



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

Evaluación de herramientas diagnósticas de cardiotoxicidad en pacientes tratados con quimioterapia

Felipe Alejandro Muñoz Rossi

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina Interna
Bogotá D.C., Colombia
2020

Evaluación de herramientas diagnósticas de cardiotoxicidad en pacientes tratados con quimioterapia

Investigadores participantes

Felipe Alejandro Muñoz Rossi

Aspirante a título de especialista en medicina interna

Arnold Méndez Toro

Director del proyecto

Médico Cardiólogo Hospital Universitario Nacional de Colombia

Rafael Tejada

Codirector del proyecto

Coordinador Grupo Hematología-Oncología, profesor titular Universidad Nacional
de Colombia

Ingrid Tatiana Rojas Ruiz

Epidemióloga

Institución de desarrollo

Hospital Universitario Nacional de Colombia

Universidad Nacional de Colombia - Facultad de medicina

Departamento de Medicina Interna

Bogotá, Colombia

2020

(Dedicatoria o lema)

La preocupación por el hombre y su destino siempre debe ser el interés primordial de todo esfuerzo técnico. Nunca olvides esto entre tus diagramas y ecuaciones.

Albert Einstein

Agradecimientos

A mi Madre Aurelia Rossi Castelblanco

A la Universidad Nacional de Colombia por formarme bajo un ambiente de excelencia académica.

Resumen

El cáncer es un evento en salud catastrófico, siendo actualmente la segunda causa de muerte en América latina y en Colombia, Por lo tanto, es un problema de salud pública que no debe pasar desapercibido. Como parte de los efectos colaterales del tratamiento contra el cáncer, uno de los que presenta mayores repercusiones es el desarrollo de eventos cardiovasculares aumentando la morbimortalidad en los pacientes con cáncer.

Dada la relevancia de la cardiotoxicidad, es importante identificarla y efectuar el control de la presencia de esta en los pacientes con quimioterapia, lo cual ha llevado al desarrollo de programas que mediante un abordaje estructurado que congrega a varias especialidades con el fin de categorizar según el perfil de riesgo individualizado una serie de estrategias diagnósticas preventivas y terapéuticas que permitan minimizar el daño derivado de la terapia antineoplásica.

De acuerdo con lo anterior, el objetivo del estudio es evaluar el uso de herramientas diagnósticas para la vigilancia de la aparición de cardiotoxicidad en una población adulta con cáncer, bajo tratamiento antineoplásico clasificado como de riesgo intermedio, alto o muy alto de acuerdo a la clasificación de Mayo Clinic Cardiotoxicity Risk, en el Hospital Universitario Nacional de Colombia atendidos entre los años 2016 y 2019.

Contenido

Resumen

nError! Bookmark not defined.

Lista de figurasX

Lista de tablasXI

Lista de abreviaturas12

Introducción13

1. Planteamiento del problema y justificación14

1.1 Planteamiento del problema15

1.2 Justificación16

2. Marco Teórico16

2.1. Definición y evaluación inicial18

2.2. Complicaciones cardiovasculares relacionadas con el tratamiento del cáncer20

2.2.1. Clasificación de la cardiotoxicidad por disfunción cardíaca20

2.3. Fisiopatología y manifestaciones clínicas21

2.3.1. Antraciclinas23

2.3.2. Otras quimioterapias convencionales25

2.4. Diagnóstico y manejo terapéutico28

2.4.1. Cribado, estratificación del riesgo y elaboración de estrategias de detección temprana28

2.5. Manejo cardiovascular de pacientes tratados con antraciclinas30

2.6. Manejo cardiovascular en pacientes tratados con anti-HER230

2.7. Manejo cardiovascular de pacientes tratados con inhibidores VEGF31

2.7.1. Hipertensión arterial31

3. Objetivos33

3.1. Objetivo general33

3.2. Objetivos específicos33

4. Aspectos metodológicos33

-
- 4.1. Tipo de estudio33
 - 4.2. Población y muestra34
 - 4.2.1. Población34
 - 4.2.2. Muestra34
 - 4.2.3. Unidad de análisis34
 - 4.2.4. Criterios de inclusión34
 - 4.2.5. Criterios de inclusión34
 - 4.2.6. Plan de reclutamiento**Error! Bookmark not defined.**
 - 4.2.7. Procedimiento para la recolección de la información35
 - 4.2.8. Instrumentos a utilizar**Error! Bookmark not defined.**
 - 4.2.9. Métodos para el control de la calidad de los datos35
 - 4.2.10. Procedimiento para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos35
 - 4.2.11. Plan de análisis de los resultados36
- 5. Aspectos administrativos42**
- 5.1. Organigrama42
 - 5.2. Cronograma43
 - 5.3. Presupuesto44
- 6. Conclusiones y recomendacionesError! Bookmark not defined.**
- 6.1. Conclusiones**Error! Bookmark not defined.**
 - 6.2. Recomendaciones**Error! Bookmark not defined.**

Lista de figuras

Pág.

Figura 2-1: Monitorización de pacientes en QT [40,41].32

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 2-1: Clasificación de la cardiotoxicidad [11].	20
Tabla 2-2: Incidencia de disfunción ventricular.....	17
Tabla 2-3: Factores de riesgo para cardiotoxicidad [18].	25
Tabla 2-4: Evaluación de Riesgo.....	29

Lista de abreviaturas

Abreviaturas

Abreviatura Término

<i>ATP</i>	Adenosín trifosfato
<i>BCR/ABL</i>	Tirosin quinasa quimerica/Cromosoma Philadelphia
<i>CAD</i>	Enfermedad coronaria
<i>CML</i>	Leucemia mielode cronica
<i>CTRCD</i>	Disfuncion Cardiaca relacionada con el tratamiento del cancer
<i>Ctox</i>	Cardiotoxicidad
<i>CV</i>	Cardiovascular
<i>DVI</i>	Disfuncion ventricular izquierda
<i>E.C.G</i>	Electrocardiograma
<i>FEVI</i>	Fraccion de eyeccion del ventriculo izquierdo
<i>GIST</i>	Tumor estromal gastrointestinal
<i>HER2</i>	Receptor de crecimiento epidermico humano
<i>HF</i>	Falla cardiac
<i>HTA</i>	Hipertension arterial
<i>INC</i>	Instituto de nacional de Cancerologia
<i>QTx</i>	Quimioterapia
<i>TKI</i>	Inhibidor de la tirosin quinasa
<i>VEGF</i>	Factor de crecimiento vascular endothelial

Introducción

El cáncer actualmente es la segunda causa de muerte en América latina y la segunda en Colombia. Según el Atlas de mortalidad presentado por el Instituto Nacional de Cancerología (INC) en 2007-2013 representa el 17% de la mortalidad del país.(1) De igual manera que otros países en desarrollo, el cáncer es un problema de salud pública no solo en Latinoamérica sino a nivel mundial, y se espera que sobrepase a la enfermedad cardiovascular como la principal causa de muerte para el 2030.(2)

La American Cancer Society expuso que en el 2019 ocurrieron 1.762.450 nuevos casos de cáncer y proyecta 606.880 pacientes morirán solo en Estados Unidos. (1) □ Los avances recientes en el tratamiento de los pacientes con cáncer han mejorado la supervivencia significativamente, sin embargo, estos medicamentos no son inocuos, produciendo efectos colaterales con repercusiones en la morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes.

Entre los efectos colaterales, uno de los que presenta mayores repercusiones son los eventos cardiovasculares que pueden aparecer de forma inmediata al inicio del tratamiento (agudos), instaurarse durante el primer año del tratamiento (tempranos) o en años posteriores (tardíos) en los pacientes sobrevivientes. Por lo tanto su reconocimiento y manejo se han vuelto un pilar fundamental en el abordaje general de estos pacientes, creando así la necesidad de estrategias dirigidas y formación de grupos de cardio-oncología que permitan el adecuado diagnóstico permitiendo así reconocimiento temprano de la toxicidad inducida por la terapia antineoplásica, bajo un ambiente multidisciplinario ante una complicación que cada vez se hace más prevalente como es la concomitancia de la enfermedad cardiovascular en pacientes con cáncer. Por lo tanto, al mejorar la sobrevida de los pacientes se manifiesta la toxicidad cardiovascular llevando al cáncer como nuevo factor de riesgo cardiovascular y a su vez, el desarrollo de complicaciones cardiovasculares afecta el pronóstico modificado positivamente en términos de sobrevida, por el desarrollo de las terapias antineoplásicas.

Uno de los desafíos que se debe enfrentar con los pacientes oncológicos tratados con antineoplásicos como las antraciclinas y ciclofosfamida, y/o tratados con anticuerpos monoclonales e inhibidores de la tirosinasa, es que rara vez se

evidencia de forma temprana alguna manifestación de cardiotoxicidad, siendo frecuente que este tipo de pacientes no presenten sintomatología sino hasta cuando la insuficiencia cardiaca se ha establecido (3,4).

Adicionalmente los biomarcadores que orientan la presencia de cardiotoxicidad presentan su variación únicamente hasta que se produce el daño miocárdico (5). En este sentido diversos autores concuerdan en la necesidad de identificar a los pacientes que presenten algún tipo de riesgo de cursar una enfermedad cardiaca de forma previa a su presentación como consecuencia del tratamiento (6,7),

Una de las formas de evaluar y monitorizar la aparición de cardiotoxicidad la constituyen las técnicas de imagen cardiaca, dada su aplicabilidad y apoyo en el diagnóstico precoz toda vez que se ha generado el daño de forma inicial (8,9).

Es considerable que diferentes técnicas imagenológicas cardiacas ofrezcan ventajas para establecer el diagnóstico y efectuar el monitoreo cardiotóxico (9), pero de igual forma durante el tratamiento, estas son relevantes porque permiten observar los volúmenes y función ventricular no se recomiendan en la práctica ya que puede tener diferencias significativas entre los diversos resultados, por lo que es preferible seleccionar una sola técnica diagnóstica por imágenes durante la quimioterapia (10).

Sin la presencia de un programa estructurado multidisciplinario, el seguimiento de los pacientes con riesgo de cardiotoxicidad pudiese variar limitando la detección temprana y el inicio de manejo apropiado para este escenario clínico. No se tiene información acerca de la vigilancia que reciben los pacientes atendidos por patología oncológica con criterios de riesgo de desarrollar cardiotoxicidad de acuerdo con sus comorbilidades y tipo de tratamiento quimioterapéutico empleado en el hospital Universitario Nacional de Colombia y si se ajustan a las recomendaciones de guías de práctica clínica.

Es primordial conocer la evaluación actual que reciben los pacientes y las estrategias empleadas para su detección y manejo como punto de partida para la construcción de programa de cardio-oncología en el Hospital Universitario Nacional de Colombia.

De acuerdo con lo anterior, el objetivo del estudio es evaluar el uso de herramientas diagnósticas para la vigilancia de la aparición de cardiotoxicidad en una población adulta con cáncer, bajo tratamiento antineoplásico clasificado como de riesgo intermedio, alto o muy alto de acuerdo con la clasificación de Mayo Clinic Cardiotoxicity Risk, en el Hospital Universitario Nacional de Colombia atendidos entre los años 2016 y 2019

1.1 Planteamiento del problema

Para el año 2012 se registraron 14.1 millones de casos nuevos de cáncer en el mundo, con una mortalidad en el periodo de 8,2 millones y una supervivencia en 32,6 millones de casos a 5 años (11).

La incidencia del cáncer refleja la magnitud del efecto de la patología oncológica, así como también de la necesidad del tratamiento, sin olvidar los efectos secundarios, dentro de los cuales es relevante la Ctox.(12)

La Ctox puede tener algún efecto cardiovascular nocivo, como puede ser la disfunción ventricular izquierda (DVI) y falla cardíaca (HF) (13). De acuerdo con lo mencionado, la detección temprana de la insuficiencia cardíaca aumenta las posibilidades de recuperación completa de la función del VI, por lo tanto, el diagnóstico y tratamiento de la falla resultante en la bomba cardíaca son objetivos claves adicionales al tratamiento del cáncer en el paciente oncológico.

El manejo con QTx se enfoca en la contención de la multiplicación celular, lo cual se ha logrado y dado a conocer ampliamente, contando con avances significativos en tratamientos contemporáneos (14). Sin embargo, la frecuencia de los efectos tóxicos en el miocardio está en aumento, en función de la incidencia del cáncer y tratamiento implicado. Se menciona que el evento cardíaco más notorio ocasionado por QTx es la insuficiencia cardíaca, la cual puede tener connotaciones graves con una elevada mortalidad, incluso hasta de 3,5 veces mayor que cardiomiopatías idiopáticas (15,16), morbimortalidad adicional a la propia ocasionada por el cáncer (17).

El monitoreo de la cardiotoxicidad durante el tratamiento oncológico incluye desde una evaluación general de las comorbilidades, uso de imágenes diagnósticas y de biomarcadores de función cardíaca antes, durante y después de la terapia oncológica. El electrocardiograma es relevante al permitir detectar de forma inicial signos de cardiomiopatía y procesos que faciliten la génesis de arritmias como la prolongación del intervalo QT. Sin embargo, de forma más precisa y para evaluar la función de la bomba cardíaca se emplea ecocardiograma, que ofrece un rol muy útil y superior al electrocardiograma ya que evalúa anomalías valvulares, anomalías pericárdicas, acortamiento fraccional del ventrículo izquierdo, comportamiento sistólico-diastólico y especialmente la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) al ser esta dosis dependiente de la QTx (18).

Por lo tanto, conocer la presencia de Ctox en los pacientes tratados con QTx se facilita con el ecocardiograma y permite establecer el manejo pertinente enfocado en corregir el curso de la enfermedad nueva en el paciente oncológico, adicional al ya ocasionado por el cáncer. De la misma forma se ve favorecido el paciente al incidir en la morbimortalidad el manejo de la Ctox, lo cual mejora su calidad de vida y probablemente aumenta el tiempo de supervivencia.

Para esto las herramientas diagnosticas utilizadas en la identificación de la CTOX deben ser un pilar fundamental en manejo integral de los pacientes que son sometidos a tratamientos oncoespecíficos contra el cáncer.

1.2 Justificación

La importancia de la detección de cardiotoxicidad en pacientes en tratamiento de cáncer mediante un abordaje estructurado y sistemático plantea la necesidad de un programa multidisciplinario, para el seguimiento de los pacientes de acuerdo a su categorización de riesgo, disminuyendo así la carga de la enfermedad. Es primordial conocer la evaluación actual que reciben los pacientes y las estrategias empleadas para su detección y manejo como punto de partida para la construcción de programa de cardio-oncología en el Hospital Universitario Nacional de Colombia.

En este sentido, la evaluación cardiovascular de los pacientes tratados con QT es imprescindible en el manejo oncológico frente a la consideración del riesgo que implica una inminente Ctox por efecto de la QTx, por lo que la prevención y manejo del daño miocárdico depende del control de la función cardíaca durante y después del tratamiento, lo cual incide en la morbimortalidad generada por el tratamiento dado. Por lo anterior, se pretende evaluar la vigilancia del desarrollo de cardiotoxicidad en pacientes tratados con quimioterapia en el Hospital Universitario Nacional entre los años 2016 y 2019.

2. Marco teórico

El cáncer actualmente es la segunda causa de muerte en América latina, según el Atlas de mortalidad presentado por el Instituto Nacional de Cancerología (INC) en 2007-2013 representa el 17% de la mortalidad del país.(1) De igual manera que otros países en desarrollo, el cáncer es un problema de salud pública no solo en Latinoamérica sino a nivel mundial, y se espera que sobrepase a la enfermedad cardiovascular como la principal causa de muerte para el 2030.(2)

La *American Cancer Society* informó que en el 2019 ocurrieron 1.762.450 nuevos casos de cáncer y proyecta 606.880 pacientes morirán solo en Estados Unidos.(19)

Los avances recientes en el tratamiento de los pacientes con cáncer han mejorado la supervivencia significativamente, sin embargo, estos medicamentos no son inocuos, produciendo efectos colaterales con repercusiones en la morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes.

Entre estos efectos colaterales, uno de los que presenta mayores repercusiones son los eventos cardiovasculares que pueden aparecer de forma inmediata al inicio

del tratamiento (aguda), instaurarse durante el primer año del tratamiento (tempranas) o en años posteriores (tardías) en los pacientes sobrevivientes de cáncer. Por lo tanto su reconocimiento y manejo se han vuelto fundamentales en el abordaje general de los pacientes con cáncer, creando así la necesidad de realizar estrategias dirigidas y formación de grupos de cardio-oncología que permitan el diagnóstico con la necesidad del reconocimiento temprano de la toxicidad inducida por la terapia antineoplásica, bajo un ambiente multidisciplinario ante una complicación que cada vez se hace más prevalente como es la enfermedad cardiovascular en pacientes con cáncer.

La cardiotoxicidad (Ctox) se refiere entonces al efecto tóxico que incide directamente para generar un daño estructural cardíaco, siendo la definición más frecuentemente usada de disfunción ventricular asociada a cardiotoxicidad como una reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) sintomática o asintomática de más del 10% en comparación con el valor inicial, con una FEVI final menor del 53% (12).

De acuerdo con el tiempo de presentación esta puede ser de forma aguda: dos semanas luego de la terapia, o crónica que suele ser pasado el primer año, o incluso crónica tardía, aunque la toxicidad cardíaca ha pasado a concebirse como un proceso continuo (12,20,21).

Desde la perspectiva de la quimioterapia (QT), su frecuencia para lograr remisión de la patología oncológica, las dosis y su mecanismo de acción; pueden generar efectos en la función cardíaca tornando a la Ctox dependiente de la dosis (2).

El cáncer se ha constituido como un serio problema de salud pública en todo el mundo dado el impacto en el individuo, familia, sociedad y sistemas de salud. En los Estados Unidos actualmente ocupa el segundo lugar como causa de muerte, siendo calculado que ocupe el primer lugar para los años entre el 2025 y 2030. En esta nación para el año 2015, se registraron 165.830 casos nuevos de cáncer (4.500 casos/día), con 589.430 decesos (1.600 muertes/día) aproximadamente (22).

En América Latina es menor la incidencia (163 casos/100000 ajustado por edad), mientras que los Estados Unidos es de 300 por 100000 y en Europa de 264/100000. (23).

En Colombia las enfermedades neoplásicas se encuentran entre las tres primeras causas de muerte. Entre los años 2005 y 2013, se registró un 15,08% (47.279) del total de muertes por cáncer ocasionadas por neoplasias del sistema digestivo (excluyendo estómago y colon), con una tasa de 13,67/100000 habitantes con una reducción en un 3,5% entre el año 2005 y el 2014 (0,48 decesos/100000 habitantes) (24).

A pesar de que actualmente la incidencia de cáncer ha disminuido, su prevalencia sigue en aumento, en relación directa con la edad dada su detención temprana de

la patología e inicio del tratamiento en función de lo avances tecnológicos en el manejo oncológico.(14). Recibir tratamiento antineoplásico, genera la posibilidad de presentar Ctox, estando entre sus efectos: isquemia miocárdica, arritmias, hipertensión arterial, alteración pericárdica, enfermedad tromboembólica y falla cardiaca con disfunción sistólica ventricular (13).

Según el consenso europeo de expertos de cardiotoxicidad las complicaciones cardiovasculares las podemos dividir en 9 categorías:

- Disfunción miocárdica y falla cardiaca (HF)
- Enfermedad coronaria (CAD)
- Enfermedad valvular
- Arritmias (Asociadas a QT prolongado)
- Hipertensión arterial
- Enfermedad tromboembólica
- Enfermedad vascular periférica y ataque cerebrovascular isquémico
- Hipertensión pulmonar
- Complicaciones pericárdicas

2.1. Definición y evaluación inicial

Se puede definir como cardiotoxicidad cualquier evento cardiovascular (CV) relacionado con el tratamiento antineoplásico.(25) La disfunción ventricular asociada a la terapia antineoplásica, que es definida por una disminución de >10% de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) a partir del límite inferior de normalidad para la FEVI (<53%).(26,27)

Sin embargo, en estudios recientes como el registro CARDIOTOX , se definió como cardiotoxicidad (CTOX) la presencia de daño/disfunción miocárdica nueva o que empeora durante el seguimiento, por lo que se define disfunción miocárdica de la siguiente manera:

- a) Leve :
 - Fracción de eyección > 50% con biomarcadores anormales.
 - Fracción de eyección > 50% y anomalías funcionales del ventrículo izquierdo
- b) Moderada:
 - Fracción de eyección >40% pero <50% y otras anomalías funcionales del ventrículo izquierdo

c) Severa:

- Fracción de eyección <40% asintomático
- Sintomático con falla cardíaca independiente de la fracción de eyección
- Muerte de origen cardiovascular

Según el grado de reversibilidad, se puede considerar reversible si hay mejoría consiguiendo diferencias respecto a la fracción de eyección basal menores al 5%, parcialmente reversible si mejora un porcentaje mayor o igual a 10% manteniendo diferencias mayores al 5% respecto a la basal e irreversible si no mejora o lo hace menos de un 10%.(9)

La evaluación previa al inicio de cualquier tratamiento antineoplásico con potencial cardiotoxico debe incluir:

- **Historia clínica incluyendo un examen físico completo** : un registro completo de la presencia de factores de riesgo cardiovasculares (CVRF), la presencia de enfermedad cardíaca estructural y tratamientos cardiotoxicos previos.(27)
- **Electrocardiograma (E.C.G)** : si es anormal una consulta a cardiología oncológica estaría recomendada. (28)
- **Biomarcadores**: troponinas cardíacas son consideradas una alternativa a los ecocardiogramas seriados en las guías para la motorización del tratamiento contra el cáncer en pacientes bajo manejo con antraciclinas ± trastuzumab o inhibidores de la tirosin-kinasa (TKI). Sin embargo, se necesitan valores de base durante el inicio del tratamiento para la evaluación de cambios significativos durante el seguimiento.(29)□
- **Imágenes diagnósticas**: el ecocardiograma es la técnica de elección para la evaluación global tanto estructural como funcional del corazón con gran utilidad tanto al inicio como en el seguimiento. En paciente con una pobre calidad de imagen, la resonancia magnética cobra importancia debido a su baja radiación y óptima calidad de imagen. El protocolo de tratamiento y seguimiento de estos pacientes debe adaptarse a la disponibilidad local de los recursos tanto profesionales como tecnológicos y financieros, para así evitar retrasos injustificados en el tratamiento contra el cáncer.(26)

Por lo tanto, es aconsejable estandarizar la evaluación de pacientes con cáncer y estratificarlos en su perfil de riesgo de cardiotoxicidad de forma rutinaria. Tal abordaje brinda un estándar de atención universal para todos los pacientes, facilitando la comunicación entre disciplinas y en la toma de decisiones sobre el tratamiento como en el seguimiento. La Clínica Mayo propone un esquema de evaluación de riesgo y monitoreo para paciente sometidos a quimioterapia. El concepto central es que los factores de riesgo relaciones con el paciente y la medicación pueden usarse para generar un puntaje de riesgo general que luego

puede usarse para determinar los intervalos de monitoreo y los umbrales para las estrategias preventivas.

2.2. Complicaciones cardiovasculares relacionadas con el tratamiento del cáncer

2.2.1. Clasificación de la cardiotoxicidad por disfunción cardíaca

De forma anecdótica la disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer (CTRCD), fue descrita después de la introducción del trastuzumab para el cáncer de mama en 1998. (30)

El uso de nuevas terapias antineoplásicas ha incrementado el reporte de eventos cardiotóxicos, pudiendo tener efectos indirectos sobre el corazón que tiene diferentes repercusiones en el sistema cardiovascular (HTA, daño endotelial y arritmias). (31)

Las complicaciones cardiovasculares se describieron a partir de la toxicidad mediada por las antraciclinas, dichas complicaciones son clasificadas:

- Tipo 1 toxicidad cardíaca debido a daño miocárdico irreversible debido a dosis acumulada administradas. Los mejores representantes de este tipo de cardiotoxicidad son las antraciclinas. La generación de especies reactivas de oxígeno y la acumulación de los metabolitos de la antraciclina la cual ocasiona un daño a nivel de la estructura del sarcómero y su función, a nivel de la biogénesis a nivel mitocondrial.(32) Este tipo de cardiotoxicidad, las antraciclinas son paradigma debido a su mayor potencial de disfunción cardíaca a largo plazo.
- Tipo 2 : caracterizada por ser dosis dependiente por daño miocárdico reversible, su modelo de representación es el trastuzumab, que tiene un rol importante en el tratamiento del cáncer de mama.(33)

Sin embargo, el uso de nuevas estrategias terapéuticas ha incidido en la disfunción miocárdica como el advenimiento de la inmunoterapia, por lo tanto, es necesario una nueva actualización en la clasificación. Pérez et al. Del Hospital Jackson Memorial,(31) proponen una clasificación que incorpora diferentes mecanismos no categorizados anteriormente (Tabla 2-1).

Tabla 0-1: Clasificación de la cardiotoxicidad [11].

Clasificación de cardiotoxicidad propuesta	
Tipo 1	Daño miocárdico irreversible, dosis dependiente (Ej: antraciclinas)
Tipo 2	Daño miocárdico reversible, dosis independiente (Ej: trastuzumab)
Tipo 3	Relacionada con la enfermedad coronaria (Ej: 5-FU)
Tipo 4	Miocarditis o cardiopatía de takotsubo relacionada misceláneas (Ej: 5-FU y TKI)
Tipo 5	Efectos indirectos secundarios a anomalías de la conducción, arritmias y hipertensión (Ej: ibrutinib, fluorouracilo y terapia basado en platino)

Fuente: tomado de Perez IE, et al. Clin Med Insights Cardiol. 2019 Jan 29

2.3. Fisiopatología y manifestaciones clínicas

La falla cardíaca (HF) y la disfunción miocárdica (LV) son complicaciones cardiovasculares secundarias a la terapia por antineoplásicos que incrementan la morbimortalidad. Por lo tanto, la predicción y pronóstico de las complicaciones cardiovasculares a largo plazo genera un reto para el clínico que se enfrenta este escenario, porque son pacientes con frecuencia bajo terapias que incluyen múltiples medicamentos, incluso radioterapia todas con potenciales efectos cardiotoxícos que podrían tener interacciones sinérgicas sobre estos efectos nocivos.(4)□

Tanto la falla cardíaca como la disfunción miocárdica son complicaciones que en ocasiones son severas y que se pueden presentar con relativa frecuencia. En adultos mayores con enfermedad cardiovascular preexistente, el riesgo a corto plazo de complicaciones como el desarrollar falla cardíaca se ven incrementados. Por ejemplo, en pacientes mayores de 60 años sobrevivientes de linfoma no Hodgkin tienen una incidencia del 17% de desarrollar falla cardíaca clínicamente manifiesta a los 5 años.(34)

En la tabla 2, se muestra de forma general la incidencia de disfunción ventricular con diferentes drogas quimioterapéuticas.

Tabla 2.2

Agentes quimioterapéuticos	Inducción cardiomiopatía	de	Otros tipos de toxicidad cardiovascular
Antraciclinas:			
Doxorrubicina	2%-26%		Miopericarditis, arritmias, anomalías en el E.C.G
Epirubicina	0.9%-3.3%		
Idarubicina	5%-18%		
Agentes alquilantes:			
Ciclofosfamida	7%-28%		Perimiocarditis, taponamiento cardiaco y arritmias
Ifosfamida	17%		
Mitomicina	10%		
Antimetabolitos:			
Citarabina	No definida		Arritmias, pericarditis, derrame pleural, vasoespasmo coronario, eventos trombóticos
5-fluoracilo	2-20%		
Inhibidores de tirosinquinasa:			
Dasatinib	2%-4%		Derrame pericárdico, hipertensión arterial, prolongación del QT, enfermedad de Raynaud, vasoespasmo, trombosis.
Sorafenib	4%-28%		
Sunitinib	3%-15%		
Pazopanib	7%-13%		
Inhibidor del proteosoma:			
Bortezomib	2%-5%		Isquemia, bradicardia.

Fuente: tomado de Herrmann J, et.al.Mayo Clin Proc. 2014;89:1287–306.

2.3.1. Antraciclinas

Las antraciclinas se obtienen de un hongo llamado *Streptomyces peucetius*. *Caesius*. La doxorubicina y daunorrubicina son producidas de forma natural y sus análogos: idarrubicina y la epirubicina.

Estos agentes, poseen el potencial de generar radicales libres, causan una miocardiopatía a menudo irreversible, cuya aparición se relacionan con la dosis acumulada del medicamento.

Mecanismo de acción:

Las antraciclinas se intercalan con el DNA lo que afecta de forma directa la transcripción y la replicación. Por otra parte, y no menos importante es su capacidad para formar un complejo heterotrimérico con topoisomerasa II y DNA. La topoisomerasa II produce roturas de doble cadena en la cadena principal, permitiendo el paso de la cadena y el desenrollamiento del DNA en superespiral. La formación del complejo ternario con antraciclinas o con etopósido inhibe la ligadura de las cadenas de DNA rotas, dando lugar a la apoptosis.

Los restos de quinona de antraciclinas pueden formar intermedios radicales que reaccionan con O₂ y contribuyen a la formación de radicales aniónicos superóxidos, que pueden generar H₂O₂ y -OH que atacan el DNA y oxidan las bases de este, lo que conduce a la apoptosis.

Las antraciclinas son ampliamente utilizadas en el tratamiento de tumores sólidos y malignidad hematológica debido a su alta eficacia.(35) □

El uso de las antraciclinas ha generado cada vez más preocupación por sus efectos secundarios cardiacos ampliamente documentados por ejemplo la doxorubicina está asociada con una mayor incidencia de falla cardiaca congestiva de aproximadamente del 5% cuando la dosis acumulada es de 400 mg/m² y con dosis de 700mg/m² el riesgo aumenta por encima del 48% (36) □por lo tanto, el riesgo de cardiotoxicidad aumenta exponencialmente con dosis mayores.

Sin embargo, muchos pacientes toleran dosis estándar de antraciclinas sin presentar complicaciones a largo plazo, así como pueden presentar cardiotoxicidad de forma temprana incluso después de la primera dosis, esto implica una susceptibilidad a las antraciclinas que varía entre pacientes.

La cardiotoxicidad por antraciclinas puede ser aguda, temprana o tardía.

- La toxicidad aguda, se presenta como arritmias supraventriculares, disfunción ventricular transitoria y cambios inespecíficos del E.C.G, con una

frecuencia de < 1% en pacientes, inmediatamente después de la infusión y con frecuencia son reversibles.

Sin embargo, la disfunción ventricular puede tener un daño miocárdico temprano que sería indicio de complicaciones tempranas o tardías de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas, por lo que hasta el momento no hay estrategias diagnósticas que permitan diferenciar que pacientes progresarán a disfunción irreversible y cuales no lo harán. A pesar de lo anterior, la elevación de los biomarcadores permite la identificación de pacientes con alto riesgo de cardiotoxicidad. (37)

La toxicidad temprana, ocurre dentro del primer año de tratamiento mientras que los efectos tardíos se pueden presentar incluso después de varios años, con una media de 7 años después del tratamiento. (38)

La clasificación de cardiotoxicidad por antraciclinas está basada en estudios retrospectivos en donde fracción de eyección disminuida fue determinada después del desarrollo de falla cardíaca o en la evaluación aleatoria en población de pacientes con cáncer.

En el 2015 Cardinale et al. Demostró un 9% de casos nuevos de cardiotoxicidad después del tratamiento con antraciclinas y el 98% de los casos ocurrieron durante el primer año y todos eran asintomáticos (39)□ donde la complicación más común fue el deterioro progresivo de la función ventricular , de los cuales muchos son inicialmente asintomáticos, con manifestaciones clínicas años más tarde y frecuentemente asociadas a un factor desencadenante, lo cual puede indicar que las antraciclinas afectan negativamente los mecanismo compensatorios.(39)

Entre los factores de riesgo para cardiotoxicidad asociada a antraciclinas están (40)□

1. La dosis acumulada durante la vida
2. Régimen de infusión
3. Cualquier condición que incremente la susceptibilidad cardíaca:
 - Hipertensión arterial
 - Enfermedad cardíaca preexistente
4. Uso concomitante de quimioterapia
5. Radiación mediastinal
6. Edad > 65 años

Otros factores se enumeran en la 2-3.

Tabla 0-3: Factores de riesgo para cardiotoxicidad [18].

Características demográficas	
Femenina Edad <15 o >65 años	
Tratamiento previo del cáncer	
-Dosis altas de antraciclinas (Ej: doxorrubicina >250 mg/m ² o equivalente) -Dosis altas (>30 Gy) radioterapia torácica -Dosis bajas de antraciclinas en combinación con radioterapia torácica o trastuzumab	
Terapia actual contra el cáncer	
-Riesgo de cardiotoxicidad depende del esquema terapéutico	
Factores de riesgo Cardiovascular	Objetivos de tratamiento para el control de los factores de riesgo cardiovascular
Hipertensión	<130/80 mmHg (iniciar antihipertensivo si PA >140/90 mmHg o PA >160/90 mmHg si > 80 años)
Diabetes	HbA1c <7.5%
Dislipidemia	Prevención secundaria o riesgo cardiovascular (CV) muy alto: LDL <70 mg/dl Prevención primaria si riesgo CV alto: LDL <100 mg/dl Prevención primaria si riesgo CV es bajo-moderado: LDL <115 mg/dl
Fumador	No
Obesidad	<25 kg/m ²
Estilo de vida sedentaria	>2.5 horas/semana de actividad física con intensidad moderada
Condiciones no-cardíacas que puedan incrementar el riesgo de cardiotoxicidad	
Disfunción tiroidea, anormalidades electrolíticas, enfermedad renal crónica	
Enfermedad cardíaca previa	
-Fracción de eyección ventricular baja-borderline (50%-55%) -Historia de falla cardíaca, cardiomiopatía, infarto agudo al miocardio, arritmia clínicamente relevante (fibrilación auricular, QT prolongado, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular), enfermedad valvular moderada o severa	

Fuente: tomado de Virizuela JA, et al. Clin Transl Oncol. 2019;21:94–105.

2.3.2. Otras quimioterapias convencionales

Diferentes quimioterapéuticos convencionales puede producir disfunción miocárdica y falla cardíaca como es la Ciclofosfamida, Cisplatino, Ifosfamida y los Taxanos.

Ciclofosfamida:

La cardiotoxicidad por ciclofosfamida es relativamente infrecuente, esta ocurre por lo general con dosis altas (>140 mg/kg) (41) antes del trasplante de médula ósea.

La falla cardíaca puede ocurrir dentro de los primeros días de la administración, entre los factores de riesgo que predisponen a su aparición: 1. Dosis Total, 2. Edad avanzada, 3. Combinación con otros agentes antineoplásicos y 4. Radiación del mediastino.(42) □ Algunos agentes alquilantes similares a la ciclofosfamida, como pueden ser el cisplatino y la Ifosfamida, ocasionalmente puede causar falla cardíaca debido a varios efectos patológicos, incluyendo la isquemia miocárdica.(43)

Adicionalmente los esquemas que incluyen el platino necesitan la administración de grandes volúmenes intravenosos IV, para evitar la toxicidad relacionada al platino, esta sobrecarga en pacientes con un daño miocárdico preexistente es la causa desencadenante del primer episodio o recurrencia de la falla cardíaca en lugar de daño directo inducido por el medicamento.(43)

Inhibidores HER2

Los agentes que tienen como blanco el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano son el tratamiento estándar en el cáncer de mama tanto temprano como metastásico HER2 positivo, que son marcados por la sobreexpresión del gen HER2 en las células malignas.(44) □ HER2 es expresado en los miocitos el cual juega un rol protector contra factores de estrés miocárdico.(45) □

La cardiotoxicidad por trastuzumab no está relacionada con la dosis (efecto al azar) y puede ser reversible en la mayoría de los casos,(46) la cardiotoxicidad sin tratamiento concomitante con antraciclinas es de aproximadamente 3%, y el riesgo incrementa un 5% cuando se utiliza la antraciclina antes del inicio del trastuzumab. Sin embargo, la toxicidad se incrementa significativamente por encima del 27% cuando el trastuzumab es utilizado en combinación con doxorubicina y ciclofosfamida.(33,47)

La función cardíaca debe ser evaluada al inicio de la terapia con inhibidores del HER2. Pacientes con función ventricular izquierda normal y sin signos de falla cardíaca, se puede iniciar la terapia. En paciente con función ventricular disminuida (FEVI: 40%-53%), la terapia puede ser iniciada bajo estricta vigilancia de la siguiente manera: cada 3 meses durante la terapia valorar la función ventricular y luego cada 6 meses por 2 años luego de completar la terapia.(48)

Inhibidores de tirosin-kinasa (TKI: dasatinib, imatinib, sorafenib, nilotinib, ponatinib, osimertinib)

El imatinib y los inhibidores de segunda generación dasatinib y nilotinib permite remisiones clínicas y moleculares en más de 90% de los pacientes con leucemia mieloide crónica (CML) en la fase crónica de la enfermedad. Debido a la inhibición de otras cinasas, el imatinib también es efectivo en algunos otros tumores incluidos los GIST (inducidos por una mutación c-KIT), el síndrome de hipereosinofilia y el dermatofibrosarcoma protuberans.

Mecanismo de acción:

Los TKI son inhibidores de cinasa de molécula pequeña, biodisponibles por vía oral. El imatinib se identificó a través de un análisis de alto rendimiento frente a la cinasa BCR-ABL.(49)

El dasatinib es un inhibidor de segunda generación, también inhibe la quinasa Src y, a diferencia del imatinib, se une a las configuraciones abierta (activa) y cerrada (inactiva) de la cinasa BCR-ABL. El nilotinib fue diseñado para tener mayor potencia y especificidad en comparación con imatinib. Su estructura supera mutaciones que causan resistencia a imatinib.(50)

El ponatinib es un inhibidor de tercera generación de la kinasa, de gran potencia, incluyendo la variante mutante T315I, la cual le adquiere resistencia a otros TKI.(49,51)

Los inhibidores de la tirosin-kinasa tienen un gran espectro de complicaciones cardiovasculares que incluyen: hipertensión arterial, síndrome coronario agudo, falla cardíaca y arritmias con prolongación del QT . Este riesgo se incrementa con una historia previa de enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, la hipertensión arterial se presenta con una incidencia de aproximadamente 15% a 47% con Sunitinib y 17% al 42% con sorafenib. La falla cardíaca puede llegar hasta el 19% con Sunitinib, 8% con sorafenib, y un 3% con imatinib respectivamente.(49,50)

Inhibidores de la vía de señalización del VEGF

Los inhibidores de la vía de señalización del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), trabajan principalmente inhibiendo la angiogénesis y son conocidos por causar hipertensión arterial, isquemia y disfunción miocárdica, por medio de la disfunción microvascular, disminución mitocondrial de ATP (adenosín trifosfato), quinasas proapoptóticas miocárdicas y vasoconstricción profunda.(52)

Bevacizumab impone un riesgo de 4 veces más de desarrollar falla cardíaca.

Inhibidores del proteasoma (Bortezomib y Carfilzomib)

Este es tratamiento de elección en el manejo del linfoma de las células del manto y mieloma múltiple. Su objetivo es la subunidad 26S y 20S del proteosoma que conduce a la apoptosis de células afectadas.(53)

Bortezomib interacciona de forma estable y reversible en el sitio similar a la quimotripsina.(54)

Sin embargo, existe conflicto a cerca de la evidencia, sobre si realmente hay una cardiotoxicidad asociada al Bortezomib, un metaanálisis de 5718 sujetos demostró que no hay un riesgo aumentado de cardiotoxicidad con el Bortezomib.(54,55)

2.4. Diagnóstico y manejo terapéutico

2.4.1. Cribado, estratificación del riesgo y elaboración de estrategias de detección temprana

El primer paso para la identificación del riesgo de cardiotoxicidad consiste en la evaluación cuidadosa de los factores de riesgo cardiovascular de base del paciente.

Existe un número limitado de estudios que han generado distintas escalas de riesgo en determinadas cohortes de pacientes.(56,57) Sin embargo ninguna de estas escalas tiene una validación en estudios prospectivos, y en muchos casos el juicio clínico es requerido para la toma de decisiones en pacientes puntuales.

Por lo tanto, la evaluación de riesgo debe incluir una completa historia clínica con un exhaustivo examen físico, valoración basal de la función cardíaca.

Biomarcadores cardíacos como son los péptidos natriuréticos y la troponina deben adicionarse a la evaluación inicial y durante el seguimiento, este abordaje permite la detección que en algunos casos puede ser subclínica y puede influenciar en la toma de decisiones acerca de la elección de la quimioterapia, el inicio de medidas de cardioprotección o un incremento en la vigilancia periódica del paciente (disfunción ventricular izquierda asintomática).

Por lo tanto, la evaluación inicial de la identificación de los factores de riesgo cardiovascular permite interpretar de forma adecuada los cambios posteriores durante el monitoreo regular que estos pacientes requieren.

Las estrategias de cribado y detección de cardiotoxicidad incluyen imágenes cardíacas (ecocardiograma, imágenes nucleares, resonancia magnética) y marcadores. Esta elección depende de la disponibilidad de los recursos y la experticia en su interpretación, por lo tanto, como parte de puntos de buena práctica se debe considerar los siguientes principios:

- a) La misma modalidad de imágenes y biomarcadores debe ser usada tanto en la evaluación inicial como en el seguimiento ya que esto permite un cribado y detección un punto determinado.

- b) Las pruebas y las modalidades con mejor reproducibilidad son las preferidas.
- c) La prueba imagenológica que adicionalmente aporte información clínica relevante es preferida (Ej.: evaluación de la función ventricular derecha, presiones pulmonares, función valvular, evaluación pericárdica).
- d) Las imágenes de alta calidad libre de radiación son las preferidas, si están disponibles.

El momento y frecuencia precisos de las imágenes y/o la toma de los biomarcadores dependerá del tratamiento onco-específico recibido, la dosis acumulada de quimioterapia, duración del protocolo y estado basal cardiovascular del paciente.(4)□

Tabla 2.4

Evaluación de riesgo	
Riesgo relacionado con medicamentos	Factores de riesgo
<p>Alto (Puntaje de riesgo: 4): Antraciclinas, Ciclofosfamida, Ifosfamida, Clofarabina, Herceptin.</p> <p>Intermedio (Puntaje de riesgo: 2): Docetaxel, Pentuzumab, Sunitinib, Sorafenib.</p> <p>Bajo (Puntaje de riesgo: 1): Bevacizumab, Dasatinib, Imatinib, Lapatinib</p> <p>Raro (Puntaje de riesgo: 0): Etoposido, Rituximab, Talidomida</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiomiopatía o falla cardíaca • Enfermedad coronaria • Hipertensión arterial • Diabetes mellitus • Uso previo o actual de antraciclina • Uso previo o actual de radiación torácica • Edad < 15 o >65 años • Género femenino
<p>Evaluación general de riesgo de cardiotoxicidad</p> <p><i>El riesgo será clasificado de acuerdo a la puntuación de riesgo relacionado con el fármaco más el número de factores de riesgo relacionados con el paciente.</i></p> <p>Riesgo muy alto: > 6 , riesgo alto: 5-6 , riesgo intermedio: 3-4, riesgo bajo: 1-2, muy bajo: 0</p>	

Tomado de Herrmann J, et al. Mayo Clin Proc. 2014;89:1287–306.

2.5. Manejo cardiovascular de pacientes tratados con antraciclinas

Para los pacientes tratados con antraciclinas, es elemental la evaluación de la función basal cardíaca previo al inicio del tratamiento. Si se evidencia disfunción cardíaca o enfermedad ventricular significativa, el paciente debe ser discutido con el equipo de cardio oncología y evaluar opciones quimioterapéuticas que no contienen antraciclinas y/o considerar la cardioprotección.(2) □

Si definitivamente este medicamento se utiliza como parte del manejo terapéutico se debe realizar una segunda evaluación de la función cardíaca una vez se haya finalizado el tratamiento, particularmente cuando el paciente tiene un riesgo incrementado de cardiotoxicidad o tratamiento consecutivos con potencial cardiotóxico.

En regímenes que contengan dosis altas de antraciclinas y en pacientes con riesgo alto de base , la evaluación temprana de la función cardíaca luego de una dosis acumulada de 240 mg/m² se debe considerar junto con al menos una medición de un biomarcador ya sea una troponina de alta sensibilidad o un péptido natriurético, así como la determinación de troponina de alta sensibilidad en cada ciclo al que el paciente es sometido a quimioterapia que contenga antraciclinas. Dado que es en este escenario donde se benefician más de cardioprotección.(25,39,58)

Cardinale et al, en 2018 realizaron un estudio multicéntrico aleatorio comparando 2 estrategias para la prevención guiada con enalapril, llegando a la conclusión que puede existir un beneficio con su uso en la prevención de disfunción del ventrículo izquierdo en pacientes con bajo riesgo.(59)

2.6. Manejo cardiovascular en pacientes tratados con anti-HER2

Los pacientes que reciben terapias anti-HER2 con frecuencia, aunque no siempre reciben antraciclinas asociadas antes de comenzar la terapia dirigida.

El cribado estándar durante el tratamiento depende de los protocolos locales, sin embargo, el monitoreo de la función cardíaca debería realizarse cada 3 meses y una vez después de completar el tratamiento anti-HER2. Investigaciones han encontrado que la tasa de disfunción cardíaca relevante inducida por los anti-HER2 es significativamente menor cuando se realiza una evaluación del VI tres semanas después de la disminución inicial de la FEVI.(60,61)

Este rendimiento mejora cuando se utilizan biomarcadores y el ecocardiograma de seguimiento durante el tratamiento adyuvante con trastuzumab. Ante la variabilidad en el tiempo de aparición de la disfunción del VI inducida por trastuzumab, se debe

considerar la medición de la troponina con cada ciclo en pacientes con alto riesgo inicial.(62,63)

2.7. Manejo cardiovascular de pacientes tratados con inhibidores VEGF

El momento óptimo de las estrategias de vigilancia para los inhibidores de VEGF como causantes de disfunción miocárdica aún debe aclararse.

Si el riesgo basal es alto, se puede considerar un seguimiento clínico temprano en las primeras 2 a 4 semanas después de comenzar la terapia molecular dirigida con, por ejemplo, Sunitinib, sorafenib o Pazopanib. A partir de entonces las etiquetas de los medicamentos deberán incluir el seguimiento periódico de la función miocárdica. En un estudio observacional se detectó toxicidad miocárdica en 33% de los pacientes con inhibidores VEGF bajo un protocolo de vigilancia cada 3 meses con troponina o péptido natriurético cerebral (Pro-BNP), y la ecocardiografía con carcinoma de células renales.(64,65)

2.7.1. Hipertensión arterial

La guía de la *sociedad europea de la cardiología* define hipertensión arterial con una cifra tensional > 140/90 mmHg en el consultorio o >130/80 mmHg durante la medición ambulatoria.(66)

La hipertensión es la comorbilidad más común en pacientes con cáncer. Está presente en más del 30% de los pacientes, debido a la alta prevalencia de hipertensión en poblaciones de cáncer de edad avanzada y al efecto de ciertos medicamentos contra el cáncer.(67)

Las terapias onco específicas causan hipertensión a través de diferentes mecanismos, sin embargo, los más frecuentes son medicamentos que inhiben la angiogénesis e interactúan con factores de crecimiento endotelial vascular como los inhibidores de VEGF (p. ej., bevacizumab), los inhibidores de tirosina quinasa (p. ej., Sunitinib) y el sorafenib. Se ha informado que los inhibidores de VEGF producen hipertensión de Novo o desestabilizan la hipertensión previamente controlada en el 11%-45% de los pacientes.(25,68)

Por lo tanto, la presión arterial debe ser monitorizada antes y durante el tratamiento del cáncer con un manejo apropiado. El seguimiento farmacológico y las medidas no farmacológicas son las mismas que para la población general.(67)

Las metas de presión arterial en paciente con hipertensión no complicada <130/80 mmHg. Diversos agentes antihipertensivos son utilizados como drogas de elección:

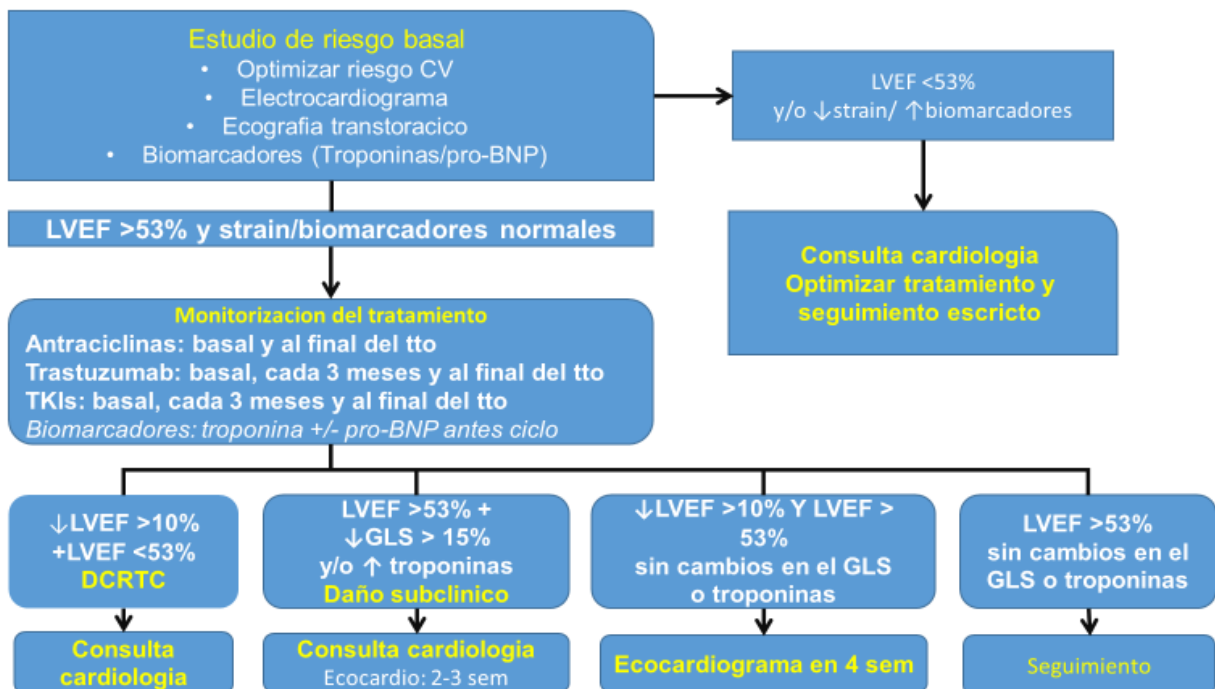
beta bloqueadores, bloqueadores del sistema renina-angiotensina (RAS) y los antagonistas de calcio dihidropiridínicos, con buen perfil de seguridad en pacientes con falla cardiaca. En pacientes con hipertensión arterial no controlada con doble o triple terapia se recomienda la adición de agentes anti-aldosterona.

Los diuréticos tiazídicos deben ser utilizados con precaución por aumentan el riesgo de hipocalcemia y QTc prolongado.

No se recomienda el uso de inotrópicos negativos (verapamilo y diltiazem) ya que bloquean el CYP3A4, que está involucrado en el metabolismo de algunos inhibidores de tirosin-quinasa como el sorafenib.(25,68)

El esquema de monitorización se presenta en la figura 2-1 a continuación.

Figura 0-1: Monitorización de pacientes en QTx [40,41].



Fuente: tomado de Virizuela JA, et al. Clin Transl Oncol. 2019;21:94–105.

3. Objetivos

3.1. Objetivo general

Evaluar el uso de herramientas diagnósticas para la vigilancia de la aparición de cardiotoxicidad en una población adulta con cáncer, bajo tratamiento antineoplásico clasificado como de riesgo intermedio, alto o muy alto de acuerdo a la clasificación de Mayo Clinic Cardiotoxicity Risk, en el Hospital Universitario Nacional de Colombia atendidos entre los años 2016 y 2019.

3.2. Objetivos específicos

- a) Describir las características clínicas, bioquímicas y ecocardiográficas de la población a estudio.
- b) Caracterizar el esquema terapéutico empleado en la población de estudio.
- c) Determinar la frecuencia de cardiotoxicidad en la población durante el periodo de estudio.
- d) Evaluar la frecuencia de uso de la ecocardiografía y los biomarcadores en la vigilancia de cardiotoxicidad de acuerdo con la clasificación de riesgo de Mayo Clinic Cardiotoxicity Risk.

4. Aspectos metodológicos

4.1. Tipo de estudio

Estudio observacional, descriptivo de cohorte.

4.2. Población y muestra

4.2.1. Población

Pacientes mayores de 18 años oncológicos tratados con QTx y atendidos en el Hospital Universitario Nacional De Colombia (HUNC) en el periodo comprendido entre los años 2016 y 2019.

4.2.2. Muestra

Se definió como la totalidad de pacientes que recibieron quimioterapéuticos catalogados como de riesgo intermedio o mayor para desarrollo de cardiotoxicidad, de acuerdo a la clasificación de Mayo Clinic Cardiotoxicity Risk., atendidos durante el periodo de estudio en el servicio de oncología del HUNC. En este sentido, el muestreo será de tipo no probabilístico y por conveniencia, dado el ánimo de captar toda la población atendida.

4.2.3. Unidad de análisis

La unidad de análisis corresponderá al grupo de pacientes oncológicos mayores de edad tratados con QT y atendidos en el Hospital Universitario Nacional de Colombia en el periodo comprendido entre los años 2016 y 2019, de acuerdo con el registro de atención de pacientes del servicio de Oncología. De estos, se capturarán datos sociodemográficos y datos clínicos relacionados con los antecedentes, comorbilidades, quimioterapia, tipo de quimioterapia, biomarcadores y seguimiento ecocardiográfico. Para definir la cardiotoxicidad, esta será entendida en el presente estudio como la presencia de disfunción ventricular observada en el ecocardiograma, sumado a la disminución en la FEVI.

4.2.4. Criterios de inclusión

- a) Pacientes oncológicos mayores de 18 años tratados con QT y atendidos en el Hospital Universitario Nacional con quimioterapia de riesgo intermedio, alto o muy alto de acuerdo con la clasificación de Mayo Clinic Cardiotoxicity Risk, expuesta en la tabla 2.4 en el periodo comprendido entre los años 2016 y 2019.

4.2.5. Criterios de exclusión

- a) Pacientes cuya estimación ecocardiográfica de la fracción de eyección no haya sido realizada por método biplano modificado (Simpson).

- b) Pacientes cuyas medidas de estudio de deformación miocárdica mediante Strain longitudinal global no hayan sido realizadas con el mismo software ecocardiográfico.

4.2.6. Procedimiento para la recolección de la información

Los datos serán obtenidos de la revisión de las historias clínicas del total de pacientes atendidos durante el periodo de estudio y que sean clasificados como de riesgo intermedio, alto o muy alto de acuerdo con Mayo Clinic Cardiotoxicity Risk la información será consignada en formulario de recolección de datos por paciente, para luego alimentar la base de datos del estudio en REDCap.

4.2.7. Control de sesgos

Para el control del sesgo de selección: inicialmente cada uno de los casos seleccionados serán identificados mediante el diagnóstico de Ctox registrado en la historia clínica, luego los datos serán tamizados de acuerdo con el criterio de inclusión y definidos según si cumplen o no los criterios de exclusión. Los casos serán revisados de forma separada en dos secuencias y dos momentos diferentes por el investigador.

Para el control del sesgo de información: se realizará prueba piloto del instrumento de recolección de información para hacer ajustes que garanticen la recolección completa de la información y evaluar la calidad de las fuentes de información. En el momento en que no sea posible obtener información completa de las variables de interés en los registros clínicos institucionales, se descartarán estas observaciones; por otra parte, se realizará registro en el formato de recolección de información para cada sujeto y previo a su digitación será evaluada la calidad y plausibilidad de cada dato.

4.2.8. Procedimiento para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos

Esta investigación de acuerdo con el Código de Nüremberg (1947), la Declaración de Helsinki (1964), y el Informe Belmont (1979) indican salvaguardar el bienestar del individuo en estudio, así como también su identidad. Por su parte, la Resolución 8430 de 1993 corresponde a una investigación sin riesgo al tratarse de un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos

que participan en él. Por lo anterior no requiere de consentimiento informado y se solicitará al comité de ética institucional que sea eximido del mismo.

En este sentido solo se retomará lo contenido en la historia clínica e imágenes de apoyo diagnóstico, lo cual también implica resguardar la privacidad y confidencialidad de la información que contiene y reposa en estas. De acuerdo con lo anterior será sometido a evaluación por el comité de ética de la facultad de medicina de la universidad y del comité de ética del HUN.

Toda vez que se cuente con el concepto favorable por el comité del HUN, se solicitara autorización al comité de historias clínicas para su revisión.

4.2.9. Plan de análisis de los resultados

Las variables cualitativas se expresarán en frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se presentarán según las medidas de tendencia central y dispersión en medias y desviación estándar y/o medianas y rangos intercuartílicos.

Definición y medición de variables

Variables	Definición operacional	Escala	Nivel de Medición	Categoría / Unidad de medida
Edad	Años de vida cumplidos	Cuantitativa	Continua De razón	Número de años de edad cumplidos
Sexo	Diferenciación entre hombres y mujeres	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1:Masculino 2:Femenino
Cáncer	Diagnóstico de cancer	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1:Si 2:No
Metástasis	Presencia de células cancerígenas fuera del área de origen	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1:Si 2:No
Radioterapia	Antecedentes de radioterapia previa	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1:Si 2:No

Fumador	Antecedentes de tabaquismo previo a la QT	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1:Si 2:No
Hipertension	Antecedentes de hipertension previo a la QT	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1:Si 2:No
Dislipidemia	Antecedentes de dislipidemia previa a la QT	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1:Si 2:No
Diabetes	Antecedentes de diabetes previa a la QT	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1:Si 2:No
Infarto agudo al miocardio	Identificación de IAM durante o después de la QT	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1:Si 2:No
Fibrilación auricular	Identificación de FA durante o después de la QT	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1:Si 2:No
Insuficiencia cardiaca congestiva	Identificación de ICC durante o después de la QT	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1:Si 2:No
Enfermedad vascular periférica	Identificación de EVP durante o después de la QT	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1:Si 2:No
Cardiotoxicidad	Diagnóstico de Ctox durante o después de la QT definido mediante la presencia de disfunción ventricular en el ecocardiograma sumado al descenso de la FEVI.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1:Si 2:No

Diagnostico	Diagnóstico oncológico	Cualitativa	Nominal Politómica	1:Ca de mama 2:Leucemia mieloide aguda 3:Linfoma No Hodking 4:Linfoma Hodgkin 5:Ca Colorectal 6:Otros No hematológicos 7:Otros Hematológicos 8:Mieloma Multiple
Tratamiento	Tratamiento utilizado en la QT	Cualitativa	Nominal Politómica	1:Antraciclinas 2:Anti HER-2 3:Antraciclinas y Anti HER-2 4:Antimetabolitos 5:Antraciclinas y antimetabolitos (Citarabina) 6:TKI 7:Antiproteosoma 8:Alquilantes 9:Anti VEGF
Fecha del tratamiento quimioterapéutico	Fecha de inicio de la QT	Cuantitativa	Ordinal	Día, mes, año.
Fecha final del tratamiento quimioterapéutico	Fecha de terminación de la QT	Cuantitativa	Ordinal	Día, mes, año.

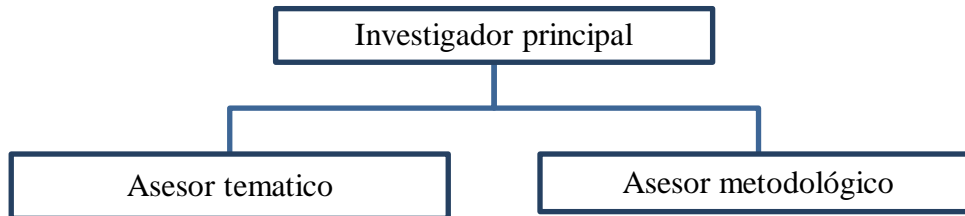
Antraciclinas	Dosis utilizada de antraciclinas	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1:Si 2:No
Antimetabolitos	Dosis utilizada de Antimetabolitos	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1:Si 2:No
AntiHER2	Dosis utilizada de AntiHER2	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1:Si 2:No
TKI	Dosis utilizada de TKI	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1:Si 2:No
Biomarcadores	Biomarcador utilizado	Cualitativa	Nominal Politómica	1:Pro BNP 2:Troponinas 3:Ambas 4:Ninguno
Troponinas	Valor de la troponina	Cuantitativa	Continua De razón	
Pro-peptido natriurético cerebral	Valor del ProBNP	Cuantitativa	Continua De razón	
ProBNP rangos	Rango del ProBNP	Cuantitativa	Continua De razón	
BiomarcadoresFinal	Biomarcador utilizado al final de la QT	Cualitativa	Nominal Politómica	1:Pro BNP 2:Troponinas 3:Ambas 4:Ninguno
Ecocardiograma	Uso de ecocardiograma dentro del protocolo	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1:Si 2:No

Masa VI	Valor de la masa del VI	Cuantitativa	Continua De razón	
Masa VI genero	Valor de la masa según el genero	Cualitativa	Nominal Politómica	1:>115 Hombres 2:>95 Mujeres 3:Normal
Area LA	Medida registrada del área LA	Cualitativa	Nominal Politómica	1:No 2:Si 3:No medido
Velocidad mitral	Valor de la velocidad mitral registrada	Cualitativa	Nominal Politómica	1:No 2:Si 3:No medido
GLS 18 Strain longitudinal global mayor de -18%	Valor de la GLS18 registrada	Cualitativa	Nominal Politómica	1:No 2:Si 3:No medido
FEVI	Valor de la FEVI registrada	Cuantitativa	Continua De razón	
Strain: valor del strain longitudinal global	Valor del Strain registrado	Cuantitativa	Continua De razón	
Ecocardiograma final	Uso de ecocardiograma dentro del protocolo final	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1:Si 2:No
Masa VI final	Valor de la masa del VI final	Cualitativa	Nominal Politómica	1:>115 Hombres 2:>95 Mujeres 3:Normal

Masa VI Genero FINAL	Valor de la masa final según el genero	Cualitativa	Nominal Politómica	1:No 2:Si 3:No medido
Area LA FINAL	Medida registrada del área LA final	Cualitativa	Nominal Politómica	1:No 2:Si 3:No medido
Velocidad mitral FINAL	Valor de la velocidad mitral final registrada	Cualitativa	Nominal Politómica	1:No 2:Si 3:No medido
GLS18 FINAL	Valor de la GLS18 registrada	Cuantitativa	Continua De razón	
FEVI FINAL	Valor de la FEVI registrada	Cuantitativa	Continua De razón	
Strain FINAL	Valor del Strain final registrado	Cuantitativa	Continua De razón	
Mortalidad	Decesos de pacientes con ocasión de la Ctox	Cuantitativa	Continua De razón	Número de muertes por Ctox

5. Aspectos administrativos

5.1. Organigrama



5.2. Cronograma

Actividades	2020					
	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Elaboración protocolo de investigación						
Revisión - comité ética						
Recolección datos pacientes						
Análisis datos						
Elaboración del documento y resultados						
Presentación del estudio y sustentación						
Presentación y envío a revistas indexadas						

5.3. Presupuesto

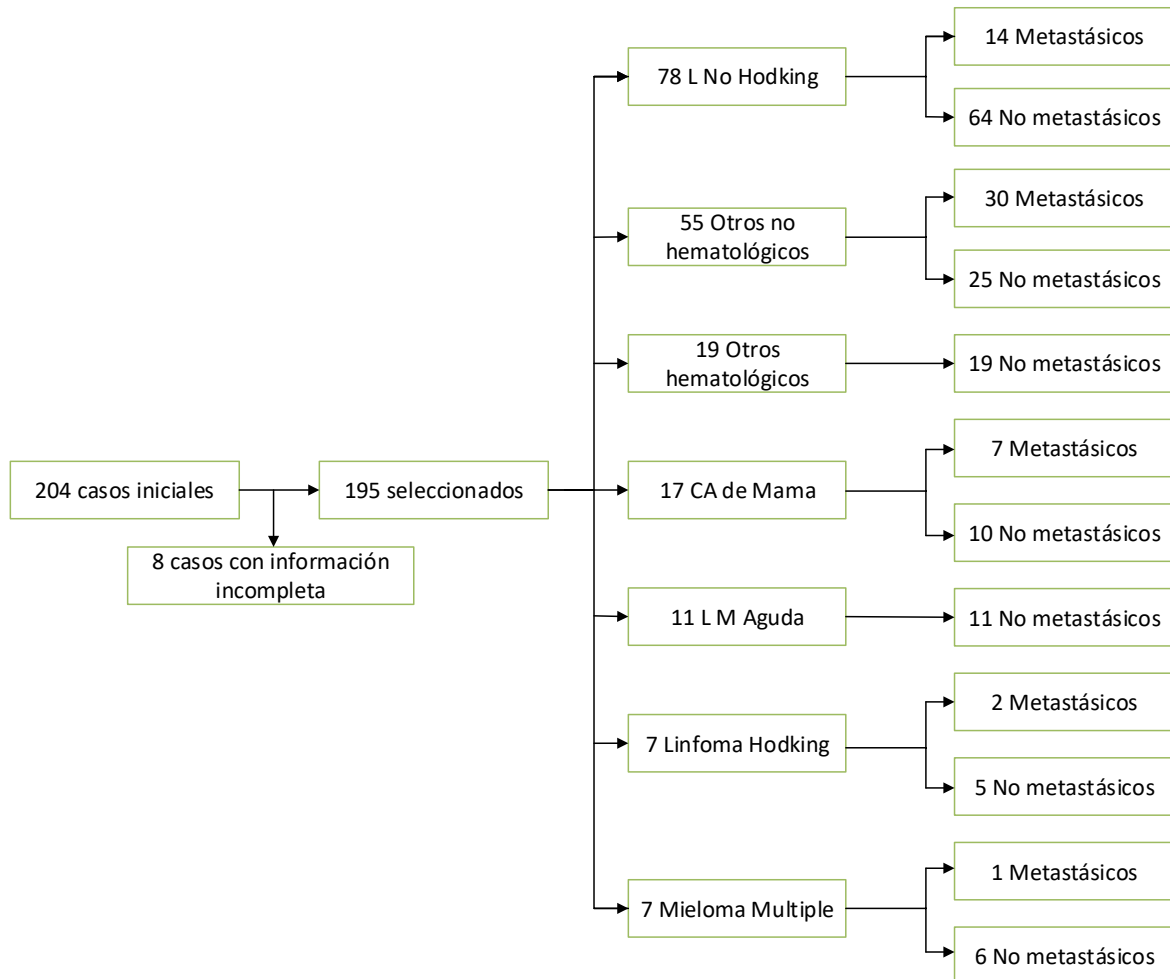
Rubros/Fuentes	Cant.	Descripción	Valor Individual	Valor Total	Total desembolso	Entidad financiera	Universidad Contrapartida	Otras entidades
Personal								
Inv. Principal	1	Investigación	5.000.000	5.000.000	0	0	0	0
Asesor temático	1	Asesoría	2.000.000	2.000.000	0	0	0	0
Asesor metodológico	1	Asesoría	1.000.000	1.000.000	0	0	0	0
Subtotal	3		8.000.000	8.000.000	0	0	0	0
Materiales								
Papelería								
Papel Carta	1	Resma	10.000	10.000	0	0	0	0
Empaste documento final	1	Unidad	100.000	100.000	0	0	0	0
Cartucho Impresora	1	Unidad	50.000	150.000	0	0	0	0
CD	3	Unidades	1.000	3.000	0	0	0	0
Subtotal	6		161.000	263.000	0	0	0	0
Equipos								
Computador	1	Unidad	4.000.000	4.000.000	0	0	0	0
Impresora	1	Unidad	500.000	500.000	0	0	0	0
Subtotal	2		4.500.000	4.500.000	0	0	0	0
Viajes								
Terrestre-pasajes	10		10.000	100.000	0	0	0	0
Subtotal	0		0	0	0	0	0	0
% de imprevistos	0		0	0	0	0	0	0
Total General	8		12.761.000	12.863.000	0	0	0	0

Valores en pesos colombianos (COP)

6. Resultados

La población estudiada estuvo comprendida inicialmente por 204 casos, de los cuales finalmente 195 casos conformaron la muestra, siendo descartados ocho casos por información incompleta en la historia (figura 6.1).

Figura 6-2: Flujograma de selección de casos.



6.1. Características de los pacientes tratados con quimioterapia

De los 195 casos, el 55.4% correspondió al sexo masculino, con una mediana en la edad de 55 años (RIC 18-85)

Con respecto a antecedentes de malignidad, el 27.7% (n=54) contaba con metástasis, y estando tratados en el tiempo del estudio con radioterapia en un 24.1% (n=47), y siendo fumador el 14.9% (n=29) de la muestra

Sobre los antecedentes clínicos, el 25.6% (n=50) tuvieron hipertensión, el 8.75% (n=17), un 11.8% (n=23) diabetes, el 3.6% (n=7) presentaron infarto agudo de miocardio, el 5.1% (n=10) habían cursado con fibrilación auricular, el 13.8% (n=27) insuficiencia cardiaca congestiva, y el 12.3% (n=24) enfermedad vascular periférica

Tabla 2 Características sociodemográficas y antecedentes clínicos de los pacientes

Ítem	n (%)
Masculino	108 (55,4)
Femenino	87 (44,6)
Metástasis	54 (27,7)
Radioterapia	47 (24,1)
Fumador	29 (14,9)
Hipertensión arterial	50 (25,6)
Dislipidemia	17 (8,7)
Diabetes	23 (11,8)
Infarto agudo de miocardio	7 (3,6)
Fibrilación auricular	10 (5,1)
Insuficiencia cardiaca congestiva	27 (13,8)
Enfermedad vascular periférica	24 (12,3)

Elaboración propia del autor.

El Linfoma No Hodgkin fue el tipo de neoplasia más frecuente con un 40% (n= 78), seguido de otros tipos de cánceres no hematológicos con un 28.2% (n=55), y estando en tercer lugar aquellos cánceres de origen hematológico con un 9.7% (n=19) entre las más frecuentes (tabla 3).

Tabla 3 Tipos de cáncer identificados en pacientes tratados

Ítem	n (%)
Linfoma no Hodgkin	78 (40,0)

Otros no hematológicos	55 (28,2)
Otros hematológicos	19 (9,7)
Cáncer de mama	17 (8,7)
Leucemia aguda mieloide aguda	11 (5,6)
Linfoma de Hodgkin	7 (3,6)
Mieloma múltiple	7 (3,6)
Sin datos	1 (0,5)

Elaboración propia del autor.

Respecto del tratamiento farmacológico, los más aplicados fueron las antraciclinas en un 48.2% (n=94). En segundo lugar, se identificó a estas en conjunto con antimetabolitos con un 21% (n=41), y le antecedían los alquilantes con un 17.9% (n=36), entre otros (tabla 4).

Tabla 4 Tratamiento farmacológico aplicado

Ítem	n (%)
Antraciclinas	94 (48,2)
Antraciclinas y antimetabolitos (Citarabina)	41 (21,0)
Alquilantes	35 (17,9)
Taxanos	21 (10,8)
Antraciclinas y HER-2	1 (0,5)
Antimetabolitos	1 (0,5)
Anti VEGF	1 (0,5)
Sin dato	1 (0,5)

Elaboración propia del autor.

Dentro del grupo de los Taxanos, el más frecuente fue el Docetaxel con un 13.3% (n=26), presentando una mediana en la dosis de 151.5 mg (RIC 10-177). En el grupo de alquilantes, el más utilizado fue la ciclofosfamida con un 54.9% (n=107), con una dosis mediana de 1125 mg (RIC 90-2160). En los análogos del platino, el más frecuente fue el Cisplatino con un 5.6% (n=11), con una dosis de 131 mg (RIC 45-184). De los análogos nucleótidos, la Citarabina se utilizó en un 22.1% (n=43), con una dosis de 100 mg (RIC 40-5400), siendo esta la más frecuente. Del grupo de Antraciclinas, la Doxorrubicina se encontró en un 69.2% (n=135), con una dosis de 75 mg (RIC 13-1736) entre otros. De los antimetabolitos, el Palatrexato se utilizó en un caso (0.5%) a razón de 40 mg. De la misma forma se encontró que el uso de los AntiVEGF se utilizó en un caso (0.5%) con una dosis de 800 mg de Papozanib. Finalmente, un comportamiento similar se registró en los AntiHER2, siendo utilizados en dos casos (1%) con una dosis de 544 mg de Trastuzumab (tabla 5).

Tabla 5 Fármacos utilizados como parte del tratamiento

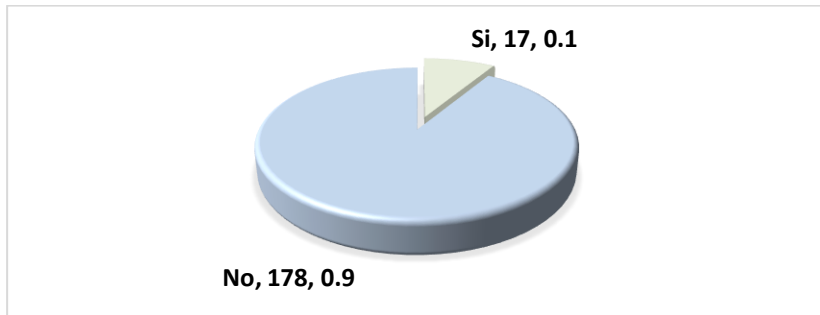
	Fármaco	n (%)	Mediana en mg (RIC)
Taxanos	Docetaxel	26 (13,3)	151.5 (10-177)
	Paclitaxel	8 (4,1)	135 (134-480)
Alquilantes	Ciclofosfamida	107 (54,9)	1125 (90-2160)
	Ifosfamida	23 (11,8)	3400 (1600-10000)
	Dacarbazina	7 (3,6)	600 (525-626)
Análogos del platino	Cisplatino	11 (5,6)	131 (45-184)
	Oxaliplatino	8 (4,1)	157 (128-200)
	Carboplatino	4 (2,1)	500 (450-600)
Análogos nucleótidos	Citarabina	43 (22,1)	100 (40-5400)
	5-Fluorouracilo	6 (3,1)	4050 (600-4940)
	Gemcitabina	5 (2,6)	1458 (1296-1500)
Antraciclinas	Doxorrubicina	135 (69,2)	75 (13-1736)
	Daunorrubicina	14 (7,2)	102.5 (40-113)
	Idarrubicina	6 (3,1)	20.6 (8-26)
	Epirubicina	1 (0,5)	114 (114-114)
Antimetabolitos	Palatrexato	1 (0,5)	40 (40-40)
AntiVEGF	Papozanib	1 (0,5)	800 (800-800)
AntiHER2	Trastuzumab	2 (1,0)	544 (544-544)

Elaboración propia del autor.

6.2. Características de los pacientes con cardiotoxicidad tratados con quimioterapia

El 8.71% (n=17) de la muestra presentó cardiotoxicidad entendida en el presente estudio como la presencia de disfunción ventricular observada en el ecocardiograma, sumado a la disminución en la FEVI (figura 1), siendo para este grupo el 64.7% (n= 11) del sexo masculino (tabla 7), con una media en la edad para el grupo de 51.88±15.9 años.

Figura 1 Cardiotoxicidad diagnosticada en la muestra



Elaboración propia del autor.

Con respecto a antecedentes de malignidad, el 29.4% (n=5) contaba con metástasis, estando tratados en el tiempo del estudio con radioterapia en un 23.5% (n=4), y siendo fumador el 17.6% (n=3) del grupo (tabla 7).

Sobre los antecedentes clínicos; el 41.2% (n=7) tuvieron hipertensión, el 11.8% (n=2) dislipidemia, un 23.5% (n=4) diabetes, ninguno había cursado con infarto agudo de miocardio, pero el 11.8% (n=2) había presentado fibrilación auricular, el 64.7% (n=11) insuficiencia cardiaca congestiva, y el 11.8% (n=2) enfermedad vascular periférica (tabla 7).

Tabla 6 Características sociodemográficas y antecedentes clínicos de los pacientes

Ítem	n (%)
Masculino	11 (64.7)
Femenino	6 (35.3)
Metástasis	4 (29.4)
Radioterapia	4 (23.5)
Fumador	3 (17.6)
Hipertensión arterial	7 (41.2)
Dislipidemia	2 (11.8)
Diabetes	4 (23.5)
Infarto agudo de miocardio	0 (0.0)
Fibrilación auricular	2 (11.8)
Insuficiencia cardiaca congestiva	11 (64.7)
Enfermedad vascular periférica	2 (11.8)

Elaboración propia del autor.

El Linfoma No Hodgkin fue el tipo de neoplasia más frecuente con un 41.2% (n= 7), seguido de leucemia mieloide aguda con un 23.5% (n=4), y estando en tercer lugar

aquellos cánceres de origen hematológico y no hematológico con un 17.6% (n=3) respectivamente (tabla 8).

Tabla 7 Tipos de cáncer identificados en pacientes con Cardiotoxicidad

Ítem	n (%)
Linfoma no Hodgkin	7 (41.2)
Leucemia aguda mieloide aguda	4 (23.5)
Otros no hematológicos	3 (17.6)
Otros hematológicos	3 (17.6)

Elaboración propia del autor.

Respecto del tratamiento farmacológico, los más aplicados fueron las antraciclinas en conjunto con antimetabolitos en un 52.9% (n=9). En segundo lugar, se identificó a las antraciclinas con un 23.5% (n=4), y le antecedían los alquilantes con un 17.6% (n=3), entre los tres más frecuentes (tabla 9).

Tabla 8 Tratamiento farmacológico

Ítem	n (%)
Antraciclinas y antimetabolitos	9 (52.9)
Antraciclinas	4 (23.5)
Alquilantes	3 (17.6)
Antimetabolitos	1 (5.9)

Elaboración propia del autor.

Dentro del grupo de los alquilantes, el más utilizado fue la ciclofosfamida con un 70.6% (n=12), con una dosis media de 731.6 ± 418.8 mg. La Ifosfamida se utilizó en un promedio de 2813.33 ± 1050.7 mg. De los análogos nucleótidos, la Citarabina se utilizó en un 58.8% (n=10), con una dosis de 816.3 ± 1684.5 mg. Del grupo de Antraciclinas, la Doxorubicina se encontró en un 64.7% (n=11), con una dosis de 65 ± 335.6 mg entre otros. No se utilizaron antimetabolitos, AntiVEGF o AntiHER2 (tabla 10).

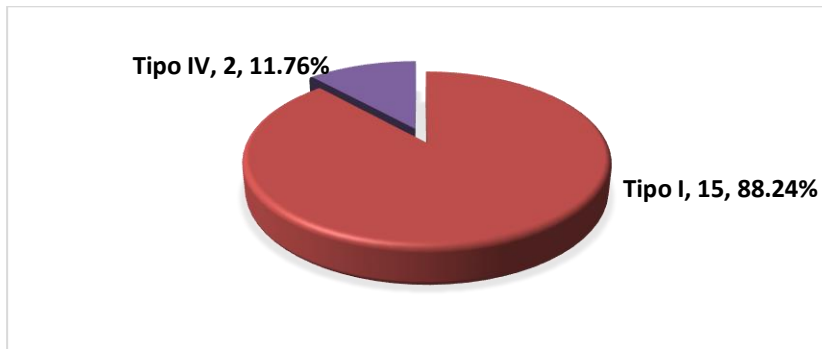
Tabla 9 Fármacos utilizados como parte del tratamiento

Fármaco	n (%)	Media (DE)
Alquilantes	Ciclofosfamida	9 (52.9) 731.6±418.8
	Ifosfamida	3 (17.6) 2813.33±1050.7
Análogos nucleótidos	Citarabina	10 (58.8) 816.3±1684.5
Antraciclinas	Doxorubicina	11 (64.7) 65±335.6
	Daunorubicina	2 (11.8) 88.5±24.7
	Idarrubicina	1 (5.9) 21.24±0

Elaboración propia del autor.

De acuerdo con la clasificación de cardiotoxicidad la de tipo I fue la más frecuente con un 76.47% (n=15)(figura 2).

Figura 2 Cardiotoxicidad diagnosticada en la muestra



Elaboración propia del autor.

Según las categorías de gravedad de la cardiotoxicidad, la más frecuente fue para el nivel leve con un 58.8% (n=10), correspondiente al 5.1% del total de los pacientes (tabla 10).

Tabla 10 Gravedad en los pacientes con cardiotoxicidad

Gravedad-Criterio		n (%) del grupo	n (%) del total
Leve	Fracción de eyección > 50% y anomalías funcionales del ventrículo izquierdo	10 (58.8)	10 (5.1)
Moderada	Fracción de eyección >40% pero <50% y otras anomalías funcionales del ventrículo izquierdo	7 (41.2)	7 (3.6)
Severa	Fracción de eyección <40% asintomático	0 (0.0)	0 (0.0)
	Sintomático con falla cardíaca independiente de la fracción de eyección		
	Muerte de origen cardiovascular		
Total		17 (100)	17 (8.7)

Elaboración propia del autor.

Los casos con cardiotoxicidad leve se presentaron frente al tratamiento con antraciclina en un 11.7% (n=2), con alquilantes en un 5.8% (n=1) y con

antraciclinas y antimetabolitos en un 41.1% (n=7). Un factor de riesgo encontrado fue el ser fumador en un 5.9% (n=1). Los eventos comórbidos más frecuentes fueron; la insuficiencia cardiaca congestiva con un 29.4% (n=5), hipertensión arterial en un 11.8% (n=2), enfermedad vascular periférica y dislipidemia en un 5.9% (n=1) respectivamente (tabla 11).

Tabla 11 Cardiotoxicidad leve, factores de riesgo y comorbilidades

Tratamiento	Fumador	Hipertensión	Dislipidemia	Diabetes	IAM	FA	ICC	EVP	Total
Antraciclinas	1 (5.8)	1 (5.8)	1 (5.8)	1 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.7)	0 (0.0)	2 (11.7)
Alquilantes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.8)
Antraciclinas y antimetabolitos	0 (0.0)	1 (5.8)	0 (0.0)	1 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (30.0)	1 (5.8)	7 (41.1)
Total	1 (5.8)	2 (11.7)	1 (5.8)	2 (11.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (29.4)	1 (5.8)	10 (58.8)

Elaboración propia del autor.

Los casos con cardiotoxicidad moderada se presentaron frente al tratamiento con antraciclinas en un 23.5% del grupo (n=4), con alquilantes en un 47.0% (n=8) y con antraciclinas y antimetabolitos en un 35.2% (n=6) y frente a antimetabolitos con un 5.8% (n=1). El ser fumador se identificó en un 11.7% (n=2). Los eventos comórbidos más frecuentes fueron de igual forma que en la fase inicial del tratamiento la insuficiencia cardiaca congestiva e hipertensión arterial con un 29.4% (n=5). Mientras que, la diabetes, fibrilación auricular, y enfermedad vascular periférica estuvo presente en un 11.7% (n=2), estando finalmente la dislipidemia en un 5.8% (n=1) (tabla 12).

Tabla 12 Cardiotoxicidad moderada, factores de riesgo y comorbilidades

Tratamiento	Fumador	Hipertensión	Dislipidemia	Diabetes	IAM	FA	ICC	EVP	Total
Antraciclinas	0 (0.0)	2 (11.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.7)	0 (0.0)	4 (23.5)
Alquilantes	2 (11.7)	1 (5.8)	1 (5.8)	1 (5.8)	0 (0.0)	1 (5.8)	1 (5.8)	1 (5.8)	8 (47.0)
Antraciclinas y antimetabolitos	0 (0.0)	2 (11.7)	0 (0.0)	1 (5.8)	0 (0.0)	1 (5.8)	2 (11.7)	0 (0.0)	6 (35.2)
Antimetabolitos	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.8)	1 (5.8)
Total	2 (11.7)	5 (29.4)	1 (5.8)	2 (11.7)	0 (0.0)	2 (11.7)	5 (29.4)	2 (11.7)	19 (111.7)

Elaboración propia del autor.

6.3. Uso de biomarcadores en los pacientes tratados con quimioterapia

Al relacionar el tratamiento y diagnóstico con el uso de biomarcadores, se encontró que troponina se utilizó en el 17.9% (n=35), encontrándose una media de 0.371 ± 1.52 ng/mL. ProBNP en un 4.1% (n=8) con un promedio de 484.22 ± 586.43 pg/mL, y ambos se utilizaron en un 2.5% (n=5), lo cual se puede observar en la tabla 13.

Tabla 13 Registro pretratamiento de los biomarcadores según el tratamiento y diagnóstico

Tratamiento	Diagnóstico	n (%)	Troponina	ProBNP	Ambas
Antraciclinas	Ca de Mama	14 (7.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Linfoma No Hodking	50 (25.6)	9 (4.6)	1 (0.5)	3 (1.5)
	Linfoma Hodking	5 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Otros hematológicos	7 (3.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Otros no hematológicos	20 (10.2)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
Antraciclinas y AntiHER2	Ca de Mama	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Antraciclinas y antimetabolitos	Linfoma No Hodking	20 (10.2)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Leucemia mieloide aguda	9 (4.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
	Otros hematológicos	10 (5.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Otros no hematológicos	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Alquilantes	Ca de Mama	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Leucemia mieloide aguda	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Linfoma Hodking	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Linfoma No Hodking	8 (4.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Mieloma múltiple	7 (3.5)	3 (1.5)	2 (1.1)	0 (0.0)
	Otros hematológicos	4 (2.05)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
	Otros no hematológicos	11 (5.6)	7 (3.5)	3 (1.5)	0 (0.0)
Antimetabolitos	Leucemia mieloide aguda	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anti VEGF	Otros no hematológicos	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Taxanos	Ca de Mama	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Otros no hematológicos	20 (10.2)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total		195 (100)	35 (17.9)	8 (4.1)	5 (2.5)

Convenciones: Color verde: dato de base. Color azul: registro completo Color naranja: registro incompleto. Color rosado: sin registro. Elaboración propia del autor.

Los biomarcadores al final del tratamiento se utilizaron para la troponina en un 15.3% (n=30), ProBNP en un 3.07% (n=6), y ambas en un 6.6% (n=13). Los niveles de estos biomarcadores no se captaron en esta fase (tabla 14).

Tabla 14 Registro postratamiento de los biomarcadores según el tratamiento y diagnóstico

Tratamiento	Diagnóstico	n (%)	Troponina	ProBNP	Ambas
Antraciclinas	Ca de Mama	14 (7.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Linfoma No Hodking	50 (25.6)	8 (4.1)	1 (0.5)	3 (1.5)
	Linfoma Hodking	5 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Otros hematológicos	7 (3.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Otros no hematológicos	20 (10.2)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
Antraciclinas y AntiHER2	Ca de Mama	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Antraciclinas y antimetabólicos	Linfoma No Hodking	20 (10.2)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Leucemia mieloide aguda	9 (4.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
	Otros hematológicos	10 (5.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Otros no hematológicos	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Alquilantes	Ca de Mama	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Leucemia mieloide aguda	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Linfoma Hodking	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Linfoma No Hodking	8 (4.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Mieloma múltiple	7 (3.5)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Otros hematológicos	4 (2.05)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
	Otros no hematológicos	11 (5.6)	5 (2.5)	3 (1.5)	3 (1.5)
Antimetabólicos	Leucemia mieloide aguda	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anti VEGF	Otros no hematológicos	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Taxanos	Ca de Mama	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
	Otros no hematológicos	20 (10.2)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total		195 (100)	30 (15.3)	6 (3.07)	13 (6.6)

Convenciones: Color verde: dato de base. Color azul: registro completo Color naranja: registro incompleto. Color rosado: sin registro. Elaboración propia del autor.

6.4. Uso de ecocardiografía en los pacientes tratados con quimioterapia

En el registro ecográfico inicial se encontró que la ecografía se efectuó en un 52.8% (n=103). La masa ventricular se registró en el 41.5% (n=81), masa anormal en las mujeres un 5.1% (n=10), masa anormal en los hombres un 3.07% (n=6), área de la aurícula izquierda en un 39.4% (n=77), velocidad mitral en un 34.3% (n=67), GLS18 en un 47.6% (n=93), FEVI en un 69.2% (n=135) y STRAIN en un 33.3% (n=65) (tabla 15).

Tabla 15 Registro pretratamiento de los parámetros ecocardiográficos según el tratamiento y diagnóstico

Tratamiento	Diagnóstico	n (%)	Ecocardiograma	Registro masa	Masa anormal mujeres	Masa anormal hombres	Área LA	Velocidad mitral	GLS18	FEVI	STRAIN
Antraciclínas	Ca de Mama	14 (7.1)	8 (4.1)	8 (4.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	5 (2.5)	5 (2.5)	4 (2.05)	8 (4.1)	4 (2.05)
	Linfoma No Hodking	50 (25.6)	36 (18.4)	36 (18.4)	3 (1.5)	3 (1.5)	32 (16.4)	27 (13.8)	33 (16.9)	38 (19.4)	19 (9.7)
	Linfoma Hodking	5 (2.5)	3 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.5)	1 (0.5)
	Otros hematológicos	7 (3.5)	3 (1.5)	3 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (1.5)	1 (0.5)
	Otros no hematológicos	20 (10.2)	12 (6.1)	5 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (4.6)	7 (3.5)	0 (0.0)	12 (6.1)	5 (2.5)
Antraciclínas y Anti-HER2	Ca de Mama	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Antraciclínas y anti-metabolitos	Linfoma No Hodking	20 (10.2)	5 (2.5)	5 (2.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	4 (2.05)	4 (2.05)	4 (2.05)	17 (8.7)	12 (6.1)
	Leucemia mieloide aguda	9 (4.6)	5 (2.5)	5 (2.5)	2 (1.1)	1 (0.5)	5 (2.5)	5 (2.5)	5 (2.5)	9 (4.6)	5 (2.5)
	Otros hematológicos	10 (5.1)	7 (3.5)	7 (3.5)	2 (1.1)	0 (0.0)	6 (3.07)	6 (3.07)	6 (3.07)	9 (4.6)	2 (1.1)
	Otros no hematológicos	2 (1.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Alquilantes	Ca de Mama	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)
	Leucemia mieloide aguda	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Linfoma Hodking	2 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.5)
	Linfoma No Hodking	8 (4.1)	3 (1.5)	3 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (1.5)	3 (1.5)	3 (1.5)	7 (3.5)	4 (2.05)
	Mieloma múltiple	7 (3.5)	1 (0.5)	3 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.05)	2 (1.1)
	Otros hematológicos	4 (2.05)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (0.5)
	Otros no hematológicos	11 (5.6)	6 (3.07)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.05)	3 (1.5)	4 (2.05)	10 (5.1)	4 (2.05)
Antimetabolitos	Leucemia mieloide aguda	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anti VEGF	Otros no hematológicos	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Taxanos	Ca de Mama	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Otros no hematológicos	20 (10.2)	6 (3.07)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	8 (4.1)	3 (1.5)
Total		195 (100)	103 (52.8)	81 (41.5)	10 (5.1)	6 (3.07)	77 (39.4)	67 (34.3)	93 (47.6)	135 (69.2)	65 (33.3)

Convenciones: Color verde: dato de base. Color azul: registro completo Color naranja: registro incompleto. Color rosado: sin registro. Elaboración propia del autor.

En el periodo final del tratamiento, la ecografía se efectuó en un 37.9% (n=74). La masa ventricular se registró en el 27.6% (n=54), masa anormal en las mujeres un 5.1% (n=10), masa anormal en los hombres un 3.07% (n=6), área de la aurícula izquierda en un 23.5% (n=46), velocidad mitral en un 17.9% (n=35), GLS18 en un 15.3% (n=30), FEVI en un 37.9% (n=74) y STRAIN en un 15.8% (n=31) (tabla 16).

Tabla 16 Registro postratamiento de los parámetros ecocardiográficos según el tratamiento y diagnóstico

Tratamiento	Diagnóstico	n (%)	Ecocardiograma	Registro masa	Masa anormal mujeres	Masa anormal hombres	Área LA	Velocidad mitral	GLS18	FEV12	STRAIN
Antraciclina	Ca de Mama	14 (7.1)	5 (2.5)	2 (1.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	5 (2.5)	1 (0.5)
	Linfoma No Hodking	50 (25.6)	19 (9.79)	17	3 (1.5)	3 (1.5)	16 (8.2)	14 (7.1)	11 (5.6)	19 (9.79)	11 (5.6)
	Linfoma Hodking	5 (2.5)	3 (1.5)	3 (1.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (1.5)	2 (1.1)	2 (1.1)	3 (1.5)	2 (1.1)
	Otros hematológicos	7 (3.5)	3 (1.5)	3 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (0.5)
	Otros no hematológicos	20 (10.2)	7 (3.5)	5 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.05)	4 (2.05)	4 (2.05)	7 (3.5)	4 (2.05)
Antraciclina y Anti-HER2	Ca de Mama	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Antraciclina y antimetabolitos	Linfoma No Hodking	20 (10.2)	5 (2.5)	5 (2.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	5 (2.5)	4 (2.05)	4 (2.05)	5 (2.5)	4 (2.05)
	Leucemia mieloide aguda	9 (4.6)	5 (2.5)	5 (2.5)	2 (1.1)	1 (0.5)	5 (2.5)	4 (2.05)	3 (1.5)	5 (2.5)	4 (2.05)
	Otros hematológicos	10 (5.1)	7 (3.5)	7 (3.5)	2 (1.1)	0 (0.0)	6 (3.07)	4 (2.05)	1 (0.5)	7 (3.5)	1 (0.5)
	Otros no hematológicos	2 (1.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Alquilantes	Ca de Mama	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Leucemia mieloide aguda	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Linfoma Hodking	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Linfoma No Hodking	8 (4.1)	3 (1.5)	3 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (1.5)	2 (1.1)	0 (0.0)	3 (1.5)	1 (0.5)
	Mieloma múltiple	7 (3.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	Otros hematológicos	4 (2.05)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
	Otros no hematológicos	11 (5.6)	6 (3.07)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	2 (1.1)	6 (3.07)	2 (1.1)
Antimetabolitos	Leucemia mieloide aguda	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
Anti VEGF	Otros no hematológicos	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Taxanos	Ca de Mama	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Otros no hematológicos	20 (10.2)	6 (3.07)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.07)	0 (0.0)
Total		195 (100)	74 (37.9)	54 (27.6)	10 (5.12)	6 (3.07)	46 (23.5)	35 (17.9)	30 (15.3)	74 (37.9)	31 (15.8)

Convenciones: Color verde: dato de base. Color azul: registro completo Color naranja: registro incompleto. Color rosado: sin registro. Elaboración propia del autor.

6.5. Tabaquismo, comorbilidades y riesgo de cardiotoxicidad en pacientes sin registro ecocardiográfico o de biomarcadores

Al comparar los casos en los que no se efectuó ecocardiograma al inicio del tratamiento (n=59; 30.2% de la muestra), se encontró que un 48.6% correspondió a antraciclinas con un (n=32), antraciclinas y antimetabolitos en un 19.7% (n=6), alquilantes en un 17.1% (n=26) y taxanos en un 12.5% (n=4). En estos grupos se observó que el ser fumador se refirió en un 16.9% (n=10). La hipertensión arterial se encontró como la comorbilidad más común con un 25.4% (n=15), seguido de dislipidemia con un 8.4% (n=5) y diabetes con un 6.7% (n=4) entre las más frecuentes (tabla 17).

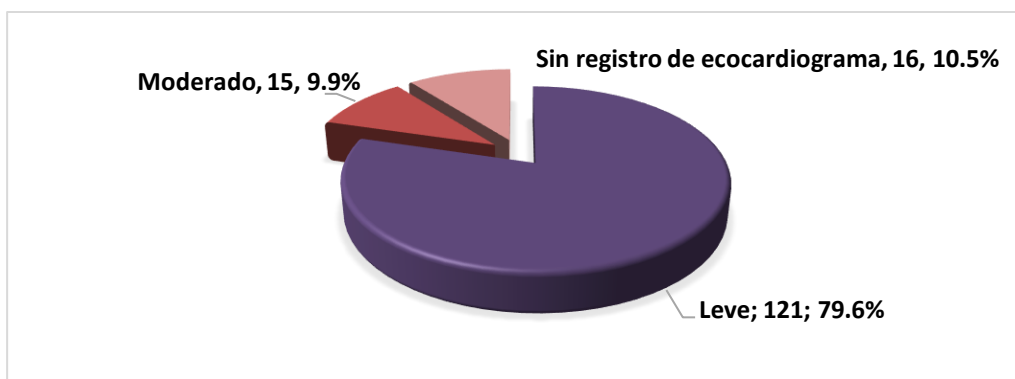
Tabla 17 Factores de riesgo y comorbilidades en pacientes sin ecocardiografía

Tratamiento	Casos	Fumador	Hipertensión	Dislipidemia	Diabetes	IAM	FA	ICC	EVP
Antraciclinas	32 (48.6)	4 (6.7)	7 (11.8)	5 (8.4)	2 (3.3)	-	1 (6.9)	3 (5.08)	-
Antraciclinas y antimetabolitos	6 (19.7)	1 (6.9)	2 (3.3)	-	1 (6.9)	1 (6.9)	-	-	-
Alquilantes	6 (17.1)	1 (6.9)	3 (5.08)	-	-	-	-	-	1 (6.9)
Taxanos	15 (12.5)	4 (6.7)	3 (5.08)	-	1 (6.9)	2 (3.3)	-	-	1 (6.9)
Total	59 (100.0)	10 (16.9)	15 (25.4)	5 (8.4)	4 (6.7)	3 (5.08)	1 (6.9)	3 (5.08)	2 (3.3)

Elaboración propia del autor.

Dado que se encontraron casos sin registro de biomarcadores (n=152; 77.9% de la muestra), se clasificó en estos el riesgo de cardiotoxicidad según el valor de la FEVI en aquellos que contaron con ecocardiograma. En este sentido, se encontró que el riesgo de cardiotoxicidad leve fue del 79.6% (n=121), y moderado en el 9.9% (n=15)(figura 3).

Figura 3 Riesgo de cardiotoxicidad en pacientes sin registro de biomarcadores



Elaboración propia del autor.

En el grupo con probabilidad de cardiotoxicidad leve, como es de esperarse; las antraciclinas fueron las más frecuentes con un 47.9% (n=58), seguidas de antraciclinas y antimetabolitos con un 26.4% (n=32), de alquilantes con un 19.8% (n=24), taxanos con un 4.9% (n=6) y antraciclinas y anti HER2 con un caso (0.8%). En estos casos, el tabaquismo se encontró en un 12.3% (n=15). Y el comportamiento de las comorbilidades fue similar a lo anteriormente reportado, con un 25.6% para la hipertensión arterial, seguida de enfermedad vascular periférica con un 14.8% (n=18) y de insuficiencia cardiaca congestiva con un 14.04% (n=17) entre otras (tabla 18).

Tabla 18 Factores de riesgo y comorbilidades en pacientes sin registro de biomarcadores con riesgo de cardiotoxicidad leve

Tratamiento	Casos	Fumador	Hipertensión	Dislipidemia	Diabetes	IAM	FA	ICC	EVP
Antraciclinas	58 (47.9)	5 (4.1)	15 (12.3)	3 (2.9)	7 (5.7)	1 (0.8)	3 (2.9)	8 (6.6)	4 (3.8)
Antraciclinas y antimetabolitos	32 (26.4)	5 (4.1)	10 (8.2)	3 (2.9)	3 (2.9)	1 (0.8)	1 (0.8)	4 (3.3)	6 (4.9)
Alquilantes	24 (19.8)	2 (1.9)	5 (4.1)	3 (2.9)	4 (3.3)	-	1 (0.8)	4 (3.3)	7 (5.7)
Taxanos	6 (4.9)	3 (2.4)	1 (0.8)	-	1 (0.8)	-	-	1 (0.8)	1 (0.8)
Antraciclinas y anti HER2	1 (0.8)	-	-	1 (0.8)	1 (0.8)	-	-	-	-
Total	121 (100.0)	15 (12.3)	31 (25.6)	10 (8.2)	16 (13.2)	2 (1.9)	5 (4.1)	17 (14.04)	18 (14.8)

Elaboración propia del autor.

En el grupo con probabilidad de cardiotoxicidad moderada (n=15; 7.6% de la muestra), las antraciclinas continuaron siendo las más frecuentes con un 46.6% (n=7), seguidas de alquilantes con un 20% (n=3). Las antraciclinas + antimetabolitos y taxanos se encontraron en un 13.3% (n=32) respectivamente. Antimetabolitos se identificó en caso con un 6.6%. En estos casos, el tabaquismo se encontró en un 26.6% (n=4). La insuficiencia cardiaca congestiva se encontró en primer lugar con un 60.0% (n=7). La hipertensión arterial ocupó el segundo lugar con un 40.0% (n=6). Llama la atención que los infartos agudos del miocardio se encontraron en un 26.6% (n=4), entre las comorbilidades más frecuentes (tabla 19).

Tabla 19 Factores de riesgo y comorbilidades en pacientes sin registro de biomarcadores con riesgo de cardiotoxicidad moderada

Tratamiento	Casos	Fumador	Hipertensión	Dislipide- mia	Diabetes	IAM	FA	ICC	EVP
Antraciclina	7 (46.6)	-	3 (20.0)	-	1 (6.6)	1 (6.6)	1 (6.6)	5 (33.3)	1 (6.6)
Alquilantes	3 (20.0)	2 (13.3)	1 (6.6)	1 (6.6)	1 (6.6)	-	1 (6.6)	1 (6.6)	1 (6.6)
Antraciclina y antimetabolitos	2 (13.3)	-	2 (13.3)	-	1 (6.6)	-	1 (6.6)	2 (13.3)	-
Taxanos	2 (13.3)	2 (13.3)	-	1 (6.6)	-	2 (13.3)	1 (6.6)	-	-
Antimetabolitos	1 (6.6)	-	-	-	-	-	-	1 (6.6)	-
Total	15 (100.0)	4 (26.6)	6 (40.0)	2 (13.3)	3 (20.0)	3 (20.0)	4 (26.6)	9 (60)	2 (13.3)

Elaboración propia del autor.

6.6. Uso de biomarcadores y ecocardiografía en los pacientes con cardiotoxicidad

En cuanto a los biomarcadores inicialmente el más frecuentemente utilizado fue la troponina con un 58.8% (n=10), teniendo una media de 0.39 ± 0.95 pg/mL. El ProBNP se utilizó en 3 casos (17.6%), siendo la media de 233.73 ± 47.86 ng/mL (tabla 20). Los valores de los biomarcadores finales no se captaron en la fase final.

Tabla 20 Biomarcadores utilizados como parte del seguimiento

Ítem	Inicial	Final
	n (%)	
Pro BNP ng/mL	3 (17.6)	5 (29.4)
Normal	0 (0.0)	-
> 125	3 (17.6)	-
≥ 450	0 (0.0)	-
Troponina	10 (58.8)	4 (23.5)
Ambas	3 (17.6)	4 (23.5)

Elaboración propia del autor.

La masa del ventrículo izquierdo inicial fue de 93.67 ± 30.36 g/m², siendo >115 en los hombres en un 58.8% (n=10), con una media de 103.4 ± 21.6 para los hombres. En las mujeres la masa > 95 se registró en un 17.6% (n=3), con una mediana de 82 ± 31.1 g/m² para las mujeres. El área de la aurícula izquierda y velocidad mitral se midió en un 58.8% (n=10) respectivamente, mientras que el GLS18 se midió en un 35.3% (n=6). La FEVI se registró en el 94.1% (n=16), con un promedio de 56.44 ± 10.45 %. El STRAIN se registró en el 41.1% (n=7), presentando una media de -18.38 ± 4.62 (tabla 21).

El Ecocardiograma al final del tratamiento se encontró en un menor porcentaje respecto del registro del ecocardiograma inicial, con un 76.5% (n=13). La Masa del

ventrículo izquierdo para los hombres >115 se encontró en un 29.4% (n=5), con un promedio de 108.41 ± 18.0 g/m², mientras que en las mujeres >95 se registró en un 11.8% (n=2), con una media de 128.78 ± 23.13 g/m². En el 23.5% fue normal (n=5), siendo el total de la masa para el grupo de 118.63 ± 23.07 g/m². La Fracción de eyección del ventrículo izquierdo se registró en un 82.35% (n=14), con una media de 43.93 ± 14.16 %. El área de la aurícula izquierda se registró en un 58.8 (n=10). El STRAIN se registró en un 15.9% (n=31), con una media de -14.22 ± 4.93 . La velocidad mitral se encontró en un 35.3% (n=6), y el GLS18 en un 47.1 (n=8)(tabla 21).

Al comparar los valores iniciales y finales de la masa ventricular izquierda, la FEVI y el STRAIN en los pacientes con cardiotoxicidad se encontraron diferencias significativas en la FEVI inicial y final (tabla 21).

Tabla 21 Resultados ecocardiográficos en el seguimiento final

Ítem	Inicial		Final		Probabilidad*	
	n (%)	Media (DE)	n (%)	Media (DE)		
Ecocardiograma	17 (100.0)	-	13 (76.5)	-		
Masa ventrículo izquierdo g/m ²	General	-	93.67±30.36	-	118.63±23.07	
	>115 hombres	10 (58.8)	103.4±21.6	5 (29.4)	108.41±18.0	0.101
	>95 mujeres	3 (17.6)	82±31.1	2 (11.8)	128.78±23.13	
FEVI registrado %	16 (94.1)	56.44±10.45	14 (82.3)	43.93±14.16	0,002	
STRAIN registrado	7 (41.1)	-18.38±4.62	3 (15.9)	-14.22±4.93	0,365	
Área de la aurícula izquierda registrada	10 (58.8)	-	10 (58.8)	-	-	
Velocidad mitral registrada	10 (58.8)	-	6 (35.3)	-	-	
GLS >18 registrado	6 (35.3)		8 (47.19)	-	-	

*T de Student

Elaboración propia del autor.

Al efectuar la correlación entre la troponina, el ProBNP y los valores encontrados en el ecocardiograma, se encontró correlación muy baja tanto negativa como positiva respecto de la masa ventricular izquierda, la FEVI y el STRAIN, pero sin diferencia estadística significativa. A pesar de encontrarse una correlación negativa significativa muy fuerte entre el Pro BNP y la FEVI inicial, pero los casos correlacionados fueron muy pocos, lo cual no es representativo para el fenómeno en estudio.

7. Discusión

Este estudio permitió conocer el uso tanto de la ecocardiografía, como el de biomarcadores, elementos que favorecen establecer el estado de cardiotoxicidad en pacientes oncológicos tratados con quimioterapia.

Se aprecia un porcentaje bajo del diagnóstico de cardiotoxicidad (8.7%), siendo el 1.07% tipo I y el 7.69% de tipo IV, con un 5.1% leve y el 3.6% moderada. Sin embargo, se identificó que el 79.6% de la muestra contaba con riesgo leve y un 9.9% con riesgo moderado de acuerdo con la FEVI registrada en la ecocardiografía, lo cual puede generar un panorama en el que se puede vislumbrar el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva y mortalidad (17) aun cuando en la mayoría sea leve el riesgo. Pero en estos casos no fueron registrados el ProBNP o Troponina, razón por la cual se presume que pueden contar con este riesgo, pero sin soporte clínico suficiente, lo cual genera duda e incertidumbre.

59 casos no contaban con ecocardiografía, razón por la cual no se pudo establecer el riesgo de cardiotoxicidad. Sin embargo, se encontró que en estos se presenta una proporción importante de casos tratados con antraciclinas (48.6%) y de hipertensión arterial (25.4%) lo cual puede estar relacionado con algún tipo de riesgo de toxicidad cardíaca, como lo refieren diversos autores (9,16,69).

Los biomarcadores antes del tratamiento se utilizaron en el 24.5% de la población tratada (n=48). En estos casos fue frecuente el uso de antraciclinas como tratamiento más común, y la presencia de hipertensión arterial como comorbilidad más relevantes para los casos leves, y la insuficiencia cardíaca congestiva para los casos moderados.

En este sentido, la ecocardiografía se empleó entre el 53% y el 38% aproximadamente, mientras que los biomarcadores se utilizaron entre el 24.5% y 24.9%, porcentajes muy bajos que probablemente permiten la fuga del diagnóstico de cardiotoxicidad. Con respecto a esta situación, se consideran dos probables elementos causales; siendo el primero el inicio de la atención de los pacientes oncológicos sin el cumplimiento de un protocolo que atienda que contemple un algoritmo que incluya la ecocardiografía y el uso de los biomarcadores, o que el protocolo no incluya estas herramientas que orienten el diagnóstico de cardiotoxicidad.

La troponina se encontró elevada en un 2% de los pacientes, siendo útil en este sentido al tener la capacidad de detectar la isquemia celular de forma temprana, lo cual incide en la morbimortalidad en pacientes con cardiotoxicidad, pero la condición de temporalidad en su control se constituye en una barrera (70).

En una revisión sistemática reciente, la incidencia de la elevación de las troponinas se encontró hasta en un 21,4% de los casos especialmente en pacientes tratados con antraciclinas y/o inhibidores HER2 quienes registraron un riesgo de disfunción ventricular izquierda 11.9 veces más (OR; intervalo de confianza del 95%: 4,4-32,1), o 97.9 veces más (OR; IC 95%: 52,2-183,3) cuando fueron tratados con antraciclinas con dosis elevadas (71), lo cual demuestra su utilidad en la predicción de la cardiotoxicidad.

El ProBNP se observó elevado en un 1.5%, permitiendo identificar estados de sobrecarga de volumen por elevación de la presión de llenado, propio de la disfunción del ventrículo izquierdo aun en estado subclínico (18). Sin embargo, en una revisión sistemática reciente de Michel et al no se encontró asociación entre el aumento de ProBNP y la predicción de disfunción ventricular izquierda (OR 1,7; IC 95%: 0,7-4,2) (71).

La FEVI reportada no se aleja demasiado de los límites establecidos para la normalidad, lo cual contrasta con lo evidenciado en otros estudios en donde el impacto en la función ventricular es aún más notorio, además de relacionarse con hipertensión arterial, enfermedad tromboembólica, compromiso pericárdico, arritmias e isquemia miocárdica en diversos estudios (13,72)

En nuestro estudio la ecografía ha permitido detectar anomalías en la FEVI. En este sentido, estudios dan cuenta sobre una disminución promedio del 10% en la FEVI criterios para definir cardiotoxicidad, siendo evidenciado esto en nuestro estudio, en el cual se encontró un 8% de pacientes con caída en la FEVI $\leq 10\%$. Sin embargo, estos cambios pueden ser extremadamente sutiles y detectados únicamente en estadios tardíos implicando en este sentido la relevancia de utilizar la ecocardiografía en periodos tempranos en los que aún no se aprecien síntomas clínicos, en aras de lograr identificar de forma temprana la cardiotoxicidad (73).

Según el STRAIN, velocidad mitral y GLS18, también mostraron anomalías en nuestro estudio, siendo los índices diastólicos muy útiles para identificar de forma temprana la disfunción ventricular izquierda previamente a la presentación de disfunción sistólica al indicar el grado de deformación miocárdica regional respecto del cambio en la longitud de un segmento del miocardio relacionado con la longitud al final de la diástole (74,75). En este sentido, la ecocardiografía por Speckle Tracking bidimensional es altamente sensible y permite apreciar objetivamente la deformación miocárdica resultante de la disfunción ventricular izquierda subclínica (75).

El STRAIN se vio afectado alrededor del 13% en la población afectada en esta investigación, incidencia que coincide con lo encontrado por Thavendiranathan et al, quienes efectuaron un reciente estudio controlado aleatorizado, en el que datan variaciones en el STRAIN en pacientes con alto riesgo de toxicidad indicadoras de cardiotoxicidad entre el 5.8% y 13.7% guiados por GLS (76).

El GLS $\geq 18\%$ después del tratamiento se encontró adicionalmente en un 12% de los pacientes, estando en la misma condición al inicio del tratamiento en el 3% de los casos, cambios que al ser $>15\%$ representan una disfunción subclínica del ventrículo izquierdo. En casos de no tener disponible un índice basal, un descenso $>19\%$ indica la posibilidad de tratarse de un evento cardiotoxico (73).

El doppler con pulsación tisular permite proveer información cuantitativa entorno a la relajación diastólica y el desempeño sistólico evaluando cambios tempranos en la función miocárdica del ventrículo izquierdo (18). Aquí es donde revierte la importancia de su uso para detectar las variaciones del ventrículo izquierdo como respuesta del efecto toxico de la quimioterapia.

Todo lo anterior ha permitido apreciar la efectividad de la ecocardiografía tanto bidimensional, como tridimensional para detectar o controlar la aparición de la cardiotoxicidad. Sin embargo, el tiempo de intervalo para los controles imagenológicos, así como también su costo-efectividad y eficacia no han sido estudiados aún (77).

En el grupo tratado con antraciclinas la FEVI $<50\%$ se encontró alrededor del 5%. Aun cuando la cifra es baja, la FEVI se registró incluso hasta en un 20%. En este sentido, el efecto agudo y transitorio es independiente de la dosis, mientras que el efecto crónico es dosisdependiente de la concentración acumulada (9,16,69). En este punto es necesario mencionar que las antraciclinas pueden provocar hasta 3.5 veces más de mortalidad de origen cardiaco versus cardiopatía idiopática (16,17,78).

El trastuzumab en el estudio no produjo variaciones en los parámetros estudiados en los pacientes tratados con este quimioterápico. Aun cuando fueron solo dos casos, en la literatura se menciona que la incidencia de la cardiotoxicidad inducida por este fármaco varía entre un 3% (79), y un 32% especialmente si se asocia con antraciclinas y a factores de riesgo (9,16,27,30,80).

En cuanto al Docetaxel y Paclitaxel se encontraron anomalías en el 1.5% y 0.5% respectivamente, lo cual coincide con lo referido por Velásquez et al, quienes refieren un 0.5% de eventos cardiotoxico en paciente tratados con estos fármacos (2).

Del 5-Fluorouracilo se encontró variación en el STRAIN en un 0.5%, inferior a lo referido por Schlitt et al, Navarrete et al, Bonow et al y Yeh et al, quienes documentaron efectos entre el 1% y el 18% (69,81–83).

Sobre la Ciclofosfamida se encontraron alteraciones alrededor del 8%, cifra superior a lo referido por Yeh & Bickford, quienes refieren un 5% en su estudio (84), pero inferior a lo encontrado por Jiménez et al (11%) (85).

Se presenta cardiotoxicidad en una proporción interesante; teniendo en cuenta que se documentó ProBNP ≥ 450 pg/mL, masa del ventrículo >115 en hombres y >95 en mujeres no asociados a eventos anteriores, mientras que los valores de troponina no fueron tan anormales desde el punto de vista clínico. Sin embargo, no se evidencio relevancia estadística en el grupo afectado.

Actualmente el conocimiento sobre el efecto bioquímico de la quimioterapia antineoplásica está despertando interés, dado que se ha evidenciado un efecto secundario en la función del miocardio como bomba. Esto se supone es resultado del avance en el escenario del tratamiento farmacológico, el cual está presentando resultados alentadores en los pacientes con neoplasias, pero que puede estar generando implicaciones cardiacas a mediano y largo plazo.

El no contar con la totalidad de los registros de los parámetros estudiados, se constituye en la única y principal limitación de nuestro estudio, dado que no se pudo comparar en la totalidad de los pacientes las variaciones en los biomarcadores e índices ecocardiográficos, esto probablemente como resultado del desconocimiento de estas herramientas como mecanismos de control y detección de la cardiotoxicidad.

Con respecto a lo anterior, se consideran dos aspectos esenciales, siendo el primero que la guía de atención de los pacientes con quimioterapia no cuente con la inclusión del monitoreo de los pacientes oncológicos mediante ecocardiografía y biomarcadores cardiacos de forma rutinaria. En este sentido un elemento esencial en el monitoreo cardiovascular es considerar la presencia de hipertensión y dislipidemia y tratarla (86). Adicionalmente la evaluación ecocardiográfica transtorácica de la función cardíaca antes y después del tratamiento es primordial para evidenciar la caída de la FEVI, especialmente en pacientes tratados con antraciclina (86,87).

Aun cuando el electrocardiograma de 12 derivaciones permita observar cambios en la repolarización, voltaje del complejo QRS, y prolongación del intervalo QT; subestiman el daño cardíaco, es operadordependiente y se percibe la disfunción miocárdica cuando ya está establecida, lo cual no sucede con la ecocardiografía (85–87), lo cual permite inferir que estas dos herramientas diagnósticas deben ir de la mano en el seguimiento, ya que el electrocardiograma puede permitir identificar la cardiopatía, y comportarse también como un marcador temprano de

isquemia, arritmias y enfermedad pericárdica, pero no tan preciso como el ecocardiograma en la disfunción ventricular.

En adultos mayores y en pacientes con factores de riesgo cardiovascular tratados con antraciclinas se recomienda la medición pretratamiento de la FEVI, al lograr el 50% de la dosis acumulada y después del tratamiento cada tres meses hasta el primer año del tratamiento (85). De la misma forma recomiendan frente a una caída superior al 10% de la FEVI con una FEVI <50%, suspender el tratamiento (85,86), ya que se ha observado insuficiencia cardíaca congestiva hasta 3 años después del tratamiento cuando se cumplen las anteriores condiciones (86).

Una de las ventajas actuales de la ecocardiografía es la capacidad de medir el porcentaje de cambio de longitud de las fibras miocárdicas longitudinales durante el ciclo cardíaco de forma particular en los caso de cardiotoxicidad por quimioterapia (88).

A pesar de lo anterior, aun es controversial el hecho de indicarse la medición de la FEVI al inicio de la quimioterapia, dado que se informa que no es necesaria en casos de; mujeres <65 años, pacientes sin factores de riesgo cardiovascular, tratamiento con doxorubicina con dosis <300 mg/m², uso de trastuzumab concomitante. Sin embargo, algunos autores no están de acuerdo con este planteamiento (86). Desde esta perspectiva se requieren más estudios que permitan iluminar la decisión de la no pertinencia de la ecocardiografía inicial en estos casos y a pesar de esta evidencia considerarse su necesidad en el manejo inicial de todos los pacientes.

Por otro lado, la troponina, el BNP y el NT-proBNP son elementos muy útiles por su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, lo cual los caracteriza como herramientas predictivas, precisas y exactas. De acuerdo con lo anterior, la troponina permite estratificar a los pacientes que no requieren de un seguimiento estricto de cardiotoxicidad, lo que disminuye el uso de otras herramientas diagnósticas, costos y tiempo en la predicción de disfunción miocárdica (85,89). Sin embargo, estos no permiten establecer el nivel de disfunción ventricular, el cual, como bomba solo se puede determinar mediante la ecocardiografía.

Otro escenario que se debe considerar en la limitación del presente estudio como aspecto esencial es la posibilidad de la no adecuada adherencia a la guía de manejo; lo cual puede ser ocasionada por desconocimiento de la misma, inadecuada implementación, falta de adaptación a la guía, establecimiento de indicadores de cumplimiento, monitorización del uso, determinación de los resultados y del impacto del uso de la guía (90,91). Dado lo anterior, es probable que al faltar alguno de los elementos mencionados, se generan barreras o se consolidan las ya emergentes (91,92), desembocando esto necesariamente en un

escenario en el que la cardiotoxicidad este latente y probablemente se refleje en un índice importante de mortalidad que puede ser prevenible al intervenir en dichas barreras, siendo esto una estrategia que favorece un adecuado tratamiento en pacientes oncológicos.

A pesar de que no se cuente con un consenso internacional en este sentido, es necesario incluir en las guías de manejo de pacientes oncológicos el monitoreo de la función cardíaca mediante ecocardiografía seriada y biomarcadores hasta que la evidencia científica permita definir su pertinencia o no en condiciones clínicas ampliamente estudiadas.

8. Conclusiones

La cardiotoxicidad es un evento esperable en la población con cáncer que recibe quimioterapia, especialmente frente a las antraciclinas. En este sentido, en el presente estudio se ha evidenciado que los agentes quimioterápicos provocan cambios en la función y parámetros de contractilidad del ventrículo izquierdo, lo cual se manifiesta en la acción de bomba, lo cual puede desembocar una falla en la función miocárdica y aumentar la morbimortalidad por un evento diferente a la patología de base.

En este punto es necesario mencionar que los efectos de los recientes avances en el tratamiento aun cuando han generado resultados muy positivos respecto de cura o remisión de la patología neoplásica, la pertinencia de un monitoreo seriado mediante el ProBNP, las troponinas y los parámetros ecocardiográficos, permiten aumentar la eficiencia del tratamiento farmacológico y mantener un rango de seguridad óptimo en el manejo del paciente oncológico.

La ecocardiografía favorece la identificación temprana de cardiotoxicidad, dada su alta sensibilidad para detectar modificaciones miocárdicas y variaciones volumétricas tridimensionales que permiten abordar los cambios estructurales y funcionales subsecuentes durante la quimioterapia. Sin embargo, a pesar de las bondades que ofrece esta técnica diagnóstica, el control ecocardiográfico se fundamenta en el riesgo individual acorde con el tipo de antineoplásico, niveles de los biomarcadores cardíacos y análisis multidisciplinario. En este sentido, estas herramientas permiten predecir de forma temprana un evento cardiotoxico y favorece la calidad de vida de los pacientes tratados con quimioterapia a corto mediano y largo plazo.

Dada la utilidad de la ecocardiografía y los biomarcadores encontrada en este estudio y referida en la literatura, es necesario incluir estas herramientas en los algoritmos de atención como modelo de monitoreo seriado, lo cual permitirá controlar la incidencia de la cardiotoxicidad y de forma consecuente la adherencia a la guía de manejo.

Los resultados observados en el presente estudio y en la literatura permiten abrir un camino en la investigación del manejo del paciente oncológico, dado que el monitoreo fiel mediante los biomarcadores y la ultrasonografía cardiaca deben ser protocolarios dado su poder predictivo, lo cual debe contar con la suficiente evidencia científica.

Bibliografía

1. INC-Instituto Nacional de Cancerología. Atlas de Mortalidad [Internet]. Bogotá; 2017. Available from: cancer.gov.co/ATLAS_de_Mortalidad_por_cancer_en_Colombia.pdf
2. Jaramillo, N. González, M., Berrouet, M.C. & Velasquez C. Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. *Rev Col Card*. 2016;23(2):104–11.
3. Curigliano, G., Cardinale, D., Dent, S. et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:309–25.
4. P. Spallarossa, N. Maurea, C. Cadeddu et al. A recommended practical approach to the management of anthracycline-based chemotherapy cardiotoxicity: An opinion paper of the working group on drug cardiotoxicity and cardioprotection, Italian Society of Cardiology. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016;17:84–92.
5. N. Maurea, P. Spallarossa, C. Cadeddu et al. A recommended practical approach to the management of target therapy and angiogenesis inhibitors cardiotoxicity: An opinion paper of the working group on drug cardiotoxicity and cardioprotection, Italian Society of Cardiology. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016;17:93–104.
6. R. Madonna, C. Cadeddu, M. Deidda et al. Cardioprotection by gene therapy: A review paper on behalf of the Working Group on Drug Cardiotoxicity and Cardioprotection of the Italian Society of Cardiology. *Int J Cardiol*. 2015;191:203–10.
7. Z.V. Varga, Z. Giricz, P. Bencsik et al. Functional genomics of cardioprotection by ischemic conditioning and the influence of comorbid conditions: Implications in target identification. *Curr Drug Targets*. 2015;16:904–11.
8. López-Fernández, T., Saura, D., Rodríguez-Palomares, J., Aguadé-Bruix, S., Pérez de Isla, L. & Barba-Cosials J. Cardiac imaging 2015: A selection of topical issues. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:286–93.
9. J.C. Plana, M. Galderisi, A. Barac et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: A report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27:911–39.
10. Madonna R. Diagnóstico y prevención de la cardiotoxicidad inducida por fármacos antineoplásicos: de la imagen a las tecnologías «ómicas». *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(7):576–82.
11. World Health Organization. *Globocan 2012: Estimated Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. Lyon; 2012.
12. Florescu, M., Cinteza, M. & Vinereanu D. Chemotherapy-induced Cardiotoxicity. *Mædica*. 2013;8(1):59–67.

13. Figueredo, V.M. & Chemical C. The Negative Effects of Medications and Nonprescribed Drugs on the Heart. *Am J Med.* 2011;124(6):480–8.
14. DeSantis, C.E., Lin, C.C., Mariotto, A.B., Siegel, R.L., Stein, K.D. K, J.L. et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014: Cancer Treatment and Survivorship Statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(4):252–71.
15. Ruiz, E., Ayala, L., Burgos J. Insuficiencia Cardíaca por quimioterapia. *Rev Soc Per Med Int.* 2016;29(2):59–64.
16. Perrino, C., Schiattarella, G., Magliulo, F., Ilardi, F., Carotenuto, G., Gargiulo, G. et al. Cardiac side effects of chemotherapy: state of art and strategies for a correct management. *Curr Vasc Pharm.* 2014;12(1):106–16.
17. Bloom, M., Hamo, C., Cardinale, D., Ky, B., Nohria, A., Baer, L. E, Al. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure. *Circ Hear Fail.* 2016;9(2):e002843.
18. Bovelli, D., Plataniotis, G., Roila, F. O behalf of the EGWG. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2010;21(Supplement 5):277–82.
19. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019 Jan;69(1):7–34.
20. Jiji, R.S., Kramer CM& SM. Non-invasive imaging and monitoring cardiotoxicity of cancer therapeutic drugs. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol.* 2012;19(2):377–88.
21. Albin, A., Pennesi, G., Donatelli, F., Cammarota, R., De Flora S&, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(1):14–25.
22. Siegel, R.L., Miller, K.D. & Jemal A. Cancer statistics, 2015: Cancer Statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5–29.
23. Ministerio de Salud P. Análisis de la situación del cáncer en el Perú 2013. Lima; 2013.
24. Minsalud. Observatorio Nacional de Cáncer [Internet]. Dirección de Epidemiología y Prevención. D de P y P& S de E no T, editor. Bogotá: Minsalud; 2018. 9–10 p. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/G CFI/guia-ross-cancer.pdf>
25. Virizuela JA, García AM, de las Peñas R, Santaballa A, Andrés R, Beato C, et al. SEOM clinical guidelines on cardiovascular toxicity (2018). *Clin Transl Oncol.* 2019;21(1):94–105.
26. Alvarez JA, Russell RR. Cardio-oncology: the Nuclear Option. Vol. 19, Current Cardiology Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2017.
27. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J.* 2016;37(36):2768–801.
28. Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Cancer Chemotherapy and Cardiac Arrhythmias: A Review. Vol. 38, Drug Safety. Springer International

- Publishing; 2015. p. 129–52.
29. Kappel C, Rushton M, Johnson C, Aseyev O, Small G, Law A, et al. Clinical experience of patients referred to a multidisciplinary cardio-oncology clinic: An observational cohort study. *Curr Oncol*. 2019;26(3):e322–7.
 30. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against her2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001 Mar;344(11):783–92.
 31. Perez IE, Taveras Alam S, Hernandez GA, Sancassani R. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction: An Overview for the Clinician. *Clin Med Insights Cardiol*. 2019 Jan;13:117954681986644.
 32. Zhang X, Zhu Y, Dong S, Zhang A, Lu Y, Li Y, et al. Role of oxidative stress in cardiotoxicity of antineoplastic drugs. Vol. 232, *Life Sciences*. Elsevier Inc.; 2019.
 33. Almuwaqqat Z, Meisel JL, Barac A, Parashar S. Breast Cancer and Heart Failure. Vol. 15, *Heart Failure Clinics*. Elsevier Inc.; 2019. p. 65–75.
 34. 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(2):168–74.
 35. Accordino MK, Neugut AI, Hershman DL. Cardiac effects of anticancer therapy in the elderly. Vol. 32, *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2014. p. 2654–61.
 36. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin. *Cancer*. 2003 Jun;97(11):2869–79.
 37. Armenian S, Bhatia S. Predicting and Preventing Anthracycline-Related Cardiotoxicity. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2018 May;(38):3–12.
 38. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA*. 1991 Sep;266(12):1672–7.
 39. 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 Jun;131(22):1981–8.
 40. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: Cardio-oncology. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(9):1287–306.
 41. Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, Cook EF, Lee RT. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: A prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol*. 1991;9(7):1215–23.
 42. Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, Deisseroth A, Ziegler J. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med*. 1981 May;141(6):758–63.
 43. Mackey JR, Martin M, Pienkowski T, Rolski J, Guastalla JP, Sami A, et al. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial.

- Lancet Oncol. 2013 Jan;14(1):72–80.
44. Sendur MAN, Aksoy S, Altundag K. Cardiotoxicity of novel HER2-targeted therapies. Vol. 29, *Current Medical Research and Opinion*. 2013. p. 1015–24.
 45. Dokmanovic M, King KE, Mohan N, Endo Y, Wu WJ. Cardiotoxicity of ErbB2-targeted therapies and its impact on drug development, a spotlight on trastuzumab. Vol. 13, *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 755–66.
 46. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. Vol. 12, *Nature Reviews Cardiology*. Nature Publishing Group; 2015. p. 547–58.
 47. Onitilo AA, Engel JM, Stankowski R V. Cardiovascular toxicity associated with adjuvant trastuzumab therapy: Prevalence, patient characteristics, and risk factors. Vol. 5, *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2014. p. 154–66.
 48. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 35:893–911.
 49. Aghel N, Delgado DH, Lipton JH. Cardiovascular toxicities of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: Preventive strategies and cardiovascular surveillance. Vol. 13, *Vascular Health and Risk Management*. Dove Medical Press Ltd.; 2017. p. 293–303.
 50. Lee WS, Kim J. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase-targeted anticancer therapy. Vol. 14, *Molecular and Cellular Toxicology*. Springer Verlag; 2018. p. 247–54.
 51. Scott JM, Nilsen TS, Gupta D, Jones LW. Exercise therapy and cardiovascular toxicity in cancer. *Circulation*. 2018;137(11):1176–91.
 52. Groarke JD, Choueiri TK, Slosky D, Cheng S, Moslehi J. Recognizing and managing left ventricular dysfunction associated with therapeutic inhibition of the vascular endothelial growth factor signaling pathway. Vol. 16, *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*. Springer Healthcare; 2014.
 53. Cole DC, Frishman WH. Cardiovascular complications of proteasome inhibitors used in multiple myeloma. Vol. 26, *Cardiology in Review*. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. p. 122–9.
 54. Meseeha MG, Kolade VO, Attia MN. Partially reversible bortezomib-induced cardiotoxicity: an unusual cause of acute cardiomyopathy. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2015 Jan;5(6):28982.
 55. Reneau JC, Asante D, van Houten H, Sangaralingham LR, Buadi FK, Lerman A, et al. Cardiotoxicity risk with bortezomib versus lenalidomide for treatment of multiple myeloma: A propensity matched study of 1,790 patients. Vol. 92, *American Journal of Hematology*. Wiley-Liss Inc.; 2017. p. E15–7.
 56. Chow EJ, Chen Y, Kremer LC, Breslow NE, Hudson MM, Armstrong GT, et al. Individual prediction of heart failure among childhood cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2015 Feb;33(5):394–402.
 57. Ezaz G, Long JB, Gross CP, Chen J. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Heart Assoc*. 2014 Feb;3(1):e000472.

58. Cardinale DM, Barac A, Torbicki A, Khandheria BK, Lenihan D, Minotti G. Cardio-oncological management of patients. *Semin Oncol.* 2019 Dec;46(6):408–13.
59. Cardinale D, Ciceri F, Latini R, Franzosi MG, Sandri MT, Civelli M, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. *Eur J Cancer.* 2018 May;94:126–37.
60. Advani PP, Ballman K V, Dockett TJ, Colon-Otero G, Perez EA. Long-Term Cardiac Safety Analysis of NCCTG N9831 (Alliance) Adjuvant Trastuzumab Trial. *J Clin Oncol.* 2016 Feb;34(6):581–7.
61. Suter TM, Procter M, Van Veldhuisen DJ, Muscholl M, Bergh J, Carlomagno C, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol.* 2007 Sep;25(25):3859–65.
62. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: Clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol.* 2010 Sep;28(25):3910–6.
63. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A MT. Use of Myocardial Strain Imaging by Echocardiography for the Early Detection of Cardiotoxicity in Patients During and After Cancer Chemotherapy: A Systematic Review - PubMed. *J Am Coll Cardiol.* 2014;1(63):2751–8.
64. Kenigsberg B, Wellstein A, Barac A. Left Ventricular Dysfunction in Cancer Treatment. *JACC Hear Fail.* 2018;6(2).
65. Hall PS, Harshman LC, Srinivas S, Witteles RM. The frequency and severity of cardiovascular toxicity from targeted therapy in advanced renal cell carcinoma patients. *J Am Coll Cardiol HF.* 1:72–8.
66. Boffa RJ, Constanti M, Floyd CN, Wierzbicki AS. Hypertension in adults: Summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2019;367(October):1–6.
67. Milan A, Puglisi E, Ferrari L, Bruno G, Losano I, Veglio F. Arterial hypertension and cancer. Vol. 134, *International Journal of Cancer.* Wiley-Liss Inc.; 2014. p. 2269–77.
68. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Vol. 39, *European Heart Journal.* Oxford University Press; 2018. p. 3021–104.
69. Schlitt A, Jordan K, Vordermark K, Schwamborn J, Langer T TC. Cardiotoxicity and oncological treatments. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111:161–8.
70. Reagan WJ, York M, Berridge B, Schultze E, Walker D PS. Comparison of Cardiac Troponin I and T, Including the Evaluation of an Ultrasensitive Assay, as Indicators of Doxorubicin-induced Cardiotoxicity. *Toxicol Pathol.* 2013;41:1146–58.
71. Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, Settelmeier S, Al-Rashid F, Rassaf T TM. Troponins and Brain Natriuretic Peptides for the Prediction of Cardiotoxicity in Cancer Patients: A Meta-Analysis. *Eur J Hear Fail.* 2020;22(2):350–61.
72. Velasquez CA, González M, Berrouet MC JN. Cardiotoxicidad inducida por la

- quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. *Rev Col Card.* 2016;23(3):104–11.
73. Dogru A, Cabuk D, Sahin T, Dolasik I, Temiz S UK. Evaluation of Cardiotoxicity via Speckle-Tracking Echocardiography in Patients Treated with Anthracyclines. *Oncol Res Treat.* 2013;36(712–716).
 74. Seo JM, Park TH, Lee DY et al. Subclinical myocardial dysfunction in metabolic syndrome patients without hypertension. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2011;19:134–9.
 75. Stanton T, Leano R MT. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009;2:356–64.
 76. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K et al. Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2020;
 77. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P et al. The role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a Position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the. *J Hear Fail.* 2020;
 78. Ruiz Mori E, Ayala Bustamante L BBJ. Insuficiencia cardíaca por quimioterapia. *Rev Soc Per Med Int.* 2016;29(2):59–64.
 79. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R ML. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol.* 2005;23:4265.
 80. KR. C. Herceptin and the heart a molecular modifier of cardiac failure. *NEJM.* 2006;354:789–90.
 81. Navarrete S, Castellanos A SC. Cardiotoxicidad por quimioterapia: Enfoque práctico para el clínico. *Insuf Card.* 2011;6(3):131–43.
 82. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation.* 2004;105(25):3122.
 83. Bonow RO, Bennett S, Casey DE, Ganiats TG, Hlatky MA, Konstam MA et al. A. Clinical Performance Measures for Adults with Chronic Heart Failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Heart Failure Clinical Performance Measures): e. *Circulation.* 2005;112(12):1853–67.
 84. Yeh ET BC. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(24):2231–47.
 85. Jiménez-Cotes EA, Meyer-Martínez WS G-GD. Biomarcadores en la detección temprana de cardiotoxicidad inducida por quimioterapia; estado

- actual. Arch Med. 2015;15(1):126–37.
86. López-Velarde Peña T L-VBP. Prevención y tratamiento de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer. An Med. 2014;59(1):54–60.
 87. Lax J, Piñeiro D, Falconi M, Agüero R, Barugel M, Bermann A et al. Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. Rev Arg Cardiol. 2013;81(5):1–64.
 88. Reborido N, Parma G, Noria S, Schiavone A, Bonelli A LR. Strain bidimensional para detección precoz de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo inducida por agentes quimioterápicos. Rev Urug Card. 2016;31(2):266–76.
 89. Navarro-Ulloa OD, Barranco-Camargo LA, Jurado-López SP, Zabala-Carballo CI G-P LE. Muerte súbita debida a cardiotoxicidad aguda inducida por antraciclinas. Rev Col Card. 2018;25(1):1–7.
 90. Gutiérrez-Alba G, González-Block MÁ R-MH. Desafíos en la implantación de guías de práctica clínica en instituciones públicas de México: estudio de casos múltiple. Sal Pub Mex. 2015;57(6):547–54.
 91. Kenefick H, Lee J F V. Improving physician adherence to clinical practice guidelines barriers and strategies for change. New Engl Heal Inst. 2008;55.
 92. Constantino-Casas P, Medécigo-Micete C, Millán-Gámez YYK, Torres-Arreola LDPL, Valenzuela-Flores AA, Viniegra-Osorio A et al. Survey on physicians' knowledge and attitudes towards clinical practice guidelines at the Mexican Institute of Social Security. Eval Clin Pr. 2011;17(4):768–74.