

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Seguimiento y Evaluación de la Cardiotoxicidad por Quimioterapia en Pacientes con Cáncer de Mama HER-2 positivo del Servicio de Oncología del Hospital México, mediante Diferentes Métodos Ecocardiográficos, en el Servicio de Cardiología del Hospital San Vicente de Paul, Heredia, durante el período de junio del 2013 a enero del 2015: estudio prospectivo observacional.

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado de Cardiología para optar al grado de Especialidad Médica en Cardiología

Dr. Jorge Andrés Chavarría Víquez

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2015

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A Dios

Por haberme brindado salud para concluir el postgrado, y por todas sus bendiciones a lo largo de mi vida

A mi esposa Carolina

Por su apoyo incondicional y paciencia para completar las horas de estudio y trabajo

A los Co-Investigadores Dr. Denis Landaverde Recinos, Dr. Erasmo Serrano Frago, Dr. Eduardo Alvarado Sánchez, Dr. Edgar Fuentes Molina que sin ellos no sería posible realizar trabajos de esta magnitud

A mis tutores: Dr Mario Bolaños Arrieta, Dr Andres Benavides Santos por su deseo de incentivar y permitir la investigación dentro del posgrado.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Cardiología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado de especialista en Cardiología”

Dra. Cecilia Díaz Oreiro

Decana o Representante del Decana Sistema de Estudios de Posgrado



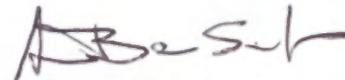
Dr. Mario Bolaños Arrieta

Director(a) de Tesis



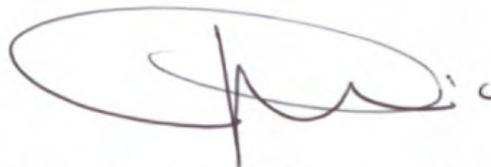
Dr. Eric Bogantes Pereira

Lector



Dr. Andrés Benavides Santos.

Lector y Director del Programa de Posgrado en Cardiología



Dra. Jorge Andrés Chavarria Viquez

Candidato

Abreviaturas

FSVI: Función Sistólica del Ventriculo Izquierdo

FEVI: Fracción de eyección del Ventriculo Izquierdo

TZM: Trastuzumab

CCF: Ciclofosfamida

GLS: Strain longitudinal global

BB: Betabloqueadores

IECA: Inhibidores de la enzima conversora de angiotensina.

QT: Quimioterapia

CTRCD: Disfunción Cardíaca relacionada con la terapia del cáncer

RT: Radioterapia

3D: Tres dimensiones

2D: Dos dimensiones

SNC: Sistema Nervioso Central

FEC: protocolo 5 Fluoracilo, epirrubicina, ciclofosfamida

ÍNDICE

Dedicatoria y agradecimientos.....	ii
Aprobación de tesis	iii
Lista de abreviaturas.....	iv
Resumen de la investigación	5
Introducción	6
Justificación de estudio.....	6
Pregunta de investigación	7
Objetivo general.....	8
Objetivos específicos.....	8
Metodología.....	9
Consideraciones bioéticas.	9
Materiales y Métodos	9
Criterios de inclusión de participantes	12
Criterios de exclusión de participantes	12
Métodos estadísticos	12
Marco teórico	13
Generalidades	13
Definición.....	16
Patofisiología	17
Clasificación de la cardiotoxicidad por Quimioterapia.....	17
Fármacos	18
Radioterapia	23
Métodos de detección	24
Ecocardiograma.....	24
MUGA	27
Papel de los biomarcadores	28
Diferencias entre métodos de análisis de función ventricular	29
Valores normales de deformación	30
Strain como marcador pronóstico de disfunción ventricular?.....	30
Combinación de métodos diagnósticos	32
Pronóstico y tratamiento	32

Inhibidores de la enzima convertora de angiotensina, Antagonistas de receptor de angiotensina.....	33
Betabloqueadores	33
Dexrazoxane.....	34
Prevención de Cardiotoxicidad	35
Evaluación ecocardiográfica propuesta y resultados durante el seguimiento	37
Resultados.....	38
Discusión e interpretación de los resultados.....	47
Recomendación actual.....	49
Bibliografía	50

INDICE DE CUADROS, TABLAS Y GRÁFICOS

Cuadro 1. Resultados de la prueba de Shapiro-Wilk para las mediciones de la Fracción de eyección	41
Cuadro 2: Raíz cuadrada del Error Cuadrático Medio para cada una de las medidas de la fracción de eyección.....	41
Cuadro 3: Coeficientes de variación para el AFI y el MUGA medidos al inicio y final del estudio	43
Cuadro 4: Resumen de la regresión lineal	44
Cuadro 5: Porcentaje de pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad	45
Cuadro 6: Pacientes con criterios de cardiotoxicidad respecto a la terapia utilizada	45
Diagrama 1. Objetivos de la valoración de seguimiento según el criterio del consenso de expertos con lo cual se logra hacer el diagnóstico de Disfunción Cardíaca relacionada con la terapia del cáncer (CTRCD) y de disfunción subclínica del Ventrículo Izquierdo.....	36
Diagrama 2: Recomendación acerca de la valoración propuesta por parte del documento consenso de expertos de la Sociedad Americana de Ecocardiografía	38
Gráfico 1: Distribuciones relativas del AFI y MUGA al inicio y al final del estudio	42
Gráfico 2: Dispersión de las observaciones de acuerdo a las mediciones MUGA y AFI (iniciales y finales)	43
Anexo 1. Características basales de las pacientes analizadas y definición de CTRCD o evento adverso cardíaco según c. usual.....	57
Anexo 2. Características basales pacientes y esquema QT utilizado-Tipo de Cirugía realizada.....	58

Resumen

El estudio es de tipo prospectivo, observacional.

Objetivo: Analizar mediante el uso de métodos de rutina y nuevas técnicas ecocardiográficas, la cardiotoxicidad tras la administración de trastuzumab con o sin antraciclinas en pacientes con Cáncer de Mama HER-2 positivo en pacientes del servicio de Oncología del Hospital México, así como establecer cual de los métodos a evaluar tiene menor variabilidad interobservador. *Métodos:* Se estudiaron 32 pacientes que correspondían a la totalidad de la población durante el periodo de reclutamiento y seguimiento a 12 meses, el 100% de la muestra eran mujeres con promedio de edad de 54 años. Se realizaron valoraciones previo al inicio de la quimioterapia, a los 3,6 y 12 meses *Resultados:* La incidencia de disfunción cardíaca relacionada con la terapia del cáncer fue de 40% según los lineamientos actuales y de un 12% según los criterios descritos previamente sin tomar en cuenta los análisis de deformación longitudinal. El método que presentó menor variabilidad interobservador fue el Strain longitudinal global seguido del método de detección automática de Fracción de Eyección por speckle tracking, sin embargo el método volumétrico en tres dimensiones provee una variación de 4.16 lo que nos permite detectar cambios menores al 5% también con éste método. Según análisis de regresión logramos obtener una constante de -2,77 (-2.9 a -2.64) entre el GLS y el valor de Fracción de eyección por método de Medicina Nuclear realizado (MUGA) *Conclusión:* El análisis de deformación longitudinal nos prevee una valoración confiable acerca de la evolución de los pacientes sometidos a la terapia con trastuzumab, se confirma que la incidencia de eventos adversos asociados a la terapia combinada de antraciclinas y trastuzumab se encuentra entre 30-40% y que según lo observado en nuestro estudio el comportamiento de este evento adverso es reversible si se logra instaurar las medidas respectivas.

Introducción

El cáncer de mama es la neoplasia mas frecuente en la mujer en los Estados Unidos, en nuestro país es el segundo en incidencia y en mortalidad en la población general, el primero en mortalidad en mujeres menores de 45 años. Los tratamientos y por ende la supervivencia han mejorado. La sobrevida prolongada ha permitido que empecemos a ver los efectos adversos de tales tratamientos y la cardiotoxicidad parece ser el principal factor en la calidad de vida y la muerte en los pacientes sobrevivientes a estas neoplasias(1). Las mujeres jóvenes sobrevivientes de una neoplasia de mama presentan mayor riesgo de una complicación cardiovascular que de una nueva neoplasia secundaria(2).

La amplificación del gen HER2 y/o la sobreexpresión de esta proteína ocurre aproximadamente en el 20% de los tumores de mama y es asociado con un peor pronóstico. Nuevos agentes dirigidos al bloqueo del receptor HER 2 y sus vías de señalización respectiva han revolucionado el tratamiento de este tipo de cáncer(3).

La ecocardiografía es el método usual para determinar la cardiotoxicidad por Quimioterapéuticos, la cual puede determinar la suspensión del tratamiento, sin embargo los métodos usuales de valoración en nuestro medio presentan variabilidades mayores a los criterios actuales de cardiotoxicidad.

Hay aspectos que estan cambiando actualmente con respecto al monitoreo de estos pacientes; se basan principalmente en que la disfunción debe ser detectada en una fase preclinica y en esta situación la fracción de eyección no seria una buena técnica pronóstica ya que los cambios los encontramos con los métodos usuales de detección cuando ya la patología esta establecida. Es por lo tanto que el objetivo esta dirigido hacia nuevas herramientas que muestren cambios tempranamente, particularmente el análisis de deformación miocárdica por ecocardiografía mediante speckle tracking o resonancia nuclear magnética. Cambios en la deformación preceden a los cambios en la fracción de eyección y nos generan mayor información pronóstica y objetiva acerca de las modificaciones que se deban realizar en la terapéutica.

Nuestro estudio radica en esta necesidad de detectar tempranamente disfunción miocárdica secundaria al uso de antraciclinas y/o Trastuzumab con métodos mas sensibles para la detección de disfunción sistólica regional subclinica previo al desarrollo de cambios en la función global, que puedan ser irreversibles posteriormente.

Se detectará si el análisis de deformación longitudinal 2D posterior al inicio de Quimioterapéuticos provee un beneficio adicional en el aumento en la sensibilidad para la detección de disfunción ventricular regional o global previo a la detección de dichos cambios en la Función Sistólica del Ventrículo Izquierdo por los métodos usuales.

Actualmente esta en prensa el estudio de Molina et al, en el Hospital México, dicho informe retrospectivo documenta una incidencia de cardiotoxicidad en una población costarricense con Cáncer de mama metastásico en tratamiento concomitante de Trastuzumab con antraciclinas y/o Paclitaxel en cerca de un 15%, sin embargo afirma que pueden existir sesgos de detección por el método utilizado de valoración el cual no estaba estandarizado y porque el seguimiento ecocardiográfico fue en promedio cada 11 meses, lo cual dista de los lineamientos actuales.

Hipotesis

El análisis de deformación longitudinal provee beneficio respecto a los métodos usuales de detección de disfunción cardiaca asociada al uso de quimioterapia, lo que permite detectarla mas tempranamente e instaurar terapia respectiva que nos limita el daño a largo plazo. Además el uso concomitante de antraciclinas y trastuzumab aumenta considerablemente la incidencia de cardiotoxicidad.

Objetivo General

- Analizar mediante el uso de métodos de rutina y nuevas técnicas ecocardiográficas, la cardiotoxicidad de la Quimioterapia en los pacientes del servicio de Oncología y Cardiología del Hospital México, sometidos a la administración de trastuzumab con o sin antraciclinas previamente.

Objetivos Específicos

- Establecer si el análisis de deformación longitudinal 2D posterior al inicio de Quimioterapéuticos provee un beneficio adicional en el aumento en la sensibilidad para la detección de disfunción ventricular regional o global previo a la detección de dichos cambios en la Función Sistólica del Ventrículo Izquierdo por los métodos usuales
- Establecer la correlación entre los métodos usuales de la valoración de la FVI en nuestro medio con respecto al análisis por 4V transtorácico y la comparación con un método de Medicina Nuclear (MUGA), que se tomaría como método de referencia en nuestro medio al no contar con Resonancia Magnética
- Establecer el porcentaje de pacientes que desarrollan Cardiotoxicidad por el uso de Antraciclinas y/o Trastuzumab tomando los valores de deformación 2D y el porcentaje siguiendo los métodos usuales de función sistólica del Ventrículo Izquierdo
- Establecer la correlación entre los valores de strain y valor de función ventricular sobre el cual se establece un margen de seguridad para la continuación del tratamiento respectivo
- Determinar cambios en el estatus clínico del paciente atribuibles a la cardiotoxicidad y establecer su relación con los parámetros objetivos de función ventricular.
- Determinar el nivel de Troponina posterior al uso de Quimioterapéuticos y la evolución de la función ventricular durante el tiempo de seguimiento

Diseño del Estudio

Observacional, prospectivo

Consideraciones Bioéticas

El protocolo de investigación fue sometido a revisión por el Comité Local de Bioética (CLOBI) del Hospital México y cuenta con la respectiva aprobación según consta en el oficio CLOBI-HM-022-2013.

Por la naturaleza del estudio se solicitó la exención del consentimiento informado.

Materiales y Métodos

Los sujetos mayores de 18 años, candidatos al uso de Antraciclinas y trastuzumab o trastuzumab habiendo utilizado previamente antraciclinas con Función ventricular mayor al 50 % y que no cumplan con los demás criterios de exclusión respectivos, serán elegidos dentro del protocolo de investigación.

Los pacientes serán enrolados por el servicio de Oncología del Hospital México y tendrán la valoración por el servicio de Cardiología al inicio, 3 , 6 y 12 meses desde el inicio del quimioterapéutico; las valoraciones consistirán en la realización de la historia clínica, la realización de ecocardiogramas Transtorácicos y muestra sanguínea del nivel de Troponina al momento previo al inicio del fármaco, a los 3 meses y a los 12 meses.

Ecocardiografía transtóracica: El ecocardiograma de dos dimensiones y tres dimensiones transtorácico se realizará en el Hospital San Vicente de Paul en la ciudad de Heredia en el Servicio de Cardiología con equipos Vivid 9 de General Electric, con transductor matricial y 2d de de 1,5 a 4-MHz. Las imágenes se obtendrán con las vistas estándares paraesternales de eje largo y eje corto, apicales eje largo y subcostales según las guías respectivas y posterior a 5 minutos de espera en decúbito supino previo a la toma de las mismas¹⁸.

Las imágenes fueron analizadas por el mismo ecocardiografista offline en los equipos respectivos y con al menos tres latidos al momento de la obtención de los

índices. Los estudios se almacenaron en el software EchoPac de General Electric para la valoración respectiva por los diferentes observadores en lo que respecta a las valoraciones de la fracción de eyección y valoración de la deformación longitudinal global.

Las medidas en modo M del eje largo paraesternal al fin de sístole y fin de diástole se utilizaron para las mediciones respectivas de la raíz aórtica, dimensiones del ventrículo izquierdo, aurícula izquierda y el análisis de la masa ventricular indexado por área de superficie corporal siguiendo las guías de la sociedad americana de ecocardiografía¹⁹. Las mediciones del ventrículo derecho fueron tomadas en eje apical de 4 cámaras al final de diástole a nivel basal, medio y longitudinal, el tracto de salida del VD en eje corto paraesternal a nivel de la válvula aórtica

Adquisiciones en 4D e imágenes en triplanar se utilizaron para la valoración de los volúmenes de fin de diástole, sístole, fracción de eyección, con posterior análisis de la correlación de los mismos, la medición de la función del ventrículo derecho se analizó por medio de la excursión sistólica de la pared anterolateral del anillo tricuspideo, y mediante las mediciones del cambio de área fraccional (CAF) en eje apical 4 cámaras al final de la diástole y final de la sístole del ventrículo derecho.

El análisis de la función diastólica se realizó por medio del doppler tisular, con la muestra sobre el anillo mitral septal, lateral y sobre el influjo mitral con el posterior análisis de los índices de función diastólica (onda A, onda E, relación E/A, onda e', relación E/e'), con la clasificación posterior según las guías respectivas de la sociedad americana de ecocardiografía.¹⁹ El análisis respectivo del ventrículo derecho con el doppler color fue por medio de una adquisición estándar con resoluciones de >150 cuadros x segundo para la valoración de la onda S' a nivel del anillo tricuspideo, la excursión sistólica de la pared anterolateral del VD y los valores de deformación de la pared anterior del ventrículo derecho por medio del software VIVID 9.

El análisis de la deformación miocárdica del VI como del VD se realiza offline con imágenes y videos optimizados en ganancia, compresión y rango dinámico, tres ciclos almacenados manteniendo la frecuencia, la profundidad y el ángulo estándar para disminuir la variabilidad, aunado a que la obtención de las imágenes se realizó por un mismo operador. A nivel del VD los índices obtenidos son los valores pico de deformación (strain) 2D. El Tiempo de apertura y cierre de la válvula aórtica se realizó utilizando el método doppler pulsado sobre el tracto de salida del VI previo al análisis del software de la deformación.

La valoración de la vena cava inferior se realizará mediante eje subcostal, con el modo M, tomando las mediciones desde 0,5-3 cm desde la desembocadura de la VCI a la aurícula derecha, en espiración e inspiración no forzada.

El análisis de la detección del BNP se realizó mediante el método ELFA (Enzyme-linked fluorescent assay) del equipo VIDAS, método cuantitativo de detección del extremo N-terminal del péptido natriurético tipo B en suero humano o plasma, este mecanismo combina el método del inmunoanálisis en sandwich de un solo paso con una detección final por fluorescencia según datos suministrados por el proveedor. Los umbrales de referencia se toman según la edad, género de estudios ya publicados. Con este método tomamos en menores de 75 años 125 pg/ml.

La detección de troponina se realizó mediante el equipo VIDAS de detección de troponina I Ultra, este mecanismo combina el método del inmunoanálisis en sandwich de un solo paso con una detección final por fluorescencia. Los umbrales de referencia se toman como una detección negativa cuando el valor es <0.01 ug/L y se extiende de 0.01 ug/L a 30 ug/L

Criterios de Inclusión

- Sujetos masculinos o femeninos mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de Neoplasia con sobreexpresión de HER2 positivo diagnosticados en el servicio de Oncología Hospital México en el periodo comprendido de junio 2013 a enero del 2014 candidatos a la utilización de TZM con o sin antraciclinas
- Aprobación del Consentimiento Informado

Criterios de Exclusión

- Mujeres embarazadas o dando lactancia.
- Cardiopatía Isquémica o Miocardiopatías
- Pacientes con insuficiencia renal crónica.
- Pacientes con enfermedad del colágeno: artritis reumatoide, enfermedad de Reiter, lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nodosa, psoriasis.
- Pacientes que estén consumiendo esteroides.
- Sepsis severa.
- Ritmo cardiaco diferente al sinusal
- Enfermedad valvular concomitante mas que leve
- Prótesis Valvular
- Presencia de Marcapaso

Análisis de los datos y estadística

Mediante la técnica de análisis de variación (ANOVA) se examinó la variabilidad de los métodos de medición de la fracción de eyección de la función sistólica del ventrículo izquierdo mediante los diferentes métodos clásicos y actuales (Simpson, Triplano, Volumen 4V, AutoEF) de 3 observadores distintos de Servicios de Cardiología de Costa Rica, así como la obtención de las imágenes para determinar el valor de strain global longitudinal 2D, así como las dimensiones de las diferentes cámaras cardíacas, indexados por área de superficie corporal, sexo, raza y grupos de

edades. Según los datos se valorará posteriormente análisis de las variables entre si con el objetivo de excluir algunas de ellas como factores determinantes de los resultados mediante la raíz cuadrada del error cuadrático medio (MSE por sus siglas en inglés), que corresponde a un estimador insesgado de la variancia de cada variable

La variabilidad de las medidas se comparó mediante el coeficiente de variación.

Se realizara un análisis de regresión lineal entre los valores obtenidos de GLS con el MUGA para obtener un coeficiente que nos permita convertir el valor negativo de la deformación en un aproximado cercano al valor de la fracción de eyección por métodos usuales.

Características de la población

Pacientes Femeninas del servicio de Oncología del Hospital México en San José Costa Rica con cáncer de Mama receptor HER-2 positivo candidatas a recibir trastuzumab según los criterios médicos del centro hospitalario que cumplen con los criterios de inclusión en el periodo comprendido de junio 2013 a enero del 2014

Marco Teórico

El instituto nacional del Cancer de los Estados Unidos estima que al menos 18 millones de personas seran diagnosticadas con cancer para el año 2022. Del total de pacientes con dicho diagnóstico el 67% de los adultos permanecen con vida a los 5 años y el 75% de los niños estaran vivos a los 10 años (4). En el estudio Ning et al, acerca 1807 pacientes sobrevivientes de cáncer que completaron un seguimiento de 7 años, 33 % fallecieron por enfermedades cardiacas y 51% por causas relacionadas al cáncer(4).

Cerca del 15-25 % de los cáncer de mama presentan una sobreexpresión del receptor HER2 positivo(5), en otros estudios de prevalencia puede alcanzar el 30%, si no se tratan tiene peor pronóstico que los tumores que no expresan este gen. Los estudios Herceptin Adjuvant trial (HERA), National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-31, North Central Cancer Treatment Group

(BCIRG) 006th, donde se abarca mas de 13000 mujeres con cancer de mama HER2 positivo reportan tasas de sobrevida mayores y recurrencias menores al año de tratamiento con herceptin respecto a la quimioterapia estandar.(6) En estos estudios los pacientes recibieron de primera línea las antraciclinas y luego taxanes como monoterapia o en concomitante con trastuzumab durante 1 año.(7)

Cochrane publicó un metaanálisis en abril del 2012 incluyendo cerca de 12000 pacientes donde se documentan los "hazard ratios" HR de sobrevida total y sobrevida libre de enfermedad favoreciendo los regímenes que incluían al trastuzumab (HR 0.66, Intervalos de confianza (IC) del 95%, $P < 0.00001$). utilizado en neoplasias tempranas o localmente avanzadas(8). El beneficio del trastuzumab es mayor en cuanto mas rápido se instaure el tratamiento en el curso de la enfermedad(9), situación confirmada en el estudio de Perez, et al(10)

El espectro de eventos adversos relacionados con la quimioterapia pueden incluir disfunción cardiaca y desarrollo de insuficiencia cardiaca, isquemia miocárdica, arritmias, hipertensión, miocarditis, pericarditis y tromboembolismo(11)

Existen pocos estudios que determinen la prevalencia de la Cardiotoxicidad como etiología de cardiopatía dilatada, se reporta una prevalencia cercana al 1%(11), Sin embargo datos recientes indican que mas de la mitad de los pacientes expuestos a antraciclinas pueden mostrar algún grado de disfunción cardiaca después de 10 a 20 años después de la Quimioterapia y cerca del 5 % desarrollan insuficiencia cardiaca.

La terapia antineoplásica puede complicarse frecuentemente por el desarrollo de cardiotoxicidad, lo cual puede tener consecuencias adversas en el pronóstico de los pacientes. Razón por la cual entender estos efectos es crucial para el manejo exitoso de los pacientes con cáncer y sus complicaciones cardiovasculares

En los Estados Unidos cerca de 60000 pacientes son tratados anualmente con antraciclinas, por lo que se piensa que la incidencia real de esta complicación podría estar infraestimada.

Del total de pacientes adultos diagnosticados con cancer el 67% estan con vida a los 5 años

Además de las antraciclinas que permanecen como el agente cardiotoxico mas común, los fármacos nuevos pueden interferir con los mecanismos intracelulares cruciales para el mantenimiento de la homeostasis normal del miocardio, lo que pueden conllevar a una mayor incidencia de cardiotoxicidad subclínica

Las complicaciones cardiovasculares más comunes como el desarrollo de insuficiencia cardiaca, isquemia miocárdica, hipertensión arterial, tromboembolismo, prolongación del QT y bradicardia se asocian frecuentemente al uso de medicamentos antineoplásicos (12). Tabla 1.

En el presente estudio se hacen mención a las tasas de eventos adversos reportados recientemente en la literatura, la información disponible en MEDLINE y en el sitio web de *the food and drug Administration* (FDA)

Varias terapias para el cáncer se han asociado al desarrollo de disfunción ventricular izquierda. La dosis acumulativa, el intervalo de administración y el uso concomitante de otras drogas cardiotoxicas determinan la probabilidad de desarrollar cardiomiopatía. Las nuevas drogas dirigidas a blancos biológicos como el trastuzumab, un anticuerpo monoclonal que liga el receptor Erb2/HER2 tienen un potencial cardiotoxico que fue observado desde el estudio inicial de esta droga en pacientes con cancer metastasico Erb2 positivo, en esta población hubo un incremento en la incidencia de eventos adversos cardiacos serios particularmente cuando fue administrado en combinación con antraciclinas.(10)

Definición

En el contexto de la cardiotoxicidad por Quimioterapéuticos, los estudios previos han sugerido que una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 10% o un valor menor al 55 % en pacientes sin síntomas de insuficiencia cardíaca; o la disminución del 5%, ó menos del 55 % en exámenes consecutivos podría indicar efectos dañinos de la droga sobre el miocardio y la eventual modificación de la terapia respectiva (13)

En el estudio de Guarneri y cols realizado en el M.D. Anderson que detallaremos posteriormente se definió un "evento cardíaco" como la disminución asintomática de la FE \leq 50%, un descenso \geq 20 % de la FE de la basal, o síntomas o signos de ICC(14).

En pacientes con Doxorubicina específicamente se recomienda la suspensión con una disminución de la FE \geq 10% respecto a la basal y/o \leq 30% entre los pacientes con FE basal entre 30-50%. La cardiotoxicidad inducida por este fármaco es claramente dosis dependiente, causada principalmente por mecanismos relacionados con el estrés oxidativo que conllevan apoptosis y necrosis, tiende a ser progresiva e irreversible(11)

Concepto de cardiotoxicidad, en los lineamientos actuales consideramos el término de Disfunción cardíaca relacionada con la terapia del cáncer (DCRTC), la definimos como una caída de mas de 10 puntos o Fracción de eyección por debajo de 53%. Además se debe clasificar como sintomática o asintomática, reversible o irreversible(15)

- Reversible: Cuando existe una disminución del valor de la fracción de eyección que se mantiene en menos del 5% respecto al valor basal.
- Parcialmente reversible: Mejoría de \geq 10 puntos porcentuales desde el nadir pero con un valor de fracción de eyección $>$ 5% respecto al basal.
- Irreversible: Mejoría $<$ 10% desde el nadir y $>$ 5 % de disminución respecto al valor de fracción de eyección basal.
- Indeterminado: Cuando el paciente no es apto para reevaluación.

Además la cardiotoxicidad debe clasificarse en base a los mecanismos de cardiotoxicidad que veremos mas adelante con detalle.

Un detalle importante que incorpora estos nuevos lineamientos es el valor establecido para la normalidad de la función ventricular en 53%, esto con base en 6 bases de datos que incluían a Asklepios, FLEMENGHO, CARDIA5 y CARDIA25, Padua 3D Echo normal y el estudio NORRE (Normal Reference Ranges for Echocardiography study)(15)

Patofisiología de la disfunción ventricular de quimioterapéuticos utilizados en nuestro país.

Clasicamente definimos dos tipos de Cardiotoxicidad

- Tipo 1. Relacionada con las antraciclinas, se presentan cambios en la biopsia, la dosis es acumulativa y hay evidencia de muerte celular.
- Tipo 2. No hay una muerte celular, hay una disfunción similar a lo observado en el "stunning" que logramos observar en la enfermedad coronaria, es reversible si el paciente no ha recibido previamente antraciclinas.

El receptor ErbB2 se expresa en los miocitos cardiacos, además del tejido tumoral donde parte de su papel esta relacionado con mantenimiento de la función cardiaca y protección de la homeostasis por lo que el interferir con esta vía de señalización puede bloquear dicho efecto, sin embargo en contraste con la toxicidad inducida por antraciclinas dicho efecto parece no estar en relación con la dosis acumulada o cambios en la estructura del miocardio como lo detallaremos mas adelante(10).

Fármacos

Antraciclinas: Hay varias hipótesis que explican el posible mecanismo de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas, pero la formación de radicales libres parece ser el principal mecanismo(16), hay otros mecanismos que incluyen la inducción de apoptosis, regulación a la baja de ARNm en la expresión de ATPasa del retículo sarcoplásmico con disminución de la contractilidad miocárdica, y más recientemente a través de los mecanismos de la topoisomerasa II, formar un complejo con la isoenzima alfa en las células tumorales y la beta que se expresa en el miocito (17). Dicha miocardiopatía se ha asociado a un pronóstico desfavorable con una mortalidad a 2 años de hasta un 60%, mayor a la esperable a la miocardiopatía dilatada idiopática.

Se establece que los efectos adversos son dosis dependientes, además de la presencia de otros factores de riesgo adicionales que aumentan el riesgo como el sexo femenino, el uso de otros agentes cardiotoxicos, la irradiación previa, enfermedad coronaria preexistente, diabetes mellitus, hipertensión, edad avanzada y la administración en bolos con altas dosis(16). (18)

La cardiotoxicidad mediada por Antraciclinas es la conocida como Tipo I clásicamente es dosis dependiente e irreversible se clasifica según el tiempo de aparición en:

- Aguda (1%), la cual es reversible, puede presentarse con derrame pericardico, dolor precordial o arritmias, no es predictor de Insuficiencia cardiaca crónica
- Temprana, fenómeno progresivo y crónico (hasta un año de inicio de la terapia y no es reversible), dosis dependiente y puede desarrollar miocardiopatía dilatada e Insuficiencia cardiaca crónica
- Inicio tardío, progresivo y crónico

Ciclofosfamida (CCF): El mecanismo es desconocido, las hipótesis actuales precisan de la lesión endotelial directa, seguida por la extravasación de metabolitos tóxicos que resultan en el daño a los cardiomiocitos, hemorragia intersticial y edema (2), también pueden desarrollarse microembolos intracapilares que pueden producir daño miocárdico por isquemia; además de la teoría propuesta de la inducción de vasoespasmo coronario.(7) Su manifestación tóxica clásica es la miocarditis hemorrágica.

Ifosfamida: en vista de que es estructuralmente similar a la ciclofosfamida, se proponen mecanismos similares, a pesar que en estos pacientes no se desarrolla la manifestación tóxica clásica de la CCF, Además causa nefrotoxicidad con la disminución respectiva de la filtración glomerular con lo cual se pueden retrasar la eliminación de metabolitos tóxicos, alteración de los electrolitos por defectos tubulares que pueden ser factores coadyuvantes a la injuria miocárdica(12).

Trastuzumab y lapatinib:

Trastuzumab (Herceptin®) es un anticuerpo monoclonal humanizado que liga los dominios extracelular del receptor HER2, y a su vez inhibe el crecimiento celular y la reproducción (6) . Este medicamento fue aprobado por la FDA en septiembre de 1998 para el tratamiento del cáncer de mama metastásico sin embargo actualmente en ampliamente usado como terapia adyuvante sistémica para el cáncer de mama.

Cardiotoxicidad de estos fármacos es principalmente secundaria a la inhibición del factor 2 del receptor de crecimiento epidérmico de los cardiomiocitos conocido como ErbB2, o vía de señalización del ErbB2, encargado de regular la integridad de las mitocondrias a través de la proteínas BCL-X-; lo que lleva a la depleción de ATP y disfunción contráctil.

Las evaluaciones de las biopsias endomiocárdicas por microscopía electrónica en pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad inducida por el TZM lograron demostrar edema vacuolar, mitocondrias pleomórficas, ampliación y división de las

bandas Z, cambios a nivel de ultraestructura consistentes con cardiomiopatía reversible(14).

Otros mecanismos descritos principalmente con el uso concomitante de otras drogas como las antraciclinas incluyen las interacciones droga-droga que pueden mediar la destrucción de los miocitos por mecanismos inmunológicos(19). El trastuzumab se asocia con incidencias altas de insuficiencia cardiaca mayores que el lapatinib, por lo que se piensa que deben existir otros mecanismos aun no dilucidados.

La disfunción miocárdica asociada al Trastuzumab no es dosis dependiente, se trata de disfunción miocárdica reversible mas que daño estructural. Se establece como la Cardiotoxicidad mediada por QT tipo 2.

La Incidencia se establece en 2-10 %, pero puede aumentar a 27 % con el uso concomitante de ciclofosfamida y/o antraciclinas(20)

El estudio conducido por Slamon et al, demostró una tasa inaceptablemente alta de toxicidad cardíaca en las pacientes que recibieron trastuzumab de forma conjunta con antraciclinas. En dicha población la toxicidad asintomática y sintomática se reportó en 27%, en comparación a 13% en las pacientes que lo recibieron en combinación con paclitaxel y de 1% de las que fueron tratadas con paclitaxel en monoterapia(9). La recuperación de los pacientes que desarrollan disfunción cardiaca también es diferente de acuerdo al grupo de tratamiento. De 34 pacientes que habían recibido antraciclinas más trastuzumab y que presentaron disfunción cardiaca al menos 7 persistieron con ICC NYHA clases III y IV en comparación con ninguna paciente de las que presentaron la disfunción utilizando paclitaxel más trastuzumab. En otros análisis con trastuzumab en monoterapia la disfunción cardiaca se reportaba entre 3 a 7%. En la mayoría de estos ensayos las pacientes no eran seleccionadas por factores de riesgo cardiovascular y muchas de las que desarrollaron disfunción cardiaca tenían dosis acumuladas de antraciclinas superiores a los 400 mg/m².

Un estudio mas reciente publicado en febrero del 2014 por el grupo de trabajo de Ana Barac en pacientes mayores expuestos a trastuzumab determinó un HR de 2,08 (IC 1,77-2,44, p <0,001). Esta duplicación del riesgo fue independiente del estadio clínico, la presencia de hipertensión, comorbilidades o del antecedente de exposición a antraciclinas, taxanos o radioterapia(21).

Estudios recientes demuestran en pacientes con neoplasias de mama que reciben trastuzumab la presencia de cardiotoxicidad subclinica con reducciones significativas en la deformación radial y tasa de deformación (strain rate) a pesar de no tener cambios en la fracción de eyección, estos cambios no se lograron observar en el estudio de Neghishi et al, donde el valor que alcanzó la significancia estadística fue la deformación global (22). Se describe hasta un 10% en la reducción de la función ventricular por métodos usuales con el uso de dicho medicamento en pacientes asintomáticos.

Mas recientemente moléculas pequeñas inhibidores de tirosin kinasa e inhibidores duales del receptor como lapatinib estan en investigación y generando datos acerca de la seguridad cardiaca, un analisis de 3558 voluntarios sanos y pacientes con una variedad de tumores sólidos, en 43 estudios presentaron una incidencia general de disminución de la FEVI asintomática del 1.6 % y solo 0.2 % de los pacientes desarrollaron sintomas(10).

El péptido natriuretico tipo-B se ha correlacionado positivamente con eventos cardiacos adversos y cardiotoxicidad subclínica; parece correlacionar mas con la presencia de disfunción diastólica que sistólica (4).

Tabla 1. Fármacos sistémicos antineoplásicos y sus eventos adversos cardiovasculares; indicaciones seleccionadas. Modificado de Colombo et al(11)

Fármaco	Indicaciones Seleccionadas	Eventos adversos Cardiovasculares
1. Quimioterapia citostática 1.1 Antraciclinas Doxorrubicina Daunorrubicina Epirubicina	Linfoma Leucemia Cáncer de mama, ovario, sarcomas	Insuficiencia Cardíaca, disfunción cardíaca
Mitoxantrona	Leucemia, Esclerosis múltiple	
1.2 Análogos de Pirimidinas 5-FU Capecitabina	Cáncer colorectal Cáncer de mama	Espasmo coronario/isquemia
1.3 Agentes Alquilantes CCF Cisplatino	Cáncer Mama Cáncer genitourinario	Miocarditis Trombosis
1.4 Agentes antimicrotubulos Paclitaxel	Cáncer de mama Cáncer colorectal	Bradycardia
2.0 Inhibidores de la señalización		
2.1 Anti HER2 Trastuzumab Lapatinib	Cáncer de mama Cáncer gástrico	Disfunción cardíaca
2.2 Inhibidores de la angiogenesis, anti VEGF Bevacizumab Sunitinib Sorafenib	Cáncer Gastrointestinal	Hipertensión Daño Endovascular
2.3 inhibidores de BCR-ABL Imatinib Dasatinib Nilotinib	Leucemia Cáncer Gástrico	Edema, disfunción cardíaca (raro) Prolongación del QT

Radioterapia (RT)

Radiación hacia el corazón puede estar asociada con múltiples efectos sobre el adversos, desde pericarditis aguda o crónica, derrame pericardico, pericarditis constrictiva, enfermedad coronaria, cardiomiopatía restrictiva, enfermedad valvular o alteración en el sistema de conducción(23).

El desarrollo de estos defectos depende principalmente de la dosis recibida por el corazón y la proporción del corazón expuesto a la radioterapia.

Otro factor importante es la edad, de acuerdo con la literatura personas jóvenes menores de 20 años tienen el riesgo más alto en vista de que sus células aún están en replicación y desarrollo el cual las expone a daños en sus moléculas de ADN. El daño al corazón debido a la radiación es causado por lesión microvascular e inducción de apoptosis de las células dañadas, conllevando a fibrosis finalmente que se desarrolla a los años después de haber completado la radioterapia.

Técnicas previas donde los dispositivos de irradiación no permitían una protección adecuada al tejido cardíaco sin embargo las nuevas tecnologías como RT 3D y el acelerador lineal permiten limitar el tejido a exponer por lo que se esperan mejores resultados a futuro con menor desarrollo de cardiotoxicidad(6).

A pesar del progreso en la radioterapia para los pacientes con cáncer de mama, persiste siempre el riesgo en vista de la posición anatómica del corazón, justo bajo el tejido mamario o la pared costal el cual es irradiado a dosis terapéuticas(6).

En un estudio realizado en M.D. Anderson, retrospectivo con 218 pacientes con enfermedad avanzada neoplásica de la mama, se identificó una tasa alta de eventos adversos cardiovasculares en pacientes que habían completado la terapia con irradiación en mama izquierda respecto a la mama derecha (26% vs 7%). Sin embargo en el análisis multivariable la radiación no mostró ser un factor de riesgo para cardiotoxicidad, el cual fue observado después del tratamiento con trastuzumab(14). En este estudio después de una media de seguimiento de 33.6

meses y una media de recibir TZM de 21.3 meses, la incidencia general de disfunción cardiaca fue de 28%, algo ya reportado en el estudio “pivote” con antraciclinas comentado previamente. Cabe destacar que el 73% de los pacientes que presentaron sintomatología asociada al evento cardiaco presentaron recuperación una vez iniciada la terapia de falla cardiaca.

Actualmente se encuentra en discusión si la terapia concomitante de trastuzumab y radioterapia incrementa aun más la incidencia de cardiotoxicidad

Métodos de detección

Ecocardiograma

El papel del ecocardiograma en la evaluación de la función sistólica cardiaca al ser un método no invasivo capaz de proveer imágenes dinámicas en tiempo real del latido cardiaco juega un papel preponderante en la valoración continua de los pacientes con quimioterapia, ya que la detección temprana de la disfunción ventricular es parte integral de la valoración de estos pacientes.

El diagnóstico de insuficiencia cardiaca es clínico, combina una serie de parámetros de la historia clínica del paciente con el examen físico y resultados de pruebas de laboratorio o gabinete como electrocardiograma, y radiografía de tórax. Para detectar disfunción ventricular en los pacientes con quimioterapia el control ecocardiografico utilizando los mismos parámetros de valoración es importante durante el tratamiento, con los beneficios del método al ser no invasivo y permitir además de la valoración de la función sistólica, la función diastólica, enfermedad valvular o pericárdica (2). Algunas asociaciones de especialistas recomiendan la utilización del “multigated acquisition scan” (MUGA) en conjunto a la ecocardiografia para la evaluación de la función ventricular.

La ecocardiografía en el manejo de los pacientes con cáncer bajo quimioterapeúticos ha evolucionado y es trascendental su seguimiento y valoraciones seriadas del tamaño y la función del ventrículo izquierdo, por lo cual la técnica de medida de los mismos es crucial.

Más recientemente este papel ha sido mejorado con la introducción de la ecocardiografía en tres dimensiones (3D); a pesar de los beneficios tanto en la valoración estructural como funcional tiene ciertas limitaciones que predisponen a tener grandes variabilidades entre las medidas realizadas intra e interobservador.

Aunque es ampliamente aceptado que en la mayoría de los escenarios clínicos se permita variaciones de menos del 10% en las medidas, en este contexto sería problemático porque esto significaría que para detectar anomalías en la función ventricular necesitaríamos cambios mayores al 10 % en dicha función(24).

Por lo tanto para detectar cambios cercanos al 5 % en la FE con intervalos de confianza aceptables, la técnica de medida debe tener variabilidades entre las medidas de menos de la sumatoria de dos desviaciones estándar a menos del 5%; en otras palabras el límite superior del intervalo de confianza necesita ser menor al 5% para garantizar que en el 90 % de los pacientes en los cuales una disminución de más del 5% en la FEVI pueda ser detectada y no ser debida a un error en la medición(24).

Thavendiranathan, reportó en términos de intervalos de confianza los diferentes métodos de valoración de la FEVI y reveló que en las medidas de los volúmenes de fin de sístole, fin de diástole y fracción de eyección, las medidas en 3D proveen los niveles de reproducibilidad deseados, con límite del intervalo de confianza en 4,9%; de forma importante hace constar que las valoraciones por técnicas 2D muestran variabilidades del doble respecto a las medidas en 3D, y que el límite superior del intervalo de confianza de estas medidas en 2D es cercano al 10%, lo cual tiene gran importancia en la toma de decisiones en los laboratorios que no tienen acceso a la técnica en 3D(24).

Se establece que la modalidad que tiene la menor variabilidad temporal en la medición de la fracción de eyección es el ecocardiograma en 3 dimensiones (3D), seguido del eco en segunda dimensión; elemento que genera una importancia trascendental en vista de la necesidad de detectar cardiotoxicidad y que no sea solo el resultado de la variabilidad de la técnica utilizada.

La ecocardiografía con contraste en 3D complica la visualización del borde a nivel de los segmentos basales y se debe al artefacto que se forma debido a la gran cantidad de contraste almacenado en el ventrículo, razón por la cual se explica el aumento en la variabilidad de este método con respecto al no contrastado.

Las metodologías aceptadas para la valoración 2D rondan los intervalos de confianza que permiten encontrar diferencias en la función ventricular del 10%, y son los que tenemos al alcance en nuestros hospitales, razón por la cual queremos examinar la utilidad que nos permitiría la valoración por speckle tracking de la función ventricular y la presencia de disfunción ventricular subclínica.

Función Diastólica: las alteraciones de la relajación ventricular pueden preceder a la disfunción sistólica. Se reporta la disminución del cociente E/A y la prolongación del tiempo de desaceleración y de relajación isovolumétrica en grupos de pacientes sometidos a quimioterapia por antraciclinas antes que la detección de una disminución en el valor de Fracción de eyección (1)

Se considera por estudios realizados previamente en pacientes que reciben este tipo de tratamientos antineoplásicos que la disfunción diastólica precede el inicio de la disfunción sistólica. Dores et al, demostró en 51 pacientes con Neoplasia de mama y HER 2+ asintomáticos, sin evidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo que el parámetro de valoración de disfunción diastólica que presenta diferencias significativas es la relación E/e'; al valorar las pacientes previo al inicio del Trastuzumab y a los 3 meses de seguimiento. Mas de la mitad de los pacientes (57.9%) mostraron algún grado de disminución de la fracción de eyección sin embargo solo uno por debajo del 55%(25)

MUGA (Multiple Gated Acquisition scan) o Ventriculografía nuclear

Esta técnica de medicina nuclear utiliza tecnecio 99 para marcar los globulos rojos y observar su acumulación durante diferentes etapas del ciclo cardiaco visualizado a través de una Gama cámara en posición oblicua anterior izquierda(26). El método a utilizar durante nuestro estudio es el semiautomático en el cual la computadora con su software de detección define los bordes ventriculares, sin embargo se corroboraran por dos observadores en cada ciclo cardiaco posteriormente para eventuales correcciones; método ya instaurado desde 1977 por Burow et al(27).

La medición de la función sistólica a través del MUGA, es el análisis usado anteriormente mas común y que ha venido en disminución en vista del desarrollo de la ecocardiografía, su papel en el monitoreo y diagnóstico de la cardiomiopatía por quimioterapéuticos, tiene la ventaja de presentar variabilidad interobservador (< 5%), este método es especialmente apropiado en condiciones donde las valoraciones ecocardiograficas proveen estimaciones menos certeras por obesidad, irradiación previa o mala ventana acústica, sin embargo algunas desventajas que presenta es la exposición a la radiactividad y que no tiene sensibilidad adecuada para la detección temprana de enfermedad cardiaca subclínica, solo logramos valorar la función ventricular pero no provee información acerca de la presencia de valvulopatías, dimensiones cardiacas o el pericardio; estructuras que pueden verse afectadas por dicha terapéutica especialmente en pacientes vulnerables como jóvenes(6), por esta razón actualmente se estan estudiando otros parámetros en la valoración de la función sistólica y diastólica con el objetivo de detectar mas tempranamente cardiotoxicidad; aunado a la fracción de eyección del Ventrículo Izquierdo.

Dentro de los protocolos de monitorización de cardiotoxicidad por antraciclinas que datan desde finales de los 70 y 80 (28), donde se indicaba según la dosis acumulada realizando controles entre los 250 y 300 mg/m², a los 450 mg/m² y antes de cada dosis después de los 450 mg/m², buscando una disminución de la FEVI en $\geq 10\%$ del valor basal o un valor $\leq 50\%$ para suspender la terapia.

Además ante la presencia de una FEVI $\leq 30\%$ contraindicar la quimioterapia, o suspenderla ante una disminución de $\geq 10\%$ respecto al valor basal.(29)

Recientemente Jeyakumar, et al. concluyó respecto a la valoración con el MUGA en una cohorte de 593 mujeres en Canada, no candidatas a tratamiento adyuvante con TZM en estadios tempranos de su enfermedad previo al inicio del tratamiento con antraciclinas que puede no ser necesario realizarlo de rutina en pacientes jóvenes menores de 65 años sin factores de riesgo cardiacos(30)

Papel de los biomarcadores

Los biomarcadores pueden indicar lesión miocárdica previo a la disminución de la función ventricular(31), la elevación de la troponina I en pacientes posterior a altas dosis de quimioterapia predicen el desarrollo de disfunción del ventrículo izquierdo, aunque la utilidad depende de la definición prospectiva de los valores de corte que representen especificidad adecuada con insuficiencia cardiaca clínicamente significativa (5). Los pacientes que no tuvieron elevación de la troponina I tenían fracción de eyección del Ventrículo Izquierdo a los 7 meses normal o presentaron reducción transitoria con resolución a los 3 meses.(32)

Cardinale D, et al logro obtener correlación entre los niveles persistentemente elevados de troponina I 1 mes post Quimioterapia en una serie de 703 pacientes con una variedad de malignidades sometidos a altas dosis de QT con una mayor tasa de eventos cardiacos adversos definidos como mortalidad por cualquier causa, edema agudo de pulmón, insuficiencia cardiaca, disminución asintomática de mas 25 % de la fracción de eyección o taquiarritmias o trastornos de la conducción atriventricular que requirieron implante de marcapaso(31).

Los pacientes que son sometidos a altas dosis de QT principalmente antraciclinas si presentan troponinas negativas tiene un valor predictivo negativo del 99% de no presentar eventos cardiovasculares al año de tratamiento.

Peptido natriuretico cerebral BNP o NT proBNP: Pacientes con niveles elevados de BNP o NT-proBNP tienen una posibilidad mayor de presentar datos de insuficiencia cardiaca asintomatica o sintomática en el seguimiento; asi como la reducción del mismo una vez instauradas las medidas terapéuticas conlleva un mejor pronóstico en la mejoría de la función ventricular(17).

Diferencias entre los métodos de análisis de función ventricular

La Fracción de eyección (FE) es el método estándar actual para monitorear la función sistólica en los pacientes con quimioterapia, sin embargo dicha fracción de eyección asume configuraciones geométricas para su cálculo; además es una medida de la función global y no es capaz de determinar cual es la capa muscular que esta afectada. Por el contrario el análisis de deformación tiene la capacidad de valorar tanto la función global como regional y no se basa en geometrias cardiacas que son asumidas.

Las técnicas de Speckle Tracking 2D nos generan una serie de ventajas, es un método semiautomático, utiliza "frame rates" bajos y es ángulo independiente

La técnica de la medición de deformación miocárdica global como parámetro de función ventricular global esta ganando rapidamente aceptación en vista de los índices de sensibilidad que presenta ante cambios minimos en la función miocárdica

El apegarse a estos lineamientos disminuye la incidencia de desarrollar insuficiencia cardiaca clinicamente a un 2.9% respecto a un 20.9% aproximadamente si no se cumple regimen de monitoreo propuesto.

Valores normales de deformación

Basados en el estudio JUSTICE, nos permitimos establecer los valores normales según los diferentes grupos asignados a los respectivos software de analisis(33).

Basicamente utilizando la tecnología de General Electric, se logró concluir que los valores cambian según genero, la tendencia es hacia valores mas negativos en las mujeres, dejando como punto de corte -18.6 % y en los hombres de -16.8%(33)

Cual es la reproducibilidad de la tecnología: La información en los centros academicos actualmente según los datos del estudio que involucra al grupo de una cohorte de framinghan en el cual nos damos cuenta que la variabilidad interobservador es de menos del 4% y la variabilidad intraobservador <6%, sin embargo en centros que no son academicos, aún no tenemos la información.(34)

Dentro de algunas limitaciones descritas de la técnica son la dependencia de una buena calidad de imagen 2D, esta influenciada por condiciones de carga, no hay estudios aleatorizados que hayan evaluado a largo plazo la habilidad de predicción con respecto a la FEVI en pacientes portadores de Insuficiencia cardiaca sintomática, además de que actualmente la técnica no esta es software y vendedor especifica(35).

Podemos utilizar el strain como marcador pronóstico de disfunción ventricular izquierda?

Strain Longitudinal global (GLS) es una técnica robusta, validada actualmente y reproducible en la valoración de la deformación longitudinal global, kalam et al en su revisión sistématica de la evidencia en estudios observacionales comparando GLS contra fracción de eyección (FE) como método de detección de eventos adversos cardiacos mayores encontró que el GLS parece ser superior al valor de FE(36). Este estudio permite mostrar un beneficio significativo en el uso de la deformación sobre la FE especialmente en los pacientes con FE preservada, la mortalidad fue predictor independiente asociado a los cambios en el valor de GLS

(HR 0.50, 95 % CI 0.36 a 0.69; $p < 0.002$) y menos asociado estadísticamente al valor de FEVI (HR 0.81, 95% CI 0.72 a 0.92; $p = 0.572$)

En el estudio de Sawaya et al, se plantea como objetivo evaluar la habilidad del análisis de deformación en el pronóstico de disminución en la fracción de eyección. 81 pacientes consecutivos que habían recibido tratamiento con antraciclinas y trastuzumab; 32 % desarrollaron cardiotoxicidad, 3 al final de las antraciclinas por lo que fueron eliminados del análisis y 23 mientras estaban con el trastuzumab; y solo el 6% de los pacientes desarrollaron síntomas.

También se logró demostrar en la gran mayoría de las personas que desarrollan CTRQ, que dicho evento surge en una etapa temprana, varía entre los 3 meses y los 12 meses siendo más frecuente a los 3 meses posterior al inicio de la combinación de las antraciclinas y el TZM, la valoración del strain longitudinal global fue predictor de cardiotoxicidad ($p = 0.0003$) con un análisis estadísticamente significativo y la medición de la fracción de eyección al completar el periodo de antraciclinas no fue predictor de cardiotoxicidad posterior ($p = 0,75$); así como los análisis de deformación circunferencial o radial. (17)

Combinación de métodos diagnósticos

El estudio de Sawaya et al (17) nos permite definir que sucede cuando combinamos las estrategias de strain y biomarcadores; se concluye que se aumenta el valor predictivo negativo. Si el valor de strain $> -19\%$ junto a una troponina negativa nos aumenta el valor predictivo negativo al 91%, lo que nos permite definir que si la troponina es negativa y el strain longitudinal global es normal le afirmamos al oncólogo que tenemos una seguridad del 91% de la no presencia de cardiotoxicidad.

Negishi et al, confirmó que el strain longitudinal global es el parámetro óptimo para el seguimiento de las pacientes, y esta afirmación se logró utilizando una estrategia diferente al estudio de Sawaya, no se utilizó un punto absoluto de corte si no que se compara al paciente durante el seguimiento con el paciente valorado antes del protocolo de cardiotoxicidad y entonces el objetivo es buscar un

porcentaje de caída del SLG durante el seguimiento con respecto al estudio basal y la conclusión es que el punto de corte que da una sensibilidad del 65 % y una especificidad 94% era una caída porcentual del 11 % en el SLG respecto al basal. (22)

Con respecto a la utilización de las imágenes por doppler tisular seriadas durante el seguimiento deben ser parte del examen de rutina en vista de que hay pacientes obesas o posterior a irradiación del torax donde se limita la ventana ecocardiografica, lo que puede afectar la exactitud de las mediciones de función ventricular(6).

Pronóstico y tratamiento

El pronóstico y tratamiento de la cardiomiopatía por antraciclinas en los adultos parece estar relacionada con la severidad de los síntomas cardiacos al momento del diagnostico, los pacientes que se presentan con síntomas cardiacos clinicamente tienen un peor pronóstico que los diagnosticados cuando presentan disminución de la FE de forma asintomática.

Los pacientes que presentan la disfunción ventricular secundaria a la QT usualmente responden a la terapia médica establecida (por ejemplo Betabloqueadores (BB) e inhibidores de la enzima convertida de angiotensina (IECA)), similarmente el uso profiláctico de estos medicamentos parece prometedor en una serie de registros retrospectivos(37)(15).

Pacientes diagnosticados con falla cardiaca secundaria al uso de QT deben cumplir el tratamiento según los lineamientos de práctica clínica establecidos(38)

Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina (IECA), Antagonistas del receptor de Angiotensina (ARA II).

El valor del tratamiento con IECA fue demostrado en un estudio prospectivo de pacientes mujeres que fueron evaluadas periódicamente por la utilización de antraciclinas en neoplasias de mama metastásicas. 7 de 8 mujeres que presentaron eventos adversos lograron recuperar en $\geq 15\%$ el valor de FEVI(39), sin ningún fallecimiento por evento cardíaco adverso.

Por el contrario en un estudio que data de 1988 con 331 mujeres con cáncer de mama y 77 pacientes que desarrollaron falla cardíaca post antraciclinas con indicación de neoplasia mama metastásica predominantemente y que no fueron tratadas con IECA, el 32 % fallecieron por insuficiencia cardíaca(40).

Aunque no hay estudios aleatorizados, la evidencia retrospectiva avala a los IECA como primera línea de tratamiento para los pacientes con falla cardíaca sintomática o asintomática y en los que presentan refractariedad el tratamiento médico se debe considerar terapias más avanzadas incluyendo la resincronización cardíaca(38).

Beta Bloqueadores (BB)

Seicean et al, presentó la hipótesis en su trabajo de que la utilización incidental de BB es un agente protector contra el desarrollo de insuficiencia cardíaca en pacientes sin enfermedad cardíaca estructural que iban a recibir antraciclinas. Registró 920 pacientes consecutivos con FE normal entre 2005 y 2010, los resultados demostraron asociación significativa del uso del TZM con el desarrollo incidental de eventos de falla cardíaca y que el uso continuo de BB estaba asociado con menor riesgo de desarrollar estos eventos (HR 0.2; IC 95%, 0.1-0.5; $p=0.003$), aún después de corregir por datos demográficos, clínicos y características relacionadas con el tratamiento del cáncer(41).

El beneficio de estos agentes BB e IECA como cardioprotectores debe ser estudiado prospectivamente, sin embargo actualmente se sugiere su uso en

pacientes de alto riesgo (adultos mayores, hipertensión, dosis de antraciclinas mayores de 50mg/m² por cada ciclo con el uso concomitante de TZM) antes de iniciar la terapia (carvedilol).

Además los lineamientos en Prevención secundaria establecen con nivel de evidencia B y recomendación clase IIa la utilización de BB, IECA, ARA II (ante un valor de GLS anormal, elevación de troponina o alteración en la FSVI)(4)

Dexrazoxane

Dexrazoxane actualmente es el único fármaco aprobado por la FDA como agente cardioprotector contra la toxicidad inducida por antraciclinas, ha sido demostrado en varios tipos de cáncer donde se han utilizado estos agentes quimioterapéuticos, tanto en niños como en adultos.

Inicialmente se pensaba que su mecanismo de acción se centraba en quelar el hierro sin embargo se demostró posteriormente que producía cambios en la configuración de la topoisomera 2 ligando los sitios de anclaje de las antraciclinas a este complejo y así previniendo la ruptura de las cadenas ADN, la disfunción mitocondrial y la generación de especies reactivas de oxígeno que se producen al ligar las antraciclinas a este complejo de topoisomerasa 2 por lo que mantiene la hipótesis de que puede proteger contra el desarrollo de lesión miocárdica aguda o crónica relacionada a las antraciclinas, previniendo la desorganización de las miofibrillas y la vacuolización(4).

Este fármaco demostró su eficacia en más de 500 pacientes con cáncer de mama avanzado que recibieron de forma aleatorizada antraciclinas con o sin dexrazoxane obteniendo Hazard Ratios de placebo vs fármaco de 2.63 (IC 95% y $p < 0.001$)

En niños inicialmente demostró su eficacia en un pequeño estudio que involucraba a 38 de ellos y donde se aleatorizó su uso demostrando una incidencia de cardiotoxicidad subclínica significativamente menor en los pacientes con este fármaco (22% vs 67%) aun teniendo dosis acumuladas más altas de antraciclinas

(410 mg/m² vs 310 mg/m²)(42). Luego esto fue comprobado en estudios con mayor número de pacientes y lo interesante es que se logró demostrar además que los niños con el fármaco tenían menor probabilidad de presentar elevación de biomarcadores (Troponina T específicamente) y menores grosores de la pared ventricular a los 5 años que los pacientes que no lo recibieron sin afectar la eficacia del tratamiento de quimioterapia(43)(44)

En algún momento se presentó la controversia acerca de si existía una incidencia mayor de neoplasias secundarias al utilizar el dexrazoxane sin embargo el consenso actual es que no hay evidencia estadística significativa para emitir este criterio y que su utilización es segura según la Sociedad Americana de Oncología Clínica

Actualmente se establece con un nivel de evidencia A y recomendación Clase I la utilización del Dexrazoxane en prevención primaria en pacientes con cancer mama metastasicos que reciben mas de 300 mg/m² de antraciclinas.

Prevención de Cardiotoxicidad

El mejor tratamiento de la cardiotoxicidad es la prevención. Varios estudios han identificado los métodos y los fármacos capaces de prevenir o reducir el daño miocárdico. Se han formulado analogos de antraciclinas menos cardiotoxicos incluyendo las formulaciones liposomales, y las dosis pico acumulativas de antraciclinas se han reducido. Además de establecer el diagnóstico de daño subclínico cuando exista la evidencia de una disminución de un 15% del valor absoluto del GLS respecto al valor basal en un paciente asintomático, lo cual nos permite iniciar la terapéutica por el paso de un paciente de un Estadio A con solo factores de riesgo a un estadio B de Falla Cardíaca por evidencia de daño subclínico(38) (ver diagrama modificado del documento de expertos, Plana et al(15).)

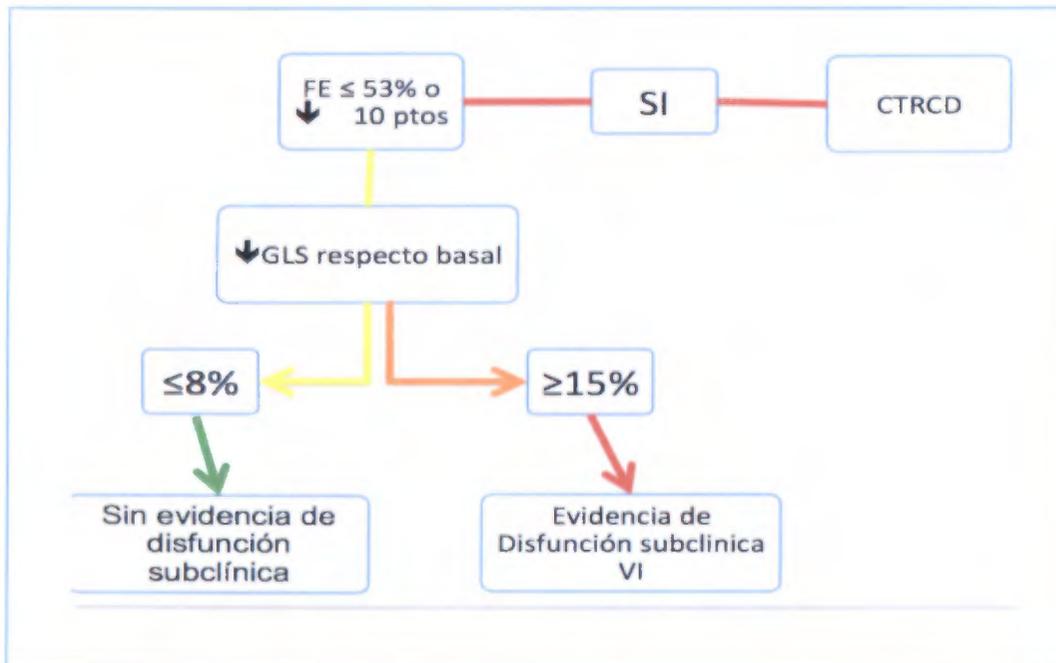


Diagrama 1. Objetivos de la valoración de seguimiento según el criterio del consenso de expertos con lo cual se logra hacer el diagnóstico de Disfunción Cardíaca relacionada con la terapia del cáncer (CTRCD) y de disfunción subclínica del Ventrículo Izquierdo.(15)

Cerca de la mitad de los pacientes con diagnóstico de falla cardíaca actualmente tienen FE conservada, la medición del SLG o deformación ha demostrado ser más útil en este contexto que la FE, dejando claro que dicha medición sigue siendo punto central en la enfermedad cardiovascular pero las expectativas a futuro de la valoración de GLS es prometedora(36)

El abordaje dirigido a la reducción de cardiotoxicidad inducida por quimioterapia también abarca la presencia de agentes cardioprotectores pre o durante el tratamiento. En este contexto el dexrazoxane es la droga más ampliamente investigada pero otros fármacos como el carvedilol, valsartan, telmisartan, nebivolol, estatinas han sido estudiados. (11).

Evaluación ecocardiografica propuesta y resultados durante el seguimiento

En el documento de expertos se establece un apartado acerca de la evaluación ecocardiografica de las estructuras cardiacas y la función en los pacientes con cáncer, debe realizarse según los lineamientos de la Sociedad Americana de Ecocardiografia y la Sociedad Europea de Ecocardiografia(15).

Se planteó inicialmente la realización de al menos 4 valoraciones anuales divididas al momento de la valoración inicial en basal, 3, 6 y a los 12 meses como minimo, si no hay indicación médica de seguimiento mas cercano que ameritó una de las pacientes por la presencia de derrame pericárdico, y la paciente que se sospecha que presentó la miopericarditis.

En el reporte se indica el momento en que se realiza la valoración y respecto a la relación con la infusión de la quimioterapia, los signos vitales, la medición de la fracción de eyección por el método 3D, Simpson Biplano. Deformación longitudinal global utilizando el Ecocardiografo Vivid 9 de GE en todos los pacientes. Con respecto a la valoración de la función sistólica del VD se planteo el seguimiento por medio de la cuantificación del cambio de area fraccional, Excursión sistólica de la pared anterior del VD, medición de la velocidad de la onda tisular del VD.

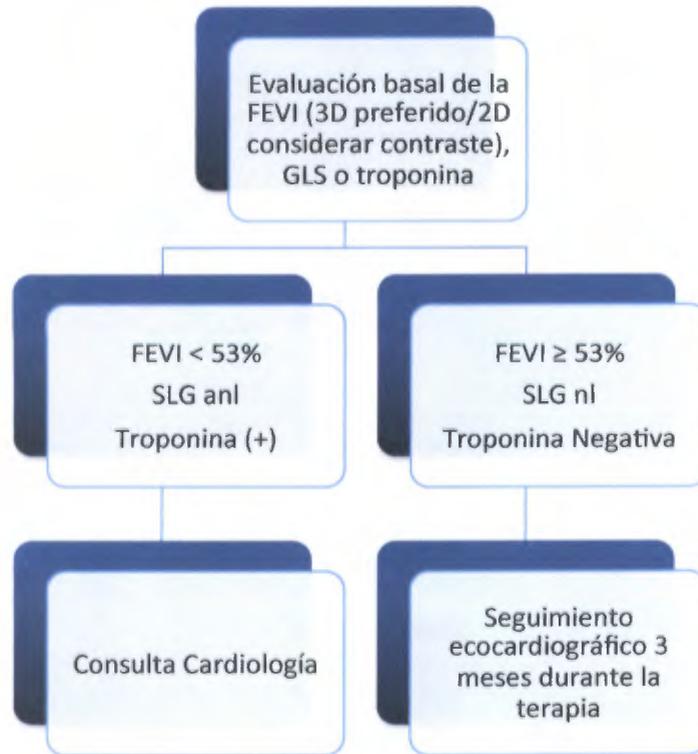


Diagrama 2. Modificado de Plana, et al. Se establece que los pacientes previo al inicio del TZM deben ser sometidos a una valoración ecocardiografica, preferiblemente valoración de la FE x método 3D, medición del GLS y/o troponina, si alguno de estos resultados esta fuera del rango de referencia debe interconsultarse al servicio de Cardiología, en caso contrario puede continuar el tratamiento con un seguimiento cada 3 meses.(15)

Resultados

El total del grupo de pacientes diagnosticadas con cancer de mama receptor HER2 positivo comprendido en el período de estudio fue de 32 pacientes, se eligió este periodo para completar 1 año de seguimiento. El método diagnóstico utilizado para detectar la sobreexpresión del gen fue inicialmente por inmunofluorescencia y posteriormente confirmatorio por método de FISH. Del grupo total solo una paciente inicialmente expresó por inmunofluorescencia ++/+++, y luego el FISH

nos indicó que se trataba de un caso HER2 negativo, por lo que no fue incluida en el análisis de los datos.

Una de las limitaciones que nos interesaba describir era cuantas pacientes tenían una ventana acústica adecuada para las valoraciones de deformación longitudinal y la captura de un volumen completo con una tasa de cuadros adecuada para la medición volumétrica de la FE por este método y logramos encontrar que el 27 de las 31 pacientes contaban con una ventana adecuada, las 4 pacientes que no tenían una ventana acústica adecuada no fueron excluidas y siguieron durante el protocolo con el método que el observador considerara prudente según la ventana sin embargo no se tomaron en cuenta para el análisis final de los datos.

Del grupo de pacientes se presentaron 2 fallecimientos que no lograron completar el protocolo de seguimiento, una por la sospecha de una complicación infecciosa asociada a aplasia medular secundaria post quimioterapia y el otro caso por enfermedad metastásica a SNC y ósea.

El protocolo de la quimioterapia consistía en la aplicación inicial de Antraciclinas, en conjunto con 5 fluoracilo, Ciclofosfamida por 4 dosis y si no había contraindicación se iniciaba la terapéutica con Trastuzumab. El protocolo de valoración cardiologica consistía en realizar la valoración previa al inicio del protocolo, una vez finalizado el protocolo FEC, luego a los 3 meses de iniciado el trastuzumab y al año de seguimiento desde el inicio. 7 pacientes ingresaron al protocolo posterior al uso de Antraciclinas pero previo al inicio del trastuzumab y completaron seguimiento de 12 meses desde el estudio basal, el requisito para ingresar al protocolo consistía en tener el análisis de deformación longitudinal normal y FSVI conservada al momento de su valoración inicial.

3 pacientes recibieron docetaxel en lugar de antraciclinas en vista de valoraciones iniciales que documentaban cardiopatía hipertensiva con DSVI leve, una paciente que previamente había recibido antraciclinas (dosis de 310 mg/m² previo) por un linfoma MALT y otra paciente con Cardiopatía hipertensiva pero con FSVI conservada respectivamente. De este grupo de pacientes 2 de ellas completaron

el protocolo con trastuzumab una sin evidencia de disfunción subclínica y la segunda paciente con disminución de un 10% de la FE por 3D que recuperó posterior a finalizar dicha terapia. Una de estas 3 pacientes no recibió Trastuzumab en vista de que con las dosis de docetaxel presentó una caída sintomática de la fracción de eyección con dilatación ventricular y falla cardíaca refractaria al tratamiento médico óptimo, cabe destacar que de estas 3 pacientes la que presentó la progresión a DSVI severa tenía un GLS basal anormal (-11%), las dos pacientes, una sin CTRCD y la otra sin evento adverso cardíaco presentaban GLS inicial normal.

Se estudiaron los casos de 32 mujeres con tratamiento de quimioterapia, a las cuales se les realizaron una serie de exámenes iniciales y de seguimiento a los tres, seis y doce meses. De estos casos, 6 fueron excluidos al no haberse realizado todos los exámenes de seguimiento y 1 caso fue excluido debido a que presentaba valores extremos en sus resultados. El promedio de edad de las pacientes fue de 54,08 ($\pm 10,49$) años.

Mediante la técnica de análisis de variancia (ANOVA) se examinó la variabilidad de los métodos de medición de la fracción de eyección: Simpson, 3D, AFI, Triplano y Auto EF. Para cada uno de ellos se realizó un ANOVA controlando el efecto de cada paciente y de las mediciones en el tiempo. Como primer paso del análisis se comprobó el supuesto de normalidad de cada una de las medidas, mediante la prueba de Shapiro-Wilk y con una significancia de 5% no se obtuvo evidencia estadística que rechazara la hipótesis de que las variables provienen de una distribución normal (cuadro 1).

Cuadro 1

Resultados de la prueba Shapiro-Wilk para las mediciones de la fracción de eyección

Medida	P-value
Simpson	0,86
3D	0,92
AFI	0,27
Triplano	0,31
Auto EF	0,53

Como resultado del ANOVA se obtuvo la raíz cuadrada del error cuadrático medio (MSE por sus siglas en inglés), que corresponde a un estimador insesgado de la variancia de cada variable, de forma que se pudiera comparar la variabilidad de cada una de las medidas de la fracción de eyección. Se observó que el AFI presentó el valor más pequeño, es decir la menor variación entre todas las medidas ($\sqrt{MSE} = 1,91$). La segunda medida poco variable fue el Auto EF con un valor de 3,52 para la \sqrt{MSE} , como se muestra en el cuadro 2.

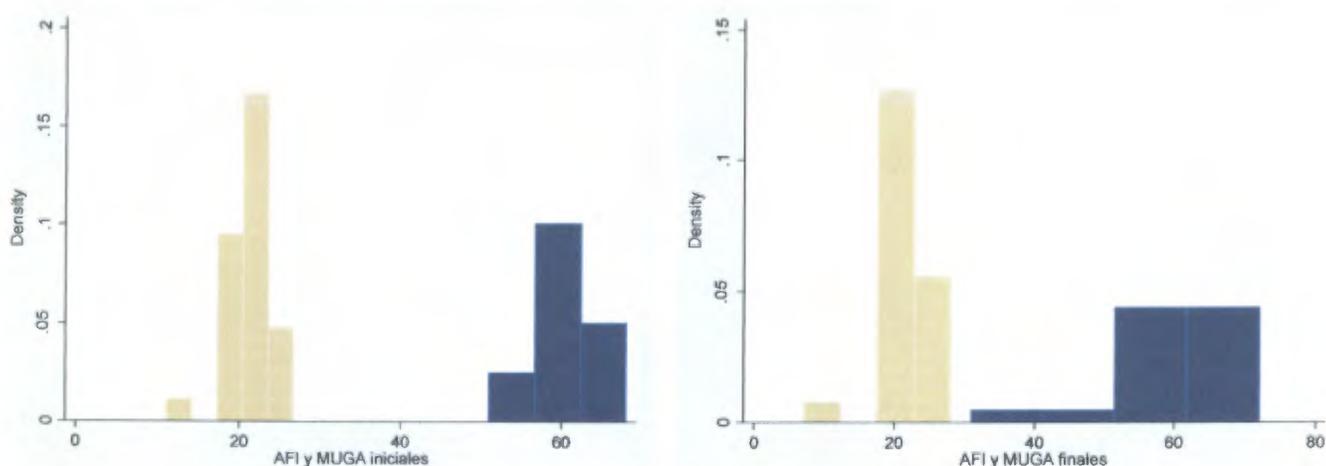
Cuadro 2

Raíz cuadrada del Error Cuadrático Medio para cada una de las medidas de la fracción de eyección

Medida	\sqrt{MSE}
Simpson	4,16
3D	4,16
AFI	1,91
Triplano	4,52
Auto EF	3,52

En consecuencia de lo anterior, el AFI (en valores positivos) se compara contra el MUGA de cada paciente que fue tomado al inicio del estudio como al final. En el gráfico 1 se observan las distribuciones relativas de ambas medidas en dichos momentos, el AFI está representado por las barras mostaza y el MUGA por las barras azules. Se observó un comportamiento similar en la medición basal de ambas medidas, mientras que el AFI final mantuvo la forma de la distribución mientras que para el MUGA se obtuvo una distribución más platocúrtica que en la medición inicial al presentarse algunos valores bajos.

Gráfico 1
Distribuciones relativas del AFI y MUGA al inicio y al final del estudio



La variabilidad de las medidas se comparó directamente mediante el coeficiente de variación (CV), cuya ventaja radica en eliminar el efecto de las unidades de medición. Como se muestra en el cuadro 3, para ambos momentos, el CV fue menor para el MUGA; sin embargo, los correspondientes al AFI se encuentran por debajo de 0,20 lo que sugiere que no hay excesiva variabilidad en la medida.

Cuadro 3

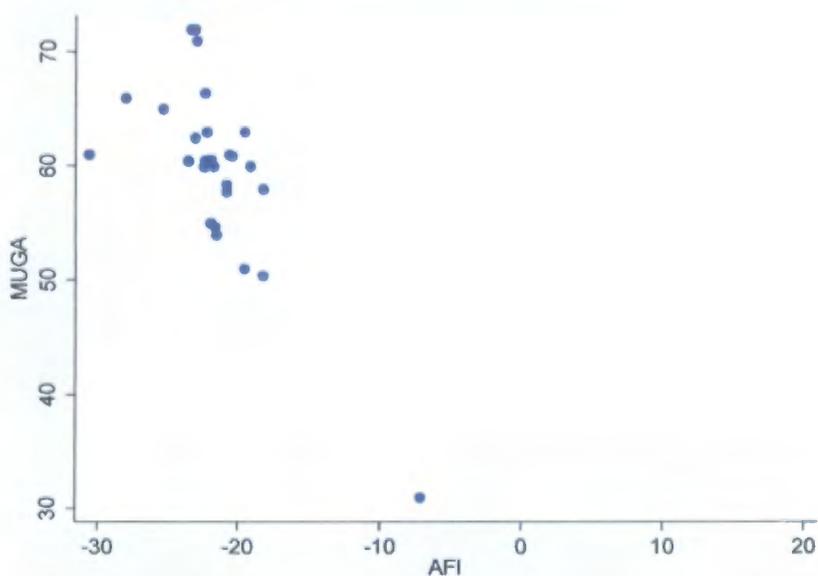
Coeficientes de variación para el AFI y el MUGA medidos al inicio y final del estudio

Medida	Coeficiente de Variación (CV)	
	Inicial	Final
AFI	0,14	0,18
MUGA	0,07	0,15

Asimismo se examinó la relación entre el MUGA y el AFI. El gráfico 2 muestra una relación lineal inversa entre estas dos medidas, es decir a medida que el MUGA crece el AFI decrece.

Gráfico 2

Dispersión de las observaciones de acuerdo a las mediciones MUGA y AFI (iniciales y finales)



Dado el anterior resultado, se realizó una regresión lineal en el que la variable dependiente fue el puntaje MUGA y la variable independiente fue la puntuación AFI. El modelo se estimó sin intercepto, de forma que se obtuviera un coeficiente mediante el cual se pueda aproximar directamente el puntaje MUGA mediante el AFI. El porcentaje de variabilidad de los puntajes MUGA explicado por el modelo planteado fue de 98,64%, resaltando la alta relación entre ambas medidas. Se obtuvo un coeficiente de -2,77 como resultado de la regresión.

Cuadro 4
Resumen de la regresión lineal

Variable independiente	Coeficiente	Intervalo de Confianza (95%)	
		Límite inferior	Límite superior
AFI	-2,77	-2,90	-2,64

Otro de los aspectos examinados del AFI, fue su sensibilidad para determinar la cardiotoxicidad en los pacientes. En el cuadro 5 se muestra el porcentaje de pacientes identificados con cardiotoxicidad para la medida tradicional como para la medición longitudinal del STRAIN. Se obtuvo un mayor porcentaje de cardiotoxicidad al utilizar el AFI en comparación con el método tradicional (40% versus 12% respectivamente).

Cuadro 5

Porcentaje de pacientes según la clasificación de cardiotoxicidad por método de clasificación

Clasificación	de Método	
	Tradicional	AFI
Con CT	12,0	40,0
Sin CT	88,0	60,0

En detalle se analizó la evolución de las medidas 3D y AFI de los pacientes clasificados con cardiotoxicidad de acuerdo a ambos métodos (gráfico 3 y gráfico 4).

Cuadro 6

Pacientes con criterios de cardiotoxicidad respecto a la utilización de betabloqueadores, IECA o ARA II

Caso	Edad	Eventos Adversos Cardíaco	DM	HTA	BB	IECA	RT	LATER	TIPO DE CIRUGIA	Reversib
1	67	Miopericarditis	NO	SI	ATN	IRB	NO	I	Cuadrantectomía	SI
2	54	CTRCD	NO	NO	NO	NO	SI	D	MRM	SI
0	29	Derrame pericardico	NO	NO	NO	NO	NO	I	Conservadora	SI
6	63	Cardiotoxicidad clínica	NO	SI	ATENOLOL	ENL	SI	D	Tumorec	SI
9	50	CTRCD	NO	NO	NO	NO	SI	D	MRM	SI
10	67	CTRCD	NO	SI	ATN Post Dx	IRB Post Dx	SI	D	MS	SI
16	50	CTRCD	NO	NO	NO	IRB Post Dx	NO	D	MRU	SI
17	61	CTRCD	NO	NO	NO	NO	SI	D	MRM	SI
18	45	Cardiotoxicidad clínica	NO	SI	ATN	ENL	NO	I	MRM	NO
19	63	CTRCD	SI	SI	NO	IRB	SI	D	Cuadrantectomía	SI
21	53	CTRCD	NO	NO	NO	NO	NO	D	T	SI
23	51	CTRCD	NO	NO	NO	NO	NO	D	MRM	SI

Como podemos observar en el cuadro 6. Del total de pacientes que presentaron cardiotoxicidad siguiendo los nuevos lineamientos, 7 de ellos estaban o se inicio posterior al diagnóstico de disfunción cardiaca la terapia con BB y/o IECA, todos los pacientes con esta terapéutica presentaron reversibilidad de los hallazgos encontrados.

El caso 1 se le diagnosticó una miopericarditis posterior a la primera dosis de trastuzumab, en vista de que fue una paciente que presentó dolor torácico asociado a cambios en el electrocardiograma con elevación de biomarcadores, inicialmente se sospechó de un síndrome coronario agudo sin embargo no se logro documentar enfermedad coronaria por cateterismo cardiaco y las valoraciones ecocardiográficas no mostraron trastornos de la contractilidad con analisis de deformación normales en las evaluaciones posteriores.

Se presentó un caso de derrame pericardico posterior al uso de las antraciclinas que fue limitado y de resolución espontánea posteriormente sin evidencia de recidiva tumoral al final del proceso

De los casos de cardiotoxicidad, dos presentaron datos de insuficiencia cardiaca clinicamente y fueron comprobados por elevación de biomarcadores y BNP, uno de ellos con datos de reversibilidad una vez iniciada la terapia de falla cardiaca (GLS normal basalmente) y el otro caso sin respuesta médica pero se trataba de la paciente que tenía datos de daño a órgano blanco previamente con GLS anormal de base. Estos hallazgos nos comprueban que cuando se positiviza el BNP y aparecen datos clínicos ya puede ser tarde en la evolución de la enfermedad como ha sido descrito extensamente en la literatura.

Ninguno de los casos que presentó datos de CTRCD por método de detección de disminución de GLS presentó elevación de biomarcadores según los metodos utilizados en nuestros hospitales, lo que nos refuerza la necesidad de continuar con estas investigaciones a mas largo plazo y asi determinar si realmente este comportamiento del GLS nos permite seguir definiendo de manera mas temprana la posibilidad de desarrollar mayores eventos adversos cardiacos a futuro.

Con el tiempo de observación aún no podemos concluir cual es el valor absoluto de GLS sobre el cual se maneja un margen de seguridad que permita continuar con la quimioterapia, objetivo que se espera documentar aumentando el número de pacientes y completando valoraciones a 5 años, sin embargo según lo observado hasta el momento las pacientes que mantienen valores mas negativos de -16% de GLS no presentaron datos de daño cardiaco irreversible al año de seguimiento.

Discusión

Nuestras observaciones nos confirman que el analisis de la deformación longitudinal global es un método reproducible y de detección temprana de CTRCD, además en la gran mayoría de los pacientes se logró demostrar que antes dosis acumuladas de antraciclinas menores de 350 mg/m² el uso de trastuzumab genera disminución de la FE por 3D y del GLS, el cual recupera una vez finalizado el protocolo de administración del medicamento y de manera observacional la radioterapia puede complementar este evento adverso sin producir un daño irreversible posteriormente, ya que la paciente con daño irreversible no fue candidata a la aplicación de esta terapia, este hallazgo sera hipótesis de los estudios complementarios que realizaremos posterior a este analisis observacional prospectivo.

El análisis MUGA en nuestro centro hospitalario representa una medida fiable y de fácil acceso, con una variabilidad intraobservador adecuada según método semiautomático de FSVI, y con excelente correlación con los valores obtenidos mediante el método 3D de cuantificación de FE.

Según nuestros hallazgos el valor de GLS es el método mas fidedigno para vigilar la evolución de las pacientes sometidas a esta terapia, asi como el MUGA, sin embargo logramos documentar coeficientes de variación menores a 5 en todas las metodologías utilizadas por los investigadores para el cálculo de la fracción de eyección.

El método óptimo, la duración y la frecuencia del monitoreo cardíaco para los pacientes que reciben trastuzumab combinado con otros quimioterapéuticos y/o radioterapia no se ha establecido claramente a pesar de que los nuevos lineamientos ya nos empiezan a trazar este horizonte que logramos confirmar con este primer estudio realizado en nuestro país. El papel de la historia clínica, el examen físico cuidadoso, el electrocardiograma y la radiografía de tórax mantiene su papel trascendental y los biomarcadores nos generan aun la interrogante que intentaremos aclarar en nuevos diseños de investigación posteriormente y principalmente con los niveles de troponina, consideramos que los cambios en los niveles de BNP pueden darse ya tardíamente en el proceso de la disfunción cardíaca y no como método de prevención.

Las diferentes metodologías para valorar la fracción de eyección tienen diferente variabilidad inter e intraobservador como lo describimos previamente, actualmente la indicación de las valoraciones de dicha función deben ser cuantitativas y esta en la palestra de discusión cual es el método de elección, teniendo a la resonancia magnética actualmente como el patrón oro para la evaluación de dicha función, sin embargo no la tenemos al alcance en nuestro medio, por lo que la metodología a utilizar debe tener una variabilidad menor al 5 % con el objetivo de que pueda detectar cambios menores al 5 % y seguir la definición previamente discutida; actualmente el único método ecocardiográfico que permite alcanzar tal variabilidad es la función ventricular por ecocardiografía 3D según la literatura pero nuestro estudio con estos tres observadores mediante coeficientes de variación de estas metodologías nos logró demostrar que las valoraciones en nuestro centro hospitalario son confiables y que el método de Auto Fracción de eyección y GLS con adecuada ventana acústica son los que tienen menor variabilidad como lo comentamos anteriormente.

Con respecto a la utilización concomitante de trastuzumab y radioterapia, la información hasta el momento predice que es segura y que no debería tener un efecto significativo sobre la cardiotoxicidad detectada después del tratamiento con dicho fármaco, sin embargo nuestras observaciones nos alertan a continuar los

estudios para valorar a largo plazo cual es el efecto de estas combinaciones en las pacientes que presentaron disfunción subclínica reversible durante este protocolo.

Recomendación actual

Cuando necesitan una valoración por el servicio de Cardiología

Si la FE es menor al 53 %, si tiene un strain anormal o si las troponinas previo al inicio del tratamiento son positivas.

El documento de expertos nos genera los lineamientos a seguir en los pacientes a los que les iniciaremos TZM y es la medición basal de la fracción de eyección por 3D como método preferido y solo si no es disponible dicha técnica debe utilizarse medición en 2D, además determinar la necesidad de utilizar alguna estrategia de detección temprana sea strain longitudinal global o la medición de troponinas (ver diagrama 1 y 2).

La revisión de Kongbundansuk y Hundley nos recuerda que actualmente tenemos las herramientas pero que se necesitan más estudios clínicos para entender mejor cuando decidir cual método utilizar, cuando y como hacer uso de él(2).

Actualmente se encuentran bajo investigación los factores de riesgo que predicen la disfunción cardíaca con la terapia dirigida hacia el receptor ErbB2, los exámenes genéticos que valoren la susceptibilidad del complejo de Top2B o gen de la hemocromatosis C282Y lo que nos va ayudar a identificar las poblaciones en riesgo con el objetivo de minimizarlos en el futuro. Es importante recalcar que la monitorización cardíaca es requerida para todos los pacientes que reciben la terapia dirigida ErbB2 en el contexto de cualquier enfermedad(10)(4)

Los lineamientos actuales establecen con un nivel de evidencia A y recomendación Clase I la utilización del Dexrazoxane en prevención primaria en pacientes con cáncer mama metastásicos que reciben más de 300 mg/m² de antraciclinas.

Bibliografía

1. Plana JC. [Chemotherapy and the heart]. *Rev española Cardiol* [Internet]. 2011 May [cited 2013 May 24];64(5):409–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21492985>
2. Marwick TH, Narula J. Why, When, and How Often? 2014;7(8):10–2.
3. Santos MHH Dos. Detection of subclinical trastuzumab-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2013 Jul [cited 2014 Aug 31];101(1):2–3. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3998165&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
4. Vejpongsa P, Yeh ETH. Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Elsevier Inc; 2014 Sep [cited 2014 Aug 27];64(9):938–45. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109714043162>
5. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, Mcguire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; 235: 177-82. *Science* (80-). 1987;235(21):0–5.
6. Marinko T, Dolenc J, Bilban-Jakopin C. Cardiotoxicity of concomitant radiotherapy and trastuzumab for early breast cancer. *Radiol Oncol* [Internet]. 2013;1–8. Available from: <http://www.degruyter.com/view/j/raon.ahead-of-print/raon-2013-0040/raon-2013-0040.xml>

7. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353 1659-72. 2005;353(16):877–89.
8. Moja L, Brambilla C, Compagnoni A, Pistotti V. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;18(4).
9. Slamon, Dennis. Leyland-Jones, Brian. Shak Steven. Fuchs, Hank. Paton VBA. Use of Chemotherapy Plus a Monoclonal Antibody Against Her2 For Metastatic breast Cancer that overexpresses Her2. *N Engl J Med* [Internet]. 2001;344(11):783–92. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200103153441101>
10. Perez E a. Cardiac toxicity of ErbB2-targeted therapies: what do we know? *Clin Breast Cancer* [Internet]. Elsevier Inc.; 2008;8 Suppl 3(March):S114–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.3816/CBC.2008.s.007>
11. Colombo A, Meroni C a, Cipolla CM, Cardinale D. Managing cardiotoxicity of chemotherapy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* [Internet]. 2013 Aug [cited 2014 Aug 28];15(4):410–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23677704>
12. Yeh ETH, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2009 Jun 16 [cited 2013 May 24];53(24):2231–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19520246>
13. Oreto L, Todaro MC, Umland MM, Kramer C, Qamar R, Carerj S, et al. Use of Echocardiography to Evaluate the Cardiac Effects of Therapies Used in Cancer Treatment: What Do We Know? [Internet]. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2012. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84866283920&partnerID=40&md5=a1747cdb7fee91705f03855ebbdbe2ce>

14. Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, Durand J-B, Broglio K, Hess KR, et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol*. 2006;24(25):4107–15.
15. Plana JC, Galderisi M, Barac A et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2014;27:911–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23998694>
16. Yeh ETH. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. 2009;53(24).
17. Sawaya H, Sebag I a, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2014 Jul 9];5(5):596–603. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3703313&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
18. Davis M, Witteles RM. Cardiac Testing to Manage Cardiovascular Risk in Cancer Patients. *Semin Oncol* [Internet]. 2013;40(2):147–55. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0093775413000043>
19. Walker JR, Singal PK, Jassal DS. The art of healing broken hearts in breast cancer patients: Trastuzumab and heart failure. *Exp Clin Cardiol* [Internet]. 2009;14(3):e62–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2807779&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

20. Long JB, Hurria A, Owusu C, Steingart RM, Gross CP. Incidence of Heart Failure or Cardiomyopathy After Adjuvant Trastuzumab Therapy for Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(24):3473–80.
21. Tsai H-T, Isaacs C, Fu a Z, Warren JL, Freedman a N, Barac a, et al. Risk of cardiovascular adverse events from trastuzumab (Herceptin®) in elderly persons with breast cancer: a population-based study. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2014;144(1):163–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24469642>
22. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska B a, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. Elsevier Inc; 2013 May [cited 2014 Aug 18];26(5):493–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23562088>
23. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2010;7(10):564–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2010.121>
24. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popović ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013 Jan 8;61(1):77–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23199515>
25. Dores H, Abecasis J, Correia MJ, Gândara F, Fonseca C, Azevedo J, et al. Original Article Detection of Early Sub-Clinical Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients. *Journal of Clinical Oncology*. :328–32.

26. Nichols K, Adatepe MH, Isaacs GH, Powell OM, Pittman DE, Gay TC, et al. A new scintigraphic method for determining left ventricular volumes. *Circulation*. 1984;70:672–80.
27. Burow RD, Strauss HW, Singleton R, Pond M, Rehn T, Bailey IK, et al. Analysis of left ventricular function from multiple gated acquisition cardiac blood pool imaging. Comparison to contrast angiography. *Circulation*. 1977;56:1024–8.
28. Wackers FJ, Berger HJ, Johnstone DE, Goldman L, Reduto L a, Langou R a, et al. Multiple gated cardiac blood pool imaging for left ventricular ejection fraction: validation of the technique and assessment of variability. *Am J Cardiol*. 1979;43(June):1159–66.
29. Sabel MS, Levine EG, Hurd T, Schwartz GN, Zielinski R, Hohn D, et al. Is MUGA scan necessary in patients with low-risk breast cancer before doxorubicin-based adjuvant therapy? Multiple gated acquisition. *Am J Clin Oncol*. 2001;24(4):425–8.
30. Jeyakumar A, Dipenta J, Snow S, Rayson D, Thompson K, Theriault C, et al. Routine cardiac evaluation in patients with early-stage breast cancer before adjuvant chemotherapy. *Clin Breast Cancer [Internet]*. Elsevier; 2012;12(1):4–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2011.07.006>
31. Cardinale D. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol [Internet]*. 2002 May 1 [cited 2013 May 24];13(5):710–5. Available from: <http://annonc.oupjournals.org/cgi/doi/10.1093/annonc/mdf170>
32. Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, Lytwyn M, Bohonis S, Fang T, et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-

positive breast cancer treated with a. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011 May 31 [cited 2013 May 24];57(22):2263–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21616287>

33. Takigiku K, Takeuchi M, Izumi C, Yuda S, Sakata K, Ohte N, et al. Normal Range of Left Ventricular 2-Dimensional Strain. *Circ J* [Internet]. 2012 [cited 2014 Aug 18];76(11):2623–32. Available from: <http://japanlinkcenter.org/DN/JST.JSTAGE/circj/CJ-12-0264?lang=en&from=CrossRef&type=abstract>
34. Cheng S, Larson MG, McCabe EL, Osypiuk E, Lehman BT, Stanchev P, et al. Reproducibility of Speckle-Tracking-Based Strain Measures of Left Ventricular Function in a Community-Based Study. 2005;
35. Cheng S, Larson MG, McCabe EL, Osypiuk E, Lehman BT, Stanchev P, et al. Reproducibility of speckle-tracking-based strain measures of left ventricular function in a community-based study. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2013 Nov [cited 2014 Aug 12];26(11):1258–66.e2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23953701>
36. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction : a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. 2014;1–8.
37. Meinardi MT, Graaf WTA Van Der, Veldhuisen DJ Van, Gietema JA, Vries EGE De, Sleijfer DT. Detection of anthracycline-induced cardiotoxicity. 1999;237–47.
38. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* [Internet]. 2013 Oct 15 [cited

2014 Jul 10];128(16):e240–327. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23741058>

39. Kuitinen T, Husso-Saastamoinen M, Sipola P, Vuolteenaho O, Ala-Kopsala M, Nousiainen T, et al. Very acute cardiac toxicity during BEAC chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(August):1077–82.
40. Bennett JM, Muss HB, Doroshow JH, Wolff S, Kremenz ET, Cartwright K, et al. A randomized multicenter trial comparing mitoxantrone, cyclophosphamide, and fluorouracil with doxorubicin, cyclophosphamide, and fluorouracil in the therapy of metastatic breast carcinoma. *J Clin Oncol*. 1988;6(10):1611–20.
41. Seicean S, Seicean A, Alan N, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Cardioprotective effect of β -adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure. *Circ Heart Fail* [Internet]. 2013 May [cited 2014 Aug 18];6(3):420–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23425978>
42. Hudson MM, Rai SN, Nunez C, Merchant TE, Marina NM, Zalamea N, et al. Noninvasive evaluation of late anthracycline cardiac toxicity in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2007;25(24):3635–43.
43. Lipshultz SE, Rifai N, Sallan SE, Lipsitz SR, Dalton V, Sacks DB, et al. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation*. 1997. p. 2641–8.
44. Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, Neglia JP, Leisenring W, Robison LL, et al. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: A summary from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol*. 2009;27(14):2328–38.

Anexo 1

Cuadro 1. Características basales de las pacientes analizadas y definición de CTRCD o evento adverso cardiaco según c. usual.

Caso	Edad	DM	HTA	OTROS	BB	IECA	TZM	Estadio	RADIOTERAPIA	Lateralidad	EVENTOS ADV	CT crit usual	CTRCD	REVERSIBLE	BNP anl	TROP +
1	67	NO	SI	NO	ATN	IRB	NO	T2N2Mx	NO	I	MIOP	NO	SI	SI	NO	SI
2	54	NO	NO	NO	NO	NO	SI	T2N3M0	SI	D	CTRCD	NO	SI	SI	NO	NO
3	61	NO	NO	no	NO	NO	SI	T1N1M0	SI	I		NO	NO	NO	N/A	NO
4	50	NO	NO	DLP. HIPOTIROIDISMO	NO	NO	SI	T2N2Mx	SI	I		NO	NO	NO	NO	NO
5	65	NO	SI	DLP. ICT	SS CON QT	IRB	SI	T1cN0M0	SI	D		NO	NO	NO	NO	NO
6	63	NO	SI	NO	ATENOLOL	ENL	SI	T1N0M0	SI	D	CT clinica	SI	SI	SI	SI	SI
7	64	SI	SI	DM2 tx insulina	no. Amlodin	NO	SI	T1cN0M0	NO	I		NO	NO	NO	NO	NO
8	26	NO	NO	NO	no	NO	SI	T3N0M0	SI	I		NO	NO	NO	NO	NO
9	50	NO	NO	NO	NO	NO	SI	T1N0M0	SI	D	CTRCD	NO	SI	SI	NO	NO
10	67	NO	SI	DLP	POST CRTCD	IRB CTRCD	SI	T2N0M0	SI	D	CTRCD	NO	SI	SI	NO	NO
11	60	NO	SI	NO	NO	ENL	SI	T3N0M0	SI	D		NO	NO	NO	N/A	NO
12	65	NO	SI	DLP	NO	ENL	SI	T1N0M0	SI	I		NO	NO	NO	NO	NO
13	51	NO	NO	NO	NO	NO	SI	T1cN1M0	SI	I		NO	NO	NO	NO	NO
14	71	NO	SI	HTA	no	ENL	SI	TxN1M0	SI	D		NO	NO	NO	N/A	N/A
15	41	SI	NO	DM2 glibenclamida	NO	NO	SI	T4NxM1	NO	D		NO	NO	NO	NO	NO
16	50	NO	NO	NEUROFIBROMATOSIS	NO	IRB	SI	T3N1M0	NO	D	CTRCD	NO	NO	SI	NO	NO
17	61	NO	NO	NO	NO	NO	SI	T3N3M0	SI	D	CTRCD	NO	SI	SI	N/A	NO
18	45	NO	SI	ANT FEOCROM	VER, ATN	SI, ENL	NO	T1cN1M0	NO	I	CT clinica	SI	SI	NO	SI	SI
19	63	SI	SI	DLP	NO	IRB	SI	T2N3M0	SI	D	CTRCD	SI	SI	SI	N/A	NO
20	50	NO	NO	NO	NO	NO	SI	T4bN2Mx	NO	D		NO	NO	NO	N/A	N/A
21	53	NO	NO	NO	NO	NO	SI	T1cN0M0.	NO	D	CTRCD	NO	SI	SI	NO	NO
22	62	NO	NO	NO	NO	NO	SI	T2N1M0	SI	D		NO	NO	NO	N/A	NO
23	51	NO	NO	NO	NO	NO	SI	T2N3M0	NO	D	CTRCD	SI	SI	SI	N/A	NO
24	42	NO	NO	NO	NO	NO	SI	T2N2M0	SI	I		NO	NO	NO	N/A	NO
25	54	NO	NO	CARCINOMA RENAL	NO	NO	SI	T2N1M0	SI	D		NO	NO	NO	N/A	NO
26	53	SI	SI	DM2 NO INSULINOD	VER 80 TID	IRB	SI	T1N1M0	SI	D		NO	NO	NO	N/A	NO
27	38	NO	SI	HTA Resist	Atenolol	IRB	SI	T1N0M0	NO	D		NO	NO	NO	NO	NO

Anexo 2.

Cuadro 2. Características basales pacientes y esquema QT utilizado-Tipo de Cirugía realizada

Caso	Edad	DM	HTA	OTROS	BB	IECA	TZM	Estadio	RADIOTERAPIA	Lateralidad	EVENTOS ADV	TAXOL	QT	TIPO DE CIRUGIA
1	67	NO	SI	NO	ATN	IRB	NO	T2N2Mx	NO	I	MIOP	SI	FEC X 4	cuadrantectomia mas disección ganglionar
2	54	NO	NO	NO	NO	NO	SI	T2N3M0	SI	D	CTRCD	SI	FEC X 4	Mastectomía radical modificada
3	61	NO	NO	no	NO	NO	SI	T1N1M0	SI	I		SI	FEC x 4	tumorectomia mama izq
4	50	NO	NO	DLP. HIPOTIROIDISMO	NO	NO	SI	T2N2Mx	SI	I		SI	FEC x 4	tumorectomia mama derecha
5	65	NO	SI	DLP. ICT	SS CON QT	IRB	SI	T1cN0M0	SI	D		SI	FEC x 4	tumorectomia mama derecha
6	63	NO	SI	NO	ATENOLOL	ENL	SI	T1N0M0	SI	D	CT clinica	SI	FEC 4	tumorectomia
7	64	SI	SI	DM2 tx insulina	no. Amlodin	NO	SI	T1cN0M0	NO	I		SI	FEC x 3	Mastectomía simple izquierda
8	26	NO	NO	NO	no	NO	SI	T3N0M0	SI	I		SI	GRUPO 2	Mastectomía radical unilateral
9	50	NO	NO	NO	NO	NO	SI	T1N0M0	SI	D	CTRCD	SI	FEC x 4	Mastectomía radical
10	67	NO	SI	DLP	POST CRTCD	IRB CRTCD	SI	T2N0M0	SI	D	CTRCD	SI	FEC X 4	Mastectomía simple derecha
11	60	NO	SI	NO	NO	ENL	SI	T3N0M0	SI	D		SI	FEC x 4	tumorectomia mama derecha
12	65	NO	SI	DLP	NO	ENL	SI	T1N0M0	SI	I		SI	FEC x 4	mastectomía radical modificada
13	51	NO	NO	NO	NO	NO	SI	T1cN1M0	SI	I		SI	FEC X 4	Tumorectomia
14	71	NO	SI	HTA	no	ENL	SI	TxN1M0	SI	D		SI	FEC x 4	Mastectomía radical modificada.
15	41	SI	NO	DM2 glibenclamida	NO	NO	SI	T4NxM1	NO	D		SI	NO	Pendiente la Cx
16	50	NO	NO	NEUROFIBROMATOSIS	NO	IRB	SI	T3N1M0	NO	D	CTRCD	SI	FEC x 4	Mastectomía radical unilateral
17	61	NO	NO	NO	NO	NO	SI	T3N3M0	SI	D	CTRCD	SI	FEC x 4	mastectomía radical modificada
18	45	NO	SI	ANT FEOCROM	VER, ATN	SI, ENL	NO	T1cN1M0	NO	I	CT clinica	NO	CFM/docetaxel	Mastectomía radical modificada.
19	63	SI	SI	DLP	NO	IRB	SI	T2N3M0	SI	D	CTRCD	SI	FEC x 4	cuadrantectomia mas disección ganglionar
20	50	NO	NO	NO	NO	NO	SI	T4bN2Mx	NO	D		SI	FEC x 4	NO
21	53	NO	NO	NO	NO	NO	SI	T1cN0M0.	NO	D	CTRCD	SI	FEC x 4	tumorectomia mama derecha
22	62	NO	NO	NO	NO	NO	SI	T2N1M0	SI	D		SI	FEC x 4	tumorectomia mama derecha
23	51	NO	NO	NO	NO	NO	SI	T2N3M0	NO	D	CTRCD	no	Carboplatino, docetaxel. Antrac	Mastectomía radical modificada
24	42	NO	NO	NO	NO	NO	SI	T2N2M0	SI	I		SI	FEC x 4	Mastectomía radical izq modificada 19-12-2013
25	54	NO	NO	CARCINOMA RENAL	NO	NO	SI	T2N1M0	SI	D		SI	FEC x 4	Cuadrantectomia superior izquierda
26	53	SI	SI	DM2 NO INSULINOD	VER 80 TID	IRB	SI	T1N1M0	SI	D		NO	Docetaxel mas carboplatino	Tumorectomia mama derecha
27	38	NO	SI	HTA Resist	Atenolol	IRB	SI	T1N0M0	NO	D		NO.	Docetaxel mas carboplatino.	Mastectomía simple derecha