Y DE LA MECÁNICA VENTRICULAR EN DISFUNCIÓN CARDÍACA RELACIONADA CON LA TERAPÉUTICA DEL CÁNCER

PRESENTA

DRA. LETICIA ANDREA GALLARDO GRAJEDA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. CARLOS RAFAEL SIERRA HERNÁNDEZ

TUTOR DE TESIS:

JORGE DANIEL SIERRA LARA MARTÍNEZ





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.

**FIRMAS DE AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DIRECTIVO DE TESIS PARA OBTENCIÓN
DEL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

TESIS:

**ANÁLISIS DEL ACOPLAMIENTO VENTRÍCULO-ARTERIAL DEL VENTRÍCULO DERECHO Y DE LA
MECÁNICA VENTRICULAR EN DISFUNCIÓN CARDÍACA RELACIONADA CON LA TERAPÉUTICA
DEL CÁNCER**



Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



Dr. Jorge Daniel Sierra Lara Martínez
Director de Tesis
Adscrito al departamento de Urgencias y Unidad Coronaria
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



Dra. Leticia Andrea Gallardo Grajeda
Residente de tercer año de Cardiología
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez





SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
Renacimiento de la excelencia

Ciudad de México, 13 de octubre 2021.

Dr. Gerhard Heinze Martin

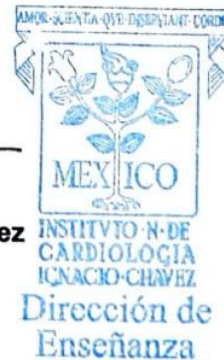
Jefe de la Subdivisión de Especializaciones Médicas de Posgrado
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México
Presente

Por medio de la presente hago constar que el Proyecto de Investigación titulado: **ANÁLISIS DEL ACOPLAMIENTO VENTRÍCULO-ARTERIAL DEL VENTRÍCULO DERECHO Y DE LA MECÁNICA VENTRICULAR EN DISFUNCIÓN CARDÍACA RELACIONADA CON LA TERAPÉUTICA DEL CÁNCER**, presentado por la Dra. Leticia Andrea Gallardo Grajeda, residente que cursa la Especialidad en Cardiología, ha sido sometido a revisión por el Comité de Investigación de la Dirección de Enseñanza de este Instituto, cumpliendo con los requisitos para la titulación oportuna.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

Atentamente


Dr. Carlos R. Sierra Fernández
Director de Enseñanza



CSF/mhm



Í N D I C E

Introducción.....	5
Marco teórico.....	5
Ecocardiografía como método diagnóstico, predictivo y de seguimiento en la cardiotoxicidad.....	10
Planteamiento del problema.....	14
Justificación.....	14
Hipótesis.....	14
Diseño del estudio.....	14
Objetivos	14
Descripción de la población de estudio	15
Material y métodos	17
Adquisición ecocardiográfica	17
Definición de las variables de desenlace	19
Descripción operacional de las variables	20
Demográficas y antecedentes	20
Relacionadas al padecimiento oncológico	21
Basales y de seguimiento por ecocardiografía	21
Análisis estadístico	22
Resultados	22
Diagrama de consort	24
Características demográficas de la población para el objetivo primario	25
Comparación de variables específicas ecocardiográficas al inicio y durante el seguimiento	26
Análisis univariado de las variables de interés para vivos y muertos	27
Análisis univariado de las variables de interés para hospitalización por MACE	30
Discusión	33
Conclusión	34
Literatura citada	35

ANÁLISIS DEL ACOPLAMIENTO VENTRÍCULO-ARTERIAL DEL VENTRÍCULO DERECHO Y DE LA MECÁNICA VENTRICULAR EN DISFUNCIÓN CARDÍACA RELACIONADA CON LA TERAPÉUTICA DEL CÁNCER

Con 2 millones de diagnósticos nuevos de cáncer por año, las mejoras en las terapias contra esta enfermedad han llevado a una prevalencia cada vez mayor en la supervivencia de los pacientes con padecimientos oncológicos. En los próximos 10 años, se prevé un aumento del 31% en los sobrevivientes, con más de 22 millones de sobrevivientes de cáncer estimados para 2030.⁽¹⁾ Sin embargo, la toxicidad cardíaca (cardiotoxicidad) de la terapia contra el cáncer se ha convertido en una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en esta población.

La disfunción cardíaca resultante de la exposición a terapias contra el cáncer se reconoció por primera vez en la década de 1960, con la introducción generalizada de las antraciclinas en el arsenal terapéutico oncológico. Luego se reconoció la insuficiencia cardíaca (IC) asociada con las antraciclinas como un efecto secundario importante.⁽⁴⁾

En la última década, cardiólogos y oncólogos han proporcionado evidencia clínica y experimental de que el cáncer, así como los tratamientos del cáncer, tienen efectos perjudiciales sobre el sistema cardiovascular, una consecuencia que impone desafíos clínicos para el manejo del paciente. Entre los sobrevivientes, la enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad no relacionada con el cáncer^(2,3) lo cual implica la urgente necesidad de una detección temprana de la disfunción cardíaca, que permita la implementación de estrategias cardio-protectoras antes de que ocurran cambios tardíos y potencialmente irreversibles en la función cardíaca.

Se han utilizado varias técnicas con el fin de detectar dicha cardiotoxicidad, entre ellas, las más destacadas en un inicio fueron las biopsias endomiocárdicas y monitorización de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) mediante imagen cardíaca. El examen de las biopsias endomiocárdicas demostró ser el parámetro más sensible y específico para la identificación de la disfunción del ventrículo izquierdo (VI) inducida por antraciclinas y se convirtió en el estándar de oro en la década de 1970.⁽⁴⁾ Sin embargo, el interés por la biopsia endomiocárdica ha disminuido con el tiempo debido a la reducción de las dosis acumulativas utilizadas para tratar las neoplasias malignas, la naturaleza invasiva del procedimiento y el notable progreso logrado en las imágenes cardíacas no invasivas; por lo cual, la evaluación no invasiva de la FEVI ha ganado importancia y, a pesar de las limitaciones de las técnicas

utilizadas para su cálculo, se ha convertido en la estrategia más utilizada para monitorizar los cambios en la función cardíaca tanto durante como después de la administración de un tratamiento oncológico potencialmente cardiotoxico.

Si bien, los criterios de valoración definitivos de cardiotoxicidad incluirían insuficiencia cardíaca o biopsia miocárdica anormal, estos criterios de valoración son tardíos y potencialmente irreversibles. En consecuencia, se han realizado esfuerzos para identificar el daño o disfunción del ventrículo izquierdo (VI) con mediciones secuenciales utilizando biomarcadores de daño miocárdico y técnicas de imagen avanzadas con capacidad de detectar disfunción temprana del VI como sustituto de estos criterios de valoración.

DEFINICIÓN DE DISFUNCIÓN CARDÍACA RELACIONADA CON EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER (DCRTC)

Diferentes definiciones de DCRTC han sido implementadas históricamente. La definición brindada por *El Consenso de expertos para la evaluación de imágenes multimodales de pacientes adultos durante y después de la terapia del cáncer de la Sociedad Estadounidense de Ecocardiografía y la Asociación Europea de Imágenes Cardiovasculares*,⁽⁵⁾ es de las más aceptadas en la actualidad, la cual define a la disfunción cardíaca relacionada con la terapéutica del cáncer como:

- Una disminución de la FEVI de >10 puntos porcentuales, hasta un valor <53% (valor de referencia normal para la ecocardiografía bidimensional 2D (2DE). Esta disminución debe confirmarse mediante imágenes cardíacas repetidas. El estudio repetido debe realizarse 2 a 3 semanas después del estudio diagnóstico inicial que muestra la disminución inicial de la FEVI.
- La disminución de la FEVI puede clasificarse además como sintomática o asintomática, o con respecto a la reversibilidad:
 - o **Reversible:** dentro de 5 puntos porcentuales en la FEVI respecto al valor basal.
 - o **Parcialmente reversible:** mejoría en ≥ 10 puntos porcentuales desde el nadir, pero persiste >5 puntos porcentuales por debajo del valor basal.
 - o **Irreversible:** mejoría en <10 puntos porcentuales desde el nadir y persiste >5 puntos porcentuales por debajo del valor basal.
 - o **Indeterminado:** paciente no disponible para reevaluación

El Comité de Revisión y Evaluación Cardíaca que supervisa los ensayos de trastuzumab define la cardiotoxicidad como una disminución de la FEVI de al menos un 5% a < 55% con signos o síntomas

acompañantes de insuficiencia cardiaca, o una disminución de al menos 10% a < 55% sin signos o síntomas de insuficiencia cardíaca⁽⁶⁾. El Instituto Nacional de Investigación del Cáncer recomienda que si la FEVI disminuye a <45% o >10 puntos porcentuales de su basal hasta un valor entre el 45% y el 49%, se debe interrumpir el tratamiento con trastuzumab, el cual puede reiniciarse si la FEVI se restablece al 49%. Si la FEVI disminuye por debajo del 50% pero arriba del 44%, se puede continuar con trastuzumab.⁽⁷⁾

CLASIFICACIÓN

Se han realizado varios intentos para clasificar la cardiotoxicidad. *Ewer y Lippman* ⁽⁸⁾ propusieron clasificar la cardiotoxicidad según el tipo y extensión de las anomalías estructurales y el grado de reversibilidad. El tipo I es irreversible y la lesión de los miocitos se relaciona con la dosis, mientras que el tipo II incluye la reversibilidad con el cese del tratamiento, la falta de relación con la dosis y la ausencia de anomalías estructurales. El clásico ejemplo de la cardiotoxicidad del tipo I eran las antraciclinas y el trastuzumab del tipo II; no obstante, esta clasificación no refleja la realidad de que las antraciclinas y el trastuzumab rara vez se administran como agentes únicos y, por lo general, van seguidos de medicamentos que pertenecen a otras clases. Por lo tanto, es probable que el efecto cardiotoxico final sea el resultado de una acción sinérgica/combinada.

Sin embargo, la relación entre la cardiología y la oncología no es unidireccional; así como existe un aumento de la morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes oncológicos, estudios epidemiológicos han informado de un aumento del riesgo de cáncer en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, lo cual puede ser explicado por los factores de riesgo y patogénesis en común. De este modo, una reciente clasificación propone un sistema de 5 niveles de síndromes cardio-oncológicos que caracteriza mejor la intersección entre la cardiología y la oncología. El tipo I y II abordan cómo el cáncer y las terapias contra el cáncer afectan el sistema cardiovascular, mientras que los tipos III y IV incorporan cómo las enfermedades cardiovasculares, las estrategias de seguimiento y las terapias pueden contribuir a desenmascarar el cáncer o fomentar un entorno pro-oncogénico, por último, el tipo V se ocupa de las condiciones genéticas y sistémicas que pueden provocar enfermedades cardiovasculares y cáncer ⁽⁹⁾. (Tabla 1).

Tabla 1. Síndromes Cardio-Oncológicos.

Síndromes Cardio-Oncológicos (SCO): Trastornos neoplásicos y enfermedades cardiovasculares en las que los mecanismos directos o indirectos asociados con una condición inducen la presencia aguda o crónica de la otra.	
Tipo I (Directo)	El desarrollo progresivo del cáncer lleva a enfermedades cardiovasculares
Tipo II (Indirecto)	Tratamientos asociados al cáncer causan enfermedad cardiovascular
Tipo III (Directo)	Fibrosis y remodelación cardíacas y renales crean un ambiente pro-oncogénico
Tipo IV (Indirecto)	Tratamientos y diagnósticos asociados a enfermedades cardiovasculares causan un ambiente pro-oncogénico
Tipo V (Secundario)	Condiciones sistémicas y genéticas que causan cáncer y enfermedad cardiovascular

CÁNCER DE MAMA

Con una tasa de supervivencia a 5 años del 90%, hay un número creciente de sobrevivientes de cáncer de mama que necesitan un seguimiento a largo plazo por el riesgo de presentar enfermedad cardiovascular.

Muchos de los agentes quimioterapéuticos que se utilizan en la actualidad pueden tener efectos secundarios cardiovasculares asociados. Entre los diversos medicamentos, las antraciclinas (p. Ej., doxorubicina y epirubicina) y el anticuerpo monoclonal receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER 2): trastuzumab, han sido los más comúnmente implicados y mejor estudiados. Un metaanálisis reciente de 55 ensayos controlados, aleatorizados, mostró que el uso de regímenes basados en antraciclinas versus regímenes no basados en antraciclinas se asoció con un riesgo significativamente mayor de cardiotoxicidad clínica (razón de probabilidades: 5.43) y subclínica (razón de probabilidades: 6.25) ⁽¹⁰⁾. A pesar de esta toxicidad, las antraciclinas siguen siendo la piedra angular del tratamiento en muchas neoplasias malignas y se continúan usando ampliamente en el cáncer de mama avanzado y en estadio temprano. La terapia combinada generalmente aumenta la incidencia de cardiotoxicidad. Esto se ha demostrado mejor en mujeres con cánceres de mama positivos para HER 2 tratadas con antraciclinas seguido de trastuzumab, en quienes se ha informado que la incidencia de cardiotoxicidad es tan alta hasta del 41,9% durante el seguimiento a largo plazo^(11, 12).

El trastuzumab se ha vuelto el tratamiento estándar de las pacientes con cáncer de mama que tienen sobreexpresión del receptor HER2/neu. Aproximadamente 15-25% de los tumores de mama sobreexpresan este receptor. Anteriormente estas pacientes tenían un muy mal pronóstico, sin embargo, en 1998 se aprobó este tratamiento inicialmente para pacientes con sobreexpresión del receptor y cáncer metastásico y posteriormente en 2007 se extendió su indicación para pacientes con enfermedad en estadios tempranos. El trastuzumab, particularmente cuando se utiliza en conjunto con otra quimioterapia (QT) reduce el riesgo de recaída en 50% y de muerte de hasta 30%. Se trata de un anticuerpo monoclonal que bloquea la activación del receptor HER2/neu. Su efecto cardiotóxico es secundario a que se inhibe la señalización entre el receptor HER2 (ERBB2) y el ligando (factor de crecimiento) neuregulina. La vía de señalización del ligando-receptor neuregulina-ERBB2 es crucial para el crecimiento normal del miocito y su supervivencia. Las terapias anti HER2 pueden desencadenar una disminución en la FEVI debido a que esta vía de señalización es requerida para la cardiorreparación y homeostasis del miocito y en la regulación del tono simpático ya que la expresión y actividad de los receptores B-adrenérgicos se encuentra ligada a la expresión ERBB2 y la activación del ERBB2 es un modulador crítico de la toxicidad crónica secundaria a la exposición de agonistas del receptor B-adrenérgico. De hecho, se ha visto que las pacientes tratadas con anti-HER2 tienen niveles de norepinefrina elevados y elevación de cifras de presión arterial y frecuencia cardíaca. Al igual que con los antracíclicos, la incidencia de disfunción ventricular en pacientes tratados con terapias anti-HER2 depende de múltiples factores; uno de los más importantes es el uso concomitante de otros agentes quimioterapéuticos. Cuando se usa como agente único la incidencia de cardiotoxicidad es del 7%, cuando se utiliza junto con paclitaxel del 11% y de hasta el 28% cuando se utiliza con antracíclicos y ciclofosfamida^(13,14).

Los factores asociados a cardiotoxicidad de las antraciclina son la dosis acumulada, susceptibilidad genética, enfermedad cardiovascular preexistente (HAS, cardiopatía isquémica, disfunción sistólica), extremos de edad (<18 y >65 años), radiación a mediastino, quimioterapia combinada (trastuzumab, ciclofosfamida, paclitaxel, etopósido, melfalan, mitoxantrona) y mayor supervivencia (puede ocurrir hasta 30 años después)⁽¹⁵⁾. Generalmente ocurre a mayores dosis acumuladas, a partir de 300 mg/m² de doxorubicina; presentándose con una incidencia aproximada de 5% con dosis 550 mg/m², 30% con dosis de 600 mg/m² y hasta 50-100% con dosis de 1 gr/m² o mayores, aunque puede ocurrir a cualquier dosis, pudiéndose observar disfunción diastólica a los 200 mg/m² e incidencia de cardiotoxicidad de hasta 18.9% a dosis de 240 mg/m² cuando se utiliza en conjunto con ciclofosfamida⁽¹⁶⁾.

En el 2014 se publicó un modelo predictor de riesgo de cardiotoxicidad derivado de la base de datos SEER (Medicare). Utilizando un score de 7 variables fue posible predecir el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca a 3 años: edad, QT adyuvante, enfermedad coronaria, fibrilación o flutter auricular, diabetes mellitus, hipertensión e insuficiencia renal. Se clasificaron a los pacientes en riesgo bajo (0-3 puntos), intermedio (4-5 puntos) y alto (6 puntos o más), con una incidencia de insuficiencia cardíaca de 16.2%, 26% y 39.5% respectivamente ⁽¹⁷⁾.

La *National Comprehensive Cancer Network* recomienda la monitorización cardíaca antes de iniciar el tratamiento con trastuzumab y cada 3 meses mientras se realiza el tratamiento (es decir, a los 3, 6, 9 y 12 meses). La monitorización cardíaca se realiza habitualmente con un ecocardiograma o con ventriculografía con radionúclidos (exploraciones de adquisición múltiple [MUGA]) ⁽¹⁸⁾.

De manera similar, las técnicas de radiación modernas presentan un riesgo menor de cardiotoxicidad que en el pasado, y la mayoría de los pacientes no entran en la categoría de alto riesgo definida como dosis de radiación ≥ 30 Gy cuando el corazón está en el campo de tratamiento ⁽¹⁹⁾.

DETECCIÓN DE LA CARDIOTOXICIDAD

El reconocimiento de problemas cardíacos relacionados con el tratamiento del cáncer es complejo; si bien, los efectos secundarios cardiovasculares como la hipertensión arterial, la isquemia miocárdica, las arritmias y la trombosis se pueden diagnosticar fácilmente, la evaluación de la disfunción cardíaca y su pronóstico es más desafiante.

Aunque se pueden emplear varias modalidades de imagen como la resonancia magnética cardíaca o las exploraciones de adquisición multiplanar en la evaluación de la cardiotoxicidad, el beneficio de la ecocardiografía proviene de su versatilidad, menor costo, capacidad para evaluar más que la función ventricular y evitar la exposición repetida a la radiación.

ECOCARDIOGRAFIA COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO, PREDICTIVO Y DE SEGUIMIENTO EN LA CARDIOTOXICIDAD

Durante mucho tiempo, la evaluación cardiológica estuvo limitada a la medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Ahora está claramente establecido que esta evaluación es

insuficiente y debe incluir una valoración más completa del riesgo cardiovascular que permita la detección más temprana de toxicidades miocárdicas, así como otras toxicidades cardiovasculares.

Por lo tanto, ha habido un interés creciente en los marcadores de cambios miocárdicos tempranos (es decir, cambios con FEVI normal) que pueden predecir el desarrollo de una reducción posterior de la FEVI o la progresión a insuficiencia cardiaca. Entre ellos destaca la valoración de la mecánica ventricular mediante la deformación miocárdica o *strain*, la cual se puede medir durante la ecocardiografía de rutina y su valor en la detección de disfunción ventricular subclínica, así como su valor pronóstico se ha demostrado en varios escenarios clínicos ^(20, 21). Otro método recientemente descrito es el acoplamiento ventrículo-arterial como hallazgo temprano de disfunción ventricular.

MECÁNICA VENTRICULAR: DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA GLOBAL O STRAIN

La deformación o *strain*, es un índice adimensional que refleja la deformación total del miocardio ventricular durante un ciclo cardíaco como porcentaje de su longitud inicial (expresada como porcentaje). La tasa de deformación (TD) se trata de la deformación o estiramiento (expresada como s⁻¹). Tanto el *strain* como la TD pueden medirse en las direcciones longitudinal, radial y circunferencial. Una ventaja clave de la medición del strain o TD es su capacidad para diferenciar el movimiento activo del pasivo dentro de un segmento miocárdico, lo que permite el análisis de la deformación miocárdica regional independientemente del movimiento de traslación del corazón. Aunque ni la deformación del ventrículo izquierdo ni la TD son independientes de la carga, la TD sistólica máxima se correlaciona bien con los índices de contractilidad independientes de la carga y por lo tanto, proporciona información valiosa sobre la función contráctil intrínseca. Actualmente, la deformación miocárdica se puede medir mediante imágenes Doppler tisulares y ecocardiografía speckle tracking (STE) bidimensional y tridimensional ⁽²²⁾.

Una caída temprana en la deformación longitudinal global (DLG) medida por STE entre el 10% y el 15% predice cardiotoxicidad subsecuente (incluyendo disfunción del VI asintomática y sintomática). El intervalo de confianza del 95% para el punto de corte óptimo de DLG se extiende del 8,3% al 14,6% ^(22,23).

ACOPLAMIENTO VENTRÍCULO-ARTERIAL (VAC)

Otras medidas de la mecánica miocárdica, como el acoplamiento ventricular-arterial han sido muy poco estudiadas en cardio-oncología. Descrita de forma inicial para el ventrículo izquierdo, se trata

de la relación entre la elastancia arterial efectiva (E_a), que integra la carga arterial, y la elastancia telesistólica del ventrículo izquierdo ($E_{es_{sb}}$), que cuantifica la rigidez y la contractilidad de la cavidad. Como índice de la interacción entre el sistema ventricular y arterial, proporciona una evaluación del rendimiento y la eficiencia cardiovascular. En insuficiencia cardíaca, esta proporción aumenta a medida que disminuye la función cardíaca y aumenta la carga arterial para mantener la presión sistólica. En proporciones excesivamente altas, la compatibilidad ventricular-vascular se ve significativamente comprometida, lo que lleva a una contracción ineficiente e ineficaz ⁽²⁴⁾. El acoplamiento ventricular-arterial del ventrículo derecho implicaría entonces la relación entre la contractilidad y la poscarga, que puede evaluarse con ecocardiografía mediante el cociente excursión sistólica del plano anular tricuspídeo (TAPSE)/Presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP).

Los cambios subclínicos en los parámetros sistólicos y diastólicos del ventrículo derecho (VD) se han descrito temprano después del tratamiento con antraciclinas y se han correlacionado con elevaciones en los niveles de pro-péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP). Las anomalías del VD pueden ocurrir en pacientes oncológicos por varias razones: disfunción del VD preexistente, afectación neoplásica (primaria o metastásica) o como resultado de los efectos cardiotóxicos de la quimioterapia. Puede estar implícito que el ventrículo derecho está afectado por quimioterapia, ya que los primeros estudios de CTRCD a menudo incluían biopsias de VD⁽²⁵⁾. Sin embargo, no se ha estudiado adecuadamente la frecuencia de afectación del VD o su valor pronóstico. Sólo hay un estudio que informa una disminución subclínica de los índices ecocardiográficos sistólico y diastólico del VD, aunque principalmente en el rango normal en 37 pacientes en un intervalo de tiempo relativamente corto después del inicio de la quimioterapia con antraciclinas ⁽²⁶⁾.

En cuanto al acoplamiento ventriculo-arterial del VD, es decir, la relación TAPSE/PSAP no se ha explorado en pacientes que presentan DCRTC. El primer antecedente que existe acerca de esto se reportó por Guazzi ⁽²⁷⁾ en pacientes con insuficiencia cardíaca de fracción de eyección reducida, para considerarse como un índice de cambios in vivo en la longitud del VD [TAPSE] frente a la fuerza desarrollada [PSAP], proporcionando un ensayo no invasivo del estado contráctil del VD, más allá de la información proporcionada por cada variable separada. Entre más cercano a cero el valor de dicha relación se asoció a mayor mortalidad, aumento de la hospitalización y eventos adversos mayores cardiovasculares y viceversa; entre más cercano el valor a la unidad se asoció a menos eventos y menos hospitalizaciones. La racionalidad de realizar la evaluación de la relación TAPSE/PSAP en pacientes con insuficiencia cardíaca con afección del ventrículo izquierdo radica en la amortiguación y transmisión de presiones retrógradamente a una cámara de menor presión, por ello el índice se correlacionó como un predictor

adecuado de evolución en pacientes que presentan concomitantemente disfunción ventricular derecha como dato de falla cardiaca avanzada.

Posterior a la evaluación de los pacientes con insuficiencia cardiaca de FEVI reducida, el grupo de Guazzi consideró la evaluación en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección conservada, derivado de que el aumento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo se transmiten de forma retrógrada al sitio de menor presión, en este caso la circulación pulmonar y VD, considerando así la posibilidad de emular este índice como pronóstico ⁽²⁸⁾. Se les realizó cateterismo cardiaco derecho a dos terceras partes de los pacientes involucrados con la intención de correlacionar la ecocardiografía con la evaluación invasiva directa obteniendo adecuada correlación, así mismo se emplearon biomarcadores de falla cardiaca y evaluación de clase funcional mediante prueba cardiopulmonar. El tercil más bajo del cociente TAPSE/PSAP fue predictivo de forma independiente de resultados adversos. Se observó una relación inversa entre TAPSE/PSAP y la clase funcional de la OMS, disminuyendo el resultado de esta relación a medida que aumentaba la gravedad de la clase funcional de la OMS. La fibrilación atrial fue un hallazgo común, la cual fue relacionada con la gravedad de la cardiopatía derecha que contribuía al desacoplamiento ventrículo derecho-arteria pulmonar, probablemente a través de un aumento de la carga pulsátil de la aurícula izquierda y una reducción del gasto cardíaco debido a la duración irregular del ciclo cardíaco. La relación TAPSE/PSAP también se correlaciona inversamente con la clase funcional de la NYHA y parece ser útil para desenmascarar la aparición temprana de síntomas [Clase funcional I o II de la NYHA] que ya pueden reflejar una depresión inicial en la reserva funcional del VD. En conclusión, demostraron que los individuos con una relación TAPSE/PASP más baja tenían más probabilidades de tener síntomas avanzados de insuficiencia cardíaca y de experimentar un resultado combinado más deficiente ⁽²⁹⁾.

En el contexto de insuficiencia cardiaca aguda, el grupo de Lyhne evaluó retrospectivamente a los pacientes con tromboembolia pulmonar aguda a quienes en las primeras 48 horas les fue realizado ecocardiograma para evaluar la relación TAPSE/PSAP, se incluyeron un total de 627 pacientes. Todos los ecocardiogramas fueron analizados por un observador cegado al resultado. Se identificó un valor de corte de TAPSE/PSAP de 0.4 como el valor óptimo para predecir un resultado adverso. La relación TAPSE/PSAP predijo la mortalidad por todas las causas a los 7 y 30 días, mientras que TAPSE y PSAP no lo hicieron de forma independiente ^(28,29).

Como los datos sugieren que la rigidez arterial puede ser causada por la doxorubicina y el trastuzumab, estos agentes también podrían provocar un desacoplamiento ventricular-vascular por lo

que esta relación podría ayudar a diagnosticar y predecir la disfunción cardíaca relacionada con la terapéutica del cáncer.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

JUSTIFICACIÓN

La cardiotoxicidad se está convirtiendo en una de las complicaciones más importantes de la quimioterapia del cáncer. La identificación de los pacientes con mayor riesgo debe ser una estrategia clave para reducir la morbilidad y la mortalidad por cardiotoxicidad. Sin embargo, los métodos de detección actuales son complejos y carecen de suficiente poder predictivo; por lo tanto, el descubrimiento y el análisis de nuevos parámetros como el acoplamiento ventrículo arterial del ventrículo derecho y la deformación longitudinal del VI, para identificar a los pacientes con alto riesgo de desarrollar estas complicaciones es de alta prioridad.

HIPÓTESIS

El acoplamiento ventrículo-arterial del ventrículo derecho y la mecánica ventricular del ventrículo izquierdo evaluados por ecocardiografía transtóraca, son factores predictores de eventos cardiovasculares mayores (hospitalizaciones por eventos cardiovasculares mayores) o de mortalidad en pacientes con cáncer de mama y disfunción cardíaca relacionada con la terapéutica del cáncer.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio de tipo cohorte prospectiva, observacional, comparativo, el cual se realizó en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez con colaboración del Instituto Nacional de Cancerología y la Fundación de Cáncer de Mama FUCAM.

OBJETIVOS

- **Objetivo Primario:**
 - Análisis de la relación entre las medidas de la mecánica ventricular y el acoplamiento ventrículo arterial del ventrículo derecho con la toxicidad cardíaca asociada a la

terapia del cáncer inducida por antraciclicos y trastuzumab, para caracterizar su utilidad diagnóstica, pronóstica y predictiva evaluado según la aparición del compuesto hospitalización por eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) o muerte por cualquier causa.

○ **Objetivos Secundarios:**

- Evaluar si la deformación multicapa y la dispersión mecánica difieren entre los pacientes con cardiotoxicidad (evaluada con MUGA) y aquellos sin cardiotoxicidad, y explorar una posible relación entre la mecánica longitudinal y los resultados clínicos relacionados con la cardiotoxicidad.
- Evaluar criterios ecocardiográficos de función sistólica y rendimiento miocárdico global mediante el análisis de la mecánica ventricular de manera basal y durante el seguimiento.

DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Población objetivo

Pacientes con cáncer de mama, que recibieron tratamiento con quimioterapia neoadyuvante a base de antraciclicos con o sin trastuzumab, con o sin radioterapia, con diagnóstico de toxicidad cardíaca asociada a terapia oncológica mediante estudios de medicina nuclear cardiovascular (MUGA), que fueron referidas al Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, en donde de forma inicial se les realizó un ecocardiograma basal para corroborar la existencia de cardiotoxicidad y al menos un ecocardiograma de seguimiento.

Población elegible

Pacientes con cáncer de mama candidatas a recibir quimioterapia neoadyuvante a base de antraciclicos en seguimiento en el Instituto Nacional de Cancerología que cumplan los criterios de inclusión. Las pacientes que tenían al menos 2 mediciones de FEVI con MUGA antes de la derivación fueron elegibles.

Criterios de inclusión

- Mujeres mayores de 18 años con cáncer de mama con expectativa de vida mayor o igual a 12 meses.

- Candidatas a recibir quimioterapia neoadyuvante con antracíclicos +/- trastuzumab +/- radiación
- ECOG 0-3
- FEVI <50% mediante MUGA (en dos ocasiones)
- Factores de riesgo para desarrollo de cardiotoxicidad:
 - Uso de antracíclico +/- trastuzumab (no necesariamente de forma concomitante)
 - Dosis acumulada planeada de antracíclico >450 g/m² de doxorubicina o su equivalente (>900g/m² de epirubicina, etc), paclitaxel, carboplatino o radioterapia
 - 2 o más de los siguientes:
 - Edad > 65 años
 - Diabetes Mellitus 2
 - Hipertensión arterial sistémica
 - Daño miocárdico previo (ej. Infarto del miocardio, enfermedad valvular)

Criterios de exclusión

- Embarazo o lactancia
- Expectativa de vida < 2 años
- ECOG ≥ 4
- Sexo masculino
- BAV > 1er grado, o portador de marcapasos
- Insuficiencia cardiaca de etiología distinta a cardiotoxicidad
 - o FEVI < 53%
 - o Hospitalización previa por insuficiencia cardiaca
 - Clase funcional NYHA II o mas
 - NT Pro-BNP > 900 pg/ml
- Cirrosis hepática
- CHILD B o C
- Enfermedad valvular moderada a severa
- Presencia de miocardiopatía (dilatada, hipertrófica, restrictiva)
- Antecedente de miocarditis

Criterios de eliminación

- Pacientes en quienes se sospeche pobre adherencia al tratamiento, seguimiento o pobre red de apoyo social.
- Ventana ecocardiográfica inadecuada ya que algunas de las pacientes tienen acceso limitado después de una cirugía de mama del lado izquierdo.
- Pacientes con pérdida en el seguimiento

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes con de cáncer de mama en tratamiento con antraciclicos +/- trastuzumab +/- radiación y con un diagnóstico de toxicidad cardiaca asociada a terapia oncológica mediante estudios de medicina nuclear cardiovascular (MUGA) en el INCAN y FUCAM, fueron referidas al Instituto Nacional de Cardiología. Se realizó la primera ecocardiografía durante la primera visita (ecocardiograma basal) y en intervalos de seguimiento durante y después de la finalización de la terapia, con un promedio de último seguimiento a 58 meses.

ADQUISICIÓN ECOCARDIOGRÁFICA

Con relación a las evaluaciones ecocardiográficas, se evaluaron los cambios en comparación con la medición basal y al seguimiento. Se obtuvieron mediciones estándar de ecocardiografía 2D y deformación longitudinal transmural de speckle-tracking (TransLS), deformación longitudinal subendocárdica (SendoLS), LS subepicárdica (SepiLS) y dispersión mecánica (MD) medida como la desviación estándar del tiempo hasta la deformación longitudinal máxima de 17 segmentos. El gradiente de deformación longitudinal (gradiente LS) se calculó como la diferencia entre SendoLS y SepiLS. Los pacientes se dividieron en dos grupos según si existía o no cardiotoxicidad definida por MUGA (disminución de la FEVI = 10% a un valor <50%).

Se cuantificaron los volúmenes telesistólicos y telediastólicos, fracción de expulsión por método de Simpson bidimensional, análisis del rendimiento ventricular derecho e izquierdo, la duración del periodo expulsivo, acoplamiento ventrículo arterial del ventrículo derecho, así como el análisis de la

mecánica ventricular mediante la deformación global longitudinal, postpotenciales sistólicos, trabajo miocárdico, deformación longitudinal de la pared libre del ventrículo derecho y de la aurícula izquierda.

Las evaluaciones ecocardiografías fueron realizadas con el equipo General Electric, Vivid E9, GE Vingmed Ultrasund AS, Horten, Noruega. La edición de imágenes se llevo a cabo mediante postproceso con Echopac, GE software. Los estudios fueron realizados por 1 operador, quien no tuvo información acerca del tratamiento de los pacientes.

Las proyecciones paraesternal y apical se obtuvieron de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía. Todos los registros se realizaron con un electrocardiograma superpuesto. Para cada parámetro, se promediaron cinco latidos consecutivos. Se realizó una evaluación ecocardiográfica bidimensional estándar para determinar el tamaño y la función del ventrículo derecho e izquierdo. Los diámetros ventriculares izquierdo y derecho se midieron desde una vista de eje largo paraesternal mediante examen en modo M registrado a una velocidad de 50 mm/s. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo se midió desde la vista apical de cuatro cámaras utilizando la regla de Simpson biplano. El área telesistólica y el área telediastólica del ventrículo derecho se midieron desde la vista apical de cuatro cámaras para calcular el cambio del área fraccional del ventrículo derecho. Para determinar el movimiento y la excursión del anillo tricúspide, se colocó un cursor M-Mode en la unión del plano de la válvula tricúspide con la pared libre del ventrículo derecho, utilizando las imágenes de la vista apical de cuatro cámaras. La presión sistólica de la arteria pulmonar se estimó calculando el gradiente de presión sistólica entre el ventrículo derecho y la aurícula derecha por la velocidad máxima del chorro de regurgitación tricuspídea utilizando la ecuación de Bernoulli modificada y luego sumando la presión de la aurícula derecha estimada en el tamaño de la vena cava inferior y el cambio en el calibre de la misma con la respiración. Para el cálculo del acoplamiento ventrículo arterial se hizo una división entre el resultado de la TAPSE/PSAP. Para medir el tiempo de aceleración pulmonar, se utilizó Doppler pulsado para registrar la señal espectral sistólica del tracto de salida del ventrículo derecho, y se midió la duración del tiempo hasta el pico de la señal espectral a través de la válvula pulmonar desde la vista del eje corto. Los valores de TDI de los ventrículos derecho e izquierdo se obtuvieron de la vista apical de cuatro cámaras utilizando un volumen de muestra colocado en la esquina lateral del anillo tricúspide; y secciones anterior, inferior, medial y lateral del anillo mitral. El ángulo de formación de imágenes se ajustó para obtener una alineación paralela del haz de ultrasonidos con el segmento de interés. Las ganancias se minimizaron para reducir el ruido de fondo y el límite de Nyquist se ajustó a <30 cm / s. Se midieron la velocidad anular sistólica pico (S'), las velocidades diastólica anular temprana (E') y tardía (A') y se calculó E'/A' .

Se realizaron mediciones de la tensión sistólica máxima longitudinal, circunferencial y radial y de la tasa de tensión. El borde endocárdico del VI se trazó manualmente en el marco telesistólico de un ciclo cardíaco desde la vista paraesternal de eje corto en el nivel papilar medio y las proyecciones apicales de 4 cámaras. En segmentos individuales con seguimiento deficiente, los bordes se reajustaron manualmente. Los valores máximos de deformación y velocidad de deformación se calcularon automáticamente y se promediaron en todos los segmentos.

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES DE DESENLACE

Primario compuesto:

- Cardiotoxicidad:
 - Disminución de la FEVI > 10% a un valor menor de 53% durante el seguimiento o una FE desde el inicio <50%.
- Daño subclínico
 - Disminución $\geq 15\%$ en valor basal del strain sistólico pico longitudinal global
 - ó
 - Acoplamiento ventriculo arterial del ventriculo derecho >0.4

Secundario

- Variables de desenlace primario individuales
- Ecocardiográficas
 - Strain global > -19%
 - Cambio significativo en volúmenes ventriculares
 - Cambio significativo en strain radial, circunferencial, auricular o acoplamiento VA
 - Cambio en función diastólica
 - Cambio en FEVI
- Hospitalización por falla cardiaca o eventos cardiovasculares
 - Muerte cardiovascular
 - Muerte súbita
 - Edema pulmonar
 - Insuficiencia cardiaca aguda
 - Arritmias ventriculares
 - Requerimiento de marcapasos

DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Tabla 2. Variables basales y relacionadas al tratamiento

Demográficas/Antecedentes:		
Variable	Unidad de medida	Tipo de variable
Edad	Años	Cuantitativa discreta
Peso	Kilogramos	Cuantitativa continua
Talla	Centímetros	Cuantitativa continua
IMC	Kg/m ²	Cuantitativa continua
DM	Presente o ausente	Cualitativa nominal dicotómica
Dislipidemia	Presente o ausente	Cualitativa nominal dicotómica
Hipertensión arterial sistémica	Presente o ausente	Cualitativa nominal dicotómica
Enfermedad renal crónica (MDRD)	TFG > 60 ml/min TFG 30-60 ml/min TFG <30 ml/min	Cualitativa nominal politómica
Cardiopatía isquémica	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad coronaria con obstrucción ≥50% por angiografía coronaria o angioTAC - Tratamiento para angina - Antecedente previo de infarto/síndrome coronario agudo - Antecedente de revascularización coronaria (quirúrgica o percutánea) 	Cualitativa nominal politómica
Antecedente de fibrilación auricular	Presente o ausente	Cualitativa nominal dicotómica
Tratamiento farmacológico previo	Presente o ausente IECA/ARA Espironolactona Diuréticos Betabloqueador Estatinas	Cualitativa nominal politómica

	Digoxina (para FA solamente) Aspirina	
Tabaquismo	Presente o ausente	Cualitativa nominal dicotómica
Clase funcional (NYHA)	I, II, III, IV	Cualitativa ordinal

Tabla 3. Variables relacionadas a padecimiento oncológico

Mama afectada	(izquierda, derecha, bilateral)	Cualitativa nominal politómica
Estadio clínico (TNM)	IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IV	Cualitativa ordinal
Cirugía antes de QT	Presente o ausente	Cualitativa nominal dicotómica
Radioterapia	Presente o ausente	Cualitativa nominal dicotómica
Esquema de QT con base doxorrubicina/epirubicina	(AC, AC+T/P, FEC, FAC, EC)	Cualitativa nominal politómica
Dosis acumulada de doxorrubicina/epirubicina	(mg/m ²)	Cuantitativa continua
Número de ciclos	-	Cuantitativa discreta
Trastuzumab	Presente o ausente	Cualitativa nominal dicotómica

Tabla 4. Variables Basales y de seguimiento por ecocardiografía

Ecocardiograma 2 y 3D		
Dimensiones y volúmenes		
Masa	(gr/m ²)	Cuantitativa continua
Diámetro telediastólico VI	(mm)	Cuantitativa continua
Diámetro telesistólico VI	(mm)	Cuantitativa continua
Volumen telediastólico VI	(ml/m ²)	Cuantitativa continua
Volumen telesistólico VI	(ml/m ²)	Cuantitativa continua
Volumen aurícula izquierda	(ml/m ²)	Cuantitativa continua
Volumen aurícula derecha	(ml/m ²)	Cuantitativa continua
Diámetro basal del VD	(mm)	Cuantitativa continua
Diámetro medio del VD	(mm)	Cuantitativa continua
Diámetro longitudinal del VD	(mm)	Cuantitativa continua
Función sistólica		
FEVI	(%)	Cuantitativa discreta
TAPSE	(mm)	Cuantitativa continua
FACVD	(%)	Cuantitativa discreta

PSAP	mmHg	Cuantitativa discreta
Tei VD		Cuantitativa discreta
Función diastólica		
Grado de disfunción	I, II, III	
E/A	-	Cuantitativa discreta
E/e'	-	Cuantitativa discreta
Tiempo de desaceleración onda E	mseg	Cuantitativa discreta
Mecánica ventricular		
Strain pico global longitudinal	%	Cuantitativa discreta
Strain radial	%	Cuantitativa discreta
Strain circunferencial	%	Cuantitativa discreta
Acoplamiento VA del ventrículo derecho	-	Cuantitativa discreta

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La normalidad de distribución de las variables se valoró a través de la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas se describieron mediante media y desviación estándar (DE) o medianas y rangos intercuartiles (RIQ), de acuerdo con su distribución. Las variables categóricas se describieron mediante frecuencias y proporciones.

Se utilizó el análisis regresión logística univariada para conocer la relación de las variables de interés con la presencia de incontinencia. Las variables que mostraron asociación ($p < 0.1$) se incluyeron en un modelo de regresión logística multivariada. Los resultados de los análisis de regresión se expresaron como razón de momios (RM) e intervalos de confianza (IC) del 95%. Se consideró estadísticamente significativo una $p < 0.05$.

Todos los procedimientos estadísticos se llevaron a cabo utilizando el programa estadístico SPSS versión 25.

RESULTADOS

Fueron 23 pacientes referidas inicialmente entre enero y octubre de 2016, con una edad media de $47,8 \pm 11$ años y una FEVI basal media de $62,6\% \pm 4,2$. El tiempo medio de exposición a trastuzumab fue de $7,4 \pm 3,7$ meses. Seis pacientes (26%) desarrollaron cardiotoxicidad según la evaluación MUGA. Los pacientes con cardiotoxicidad tenían una FEVI 2D más baja ($45,6\% \pm 7,8$ vs $58,7\% \pm 6,2$, $p < 0,001$) TransLS

absoluta más baja ($12,0\% \pm 3,2$ vs $20,1\% \pm 2,6$, $p < 0,001$), SendoLS ($13,3\% \pm 3,7$ vs $22,5\% \pm 3,1$, $p < 0,001$), valores de SepiLS ($10,8\% \pm 2,7$ vs $18,0\% \pm 2,3$, $p < 0,001$) y gradientes LS ($2,4 \pm 1,1$ vs $4,5 \pm 1,2$, $p = 0,002$), y DM mayor ($60,9$ mseg $\pm 15,8$ vs $38,9$ mseg ± 9 , $p < 0,001$) que los pacientes sin cardiotoxicidad, respectivamente. En un seguimiento inicial medio de $6,6 \pm 3$ meses, 9 (39%) pacientes alcanzaron el objetivo secundario. Tanto el gradiente LS (sensibilidad del 77,8%, especificidad del 85,7%) como la DM (sensibilidad del 88,9%, especificidad del 71,4%) fueron capaces de predecir el objetivo secundario con valores de corte de 3,5 y 40 mseg, respectivamente.

El seguimiento se realizó entre julio de 2016 a julio de 2021. De la población inicial de 23 pacientes, a 7 pacientes no fue posible realizar el seguimiento por cumplir criterios de eliminación (Imagen 1). Hubo un total de 13 pacientes elegibles (Tabla 5) a quien se pudo realizar seguimiento en el tiempo y estudio comparativo de ecocardiograma (Tabla 6). con una mediana de edad de $50,4 \pm 13,2$ años, 53.9% en estadio clínico II de cáncer de mama, 7 de ellas recibieron terapia combinada con radioterapia, 3 adyuvancia con cirugía, el tiempo con trastuzumab fue de 7.58 (4.70) meses y con antracíclicos de 11.75 meses (6.12), la hipertensión arterial fue la comorbilidad con mayor prevalencia (38.5%), seguida por dislipidemia y diabetes mellitus (20.8 y 23.1% respectivamente). El 46.2% de las pacientes cumplía con la definición establecida de cardiotoxicidad clínica usada en este estudio (disminución de la FEVI $> 10\%$ a un valor menor de 53% durante el seguimiento o una FE desde el inicio $< 50\%$) al momento del reclutamiento.

Para el objetivo primario, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariado de las variables de interés para vivos vs. muertos en la comparación del ecocardiograma inicial y el de seguimiento (tabla 7), sin embargo, se observa una tendencia en el emperoamiento en el acoplamiento ventrículo arterial del ventrículo derecho (VAC VD 0.66 ± 0.27 vs. 0.90 ± 0.26 , $p = 0.074$) y de la FEVI 2D (58.8 ± 9.1 - 45.7 ± 9.3 0.051) en hospitalizaciones por MACE (tabla 8).

La media de supervivencia fue de 48.83 meses (IC 95% 38.49-59.17) y se registraron 3 decesos durante el periodo de observacion (**Gráfica 1**).

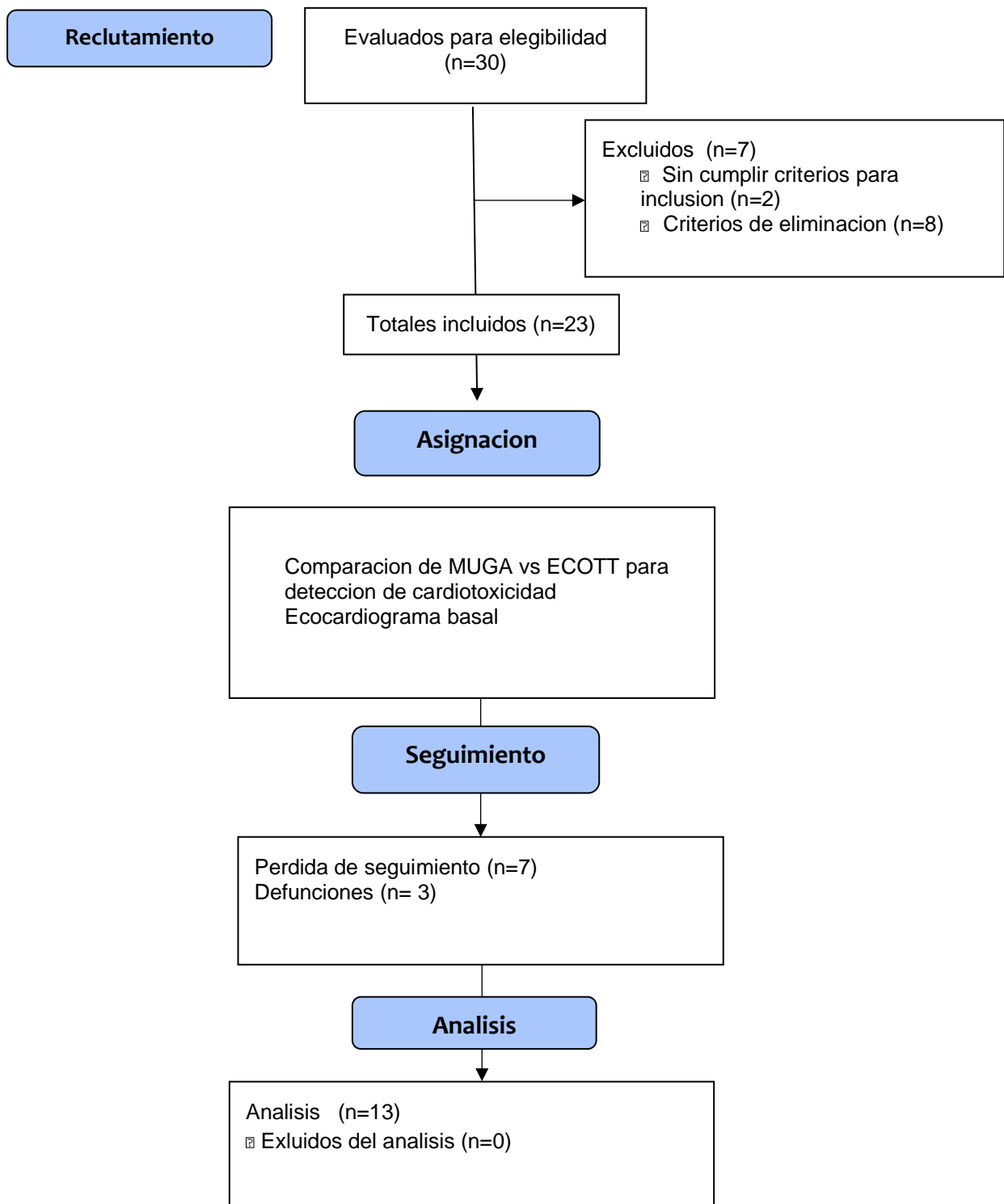


Imagen 1. Diagrama de consort

Tabla 5. Características demográficas de la población para el objetivo primario

	N= 13 (%)
Edad (años)	50.46 (13.22)
IMC	26.90 (25.05-29.65)
Estadio Clínico del Cáncer	
I	0
IIA	2 (15.4)
IIb	5 (38.5)
IIIA	3 (23.1)
IIIB	1 (7.7)
IIIC	1 (7.7)
IV	1 (7.7)
ECOG	
0	8 (61.5)
1	4 (30.8)
2	1 (7.7)
Radioterapia	
No	7 (53.8)
Si	6 (46.2)
Adyuvancia (cirugía oncológica)	
No	10 (76.9)
Si	3 (23.1)
Tiempo de trastuzumab (meses)	7.58 (4.70)
Tiempo de antracíclicos	11.75 (6.12)
Meses al seguimiento	49.50 (46.0 - 54.50)
Comorbilidades	
DM	3 (23.1)
Dislipidemia	4 (30.8)
HAS	5 (38.5)
E. Renal	0 (0)
Obesidad	1 (7.7)
Tabaquismo	4 (30.8)
Tratamiento previo	
IECA/ARA	6 (46.2)
BB	3 (23.1)
Estatina	2 (15.4)
Interrupción trastuzumab	5 (38.5)
Síntomas IC (disnea/edema)	8 (61.5)
Hospitalización x MACE (IC, IAM)	2 (15.4)
Defunción	3 (23.1)

Cardiotoxicidad		
No cardiotoxicidad		7 (53.8)
Dism >10% FEVI y <de 50% por MUGA		1 (7.7)
Dism >10% FEVI y > 50% por MUGA		4 (30.8)
Dism 5-10% FEVI		1 (7.7)
FEVI basal MUGA		60.77 (4.48)
FEVI MUGA pre-evaluación		55.77 (7.06)
Delta FEVI		-5.99 (6.35)

Tabla 6. Comparación de variables específicas ecocardiográficas al inicio y durante el seguimiento

	Antes n=13	Después n=10	Valor de P
Masa/m ²	75.62 (23.81)	86 (25)	0.061
GPR	0.40 (0.13)	0.46 (0.11)	0.503
DTDVI, mm	45 (40.50-47)	42 (37-46)	0.953
DTSVI, mm	30 (23.50-34)	25 (22-28)	0.610
VTD VI	82.37 (26.57)	73 (17)	0.634
VTS VI	37.23 (15.72)	34 (11)	0.598
VTD VI/m ²	50.10 (15.48)	44.72 (10.21)	0.717
VTSVI/m ²	23.02 (9.80)	20.97 (6.95)	0.601
AI, ml/m ²	27 (23.50-31)	27 (23-34)	0.721
AD ml/m ²	22 (5.06)	21.48 (8.06)	0.468
Insuficiencia Mitral	3 (23.1)	2 (20)	0.378
Periodo expulsivo	278.69 (38.95)	271.22 (100.83)	0.807
FACVD	46.42 (8.94)	42 (10)	0.381
TAPSE	23.69 (2.84)	23 (4)	0.608
Vmax IT	2.40 (0.41)	2.7 (0.59)	0.220
Gradiente IT	23.31 (7.99)	30.79 (14.69)	0.213
PSAP	26.48 (23-37.50)	31 (30-41)	0.406
Tei VD	0.43 (0.09)	0.42 (0.07)	0.584
S´tricuspídea	12 (10-13.50)	14 (11-14)	1
Grado de disfunción diastólica			
0	8 (61.5)	1 (10)	

1	4 (30.8)	8 (80)	0.025
2	1 (7.7)	1 (10)	
Vel E, cm/seg	75 (69-85.50)	69 (63-87)	0.126
Vel A, cm/seg	82.31 (23.83)	82 (41)	0.832
E/A	1.03 (0.33)	1.03 (0.41)	0.632
E/e'prom	8 (6.09-10.55)	6.5 (5.2-10)	0.169
TD de E	191 (27.91)	180 (35)	0.434
TRIV	89.31 (312.23)	90 (24)	0.536
FEVI 2D	55.80 (10.50)	57 (8)	0.581
SGL	-18.93 (3.80)	-19.1 (3.8)	0.691
VAC VD	0.87 (0.25)	0.67 (0.19)	0.144

Tabla 7. Análisis univariado de las variables de interés para vivos y muertos.

	Vivo n=10	Muerto n=3	Valor de P
Edad (años)	50 (13)	51 (15)	0.977
IMC	26.7 (24.9-29.5)	26.8 (23.1-27)	0.398
TAS	119 (19)	125 (8)	0.603
TAD	76 (9)	73 (14)	0.635
Estadio Clínico del Ca			0.449
2	2 (20)	0	
3	4 (40)	1 (10)	
4	2 (20)	1 (10)	
5	1 (10)	0	
6	0	1 (10)	
7	1 (10)	0	
ECOG			0.296
0	7 (70)	1 (33.3)	
1	2 (20)	2 (66.7)	
2	1 (10)	0 (0)	
Radioterapia	5 (50)	1 (33.3)	0.612
Adyuvancia Cx	3 (30)	0 (0)	0.279

Tiempo de trastuzumab (meses)	7 (4.9)	9.5 (4.3)	0.444
Mg/M2	240 (0-240)	240 (236-240)	0.857
Tiempo de antracíclicos	11.4 (7)	12.5 (4.3)	0.816
Comorbilidades			
DM	1 (10)	2 (66.7)	0.108
Dislipidemia	4 (40)	0 (0)	0.497
HAS	5 (50)	0 (0)	0.231
E. Renal	0 (0)	0 (0)	-
Obesidad	1 (10)	0 (0)	1
Tabaquismo	3 (30)	1 (33.3)	1
Tratamiento previo			
IECA/ARA	6 (60)	0 (0)	0.192
BB	3 (30)	0 (0)	0.528
Estatina	2 (20)	0 (0)	1
Cardioprotección secundaria	1 (10)	0 (0)	
Masa/m2	70 (22)	94 (24)	0.132
GPR	0.42 (0.15)	0.37 (0.03)	0.628
DTDVI, mm	43 (40-46)	45 (44-49)	0.350
DTSVI, mm	29 (19-32)	34 (32-40)	0.062
VTD VI	77 (21)	102 (39)	0.160
VTS VI	32 (8)	56 (23)	0.013
VTD VI/m2	46.7 (12.9)	61.5 (20.8)	0.152
VTSVI/m2	19.7 (4.2)	34.2 (15.9)	0.016
AI, ml/m2	27 (22-31)	25 (25-41)	0.865
AD ml/m2	23 (5)	18 (2)	0.252
Insuficiencia Mitral	2 (20)	1 (33.3)	1
Periodo expulsivo	280 (44)	274 (15)	0.811
FACVD	46.8 (10.1)	45.3 (3.8)	0.822
TAPSE	24 (3)	24 (3)	0.675
Vmax IT	2.40 (0.44)	2.39 (0.42)	0.977

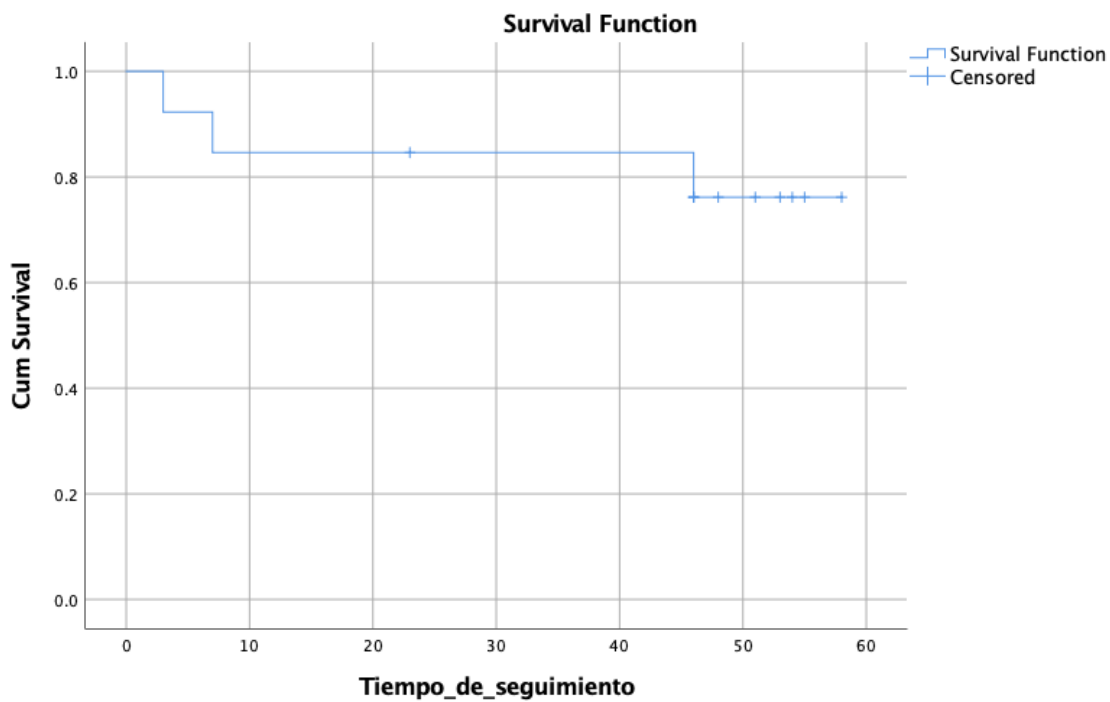
Gradiente IT	23 (9)	23 (8)	0.943
PSAP	26 (23-40)	26 (23-35)	0.932
Tei VD	0.43 (0.10)	0.45 (0.11)	0.771
S´tricuspídea	12 (11-14)	10 (10-12)	0.167
Grado de disfunción			0.850
0	6 (60)	2 (66.7)	
1	3 (30)	1 (33.3)	
2	1 (10)	0 (0)	
Vel E, cm/seg	78 (74-86)	67 (55-75)	0.091
Vel A, cm/seg	83 (25)	79 (23)	0.797
E/A	1.09 (0.35)	0.87 (0.25)	0.334
E/e´prom	8.10 (6.30-8.90)	6.18 (5.80-12.20)	0.499
TD de E	193 (28)	186 (34)	0.723
TRIV	85 (16)	103 (20)	0.131
FEVI 2D	58.8 (9.1)	45.7 (9.3)	0.051
SGL	-19.6 (3.5)	-16.7 (4.8)	0.272
VAC VD	0.881 (0.251)	0.810 (0.390)	0.567
Interrupción trastuzumab (n=13)	3 (30)	2 (66.7)	0.510
Síntomas IC (disnea/edema)	7 (70)	1 (33.3)	0.510
Hospitalización x MACE (IC, IAM)	2 (20)	0 (0)	1
Cardiotoxicidad			0.267
No cardiotoxicidad	6 (60)	1 (33.3)	
Dism >10% FEVI y <de 50% por MUGA	0 (0)	1 (33.3)	
Dism >10% FEVI y > 50% por MUGA	3 (30)	1 (33.3)	
Dism 5-10% FEVI	1 (10)	0 (0)	

Tabla 8. Análisis univariado de las variables de interés para hospitalización por MACE

	No hospitalizado n=11	Si hospitalizado n=2	Valor de P
Edad (años)	51 (10)	48 (33)	0.747
IMC	26.9 (25.2-29.5)	23.4 (21.8-24.9)	0.076
TAS	119 (17)	127 (23)	0.574
TAD	75 (10)	79 (15)	0.638
Estadio Clínico del Ca			0.103
2	1 (9.1)	1 (50)	
3	5 (45)	0 (0)	
4	3 (27.3)	0 (0)	
5	0 (0)	1 (50)	
6	1 (9.1)	0 (0)	
7	1 (9.1)	0 (0)	
ECOG			0.478
0	6 (54.5)	2 (100)	
1	4 (36.4)	0 (0)	
2	1 (9.1)	0 (0)	
Radioterapia	6 (54.5)	0 (0)	0.462
Adyuvancia Cx	2 (18.2)	1 (50)	0.423
Tiempo de trastuzumab (meses)	8.7 (4.2)	1.5 (2.1)	0.041
Mg/M2	240 (0-240)	123 (0-245)	0.916
Tiempo de antracíclicos	10.9 (4.6)	15 (12.7)	0.434
Meses al seguimiento	52 (47-55)	34 (22-46)	0.064
Comorbilidades			
DM	2 (18.2)	1 (50)	0.423
Dislipidemia	3 (27.3)	1 (50)	1
HAS	4 (36.4)	1 (50)	1
E. Renal	0 (0)	0 (0)	-
Obesidad	1 (9.1)	0 (0)	1
Tabaquismo	4 (36.4)	0 (0)	1

Tratamiento previo			
IECA/ARA	5 (45.5)	1 (50)	1
BB	2 (18.2)	1 (50)	0.423
Estatina	1 (9.1)	1 (50)	0.295
Cardioprotección secundaria	0 (0)	1 (50)	
Masa/m2	80 (23)	54 (13)	0.162
GPR	0.37 (0.08)	0.59 (0.27)	0.026
DTDVI, mm	45 (41-45)	21.3 (2.5-40)	0.047
DTSVI, mm	30 (28-34)	16.7 (1.4-32)	0.372
VTD VI	86 (24)	62 (41)	0.253
VTS VI	37 (17)	36 (14)	0.910
VTD VI/m2	52.5 (14)	37 (22.9)	0.206
VTSVI/m2	23.2 (10.5)	22.2 (6.7)	0.898
AI, ml/m2	27 (22-31)	28 (25-30)	1
AD ml/m2	21 (5)	25 (1)	0.386
Insuficiencia mitral	3 (27.3)	0 (0)	1
Periodo expulsivo	283 (41)	254 (1)	0.342
FACVD	44.4 (8.2)	57.5 (2.1)	0.052
TAPSE	24 (3)	24 (1)	0.876
Vmax IT	2.36 (0.41)	2.58 (0.60)	0.526
Gradiente IT	23 (8)	27 (13)	0.501
PSAP	26 (23-35)	33 (23-43)	0.484
Tei VD	0.44 (0.10)	0.42 (0.11)	0.855
S'tricuspídea	11 (10-12)	15 (14-16)	0.070
Grado de disfunción diastólica			
0	8 (72.7)	0 (0)	0.027
1	3 (27.3)	1 (50)	
2	0 (0)	1 (50)	
Vel E, cm/seg	74 (67-79)	129 (111-146)	0.030
Vel A, cm/seg	79 (23)	100 (32)	0.286

E/A	1 (0.34)	1.27 (0.24)	0.310
E/e'prom	7.27 (6-8.90)	12.2 (8-16.4)	0.324
TD de E	195 (29)	171 (4)	0.277
TRIV	89 (19)	89 (3)	0.113
FEVI 2D	57.2 (10.9)	48.2 (1.7)	0.178
SGL	-19.5 (3.8)	-16.1 (2.9)	0.351
VAC VD	0.66 (0.27)	0.90 (0.26)	0.074
Interrupción trastuzumab (n=13)	4 (36.4)	1 (50)	1
Síntomas IC (disnea/edema)	6 (54.5)	2 (100)	0.487
Cardiotoxicidad			0.150
No cardiotoxicidad	7 (63.6)	0 (0)	
Dism >10% FEVI y <de 50% por MUGA	1 (9.1)	0 (0)	
Dism >10% FEVI y > 50% por MUGA	2 (18.2)	2 (100)	
Dism 5-10% FEVI	1 (9.1)	0 (0)	



Gráfica 1. Curva de supervivencia

DISCUSIÓN

Se evaluaron la aparición y cambios en los síntomas de insuficiencia cardíaca, hospitalizaciones por eventos adversos cardiovasculares mayores y mortalidad, además de cambios en la mecánica ventricular global y acoplamiento ventrículo arterial del ventrículo derecho medido por ecocardiografía transtorácica.

Debido a la pequeña muestra los resultados recabados sólo podrán ser tomados de forma inferencial, como hallazgos descriptivos en donde observamos el comportamiento de las tendencias.

En este estudio de cohorte longitudinal prospectivo de 13 mujeres y el análisis de 26 ecocardiogramas para el objetivo primario, determinamos que la mecánica ventricular y el acoplamiento ventrículo arterial del ventrículo derecho están asociados con DCRTC y podrían ser predictivos de la misma para eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE). En general, nuestros datos podrían proporcionar varios conocimientos nuevos sobre las medidas derivadas de la ecocardiografía de la mecánica del miocardio y la DCRTC, siendo el primer estudio en evaluar específicamente la relación TAPSE/PSAP en contexto de DCRTC.

En primer lugar, estas medidas se podrían utilizar para predecir la DCRTC en esta gama de regímenes de tratamiento y tiempo. En segundo lugar, el acoplamiento ventricular-arterial del ventrículo derecho es una nueva medida prometedora para predecir la DCRTC. En tercer lugar, las medidas no invasivas de la mecánica miocárdica pueden ayudar a identificar a los pacientes de alto riesgo tanto antes como durante la terapia oncológica.

Nuestros resultados apuntan hacia la importancia del acoplamiento ventrículo-arterial del ventrículo derecho, una medida que no ha sido estudiada previamente en cardio-oncología. Estos hallazgos complementan las observaciones realizadas en la insuficiencia cardíaca crónica, que han demostrado que las medidas no invasivas del acoplamiento ventricular-arterial predicen los desenlaces. La principal limitación de nuestro estudio fue la muestra pequeña con lo cual no alcanzamos suficiente poder estadístico. Se necesitan más investigaciones en cohortes y ensayos clínicos adicionales para determinar la importancia relativa de estas medidas en la predicción de DCRTC, y si la relación del acoplamiento proporciona una utilidad predictiva incremental. Será necesario seguimiento en el tiempo para demostrar el momento de la aparición las alteraciones en el acoplamiento ventricular-vascular y su demostración antes del deterioro de la fracción de eyección.

La progresión de la disfunción diastólica fue un hallazgo común, la cual fue relacionada con la gravedad de la cardiopatía derecha que contribuía al desacoplamiento ventrículo derecho-arteria pulmonar, probablemente a través de un aumento de la carga pulsátil de la aurícula izquierda.

En cuanto al objetivo secundario las pacientes con cardiotoxicidad detectada por MUGA tenían una FEVI 2D más baja, de igual forma en el análisis de la mecánica ventricular mediante strain que los pacientes sin cardiotoxicidad

CONCLUSIÓN

Nuestros hallazgos sugieren una estrategia novedosa y no invasiva para identificar a los pacientes de alto riesgo antes, durante y después de la cardiotoxicidad asociada a la terapia del cáncer. Se debe explorar más a fondo el valor predictivo de la mecánica longitudinal y acoplamiento ventriculo arterial del ventriculo derecho en pacientes con disfunción cardiaca relacionada con la terapéutica del cáncer.

LITERATURA CITADA

1. Survivorship NCI/OCC. Statistics: National Cancer Institute: Statistics: National Cancer Institute 2019 2019. Available from: <https://cancercontrol.cancer.gov/ocs/statistics/index.html>. Accessed 2021.
2. Bhatia N, Santos M, Jones LW, Beckman JA, Penson DF, Morgans AK, et al. Cardiovascular effects of androgen deprivation therapy for the treatment of prostate Cancer: ABCDE steps to reduce cardiovascular disease in patients with prostate Cancer. *Circulation*. 2016;133(5):537–41.
3. Mehta LS, Watson KE, Barac A, Beckie TM, Bittner V, Cruz-Flores S, et al. Cardiovascular disease and breast Cancer: where these entities intersect: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2018; 137(8):e30–66. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000556>.
4. Tan C, Tasaka H, Yu KP, Murphy ML, Karnofsky DA. Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease. Clinical evaluation with special reference to childhood leukemia. *Cancer* 1967;20: 333-53.
5. Lang R, Badano L, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015; 28(1):1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo. 2014.10.003
6. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, Murphy M, Stewart SJ, Keefe D. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*. 2002;20:1215–1221.
7. Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, Canney PA, Gilmour IM, Robb SD, Plummer CJ, Wardley AM, Verrill MW. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *Br J Cancer* 2009;100:684–692.
8. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol*. 2005;23:2900–2902. doi: 10.1200/JCO.2005.05.827.
9. de Boer et al. A new classification of cardio-oncology syndromes. *Cardio-Oncology* (2021) 7:24 <https://doi.org/10.1186/s40959-021-00110-1>
10. Joachim Alexandre, MD, PhD*; Jennifer Cautela, MD*; Cardiovascular Toxicity Related to Cancer Treatment: A Pragmatic Approach to the American and European Cardio-Oncology Guidelines. *Journal of the American Heart Association*. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e018403.DOI: 10.1161/JAHA.120.018403
11. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guideline in Oncology: Breast Cancer Bone Cancer (Version 1.2018). Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf. Accessed April 6, 2021.

12. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:351–69, quiz 453–5.
13. *JACC* Vol. 63, núm. 25, 1 de julio de 2014: 2751–68
14. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer* 2010;10: 337.
15. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783–92.
16. Chen J, Long JB, Hurria A, Owusu C, Steingart RM, Gross CP. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2504–12.
17. Suter, et al. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J* (2013) 34, 1102-1111
18. Monsuez JJ, et al. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure Part 1: Definitions, Pathophysiology, Risk Factors, and Imaging *International Journal of Cardiology*. 2010;144:3-15.
19. Filipa Lynce, MD Keith Unger, MD Ana Barac, MD, Management of Cardiovascular Disease in Women With Breast Cancer *Circulation*. 2019;139:1110–1120. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039371
20. Paaladinesh Thavendiranathan, Frédéric Poulin, Ki-Dong Lim, et al. Use of Myocardial Strain Imaging by Echocardiography for the Early Detection of Cardiotoxicity in Patients During and After Cancer Chemotherapy. A Systematic Review. Toronto, Ontario, Canada; Cleveland, Ohio; and Hobart, Australi.
21. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:493–8.
22. Bonnie Ky, Benjamin French, Abigail May Khan, Ted Plappert. Ventricular-Arterial Coupling, Remodeling, and Prognosis in Chronic Heart Failure , Penn Cardiovascular Institute, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania.
23. Hari K. Narayan, MD , Benjamin French, PhD, et al Noninvasive Measures of Ventricular-Arterial Coupling and Circumferential Strain Predict Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction. *ACC Cardiovasc Imaging*. 2016 October ; 9(10): 1131–1141. doi:10.1016/j.jcmg.2015.11.024.

24. Mason JW, Bristow MR, Billingham ME, Daniels JR. Invasive and non invasive methods of assessing Adriamycin cardiotoxic effects in man: superiority of histiopathologic assessment using endomyocardial biopsy. *Cancer Treat Rep* 1978;62:857-64.
25. Tanindi A, Demirci U, Tacoy G, Buyukberber S, Alsancak Y, Coskun U, et al. Assessment of right ventricular functions during cancer chemotherapy. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:834-40.
26. Guazzi, M., Bandera, F., Pelissero, G., Castelvechio, S., Menicanti, L., Ghio, S., ... & Arena, R. (2013). Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 305(9), H1373-H1381.
27. Guazzi, M., Dixon, D., Labate, V., Beussink-Nelson, L., Bandera, F., Cuttica, M. J., & Shah, S. J. (2017). RV contractile function and its coupling to pulmonary circulation in heart failure with preserved ejection fraction: stratification of clinical phenotypes and outcomes. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 10(10 Part B), 1211-1221.
28. Kaye, D. M., & Marwick, T. H. (2017). Impaired right heart and pulmonary vascular function in HFpEF: time for more risk markers?.
29. Lyhne, M. D., Kabrhel, C., Giordano, N., Andersen, A., Nielsen-Kudsk, J. E., Zheng, H., & Dudzinski, D. M. (2021). The echocardiographic ratio tricuspid annular plane systolic excursion/pulmonary arterial systolic pressure predicts short-term adverse outcomes in acute pulmonary embolism. *European Heart Journal- Cardiovascular Imaging*, 22(3), 285-294.