

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

TÍTULO DE LA TESIS

**RESULTADOS DE LA PRIMERA CLÍNICA DE CARDIO-ONCOLOGÍA
PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA Y EL MANEJO DE PACIENTES
CON “CÁNCER DE MAMA” CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD EN
HOSPITAL MAXIMILIANO PERALTA CARTAGO DESDE NOVIEMBRE
2016 HASTA ABRIL 2017.**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de
Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas, para optar al
grado y título de Especialista en Cardiología

SUSTENTANTE
WILSON VARELA RODRIGUEZ

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica
2017

DEDICATORIA

Dios, por darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

Mi madre Margarita Rodríguez, por darme la vida, quererme mucho, creer en mí y apoyarme siempre. Mamá gracias por darme el don de la perseverancia porque esto me llevo a lo que soy hoy y todo esto te lo debo a ti.

Mi esposa Laura Villalobos, por quererme y apoyarme siempre, y estar en todos estos años de carrera junto a mí, esto también se lo debo a usted.

Mi hija Layra Varela Villalobos, que ha sido la bendición más grande que me ha dado Dios.

Dedico también este trabajo a mi familia, mis amigos, a mis tutores y profesores, porque sin ellos ningún éxito tendría sentido.

AGRACEDIMIENTOS

A mis tutores:

**Dr. Andrés Ulate Retana
Dra. Gabriela Castillo Chaves**

Al Coordinador de Posgrado:

Dr. Andrés Benavides Santos

HOJA DE APROBACIÓN

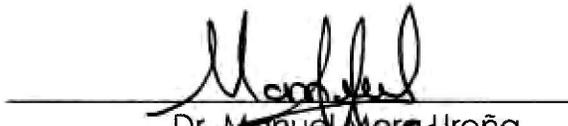
"Este trabajo final de investigación aplicada fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Cardiología"



Dr. Andrés Ulate Retana
Profesor Guía



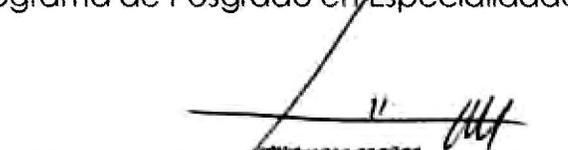
Dra. Gabriela Castillo Chaves
Profesora Guía



Dr. Manuel Mora Ureña
Lector



Dr. Andrés Benavides Santos
Coordinador del Posgrado de Cardiología
Programa de Posgrado en Especialidades Médicas



Dr. Wilson Varela Rodríguez
Sustentante

TABLA DE CONTENIDOS

Contenido

DEDICATORIA	ii
AGRACEDIMIENTOS	iii
HOJA DE APROBACIÓN.....	iv
TABLA DE CONTENIDOS	v
RESUMEN.....	viii
LISTA DE TABLAS	ix
LISTA DE FIGURAS	x
LISTA DE GRAFICOS	xi
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xiii
INTRODUCCIÓN.....	1
HIPOTESIS GENERAL.....	3
JUSTIFICACION	3
OBJETIVO GENERAL.....	4
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	4
MARCO TEÓRICO	5
EPIDEMIOLOGÍA.....	6
FISIOPATOLOGÍA:	8
Cardiotoxicidad tipo 1.....	8
Cardiotoxicidad tipo 2.....	10
IDENTIFICACIÓN TEMPRANA DE CARDIOTOXICIDAD POR TRATAMIENTO PARA EL CÁNCER.	12
DIAGNÓSTICO.	14
Biomarcadores.	14
Imágenes.....	16
DEFINICIÓN DE CARDIOTOXICIDAD POR TRATAMIENTO PARA EL CÁNCER.....	21
Cardiotóxicos. Potencial toxicidad cardiaca inducida por agentes quimioterapéuticos.....	25

Radioterapia (RT)	27
Estrategias de prevención cardiotoxicidad.....	28
VIGILANCIA: ANTES, DURANTE Y DESPUÉS TRATAMIENTO DEL CÁNCER.	31
LAS DIRECTRICES ACTUALES.	33
FUTURO.....	34
MATERIALES Y MÉTODOS	35
METODOLOGIA GENERAL	35
Diseño del estudio y Consideraciones Bioéticas.....	35
POBLACION.	36
CRITERIOS DE INCLUSION	36
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	36
BASE DE DATOS.....	36
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	36
TABLA 5. VARIABLES.....	37
RESULTADOS	39
CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO.....	39
CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	39
LATERALIDAD DEL CÁNCER DE MAMA	40
COMORBILIDADES.....	41
TRATAMIENTO DE RADIOTERAPIA INDICADO POR EL ONCÓLOGO.	43
TRATAMIENTO QUIMIOTERAPIA (CARDIOTÓXICOS) INDICADOS POR EL ONCÓLOGO.	43
CLASE FUNCIONAL Y ANGINA	45
BIOMARCADORES CARDÍACOS	47
Pruebas de troponina	47
Prueba Pro-BNP.....	50
FRACCIÓN DE EYECCIÓN	57
Fracción de eyección (Primera medida)	58
Fracción de eyección (Segunda medida)	59
Fracción de eyección (Tercera medida).....	61
Fracción de eyección (Cuarta medida)	62
DEFORMACIÓN LONGITUDINAL GLOBAL (GLS)	68
PRUEBAS DE LABORATORIO.....	75

Creatinina sérica (mg/dl).....	75
Colesterol total (mg/dl).....	76
LDL (mg/dl).....	77
TRATAMIENTO CARDIOVASCULAR	78
Relación tratamiento cardiovascular y cardiotoxicidad clínica y subclínica.....	80
DISCUSIÓN.....	81
GENERALES.....	81
FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.	81
FACTORES DE RIESGO ONCOLÓGICOS.	82
CLÍNICOS:	83
Clase funcional y angina.....	83
Laboratorios.....	84
CARDIOTOXICIDAD CLÍNICA.	87
Fracción de eyección.....	87
CARDIOTOXICIDAD SUBCLÍNICA.	88
MANEJO DE LA CARDIOTOXICIDAD.	90
LIMITACIONES	92
RECOMENDACIONES.....	94
BIBLIOGRAFIA.....	95
ANEXOS	101
ANEXO #1: COMPONENTES DEL GRÁFICO DE CAJA (BOX PLOT)	101
ANEXO #2: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	102

RESUMEN

Introducción

La detección temprana y el tratamiento han transformado al cáncer de ser una enfermedad siempre mortal a uno que en muchos casos es una condición crónica. Sin embargo, la mejora de la supervivencia suele ir acompañada de complicaciones relacionadas con el tratamiento, incluyendo los efectos adversos de las terapias contra el cáncer, siendo la cardiotoxicidad una enfermedad a corto-mediano y/o largo plazo. En estos momentos, el riesgo de muerte por causas cardiovasculares es superior a la de la recurrencia del tumor para muchas formas de cáncer.

Materiales y Métodos

Se trata de un estudio observacional, descriptiva en que se analiza factores de riesgo, laboratorios y gabinete para la detección de cardiotoxicidad de los pacientes con cáncer de mama en riesgo cardiotoxicidad en HMP Cartago en el periodo de noviembre 2016 a abril 2017. Se escogió una muestra de 68 pacientes los cuales fueron referidos a la clínica cardio-oncología y se procedió a recolección de datos del expediente clínico mediante hoja de recolección de datos, posteriormente el análisis mediante software estadístico STATA Versión 14 con Licencia propia.

Resultados y Conclusiones

Los pacientes con cáncer de mama en el HMP de Cartago fueron mujeres, con una edad media 57 años, la mayoría eran hipertensos y dislipidémicos. Las pacientes con cardiotoxicidad clínica no presentaron casi factores de riesgo cardiovascular, pero los de cardiotoxicidad subclínica todos presentaron dichos factores. A estos pacientes se les fue indicado 2 o más medicamentos cardiotóxicos y al 47 % recibieron radioterapia, La incidencia de cardiotoxicidad secundaria a quimioterapia en nuestro centro es frecuente y concordante con las series de otros países y la reversibilidad se vio reflejada por el adecuado manejo de la cardiotoxicidad. La cardiotoxicidad clínica se presentó en 5,2 % de los pacientes y la cardiotoxicidad subclínica en un 20 %.

La cardiotoxicidad inducida por quimioterapia, en especial con agentes como las antraciclina y el trastuzumab, representa un riesgo para los pacientes en la terapia oncológica. Nuestro estudio logro demostrar la prevaencia de cardiotoxicidad y también el resultado del manejo de estos pacientes, con resultados muy favorables para el paciente en cuanto a la mejoría clínica y ecocardiográfico, con esto se demostró la importancia de crear clínicas de cardio-oncología en nuestro país.

LISTA DE TABLAS

TABLA 1. DOSIS HABITUALES DE ANTRACICLICOS	10
TABLA 2. HERRAMIENTAS DE DIAGNÓSTICO PARA LA DETECCIÓN DE CARDIOTOXICIDAD GUIAS 2016 ESC.	24
TABLA 3 CARDIOTÓXICOS.	25
TABLA 4 .FÁRMACOS SISTÉMICOS ANTINEOPLÁSICOS Y SUS EVENTOS ADVERSOS CARDIOVASCULARES; INDICACIONES SELECCIONADAS. ³⁹	26
TABLA 5. VARIABLES.....	37
TABLA 6. COSTA RICA. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LA EDAD (AÑOS) DE LAS PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP. NOVIEMBRE 2016 - ABRIL 2017. (N = 68 PACIENTES)	40
TABLA 7: COSTA RICA. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DEL NT-PROBNP (PG/ML) (1RA MEDIDA) DE LAS PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP.	53
TABLA 8. COSTA RICA. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DEL NT-PROBNP (PG/ML) (2DA MEDIDA) DE LAS PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP.	54
TABLA 9. COSTA RICA. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DEL NT-PROBNP (PG/ML) (3RA MEDIDA) DE LAS PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP.	55
TABLA 10. COSTA RICA. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DEL PORCENTAJE DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN INICIAL (PRIMERA MEDIDA) DE LAS PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP. NOVIEMBRE 2016 - ABRIL 2017. (N = 68 PACIENTES).....	59
TABLA 11. COSTA RICA. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DEL PORCENTAJE DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN (SEGUNDA MEDIDA) DE LAS PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP. NOVIEMBRE 2016 - ABRIL 2017. (N = 57 PACIENTES)	61
TABLA 12. COSTA RICA. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DEL PORCENTAJE DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN (TERCERA MEDIDA) DE LAS PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP. NOVIEMBRE 2016 - ABRIL 2017. (N = 23 PACIENTES)	62
TABLA 13. COSTA RICA. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DEL PORCENTAJE DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN (CUARTA MEDIDA) DE LAS PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP.....	63
TABLA 14. COSTA RICA. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DEL PORCENTAJE DE LA DEFORMACIÓN LONGITUDINAL GLOBAL (GLS) DE LAS PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP. NOVIEMBRE 2016 - ABRIL 2017.....	70
TABLA 15.....	76
TABLA 16. COSTA RICA. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DEL COLESTEROL TOTAL (MG/DL) DE LAS PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP. NOVIEMBRE 2016 - ABRIL 2017.	76
TABLA 17. COSTA RICA. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DEL LDL (MG/DL) DE LAS PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP. NOVIEMBRE 2016 - ABRIL 2017. (N = 52 PACIENTES)	78

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. LOS MECANISMOS PROPUESTOS Y POTENCIALES TERAPIAS CARDIOPROTECTORES.	11
FIGURA 2. EQUIPO MULTIDISCIPLINARIO CARDIO- ONCOLOGÍA.	13
FIGURA 3. INICIACIÓN DE UN RÉGIMEN POTENCIALMENTE ASOCIADA CON LA TOXICIDAD DE TIPO I.....	22
FIGURA 4. INICIACIÓN DE TRASTUZUMAB.	23
FIGURA 5. TROPONINA.....	48
FIGURA 6. PRO-BNP.....	51
FIGURA 7.FRACCIÓN DE EYECCIÓN.	58

LISTA DE GRAFICOS

GRAFICO 1. COSTA RICA. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LA EDAD (AÑOS) DE LAS PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP. NOVIEMBRE 2016 - ABRIL 2017. (N = 68 PACIENTES)	39
GRAFICO 2. COSTA RICA. HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS DE LA EDAD (AÑOS) DE LAS PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP. NOVIEMBRE 2016 A ABRIL 2017. (N = 68 PACIENTES)	40
GRAFICO 3. COSTA RICA. DISTRIBUCIÓN ABSOLUTA Y RELATIVA DE LAS PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP. NOVIEMBRE 2016 - ABRIL 2017. (N = 68 PACIENTES)	41
GRAFICO 4. COSTA RICA. DISTRIBUCIÓN RELATIVA DE LAS COMORBILIDADES PRESENTES EN LAS PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP. NOVIEMBRE 2016 - ABRIL 2017. (N = 68 PACIENTES)	42
GRAFICO 5. COSTA RICA. DISTRIBUCIÓN RELATIVA DEL INDICADOR DE COMORBILIDADES PRESENTES EN LAS PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP. NOVIEMBRE 2016 - ABRIL 2017. (N = 68 PACIENTES)	42
GRAFICO 6. COSTA RICA. DISTRIBUCIÓN ABSOLUTA DEL INDICADOR DE COMORBILIDADES PRESENTES EN LAS PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP. NOVIEMBRE 2016 - ABRIL 2017. (N = 68 PACIENTES)	43
GRAFICO 7. COSTA RICA. DISTRIBUCIÓN RELATIVA DEL TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA SUMINISTRADO A LAS PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP. NOVIEMBRE 2016 - ABRIL 2017. (N = 68 PACIENTES)	44
GRAFICO 8. COSTA RICA. DISTRIBUCIÓN RELATIVA DEL INDICADOR DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA SUMINISTRADO A LAS PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP. NOVIEMBRE 2016 - ABRIL 2017. (N = 68 PACIENTES)	45
GRAFICO 9. COSTA RICA. DISTRIBUCIÓN RELATIVA DE LA CLASE FUNCIONAL Y LA CCS. PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP. NOVIEMBRE 2016 - ABRIL 2017. (N = 68 PACIENTES)	46
GRAFICO 10. COSTA RICA. COMPORTAMIENTO ABSOLUTO Y RELATIVO DE LAS MEDIDAS DE LA PRUEBA DE TROPONINA DE LAS PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP, SEGÚN CONDICIÓN OBTENIDA. NOVIEMBRE 2016 - ABRIL 2017.	50
GRAFICO 11. COSTA RICA. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DEL NT-PROBNP (PG/ML) (1RA MEDIDA) DE LAS PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP.	52
GRAFICO 12. COSTA RICA. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DEL NT-PROBNP (PG/ML) (2DA MEDIDA) DE LAS PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP.	53
GRAFICO 13. COSTA RICA. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DEL NT-PROBNP (PG/ML) (3RA MEDIDA) DE LAS PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP.	55
GRAFICO 14. COSTA RICA. COMPORTAMIENTO ABSOLUTO Y RELATIVO DE LAS MEDIDAS DEL NT-PROBNP (PG/ML) DE LAS PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP, SEGÚN CONDICIÓN OBTENIDA. NOVIEMBRE 2016 - ABRIL 2017	56
GRAFICO 15. COSTA RICA. MÍNIMO, PROMEDIO Y MÁXIMO DE LOS VALORES DEL NT-PROBNP (PG/ML) DE LAS PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP, SEGÚN MEDIDA Y CONDICIÓN OBTENIDA. NOVIEMBRE 2016 - ABRIL 2017.	57
GRAFICO 16. COSTA RICA. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DEL PORCENTAJE DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN INICIAL (PRIMERA MEDIDA) DE LAS PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP. NOVIEMBRE 2016 - ABRIL 2017. (N = 68 PACIENTES)	59
GRAFICO 17. COSTA RICA. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DEL PORCENTAJE DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN (SEGUNDA MEDIDA) DE LAS PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP. NOVIEMBRE 2016 - ABRIL 2017. (N = 57 PACIENTES)	60
GRAFICO 18. COSTA RICA. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DEL PORCENTAJE DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN (TERCERA MEDIDA) DE LAS PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP.	62
GRAFICO 19. COSTA RICA. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DEL PORCENTAJE DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN (CUARTA MEDIDA) DE LOS PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP.	63

GRAFICO 20. COSTA RICA. COMPORTAMIENTO ABSOLUTO Y RELATIVO DE LAS MEDIDAS DE LA PRUEBA DE TROPONINA DE LAS PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP, SEGÚN CONDICIÓN OBTENIDA. NOVIEMBRE 2016 - ABRIL 2017.	64
GRAFICO 21. COSTA RICA. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DEL PORCENTAJE DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN EN PACIENTES CON CARDIOTOXICIDAD CLÍNICA, EN PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP. NOVIEMBRE 2016 - ABRIL 2017. (N = 3 PACIENTES)	65
GRAFICO 22. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES QUE PRESENTARON CARDIOTOXICIDAD CLÍNICA, EN PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP. NOVIEMBRE 2016 - ABRIL 2017. (N = 3 PACIENTES)	66
GRAFICO 23. RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES QUE PRESENTARON CARDIOTOXICIDAD CLÍNICA, EN PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP. NOVIEMBRE 2016 - ABRIL 2017. (N = 3 PACIENTES)	66
GRAFICO 24. CLASE FUNCIONAL NYHA Y CCS (ANGINA) EN PACIENTES QUE PRESENTARON CARDIOTOXICIDAD CLÍNICA, EN PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP. NOVIEMBRE 2016 - ABRIL 2017. (N = 3 PACIENTES)	67
GRAFICO 25. MEDICAMENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES QUE PRESENTARON CARDIOTOXICIDAD CLÍNICA, EN PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP. NOVIEMBRE 2016 - ABRIL 2017. (N = 3 PACIENTES)	68
GRAFICO 26. COSTA RICA. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DEL PORCENTAJE DE LA DEFORMACIÓN LONGITUDINAL GLOBAL (GLS) DE LAS PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP. NOVIEMBRE 2016 - ABRIL 2017.	69
GRAFICO 27. COSTA RICA. PACIENTES CON CARDIOTOXICIDAD SUBCLÍNICA, VALORACIONES DEL LONGITUDINAL GLOBAL STRAIN (GLS) DE LAS PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP. NOVIEMBRE 2016 - ABRIL 2017.	71
GRAFICO 28. COSTA RICA. FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES CON CARDIOTOXICIDAD SUBCLÍNICA, EN PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP. NOVIEMBRE 2016 - ABRIL 2017.	71
GRAFICO 29. COSTA RICA. QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA INDICADOS EN PACIENTES CON CARDIOTOXICIDAD SUBCLÍNICA, EN PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP. NOVIEMBRE 2016 - ABRIL 2017.	72
GRAFICO 30. COSTA RICA. NUMERO DE MEDICAMENTOS PARA QUIMIOTERAPIA INDICADOS EN PACIENTES CON CARDIOTOXICIDAD SUBCLÍNICA, DE LAS PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP. NOVIEMBRE 2016 - ABRIL 2017	72
GRAFICO 31. COSTA RICA. VALORES DE PRO-BNP EN PACIENTES CON CARDIOTOXICIDAD SUBCLÍNICA, EN PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP. NOVIEMBRE 2016 - ABRIL 2017.	73
GRAFICO 32. LOS MEDICAMENTOS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES CON CARDIOTOXICIDAD SUBCLÍNICA, DE LAS PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP. NOVIEMBRE 2016 - ABRIL 2017.	74
GRAFICO 33. CLASE FUNCIONAL Y ANGINA EN LAS PACIENTES CON CARDIOTOXICIDAD SUBCLÍNICA, DE LAS PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP. NOVIEMBRE 2016 - ABRIL 2017.	74
GRAFICO 34. COSTA RICA. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LA CREATININA SÉRICA (MG/DL) DE LAS PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP. NOVIEMBRE 2016 - ABRIL 2017. (N = 61 PACIENTES)	75
GRAFICO 35. COSTA RICA. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DEL COLESTEROL TOTAL (MG/DL) DE LAS PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP. NOVIEMBRE 2016 - ABRIL 2017.	77
GRAFICO 36. COSTA RICA. ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS DEL LDL (MG/DL) DE LAS PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP. NOVIEMBRE 2016 - ABRIL 2017. (N = 52 PACIENTES)	78
GRAFICO 37. COSTA RICA. DISTRIBUCIÓN RELATIVA DEL TRATAMIENTO CARDIOVASCULAR SUMINISTRADO A LAS PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP. NOVIEMBRE 2016 - ABRIL 2017. (N = 68 PACIENTES)	79
GRAFICO 38. COSTA RICA. DISTRIBUCIÓN RELATIVA DEL INDICADOR DE MEDICAMENTOS SUMINISTRADOS PARA EL TRATAMIENTO CARDIOVASCULAR A LAS PACIENTES CON “CÁNCER DE MAMA”, CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD. HMP. NOVIEMBRE 2016 - ABRIL 2017. (N = 68 PACIENTES)	80

LISTA DE ABREVIATURAS

- 2D: 2 Dimensiones
- 3D: 3 Dimensiones
- ACEI o IECA: Inhibidor enzima convertidora angiotensina.
- ADN: Acido desoxirribonucleico
- ARAII: Antagonista receptor de angiotensina II.
- ARN: Ácido ribonucleico
- ARN: Ácido ribonucleico
- BB: Beta bloqueante
- BNP: Péptido Natriurético Cerebral (Brain Natriuretic Peptide)
- BUN nitrógeno ureico en sangre
- CEC: Comité Ético Científico.
- CEC: Comité Ético Científico.
- CI: Cardiopatía Isquémica
- CCS Canadian Cardiovascular Society class
- DAVI: Dispositivos de Asistencia Ventricular Izquierda.
- DCRTC: Disfunción Cardíaca Relacionada con el Tratamiento para el Cáncer.
- DL: Decilitro
- DLP: dislipidemia
- DM: Diabetes Mellitus
- DVI: Disfunción del Ventrículo Izquierdo.
- EDTA: Acido- Etileno- Diamino-Tetra- Acético
- EGFR: Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (Epidermal Growth Factor Receptor)
- ERK: Quinasas Reguladas por señal Extracelular
- FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration).
- FE o EF: Fracción de Eyección.
- FEVI o LVEF: Fracción de eyección del Ventrículo Izquierdo
- FVD: función del Ventrículo Derecho.
- GLS: Global Longitudinal Strain (deformación)
- GTP α s: Guanosina Trifosfatasa
- HER2: Receptor Epidérmico Humano 2.
- HMP: Hospital Maximiliano Peralta
- HTA: Hipertensión Arterial

- HTC: Hidroclorotiazida
- IC: Insuficiencia Cardíaca
- ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva
- IECA: inhibidores de la enzima convertidora angiotensina
- LLN: Límite Inferior de la Normalidad (Lower Limit of Normal)
- M²: Metro cuadrado
- MAPK: Proteína Quinasas Activadas por Mitógeno.
- Mg: Miligramo.
- ML: Mililitro
- MUGA. Multi Gated Acquisition
- NADPH⁺: Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato en su forma (H⁺) reducida.
- NGR: Neuroregulinas.
- NYHA: *New York Heart Association*
- Pg: Picogramo.
- PI3: Fosfatidil- inositol 3.
- Pro-BNP: N – terminal Propéptido Natriurético Cerebral.
- PWCP: Presión Capilar Pulmonar en Cuña. (Pulmonary Capillary Wedge Pressure).
- QMT: Quimioterapia
- RMC: Resonancia Magnética Cardíaca
- RTP: Radioterapia
- SCS cita subsecuente
- TAPSE. desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspide (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursión).
- TDI o IDT: Imagen de Doppler Tisular.
- TOP2: Topoisomerasa 2
- TRC: Terapia de Resincronización Cardíaca.
- VD: Ventrículo Derecho
- VD: Ventrículo Derecho.
- VEGF: Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular.

INTRODUCCIÓN

Los avances en el tratamiento han llevado a una mejor supervivencia de los pacientes con cáncer, pero también han aumentado la morbilidad y la mortalidad debido a los efectos secundarios del tratamiento. Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son uno de los efectos secundarios más frecuentes, y existe una creciente preocupación de que puedan conducir a una morbilidad y muerte prematuras entre los sobrevivientes de cáncer. Esto puede ser el resultado de la cardiotoxicidad, que implica efectos directos del tratamiento del cáncer sobre la función y la estructura del corazón, o puede deberse al desarrollo acelerado de ECV, especialmente en presencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales.⁴⁴

El cáncer de mama es la fuente más común de problemas cardíacos, lo que refleja su frecuencia, los efectos cardiotóxicos de la quimioterapia específica y las consecuencias de la radiación en la mama izquierda. No solo los pacientes están en riesgo, sino que el desarrollo de insuficiencia cardíaca inducida por citotóxicos es una manifestación tardía con un pronóstico adverso sustancial.⁵³

Aunque el campo de la cardio-oncología ha recibido una atención creciente en los últimos años, muchos aspectos de la ECV inducida por la radiación y la inducida por el cáncer aún no se han dilucidado por completo. Además, la incapacidad para predecir las consecuencias a largo plazo de los efectos secundarios cardiovasculares asociados al tratamiento del cáncer conduce a un diagnóstico insuficiente de ECV, que a veces resulta en la falta de prevención de eventos adversos y, a veces, en la interrupción inapropiada de un tratamiento oncológico que salva vidas.⁴⁴

El complejo problema de la ECV como consecuencia del tratamiento previo del cáncer requiere la creación de equipos multidisciplinarios que involucren a especialistas en cardiología, oncología y otros campos relacionados. El interés mutuo de brindar atención

óptima a pacientes con cáncer y sobrevivientes de cáncer es una motivación importante para el desarrollo de equipos de cardio-oncología. Sin embargo, el alcance de la atención y la interacción entre las disciplinas involucradas aún no se han definido.⁴⁴

En Costa Rica, aunque se cuenta con el personal capacitado y los métodos diagnósticos para cardiotoxicidad por tratamiento para el cáncer de mama, no se ha estructurado un programa de manejo cardio oncológico a nivel nacional para la detección y manejo de estos pacientes.

En el HMP más específicamente el servicio de cardiología y oncología, inició un proyecto en noviembre del 2016 que consiste en la creación de la primera clínica de Cardio-Oncología del país, con el objetivo de manejar los pacientes con cáncer de mama con riesgo de cardiotoxicidad. Este proyecto consiste en que primariamente cuando se detecta un paciente con cáncer por el oncólogo y que va a requerir tratamiento, se envía al servicio de cardiología para una valoración inicial y posteriormente control cada 3 meses; además se mantiene comunicación constante con el oncólogo y la clínica de Falla cardiaca de este mismo centro.

Nuestro estudio radica en analizar los resultados de la primera clínica de cardio- Oncología en Costa Rica en un periodo 6 meses, y mostrar necesidad de detectar tempranamente disfunción miocárdica secundaria al uso de radioterapia y quimioterapia, además de servir como plan piloto en la creación de más clínicas en todo el país y mejorar la calidad de vida de esta población.

Se realizará un análisis de factores riesgo cardiovascular, factores oncológicos, síntomas, pruebas de laboratorio (troponinas, ProBNP, Creatinina, Colesterol), ecocardiografía para medición de FEVI y GLS, y como método alternativo de FE el MUGA, además se evaluará el tratamiento tanto para el cáncer, así como el tratamiento cardiovascular utilizados en estos pacientes cuando presenten cardiotoxicidad.

HIPOTESIS GENERAL

Se espera demostrar que los manejos según las guías puedan detectar tempranamente las complicaciones cardiacas y el manejo de estas pueden mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer de mama en riesgo de cardiotoxicidad.

JUSTIFICACION

El HMP es un hospital de referencia para el área de Cartago, alrededor de 600.000 habitantes y pertenece a la red este del área Metropolitana, cuenta desde hace más de 4 décadas con un servicio de Cardiología equipado con tecnología de ecocardiografía avanzada y Strain, el laboratorio cuenta con troponinas y péptidos natriuréticos dentro de su kit diagnóstico, sin embargo, al igual que el resto de los hospitales del país, el abordaje del paciente con cáncer se ha basado exclusivamente en el seguimiento ecocardiográfico trimestral según solicitud del Servicio de Oncología.

La aplicación de diferentes quimioterapéuticos y radioterapia, con potencial riesgo de cardiotoxicidad, requiere de una evaluación minuciosa y estructurada que permita proveer las posibles complicaciones y detectar de manera temprana aquellas ya desarrolladas. Así, se modificarían estrategias terapéuticas y minimizaría la morbimortalidad cardiovascular, intentando mantener la eficiencia del tratamiento desde un punto de vista oncológico.

Es a partir de noviembre del 2016 que se inicia con plan piloto una clínica de cardio-oncología, donde se remiten los pacientes con cáncer de mama, con riesgo de cardiotoxicidad, donde el oncólogo da una evaluación inicial y remite al paciente para una evolución cardiovascular inicial para decidir el inicio o el seguimiento del tratamiento.

Además, este estudio servirá para presentar un informe a la dirección médica del Hospital Maximiliano Peralta de Cartago, para justificar la clínica de Cardio-oncología de este centro, ya que hasta este momento no se han sido recolectados y analizados ningún dato concerniente a este tema y a esta clínica.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar los resultados del manejo de la primera clínica de cardio-oncología para el manejo de pacientes con cáncer de mama en el hospital Maximiliano Peralta de Cartago en el periodo de noviembre del 2016 hasta abril 2017.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Definir las características sociodemográficas de la población estudiada.
- Evaluar mediante estudios programados de imágenes cardíacas (ecocardiografía/ medicina nuclear) la función sistólica en pacientes con cáncer de mama en HMP.
- Determinar elevaciones en los biomarcadores cardíacos seriados en los pacientes con cáncer de mama en HMP.
- Determinar la efectividad del tratamiento para la cardiotoxicidad de los pacientes tratados para el cáncer de mama en HMP.
- Mostrar la prevalencia de cardiotoxicidad clínica y subclínica por tratamiento para el cáncer de mama en HMP.

MARCO TEÓRICO

La detección temprana y el tratamiento han transformado al cáncer de ser una enfermedad siempre mortal a uno que en muchos casos es una condición crónica. Sin embargo, la mejora de la supervivencia suele ir acompañada de complicaciones relacionadas con el tratamiento, incluyendo los efectos adversos de las terapias contra el cáncer, siendo la cardiotoxicidad una enfermedad a corto-mediano y/o largo plazo. En estos momentos, el riesgo de muerte por causas cardiovasculares es superior a la de la recurrencia del tumor para muchas formas de cáncer. Patnaik et al, encontró que la enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte entre los sobrevivientes de cáncer de mama femeninas mayores sin un diagnóstico inicial de la enfermedad cardiovascular.¹

A pesar del entusiasmo de los oncólogos, es importante la alta incidencia de cardiotoxicidad inducida por trastuzumab la cual merece atención. La supervivencia a largo plazo de las mujeres con insuficiencia cardíaca congestiva (6 años, 33%) se aproxima a la de las mujeres con cáncer de mama y metástasis a distancia (5 años, 22%). De hecho, el 33% de las mujeres con insuficiencia cardíaca mueren dentro de los 2 años del diagnóstico inicial.²

Además, la insuficiencia cardíaca se asocia con una morbilidad sustancial. Aunque la mayoría de las mujeres que desarrollaron insuficiencia cardíaca después de la terapia con trastuzumab tuvieron mejoría sintomática con terapia apropiada, la insuficiencia cardíaca, al igual que muchos cánceres, es una enfermedad progresiva y la mortalidad sigue siendo alta a pesar de la mejora de los síntomas.²

Por lo tanto, en vista de la importancia del efecto secundario de la insuficiencia cardíaca, es imprescindible que los médicos realicen un seguimiento cardíaco a largo plazo de las mujeres que reciben trastuzumab y que se aprenda más sobre la cardiotoxicidad del fármaco para asegurar que los pacientes no comercien una enfermedad letal por otra.²

EPIDEMIOLOGÍA

Debido a los avances en los tratamientos a partir de la década de los noventa se logran avances en los tratamientos dirigidos contra el cáncer, los resultados de los pacientes han mejorado sustancialmente por lo que su esperanza de vida ha aumentado. Sin embargo, al prolongarse la supervivencia, más pacientes de cáncer tienen riesgo de desarrollar problemas cardiovasculares, como insuficiencia cardíaca (IC). De hecho, se ha observado que la incidencia acumulada de enfermedad cardiovascular a los 10 años llega al 22% en los pacientes que se han tratado de un tumor maligno. Por tanto, cada vez es más importante para los cardiólogos familiarizarse con las cuestiones relacionadas con las complicaciones cardiovasculares del tratamiento contra el cáncer, así como aprender a manejar estas consecuencias del tratamiento a largo plazo. El desarrollo de fármacos para el tratamiento del cáncer ha cambiado mucho más en la última década que en cualquier otra época.³

El crecimiento demográfico y el envejecimiento, así como mejoras en diagnóstico precoz y tratamientos contra el cáncer han llevado a una proyección de casi 19 millones de sobrevivientes de cáncer en los Estados Unidos solamente para el año 2024. Se desarrollan terapias contra el cáncer con éxito y este beneficio viene con un mayor número de complicaciones por enfermedades cardiovasculares. En las últimas décadas, se descubrió que el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) con la dosis acumulativa de antraciclinas es alta de 3 a 26%. Con un mejor conocimiento y la reducción dosis total de antraciclinas, este riesgo cardiotoxicidad de las antraciclinas se ha reducido a casi 2-3% en un período de tiempo que se extiende por lo menos 5 años, pero con el aumento de las tasas de incidencia y la supervivencia de pacientes con cáncer con el envejecimiento de la población se tienen un mayor riesgo de complicaciones con la quimioterapia, el número de pacientes con complicaciones cardíacas sigue siendo alta.⁴

La amplificación del gen HER2 (receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano) ocurre en el 25-30% de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, esta mutación se asocia a mal pronóstico. Este anticuerpo ha demostrado ser útil en estudios clínicos y

preclínicos como monoterapia o como parte del manejo combinado en pacientes con neoplasias de la glándula mamaria, disminuyendo la recurrencia, aumentando la sobrevida y reduciendo el tamaño tumoral. La incidencia de cardiotoxicidad por trastuzumab varía desde 3-7% si se utiliza como agente único o hasta 27% durante el manejo combinado. La incidencia de disfunción ventricular izquierda en pacientes que reciben este anticuerpo monoclonal se incrementa también en pacientes ancianos con enfermedad cardiovascular previa, con antecedente de quimioterapia y radioterapia previa. Los efectos cardiovasculares han disminuido progresivamente en los estudios recientes dado que hay mejor monitoreo, tanto antes como después del tratamiento, y se evita el uso en combinación con antraciclinas. Por otro lado, es importante destacar que la disfunción cardíaca mediada por trastuzumab es reversible al suspender la medicación, con recuperación casi completa de la fracción de eyección en aproximadamente 1,5 años, convirtiéndose en una diferencia importante con respecto a la toxicidad mediada por antraciclinas.⁵⁻⁶

A pesar de que ha sido extremadamente difícil conocer la incidencia y la prevalencia de la cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia (debido a las limitaciones relativas a la definición, la falta de datos de notificación obligatoria con respecto a la cardiotoxicidad, y la presencia de sesgo de selección en poblaciones especiales de reclutamiento, esto también ha sido descrito en una cohorte de pacientes referidos para biopsia endomiocárdica con cardiomiopatía inducida por quimioterapia, llevando los peores pronósticos de todos los tipos de miocardiopatías. Además, existen otras complicaciones cardiovasculares quimioterapéuticas y radioterapéuticas relacionadas, además de la disfunción cardíaca manifiesta que pueden impactar negativamente en el resultado global de los pacientes con cáncer, incluyendo hipertensión, isquemia y las arritmias.⁴

FISIOPATOLOGÍA:

Clásicamente definimos dos tipos de Cardiotoxicidad.

Cardiotoxicidad tipo 1.

Relacionada con las antraciclinas (hay evidencia de muerte celular).

Hay varios mecanismos propuestos de cardiotoxicidad por antraciclina; sin embargo, el mecanismo más ampliamente citado y aceptada es la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS) que conduce a estrés oxidativo.

La generación de ROS se produce a través de múltiples vías. Las antraciclinas entran en las células y el resto una quinona se somete a ciclos redox, la generación de radicales libres por una vía enzimática a través de la cadena respiratoria mitocondrial y través de una vía no enzimática que implica la interacción directa entre antraciclinas y hierro intracelular. Esto da lugar a deterioro de la función mitocondrial, daño de la membrana celular, y la citotoxicidad. Radicales hidroxilos tóxicos de los complejos de antraciclina-hierro actúan como mensajeros citotóxicos. La enzima óxido nítrico sintetasa también juega un papel en la generación de especies reactivas de nitrógeno mediadas por antraciclina y empeora estrés nitrosativo.⁷

Los datos recientes sugieren que la formación de ROS también se produce a través de la isoenzima TOP2B (topoisomerasa II B) en cardiomiocitos. Tanto TOP2A (topoisomerasa II A), que se sobreexpresa en la proliferación de tejidos cancerosos y TOP2B, que se expresa en cardiomiocitos de mamíferos adultos, son objetivos de antraciclinas.⁷

Después de la exposición doxorubicina, cardiomiocitos de ratones de tipo salvaje mostraron alteraciones significativas en el gen supresor de tumores p53, beta adrenérgicos de señalización y vías de apoptosis. Los GTPasa Rac1 (guanósina trifosfatasa *receptor* asociada cinasa 1) es un regulador esencial de daño en el ADN (ácido desoxirribonucleico) después de la inhibición de la TOP2 por antraciclinas. Rac1 es también una subunidad de la

NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) oxidasa y es necesaria para su activación y la generación de ROS.⁷

Los datos adicionales han sugerido que la terapia con antraciclina hace que los cardiomiocitos más susceptibles a alteraciones en neuregulina-1 (NRG-1), la señalización de ErbB y siguientes vías pro-supervivencia, mediadas por fosfoinositol-3-quinasa, la serina / treonina específica de la proteína quinasa Akt, la proteína quinasa mitógena activada y quinasa regulada por señal extracelular (ERK) media las cascadas de señalización. En modelos animales, tratamiento agudo con doxorubicina condujo a la disminución de ErbB4, parcialmente mediada por la degradación micro-RNA-146a-inducida, pero ningún cambio en expresión. ErbB2, Sin embargo, en otro estudio murino in vivo, se aumentó la expresión de ErbB2 a largo plazo después de la doxorubicina.⁷

La explicación detrás de la discordancia observada en la expresión del receptor ErbB2 y ErbB4 en modelos de cardiotoxicidad de la antraciclina no está clara, pero puede estar relacionado con la duración de la miocardiopatía y la etapa de compensación, o potencialmente la implicación de otros inhibidores o activadores de la expresión del receptor ErbB.

En resumen, hay evidencia de base para apoyar los siguientes mecanismos clave en la cardiotoxicidad inducida por la antraciclina: formación de ROS y el aumento del estrés oxidativo a través de múltiples vías, incluyendo el ciclo redox de la fracción quinona de la doxorubicina, la formación de complejos de antraciclina de hierro, efectos aguas abajo de la inhibición de la TOP2B, y la señalización Rac1; alteración de la señalización del calcio intracelular y el secuestro que afecta a la relajación del miocardio; efectos negativos en las células progenitoras cardíacas; y el deterioro de supervivencia vías de señalización a través de NRG-1 y la inhibición de ErbB. (Figura 1).⁷

TABLA 1. DOSIS HABITUALES DE ANTRACICLICOS

Antraciclina.	Antraciclina (doxorubicina, Epirubicina, Daunorubicina, Idarubicina y doxorubicina liposomal pegilada) y de antraquinonas (Mitoxantrone). Las antraciclina tienen alta eficacia para el tratamiento de tumores sólidos y neoplasias hematológicas. 44	Doxorubicina se administra normalmente a una dosis recomendada de 30 a 75 mg / m ² cada 3 semanas por vía intravenosa, y las dosis de doxorubicina liposomal van desde 20 a 60 mg / m ² cada 3 semanas por vía intravenosa. Daunorubicina se administra por vía intravenosa 30 a 45 mg / m ² en 3 días consecutivos en la quimioterapia de combinación. Epirubicina las dosis típicas son de 60 a 120 mg / m ² cada 3 a 4 semanas por vía intravenosa. Idarubicina se administra por vía intravenosa a una dosis de 12 mg / m ² durante 3 días consecutivos. Mitoxantrone Este medicamento se administra típicamente por vía intravenosa a una dosis de 12 mg / m ² durante 3 días en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda, y de 12 a 14 mg / m ² cada 3 semanas en el tratamiento de cáncer de próstata. ⁴⁸
---------------	--	---

Mg miligramos, M2 metros cuadrados.

Cardiotoxicidad tipo 2.

Relacionada con anticuerpos monoclonales como el trastuzumab.

Las complicaciones cardíacas por estos anticuerpos monoclonales a diferencias de las antraciclina, no ocurren por el medicamento en sí, sino por el bloqueo de las vías de reparación celular que ocurren al inhibir al receptor HER2 (No hay una muerte celular). ⁸

El receptor ErbB2 se expresa en los miocitos cardiacos, además del tejido tumoral donde parte de su papel está 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 antraciclina dicho efecto parece no estar en relación con la dosis acumulada o cambios en la estructura del miocardio. ⁹

La cardiotoxicidad Debido a ErbB2 inhibidores / HER2: Los mecanismos y agentes terapéuticos potenciales ErbB2 son un mediador importante del crecimiento celular descontrolado y la proliferación de muchos tipos de cáncer y se sobreexpresa ErbB2 sobre

todo en cáncer de mama positivo para HER2. La inhibición del receptor de ErbB2 forma la base de la terapéutica de ErbB2. Es importante destacar que, trastuzumab solo ha demostrado causar disfunción cardíaca, incluso en ausencia de la terapia con antraciclinas. Trastuzumab se une al dominio extracelular de ErbB2 / HER2 y conduce a la señalización de ErbB2 reducido a través de varios mecanismos.⁷

En las células tumorales, los resultados de trastuzumab en la inhibición de la dimerización del receptor, regulación a la baja de ErbB2 de la membrana de la superficie celular, el bloqueo de la escisión proteolítica de ErbB2, citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos, el aumento de la ubiquitinación y la degradación del receptor de ErbB2.

Es ampliamente especulada que la disfunción cardíaca observada con este agente es una consecuencia directa de la inhibición de ErbB2 en cardiomiocitos, pero esto queda por demostrar de forma inequívoca. La heterodimerización de ErbB2 / ErbB4 en la unión de ligando del receptor de NRG-1 a ErbB4 activa una potente vía de supervivencia celular que es un importante regulador del crecimiento celular y la proliferación en el entorno de estrés patológico (ver figura 1).⁷

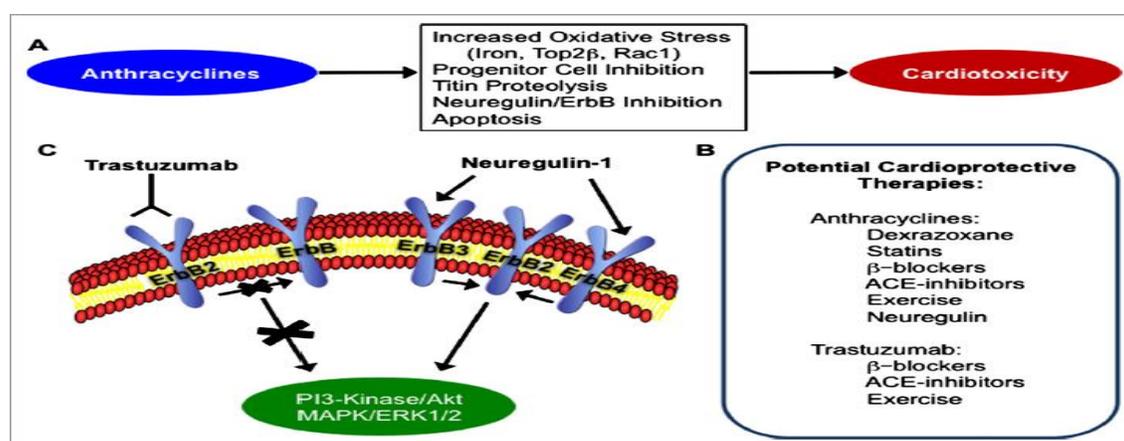


figura 1. Los mecanismos propuestos y potenciales terapias cardioprotectoras.

Los mecanismos propuestos y potenciales terapias cardioprotectoras para cardiotoxicidad debido a las antraciclinas y los inhibidores de ErbB. **A**, Mecanismos de cardiotoxicidad inducida por antraciclina. **B**, Potencial terapias cardioprotectoras dirigen los mecanismos descritos de cardiotoxicidad. **C**, Mecanismos de ErbB cardiotoxicidad inducida por los inhibidores de trastuzumab. **ECA** enzima convertidora de angiotensina; **ERK1 / 2, 1/2** quinasa regulada por señales extracelulares; **MAPK**, proteína quinasa activada por mitógeno; **NRG-1**, neuregulina-1; **PI3K**, fosfoinositol- 3-quinasa; **TOP2B**, topoisomerasa IIB.⁶

IDENTIFICACIÓN TEMPRANA DE CARDIOTOXICIDAD POR TRATAMIENTO PARA EL CÁNCER.

La detección temprana de la toxicidad relacionada con el tratamiento para el cáncer se ha convertido en una preocupación clínica para hematólogos, oncólogos y cardiólogos.

Una sub-especialidad que incluye un enfoque multidisciplinario integral para este problema se ha establecido, denominado cardio-oncología.⁴

Los orígenes de la disciplina de vuelta a finales de 1960, cuando la disfunción cardíaca resultante de las antraciclinas se reconoció por primera vez como un importante efecto secundario.⁴

El campo desde entonces ha surgido en algunos centros, y en los últimos años ha evolucionado rápidamente y ser más una subespecialidad formal con unidades más pequeñas emergentes dentro de los principales centros. El alcance de cardio-oncología incluye no sólo la prevención, detección, seguimiento y tratamiento de la toxicidad cardiovascular relacionada con la terapia del cáncer, sino también para ayudar en el cuidado general de los pacientes con cáncer, desde el diagnóstico de cáncer en la supervivencia.

El objetivo es proporcionar una atención óptima a los pacientes con cáncer y enfermedades cardiovasculares (ver figura 2).⁴

La identificación de pacientes en riesgo es difícil, aunque importante. Los factores de riesgo relacionados con el paciente incluyen aquellos con preexistentes factores de riesgo cardíaco, como la hipertensión, la diabetes mellitus, tabaquismo, DVI anterior o IC, enfermedad coronaria, aumento de la edad, el sexo femenino, y el estado posmenopáusico.¹⁰

Los polimorfismos genéticos pueden predisponer a la cardiotoxicidad a dosis más bajas de antraciclina, lo que sugiere que la variación genética podría modular el riesgo de toxicidad cardiovascular después del tratamiento del cáncer.¹¹

En un grupo no seleccionado de pacientes con cáncer, incluso antes de la quimioterapia, las presencias de N-terminal pro-peptido natriurético cerebral, pro-peptido natriurético atrial, de troponina T de alta sensibilidad, y copeptina se asociaron con la mortalidad por todas las causas.¹²

Los factores de riesgo relacionados con el tratamiento incluyen el uso de la terapia del cáncer en combinación, especialmente si se administra simultáneamente, o en forma de bolo, además de la irradiación mediastinal, y dosis más altas. Ciertos agentes, tales como antraciclinas, trastuzumab, y ciclofosfamida, conllevan riesgos más elevados, mientras que otros, como el bevacizumab, etopósido, y lapatinib, conllevan un riesgo menor.¹³

El tratamiento previo con antraciclinas aumenta el riesgo si un paciente se presenta con enfermedad recurrente o un nuevo tumor maligno que requiere más terapia con antraciclina.¹⁴

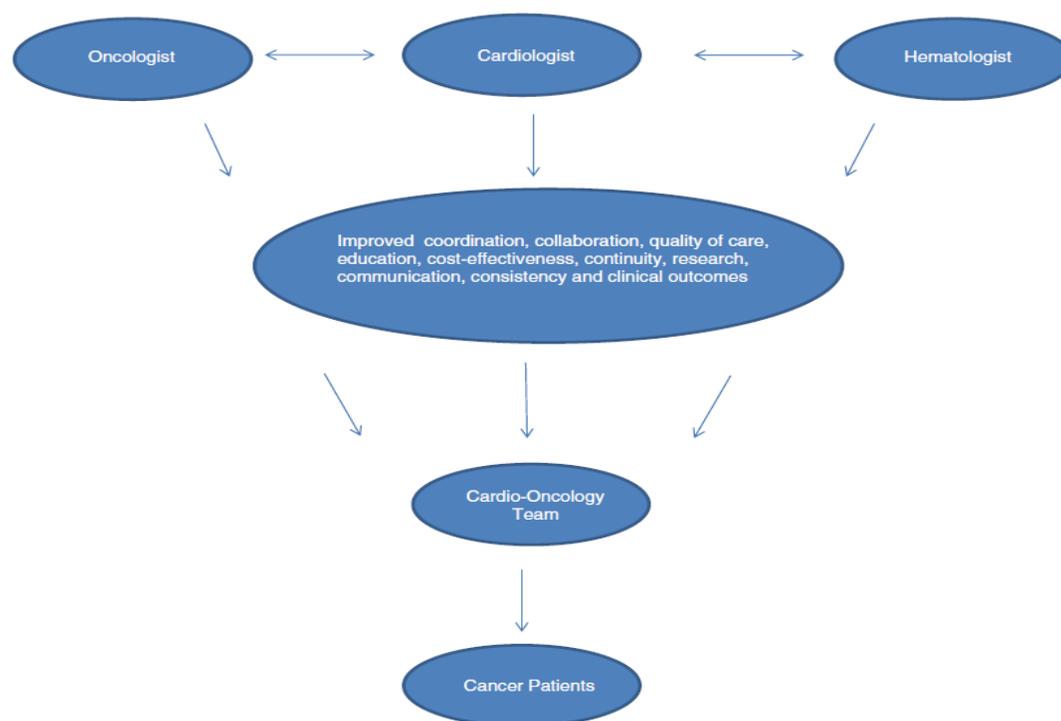


figura 2. Equipo Multidisciplinario cardio- oncología.

El enfoque integrador aumenta la coordinación, la comunicación y la colaboración entre los miembros de la salud y mejora la atención general de los pacientes con cáncer.⁴

DIAGNÓSTICO.

Un enfoque biomarcador para la detección temprana, la estratificación del riesgo y el monitoreo de la cardiotoxicidad relacionada con la quimioterapia es muy prometedora, aunque existen desafíos con respecto al momento de la medición, ensayos óptimos, y si esta estrategia es el más utilizado solo o en combinación con las imágenes.¹

Biomarcadores.

A) Troponinas (biomarcador de lesión)

Los niveles de troponina pueden ser monitoreados antes y después de cada ciclo de la terapia y sirven como un predictor de la disfunción cardíaca futuro.¹⁵

Un alto valor predictivo negativo con la ausencia de elevación de troponina se ha reportado en pacientes que recibieron antraciclinas a dosis altas. Aumento precoz de la troponina I tras el uso de antraciclina predijo disfunción diastólica en el 34% de los pacientes.¹⁵ El aumento de la troponina I en pacientes que recibieron trastuzumab tenía una menor probabilidad de recuperación de la FEVI y una mayor incidencia de eventos cardíacos.¹⁶ Los niveles de troponina I en la finalización del tratamiento con antraciclinas fueron predictivos de la posterior reducción de la FEVI y eventos cardíacos.¹⁸ En estudios más pequeños han examinado el uso de troponina para la identificación de pacientes en riesgo con agentes más nuevos, como los anticuerpos monoclonales anti-VEGF(anti-factor de crecimiento endotelio vascular) , inhibidores de la tirosina quinasa anti-VEGFR (anti-receptor factor de crecimiento endotelio vascular, y un inhibidor de la quinesina.¹⁹

Los biomarcadores pueden indicar lesión miocárdica previo a la disminución de la función ventricular¹⁹, 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 ²¹. 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.²²

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

B) Péptidos natriuréticos (Biomarcador de carga)

Péptido natriurético cerebral BNP o NT proBNP: Los pacientes con niveles elevados de BNP o NT-proBNP tienen una posibilidad mayor de presentar datos de insuficiencia cardiaca asintomática o sintomática en el seguimiento; así como la reducción del mismo una vez instauradas las medidas terapéuticas conlleva un mejor pronóstico en la mejoría de la función ventricular.¹⁸

Los péptidos natriuréticos se han estudiado en pacientes tratados con QMT con resultados variables. En un estudio, el péptido natriurético cerebral fue predictivo de disfunción ventrículo izquierdo (DVI) en 3, 6, y 12 meses de seguimiento.²³

En los pacientes sometidos a terapia de doxorubicina, un aumento de los péptidos natriuréticos durante los primeros 90 días era predictivo de DVI a los 4 años. ²³ Varios estudios, sin embargo, no han podido demostrar una asociación entre estos biomarcadores y disfunción cardiaca, y que pueden ser más útiles por su valor predictivo negativo como parte de una estrategia de vigilancia. Se necesitan más estudios para comprender el papel del uso de péptidos natriuréticos en esta población y la comprensión de las diferencias en los diversos tipos de péptidos natriuréticos.¹⁸⁻²⁵

Imágenes.

Ecocardiografía bidimensional (Eco-2D)

La ecocardiografía bidimensional debido a su amplia disponibilidad y la seguridad, se utiliza cada vez más en el seguimiento de pacientes con cáncer; Eco-2D permite la caracterización de la función sistólica y diastólica, la presión pulmonar, la función valvular, la función del ventrículo derecho (VD) y el pericardio. La evaluación de la FEVI (fracción eyección del ventrículo izquierdo) se basa en suposiciones de la geometría cardíaca, depende de la calidad de imagen, no se puede detectar pequeñas alteraciones en la función miocárdica regional, y pueden variar en función de las condiciones de carga.²⁵ La Sociedad Americana de Ecocardiografía sugiere la adición de contraste con Eco-2D para una mejor definición de los bordes endocárdicos en pacientes con implantes de mama o mastectomía.²⁶ Uno de los inconvenientes de 2D es en su incapacidad para detectar cambios pequeños (<10%) en la FEVI, una limitación en pacientes con cáncer en los que las diferencias sutiles en la función cardíaca pueden tener implicaciones importantes en un ajuste de dosis de tratamiento o cese.^{28,31}

Ecocardiografía tridimensional (Eco-3D)

La ecocardiografía tridimensional aumenta la precisión de la detección de cambios más sutiles en la FEVI, con una reproducibilidad superior.²⁹

Thavendiranathan et al demostró que sin contraste ecocardiografía tridimensional tuvo el mayor inter e intraobservador reproducibilidad de la FEVI y la detección en el volumen del VI secuencial de 1 año de seguimiento de los pacientes que reciben tratamiento contra el cáncer. A diferencia con Eco-2D, el estudio de la utilización de contraste en la ecocardiografía tridimensional no se ha establecido firmemente.^{30, 31}

Función diastólica

La disfunción diastólica a menudo precede a la disfunción sistólica en pacientes que reciben quimioterapia.³² Aunque los resultados han sido inconsistentes, los cambios en los parámetros diastólica, como la relajación isovolumétrica y el tiempo de deceleración, se ha demostrado en los pacientes a los 3 meses siguientes doxorubicina y fueron predictivos de la disfunción sistólica a los 6 meses, con una sensibilidad similar a las imágenes de strain.³³ Las primeras reducciones en la velocidad mitral diastólica precoz de entrada y la relación velocidad diastólica precoz del flujo mitral /velocidad diastólica tardía mitral de entrada, o aumento de la velocidad diastólica precoz del flujo mitral / velocidad diastólica precoz del anillo mitral, pueden predecir en el futuro la disminución en la función sistólica años después de la quimioterapia.³⁴ Sin embargo, el uso de parámetros diastólica para predecir la cardiotoxicidad posterior, relacionada con el cáncer sigue siendo poco clara, dada la variabilidad en base a condiciones de carga en los pacientes con cáncer.³¹

Strain (deformación) y speckle tracking (seguimiento de marcas o puntos)

Las técnicas más recientes, incluyendo strain y speckle tracking pueden permitir la detección temprana de los cambios más sutiles en la función miocárdica. La imagen de strain para evaluar la función miocárdica en base a las mediciones de las velocidades miocárdicas en las zonas adyacentes lo que se refiere a la distancia entre esas áreas durante el ciclo cardíaco. El speckle tracking ha sustituido en gran medida al doppler tisular para el análisis de la deformación miocárdica y parece prometedor en la predicción precoz de cardiotoxicidad quimioterapia. La reducción global deformación longitudinal (GLS) precede DVI en pacientes que posteriormente desarrollan IC.¹

Las anomalías en deformación pueden verse temprano a pesar FEVI conservada.

Anormalidades persistentes se encontraron en los pacientes que recibieron antraciclinas a dosis altas. En los pacientes que recibieron trastuzumab solo o con antraciclinas, un cambio en la deformación longitudinal global de > 11% fue el predictor más fuerte de cardiotoxicidad. Esta técnica está limitada por la disponibilidad, la calidad de la imagen, la

variabilidad de la cuantificación entre equipos, y la falta de definiciones universales. Además de medir la deformación lineal, speckle tracking puede evaluar de torsión, un parámetro más nuevo que requiere un estudio más profundo en pacientes que reciben antraciclinas.¹

Función ventricular derecha (FVD).

Los cambios subclínicos en los parámetros de presión sistólica y diastólica del ventrículo derecho se han descrito poco después de la terapia con antraciclinas y se correlacionó con elevaciones en los niveles de pro-péptido natriurético cerebral N-terminal. La disfunción del VD después de la quimioterapia se ha observado en estudios anteriores que implican biopsias de miocardio ventrículo derecho, pero la frecuencia no se conoce.¹

En pacientes que reciben soporte mecánico aislado del ventrículo izquierdo en el Registro Interinstitucional para con asistencia mecánica apoyo circulatorio (INTERMACS), los marcadores de disfunción ventricular derecha fueron más comunes y más graves en la cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia en comparación con miocardiopatía isquémica o no isquémica. Estos incluyen mayores niveles de transaminasas, las presiones pulmonares sistólicas, insuficiencia tricúspide moderada y mayor índice de presión venosa a PWCP (presión enclavamiento capilar pulmonar).¹

La evaluación ecocardiográfico del VD debe incluir una cuidadosa atención al tamaño de la cámara, desplazamiento sistólico del anillo tricúspide (TAPSE), la estimación de la presión sistólica de la arteria pulmonar y parámetros diastólicos del VD.

Las áreas de interés incluyen el uso futuro de speckle tracking para obtener más conocimiento en profundidad de la implicación del VD relacionada con la quimioterapia.¹

Resonancia Magnética Cardíaca. (RMC)

La resonancia magnética cardíaca (RMC) es el estándar de oro para la detección de los volúmenes ventriculares y función. CMR tiene una mayor reproducibilidad intra e interobservador que la ecocardiografía y puede identificar a una mayor prevalencia de

miocardiopatía en comparación con la ecocardiografía en pacientes con cáncer. CMR proporciona la oportunidad para la caracterización tisular no invasiva incluyendo edema miocárdico, la inflamación y la fibrosis, por lo tanto, juega un papel importante en la determinación de la cardiotoxicidad temprana y tardía en los pacientes con cáncer. Los primeros aumentos en la intensidad de la señal antes y postcontraste pueden prever reducciones de la FEVI a los 28 días y 6 meses. El realce tardío subepicárdico de gadolinio como se ha observado en la pared lateral de los pacientes tratados con trastuzumab que desarrollaron miocardiopatía; Sin embargo, los estudios sobre realce tardío han demostrado resultados mixtos. CMR también puede tener valor pronóstico en la detección de cardiotoxicidad tardía. El índice de masa del ventrículo izquierdo ha demostrado ser un predictor independiente de eventos cardíacos adversos en pacientes con cáncer con cardiomiopatía tras el tratamiento con antraciclinas. Las grandes cohortes de pacientes requieren estudios para definir mejor el papel de la RMC en la predicción de cardiotoxicidad.

Al igual que con el uso de la RMC en la población cardíaca en general, mayor costo, la falta de disponibilidad universal, y los factores relacionados con el paciente, tales como marcapasos y la claustrofobia, limitar su uso generalizado, a pesar de que juega un papel importante sobre todo en pacientes con limitaciones técnicas a la ecocardiografía.¹

Imágenes con Radionucleótidos

La adquisición sincronizada gatillada múltiple solía ser el pilar para la evaluación de la función cardíaca en pacientes con cáncer debido a la alta reproducibilidad y la disponibilidad; Sin embargo, estas ventajas, ahora son limitadas debido a cambios en el equipo y la técnica. Otras limitaciones incluyen la incapacidad para obtener otra información estructural y funcional, que se puede obtener por ecocardiograma. La adquisición sincronizada gatillada múltiple se basa en la fracción de eyección que es el parámetro más adecuado de medición, pero a un costo mayor en comparación con la

ecocardiografía. El mayor inconveniente es exposición a la radiación, que debe sopesarse frente a la necesidad de forma individual cuando hay otras opciones disponibles.¹

Tomografía por Emisión de Positrones/ Resonancia Magnética

La tomografía por emisión de positrones /resonancia magnética es una técnica emergente, aunque en la actualidad en gran medida limitada a los algoritmos de investigación. En la evaluación de la cardiomiopatía, la tomografía por emisión de positrones permite la determinación de la perfusión miocárdica y metabolismo de la glucosa. Además, la tomografía por emisión de positrones permite la evaluación de la viabilidad miocárdica.

El uso combinado de tomografía emisión de positrones y la resonancia magnética no sólo permite la adquisición de datos complementarios sobre la estructura y función cardíaca, además limita la exposición a la radiación. Esta es una ventaja importante cuando se generan imágenes pacientes con cáncer, ya que pueden haber estado expuestas a grandes cantidades de radiación.¹

DEFINICIÓN DE CARDIOTOXICIDAD POR TRATAMIENTO PARA EL CÁNCER.

Se han propuesto varias definiciones de disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer, por lo que el desarrollo de las recomendaciones aceptadas de manera uniforme para el diagnóstico, control y tratamiento desafiante.³⁶

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) define como cardiotoxicidad de la antraciclina disminución > 20% de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) cuando la FEVI basal es normal, o > 10% de disminución en la FEVI basal no es normal.³⁴

El Instituto Nacional del Cáncer y el Comité de Revisión y Evaluación cardíaca en supervisión de ensayos sobre trastuzumab define cardiotoxicidad como una disminución de la FE global o más severa del tabique y la disminución de la FEVI de al menos un 5% a <55% con signos o síntomas de IC de acompañamiento, o una disminución de al menos 10% a <55% sin signos o síntomas de IC.³⁶

Varios ensayos han especificado toxicidad con diferentes parámetros que hacen la estimación de la prevalencia de la toxicidad cardíaca difícil. En el ensayo Herceptin adyuvante (HERA), las definiciones de la FEVI asintomática las reducciones eran diferentes e incluyen disminución de $\geq 10\%$ desde el inicio hasta una FEVI <50% y IC como anteriormente acompañada de síntomas. El Grupo de Investigación Internacional (BCIRG) uso como parámetro una reducción del mayor a 10% a partir de la evaluación de la FEVI basal para definir DVI asintomática.³⁶

Un consenso de expertos publicado por la Sociedad Americana de Asociación de Ecocardiografía y Europea de Imagen Cardiovascular, que comprende varios cardiólogos y oncólogos dentro del campo del cardio oncología respetados, define la disfunción cardíaca relacionada con terapia para el cáncer (DCRTC) como una disminución de la FEVI > 10 %, con un valor < 53% confirmada por imágenes a repetición. Además de la caracterización se basa en la presencia o ausencia de síntomas. Además, se debe clasificar como sintomática o asintomática, reversible o irreversible.

Reversible: Cuando existe una disminución del valor de la fracción de eyección que se mantiene en menos de los 5 puntos porcentuales con respecto al valor basal.

Parcialmente reversible: Mejoría de ≥ 10 puntos porcentuales desde el nadir, pero con un valor de fracción de eyección > 5 puntos porcentuales con respecto al basal.

Irreversible: Mejoría < 10 puntos porcentuales desde el nadir y > 5 puntos porcentuales de disminución respecto al valor de fracción de eyección basal.

Indeterminado: Cuando el paciente no es apto para reevaluación.³¹

La ecocardiografía tridimensional es la técnica preferida para la monitorización de la función del VI y la detección de DCRTC en pacientes con cáncer. Las ventajas incluyen una mayor precisión en la detección de la FEVI por debajo del límite inferior de la normalidad, mejor reproducibilidad, y la menor variabilidad temporal en comparación con Eco-2D en pacientes con cáncer tratados con quimioterapia.³¹

Deformación miocárdica (strain) se puede medir usando DTI o 2D STE (Ecocardiografía Speckle-Tracking). Este último se ve favorecido debido a la falta de dependencia angular. GLS es el parámetro óptimo de deformación para la detección temprana de disfunción ventricular izquierda subclínica. Idealmente, las mediciones durante la quimioterapia deben compararse con el valor basal.³¹

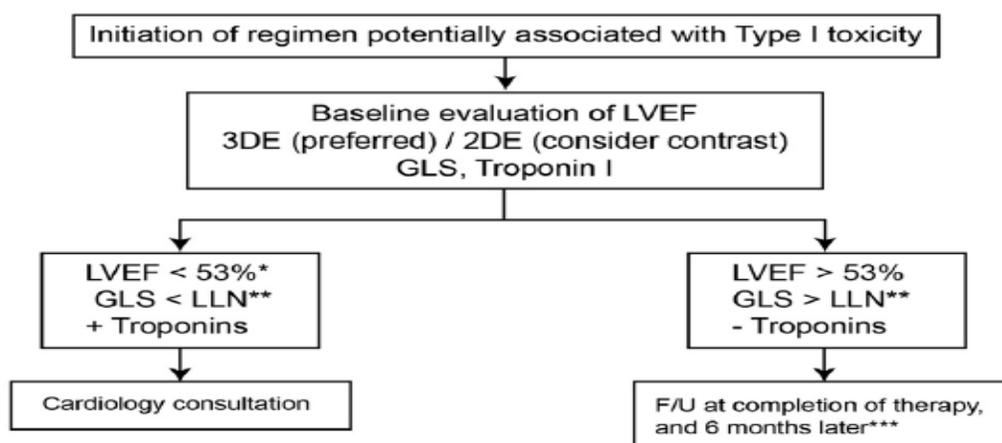


figura 3. Iniciación de un régimen potencialmente asociada con la toxicidad de tipo I.

LLN: Bajo los límites normales **GLS:** Deformación longitudinal global. **LVEF:** Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Se recomienda una evaluación basal incluyendo mediciones de la FEVI, GLS, y la troponina. Si alguna es anormal, se recomienda una consulta de cardiología. El seguimiento se recomienda

a la finalización del tratamiento y 6 meses después de dosis $<240 \text{ mg / m}^2$ o su equivalente. Una vez que se supera esta dosis, las mediciones de la FEVI, GLS, y la troponina se recomiendan antes de cada 50 mg / m^2 adicionales.³¹

En los pacientes con medidas de deformación de referencia disponibles, una reducción relativa del porcentaje de GLS de $<8\%$ del valor inicial no parece ser significativo, y los $> 15\%$ del valor inicial es muy probable que sea anormal. Las troponinas elevadas en pacientes que reciben quimioterapia cardiotoxica pueden ser una medida sensible para la detección temprana de la toxicidad. En contraste con las troponinas, las concentraciones séricas de los péptidos natriuréticos, aunque probablemente un reflejo de las presiones de llenado elevadas, puede ser menos consistente en la identificación temprana de DCRTC.³¹

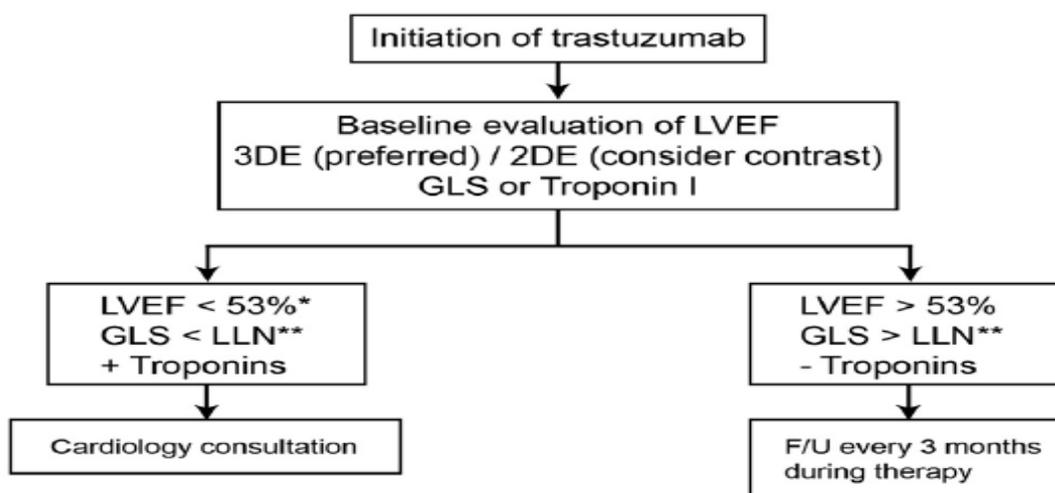


figura 4. Iniciación de trastuzumab.

Se recomienda una evaluación basal incluyendo mediciones de la FEVI, GLS, y la troponina. Si alguna es anormal, se recomienda una consulta de cardiología. Las mediciones de la FEVI, GLS, y las troponinas se recomiendan cada 3 meses.³¹

El 26 agosto 2016 la sociedad europea de cardiología, sacó su directriz sobre el manejo de paciente con cáncer; *2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines* (ver tabla 2).⁴

Tabla 2. HERRAMIENTAS DE DIAGNÓSTICO PARA LA DETECCIÓN DE CARDIOTOXICIDAD GUIAS 2016 ESC.

TECNICA	CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO ACTUALMENTE DISPONIBLES	VENTAJAS	LAS PRINCIPALES LIMITACIONES
ECOCARDIOGRAFIA - FEVI basado en 3D - FEVI Simpson 2D - GLS	<ul style="list-style-type: none"> • FEVI:> 10 puntos porcentuales disminuir a un valor por debajo del LLN sugiere cardiotoxicidad. • GLS:> 15% porcentaje relativo desde la evaluación basal puede sugerir riesgo de cardiotoxicidad. 	<ul style="list-style-type: none"> • Amplia disponibilidad. • La falta de radiación. • Evaluación de la hemodinámica y otras estructuras cardiacas. 	<ul style="list-style-type: none"> • la variabilidad entre observadores. • Calidad de la imagen. • GLS: variabilidad inter-proveedor, técnicas requisitos.
Imágenes cardiacas nucleares (MUGA)	> 10 puntos porcentuales disminución de la FEVI con un valor <50% identifica a los pacientes con cardiotoxicidad	<ul style="list-style-type: none"> •Reproducibilidad. 	<ul style="list-style-type: none"> •Exposición a la radiación acumulativa. • Información estructural y funcional limitado en otras estructuras cardiacas
LA RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA	Normalmente, se utiliza cuando otras técnicas no ofrecen diagnóstico o para confirmar la presencia de disfunción ventricular izquierda cuando hay FEVI limitrofes.	<ul style="list-style-type: none"> • La precisión, reproducibilidad. • La detección de la fibrosis miocárdica difusa utilizando la correlación de T1 / T2 y evaluación ECVF 	<ul style="list-style-type: none"> • Disponibilidad limitada. • la adaptación del paciente (claustrofobia, retención de la respiración, largos tiempos de adquisición).
BIOMARCADORE S CARDÍACOS: - Troponina I - Troponina I alta sensibilidad - BNP - El NT-proBNP	<ul style="list-style-type: none"> • Un aumento identifica a los pacientes que reciben antraciclina que pueden beneficiarse de los IECA. • El papel de rutina de BNP y NT-proBNP en la vigilancia del paciente de alto riesgo se necesitan investigaciones adicionales. 	<ul style="list-style-type: none"> • La precisión, reproducibilidad. • Amplia disponibilidad. • Alta sensibilidad. 	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiente evidencia para establecer la importancia de la subida sutiles. • Las variaciones con diferentes ensayos. • Papel para la vigilancia de rutina no está claramente establecida.

TABLA 2. IECA = inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; BNP = cerebral péptido natriurético; ECVF fracción volumen extracelular; GLS = deformación longitudinal global; LV = ventrículo izquierdo; LLN = límite inferior de la normalidad; FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo; MUGA = Vventriculografía isotópica con adquisición sincronizada multiplano; NT-proBNP = péptido natriurético fragmento N-terminal Pro-BNP; 2D =2 dimensiones; 3D =3 dimensiones. ⁴⁴

TRATAMIENTO PARA CANCER, ESTRATEGIAS PARA PREVENCION DE CARDIOTOXICIDAD.

Cardiotóxicos. Potencial toxicidad cardiaca inducida por agentes quimioterapéuticos.

DROGA	ESTUDIO O GUÍA	RANGO DOSIS TOXICA	CARDIOTOXICIDAD	FRECUENCIA DE OCURRENCIA
Doxorrubicina	CHLEBOWSKI 1979	> 450 mg/ m2	DVI	Común
Doxorrubicina	GUIAS ESMO 2012	> 500 mg/ m2	DVI	Común
Doxorrubicina	Guias 2016 ESC	>400 mg/ m2	DVI riesgo > 5 %	Común
Doxorrubicina liposomamal	GUIAS ESMO 2012	> 900 mg/ m2	DVI	Común
Epirubicina	GUIAS ESMO 2012	> 720 mg/ m2	DVI	Común
Epirubicina	GUIAS 2016 ESC	> 900 mg/ m2	DVI riesgo > 5 %	Común
Idarrubicina	ANDERLINI 1995	>150-290 mg/m2	DVI	Intermedia
Idarrubicina	GUIAS ESMO 2012	>120 mg/m2	DVI	Común
Idarrubicina	GUIAS 2016 ESC	>150 mg/m2	DVI riesgo > 5 %	Común
Daunorrubicina	GUIAS 2016 ESC	>800 mg/m2	DVI riesgo > 5 %	Común
<i>Fluorouracilo</i>	Senturk 2009, Schimmel 2004, Chanan-Khan 2004	Dosis convencional	Isquemia cardiaca	Intermedia
Paclitaxel	PEREZ 1998	Dosis convencional	DVI	Intermedia
Paclitaxel	PEREZ 1998	Dosis convencional	Isquemia cardíaca	Infrecuente
Paclitaxel	PEREZ 1998	Dosis convencional	QTc Prolongado	Infrecuente
Docetaxel	KENMOTSU & TANIGAWARA 2015	Dosis convencional	Isquemia cardíaca	Intermedia
Docetaxel	KENMOTSU & TANIGAWARA 2015	Dosis convencional	QTc Prolongado	Intermedia
Ciclofosfamida	Gottdiener 1981, Goldberg 1986.	>100-120 mg/kg	DVI	Intermedia
Ifosfamida	Kandyli 1989, Tascilar 2007, Cancer Care Ontario	>10 mg/m2	DVI	Infrecuente

TABLA 3 CARDIOTÓXICOS.

**TABLA 4 .FÁRMACOS SISTÉMICOS ANTINEOPLÁSICOS Y SUS EVENTOS ADVERSOS
CARDIOVASCULARES; INDICACIONES SELECCIONADAS. ³⁹**

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
Mitoxantrone	Leucemia, Esclerosis múltiple	
1.2 Análogos de Pirimidinas 5-FU Capecitabina	Cáncer colorrectal Cáncer de mama	Espasmo coronario/isquemia
1.3 Agentes Alquilantes Ciclofosfamida Cisplatino	Cáncer Mama Cáncer genitourinario	Miocarditis Trombosis
1.4 Agentes antimicrotúbulos Paclitaxel	Cáncer de mama Cáncer colorrectal	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 angiogénesis, 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

DVI disfunción ventricular izquierda. **Común** indica que más del 5% de incidencia; **intermedio** entre 1% y 5% de incidencia; **infrecuente**, menos del 1% de incidencia. ^{35, 37, 43}

Radioterapia (RT)

Radiación hacia el corazón puede estar asociada con múltiples efectos sobre el adversos, desde pericarditis aguda o crónica, derrame pericárdico, pericarditis constrictiva, enfermedad coronaria, cardiomiopatía restrictiva, enfermedad valvular o alteración en el sistema de conducción.⁴¹

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.⁴²

Técnicas previas donde los dispositivos de irradiación no permitían una protección adecuada al tejido cardiaco sin embargo las nuevas tecnologías como RTP 3D y el acelerador lineal permiten limitar el tejido a exponer por lo que se esperan mejor resultado a futuro con menor desarrollo de cardiotoxicidad.⁴²

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.⁴²

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.⁴² 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 cardíaca 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 cardíaco presentaron recuperación una vez iniciada la terapia de falla cardíaca. Actualmente se encuentra en discusión si la terapia concomitante de trastuzumab y radioterapia incrementa aún más la incidencia de cardiotoxicidad.⁴³

Estrategias de prevención cardiotoxicidad.

Farmacológicas

Bloqueadores beta (BB)

Hay una creciente evidencia que sugiere un papel cardioprotector de los BB en la prevención de la cardiotoxicidad inducida por antraciclina. Carvedilol, que es también un antioxidante y tiene la capacidad de quelar hierro, impidió la histopatología cardíaca causada por doxorubicina. Carvedilol puede evitar anomalías de deformación después del uso de antraciclina. En estudios con carvedilol y nebivolol en uso inicial con antraciclina, ambos agentes resultaron en mayor grado de preservación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). El uso de bloqueadores beta durante el tratamiento con trastuzumab y antraciclinas se asoció con una menor incidencia de IC en un período de 5 años. Aunque carvedilol y nebivolol son beneficiosos, bloqueadora beta no selectivo, tales como propanolol, puede de hecho ser cardiotóxicos, y el efecto de metoprolol es neutral.⁴⁰

Inhibidores de la renina-angiotensina

Los estudios en animales sugieren que los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) pueden ser cardioprotector de la toxicidad de las antraciclinas. El tratamiento con enalapril 1 semana antes de la doxorubicina y continuar durante 3 semanas después de la última dosis conservó la función mitocondrial y reguló la generación

de radicales libres. Los mecanismos beneficiosos incluyen la atenuación de la fibrosis y el estrés oxidativo y la disminución de angiotensina la cual induce el bloqueo del sistema ERb/ neoregulina. Algunos datos sobre los beneficios IECA en la reducción de IC relacionada con la quimioterapia han sido decepcionantes, a pesar de las críticas de estos ensayos incluidos retraso en la iniciación y la amplia inclusión de pacientes en varios regímenes de quimioterapia. El beneficio de una estrategia IECA profiláctico puede ser mejorado con la estratificación del riesgo. El tratamiento con enalapril con elevación de troponina I para identificar y estratificar a los pacientes de alto riesgo de antraciclina ha impedido reducción de la FEVI y el desarrollo de cardiotoxicidad. El papel de los IECA en pacientes con trastuzumab o tratados con radiación aún no ha sido ampliamente estudiado.⁴⁰

Telmisartán, un inhibidor del receptor de angiotensina II (ARA II) cuando se administra inmediatamente antes de Epirubicina, puede reducir la formación de especies reactivas de oxígeno y atenuar el desarrollo de la disfunción miocárdica en pacientes que reciben dosis más altas de epirubicina.⁴⁰

Terapia con antagonista de la aldosterona y de otras terapias para IC.

Los antagonistas de la aldosterona se han especulado para atenuar la disfunción miocárdica inducida por trastuzumab través de la inhibición del receptor EGFR (receptor del factor crecimiento epidérmico), aunque se justifica de estudios adicionales. La espironolactona, que se utiliza simultáneamente con antraciclinas en pacientes con cáncer de mama con función conservada del ventrículo izquierdo, puede atenuar la disfunción ventricular izquierda (DVI) lo que sugiere un papel en la prevención tanto de disfunciones sistólicas y diastólicas.

El papel de otros agentes utilizados en el manejo de IC, tales como hidralazina / nitratos y digoxina, no se ha estudiado en la población cardiotoxicidad cáncer; Sin embargo, directriz derivados del tratamiento médico en general se debe emplear en todos los pacientes con DVI.⁴⁰

Dexrazoxano

Dexrazoxano, un derivado del agente de EDTA (Ácido-Etileno-Diamino-Tetra-Acético) quelante de metal, se cree que para atenuar la toxicidad cardiaca de antraciclina a través de la quelación del hierro y disminución de la producción de radicales libres. Además, dexrazoxano se une a topoisomerasa 2, la prevención de la formación de complejos de ADN Top2 antraciclina mediada.⁴⁰

En los pacientes tratados con antraciclinas, dexrazoxano disminuye el riesgo de IC y el aumento de la supervivencia libre de evento cardiaco. Sin embargo, el mecanismo por el cual dexrazoxano proporciona cardioprotección ha expresado su preocupación de que este agente puede atenuar la actividad antitumoral doxorubicina, a través de la unión a ambos Top2- α y β -Top2. Datos de ensayos clínicos no son concluyentes, pero una revisión Cochrane no demostró ninguna diferencia en la eficacia de las antraciclinas contra el tumor maligno primario con la adición de dexrazoxano.⁴⁰

La Sociedad Americana de Oncología Clínica recomienda que el uso de dexrazoxano debe limitarse a pacientes adultos en el entorno del cáncer de mama metastásico y otros tumores malignos que han recibido > 300 mg / m² y que pueden beneficiarse del uso de antraciclinas adicionales. Los datos recientes han demostrado eficacia a largo plazo en la reducción de la IC en los sobrevivientes de cáncer de la cohorte pediátrica, y por lo tanto, son necesarios nuevos estudios para determinar la seguridad y eficacia en las poblaciones de adultos con cáncer. Un meta-análisis sobre el uso profiláctico de dexrazoxano en pacientes tratados con antraciclinas reveló una disminución de los episodios cardíacos.⁴⁰

VIGILANCIA: ANTES, DURANTE Y DESPUÉS TRATAMIENTO DEL CÁNCER.

Estrategias de vigilancia se basan actualmente en el consenso de expertos. Un enfoque incluye el cribado de alto riesgo cardíaco y los factores oncológicos para estratificar a los pacientes. Se debe intentar optimizar las condiciones preexistentes antes de la terapia del cáncer.⁴⁰

Un ecocardiograma basal detallado, incluyendo imágenes de strain cuando está disponible, se debe realizar. Las presencias de características de alto riesgo deben acudir de inmediato cardio-oncología. Se recomienda la incorporación de biomarcadores.⁴⁰

La terapia de radiación requiere un algoritmo de vigilancia diferente, debido al potencial para la disfunción cardíaca retardada. No todos DVI o IC asintomática que se desarrolle durante o después de la terapia del cáncer se puede suponer que es el resultado directo del tratamiento, y por lo tanto, toda la disfunción cardíaca nueva o empeoramiento deben ser evaluados de acuerdo con recomendaciones de las guías. Esto debe incluir una evaluación de otras causas reversibles de disfunción miocárdica isquémica y evaluación en aquellos pacientes en los que la sospecha es alta. Alta sospecha de causas alternativas es especialmente importante en los individuos de mayor edad y aquellos con múltiples comorbilidades.⁴⁰

Las alteraciones en la terapia del cáncer en pacientes con disfunción ventricular y IC La FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) recomienda detener el tratamiento con trastuzumab durante al menos 4 semanas si la FEVI cae $\geq 16\%$ de los valores previos al tratamiento o si cae por debajo normal y una disminución $\geq 10\%$ de la FEVI absoluta de los valores previos al tratamiento. El agente puede reanudarse si la FEVI vuelve a la normalidad y la disminución absoluta de la línea de base es $\leq 15\%$ dentro de 4-8 semanas.

También se recomienda interrumpir la doxorubicina en pacientes que desarrollan insuficiencia cardíaca.⁴⁰

Las decisiones sobre la alteración en la dosis o la interrupción del tratamiento contra el cáncer deben sopesarse frente al riesgo oncológico y requieren la colaboración entre

cardiólogos y oncólogos, la personalización de la estrategia para el paciente individual y su pronóstico. Los predictores de recuperación de LV son poco conocidos.⁴⁰

Los datos retrospectivos han sugerido que la recuperación del VI se puede esperar en aproximadamente el 50% de los pacientes que desarrollan cardiotoxicidad relacionada por terapia para el cáncer, y pacientes jóvenes, pequeño volumen de la aurícula izquierda, y los niveles bajos de péptido natriurético cerebral (BNP) pueden ser predictores multivariados de recuperación VI.⁴⁰

Terapias IC avanzada en la población con cáncer es igual que a la población con IC no oncológico, las opciones de terapia para la población con cardiomiopatía inducida por la quimioterapia incluyen cardiodesfibrilador implantable (CDI) y la terapia de resincronización cardíaca (TRC), dispositivos de asistencia VI (DAVI), y el trasplante de corazón. En un estudio reciente, los pacientes con cardiomiopatía inducida adriamicina derivan un beneficio ecocardiográfico y clínico similar con la terapia de resincronización cardíaca en comparación con otros pacientes no isquémicos. Cerca de 2,5% de los pacientes con miocardiopatía no isquémica sometidos a trasplante tiene cardiotoxicidad relacionada con la quimioterapia, y la supervivencia es comparable con la de otras etiologías no isquémicas.⁴⁰

No es sorprenderse que los pacientes con toxicidad cardíaca por cáncer sean más propensos a someterse a soporte circulatorio mecánico como terapia de destino y no como puente al trasplante, dada la condición para la supervivencia libre de cáncer a los 5 años como un requisito indispensable para optar trasplante. La supervivencia general después de soporte circulatorio mecánico en estos pacientes es de 73% a 1 año y el 63% a los 5 años, también similar a la población general. Es importante destacar que los pacientes con miocardiopatía relacionados con la quimioterapia tienen mayores índices de disfunción del ventrículo derecho y, por lo tanto, es más probable que requiera apoyo mecánico del ventrículo derecho. Sin embargo, los pacientes con cáncer que requieren apoyo circulatorio mecánico y el trasplante de corazón deben ser evaluados y considerados apropiadamente para estas terapias avanzadas.⁴⁰

LAS DIRECTRICES ACTUALES.

Varios grupos han publicado recomendaciones y declaraciones de consenso en la población con cáncer de adultos, pero directrices formales para la prevención, control y tratamiento de la toxicidad cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer aún no están disponibles. En la actualidad, el Colegio Americano de Cardiología / Asociación Americana del Corazón directrices IC informan de que los agentes, tales como antraciclinas, trastuzumab, ciclofosfamida, taxanos, 5-fluorouracilo, e interferones, pueden desarrollar cardiotoxicidad, y dexrazoxano es cardioprotector contra la cardiotoxicidad inducida por la antraciclina. Sin embargo, no existen recomendaciones específicas de monitoreo.⁴⁰

La Sociedad Europea de Cardiología IC son similares y también se recomienda la evaluación pre y post-terapia FEVI y la interrupción de la quimioterapia junto con el inicio de la terapia estándar IC una vez que DVI se produzca. El grupo canadiense de Trabajo recomienda trastuzumab imágenes basales por ecocardiografía y un intervalo 3 meses para todos los pacientes bajo tratamiento con trastuzumab, abogando por evaluaciones más frecuentes estrictas en aquellos pacientes con mayor riesgo.⁴⁰

La Sociedad Americana de Ecocardiografía sugiere la ecocardiografía basal y el control de seguimiento, pero no existen recomendaciones específicas con respecto a la frecuencia o la duración del seguimiento. American Society of Clinical Oncology recomienda dexrazoxano sólo en pacientes metastásicos que han recibido > 300 mg / m² de doxorubicina y se beneficiarían de la administración adicional de antraciclina. American Society of Clinical Oncology informa de que actualmente no existe una estrategia estándar para la monitorización a largo plazo a través de biomarcadores o de imágenes y no hay evidencia directa sobre el tratamiento de DVI en pacientes asintomáticos.⁴⁰

FUTURO

La especialidad de cardio-oncología ha adquirido un impulso significativo, con el aumento de la conciencia e interés en avanzar en el campo. Esto es paralelo al arsenal más grande de terapias ahora disponibles para los pacientes con cáncer, muchos de los cuales han redefinido la esperanza de vida. Hay, sin embargo, múltiples huecos en el campo, que llevan de direccionamiento. En la actualidad, se han publicado internacionalmente directrices para hacer frente a esta población específica de pacientes, y ningún sistema de clasificación estandarizado para definir la toxicidad cardíaca relacionada con el cáncer.⁴⁰

Se necesitarán directrices Cardio-oncológicas para tener en cuenta las diferentes subpoblaciones, tales como aquellos con metastásico y enfermedad no metastásica. Además, la definición de la disfunción cardíaca a través de la FEVI por sí sola es insuficiente. La estimación de la FEVI puede predecir el desarrollo de cardiotoxicidad más tarde, pero puede no ser lo suficientemente sensible como para evaluar los cambios preclínicos tempranos, que podrían influir sobre las decisiones de gestión. Los ensayos clínicos de prevención frente, terapia profiláctica médica, longitud y tipos de terapia una vez que se desarrolla cardiotoxicidad, y la seguridad de pacientes con reexposición a la terapia del cáncer, todas ellas siguen siendo problemas críticos sin dirección.⁴⁰

Otra cuestión es la cardioprotección durante el reinicio de la quimioterapia culpable en el contexto de la optimización de los resultados del cáncer para los pacientes con cáncer previo cardiotoxicidad inducida por el tratamiento.⁴⁰

Hay una falta de acuerdo universal sobre el cribado cardiovascular prospectivo, especialmente para los nuevos agentes quimioterapéuticos y de las estrategias de tratamiento que requieren una terapia doble o aditivo. Una mayor comprensión de los mecanismos de drogas permitiría la prevención y el tratamiento más específico. La ecocardiografía sigue siendo fundamental para la vigilancia.⁴⁰

MATERIALES Y MÉTODOS

METODOLOGIA GENERAL

Diseño del estudio y Consideraciones Bioéticas

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo de registros médicos en el que se analiza el perfil demográfico, clínico, bioquímico y la evolución ecocardiografía de pacientes en tratamiento oncológico con potencial de toxicidad miocárdica por quimioterapia con/sin radioterapia torácica asociada, en Hospital Maximiliano Peralta Cartago (HMP) en un periodo desde noviembre 2016 hasta abril. **El presente trabajo fue aprobado por el Comité Ético Científico (CEC) según certifica el oficio CEC-CCSS-067-2017 No. de sesión: 020-10 -2017, protocolo R017-SABI-00142. La investigación incluye un solo grupo de estudio por lo cual no se requirieron métodos de distribución.**

Se almacenará la información en la hoja de recolección de datos de forma confidencial, no se registrará información que identifique a los pacientes, para aseguramiento de la confidencialidad.

Se tomará reportes del expediente, tal como datos de la historia clínica o del examen físico que hayan sido documentados por médicos tratantes, además de laboratorios, gabinete, medicamentos u procedimientos utilizados de la misma forma solicitados por médicos tratantes; serán incluidos todos los participantes, ya sea que reportan valores de laboratorio y gabinete o no, que se les aplique o no algún procedimiento o tratamiento.

POBLACION.

Se incluyen los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión, que asisten a la consulta de cardiología referidos por oncología para estudios para el inicio de tratamiento o que ya estén en tratamiento para el cáncer de mama, en el Hospital Maximiliano Peralta de Cartago, en periodo de noviembre 2016 a abril 2017.

El número de 68 pacientes que se reclutaran.

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes mayores de 18 años del Hospital Maximiliano Peralta Cartago, sin restricciones de género o étnica.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

ninguno

BASE DE DATOS

Se utilizó una hoja estandarizada de recolección de datos, la cual fue completada por el investigador a partir de datos obtenidos del expediente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizó el software estadístico STATA Versión 14 con licencia propia.

Análisis de datos basado en técnicas de estadística Descriptiva. En el caso de las variables cuantitativas se va a realizar un análisis de distribución para valorar la normalidad y se van a calcular medidas resumen tales como medidas de tendencia central (medias, medianas y modas), medidas de dispersión o variabilidad tales como amplitud general, rango intercuartílo, desviación estándar y medidas de frecuencia tales como tasas de prevalencia.

TABLA 5. VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION	CLASIFICACION	VALORES REFERENCIA
FRACCION EYECCION VENTRICULO IZQUIERDO	FEVI representa la relación entre el volumen de eyección y el volumen al final de la diástole. Medidas en método 3D y Simpson 2D. Gold Standard (estándar de Oro)	CUANTITATIVA DISCRETA	Valor límite de normalidad 50 %. Cardiotoxicidad se define como una disminución de la FEVI de >10 puntos porcentuales, a un valor por debajo del límite inferior de la normalidad. ⁴³
GLOBAL LONGITUDINAL STRAIN	Estudio de imagen que utilizan las técnicas de Doppler tisular y speckle tracking para calcular la deformación del musculo cardiaco.	CUANTITATIVA DISCRETA	Una reducción relativa del porcentaje de GLS de > 15% del valor inicial se considera anormal y un marcador de la disfunción subclínica LV temprana. ⁴³
MUGA. <i>multigated acquisition scan</i>	Imagen nuclear cardiaca. La evaluación de la función del VI mediante adquisición por puerta múltiple (MUGA) se ha utilizado durante años para diagnosticar la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia con buena precisión y reproducibilidad y con pocas limitaciones técnicas. Sin embargo, está restringido por la exposición a la radiación y proporciona sólo información adicional limitada sobre la estructura cardíaca y la hemodinámica. ⁴³	CUANTITATIVA DISCRETA	> 10 puntos porcentuales disminución de la FEVI con un valor <50% identifica a los pacientes con cardiotoxicidad. ⁴³

VARIABLE	DEFINICION	CLASIFICACION	VALORES REFERENCIA
TROPONINA	La troponina es una proteína globular de gran tamaño reguladora de la contracción del músculo cardíaco y sirve como marcador sérico que detectan daños en la miofibrilla cardiaca. 14,45,46	CUANTITATIVA CONTINUA	Troponina I o troponina T. Rasgos establecidos por laboratorio.
PRO BNP.	En pacientes con disnea, la medición de biomarcadores de péptidos natriuréticos es útil para apoyar un diagnóstico o exclusión de insuficiencia cardiaca (IC). NT-proBNP es útil para establecer el pronóstico o la gravedad de la enfermedad en la IC crónica. ⁵⁰	CUANTITATIVA CONTINUA	Niveles normales no crisis aguda NT-proBNP <125 pg./mL) Niveles en crisis agudas NT-proBNP 300 pg/mL . ⁴⁴
COLESTEROL TOTAL, Y COLESTEROL LDL	El hipercolesterolemia es un factor de riesgo cardiovascular, tanto el (LDL (de sus siglas en ingles lipoproteína de baja densidad y el colesterol total, ayudan a definir dislipidemia. ⁵²		LDL normal < 130 mg/dl. ⁵² Colesterol total normal < 200 mg/dl. ⁵²
CREATININA SÉRICA	Los intervalos de referencia para la creatinina sérica siguen siendo relevantes a pesar del énfasis actual en el uso de la tasa de filtración glomerular estimada para evaluar la función renal. ⁵¹ Los grandes aumentos de la creatinina sérica se asocian con la combinación del tratamiento diurético con otros fármacos potencialmente neurotóxicos, como los IEACAS, ARAII y IA ⁴⁵		Valores normales: Hombre < 1.18 mg/dL ⁵¹ Mujer <1.02 mg/dL. ⁵¹

Tabla 5. Mg miligramos; kg kilogramos; ml mililitros; pg picogramos; m2 metros cuadrados; FEVI fracción de eyección del ventrículo izquierdo; **Herceptin** (nombre comercial de trastuzumab); **BNP** = cerebral péptido natriurético; GLS = deformación longitudinal global; **FEVI** = fracción de eyección del ventrículo izquierdo; **NT-proBNP** = péptido natriurético fragmento N-terminal Pro-BNP; **2D** =2 dimensiones; **3D** =3 dimensiones. **IECA**=Inhibidores de Enzima convertidora de angiotensina, **ARA II**= antagonistas receptor Angiotensina **II IA**= inhibidores de la aldosterona.

RESULTADOS

CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO

La población en estudio consta de 68 pacientes, de la primera clínica de cardio-oncología para la detección temprana y el manejo de pacientes con “cáncer de mama” con riesgo de cardiotoxicidad en Hospital Maximiliano Peralta Cartago desde noviembre 2016 hasta abril 2017. Los pacientes fueron incluidos durante un periodo de 6 meses, pero no todos fueron ingresados en el mismo mes, por lo cual hay paciente que solo presentaron una consulta en cardiología y otros presentaron hasta 4 citas.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Todos los pacientes fueron mujeres, El promedio de edad de las pacientes con “cáncer de mama” con riesgo de cardiotoxicidad, fue $56,7 \pm 10,0$ años, la más joven tenía 37,0 años y la más adulta 86,0 años, el 50% de las pacientes (observaciones centrales) tenía edades entre los 50,0 años y 61,0 años. (Grafico 1) (Tabla 6)

GRAFICO 1. Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la edad (años) de las pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017. (N = 68 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes. HMP

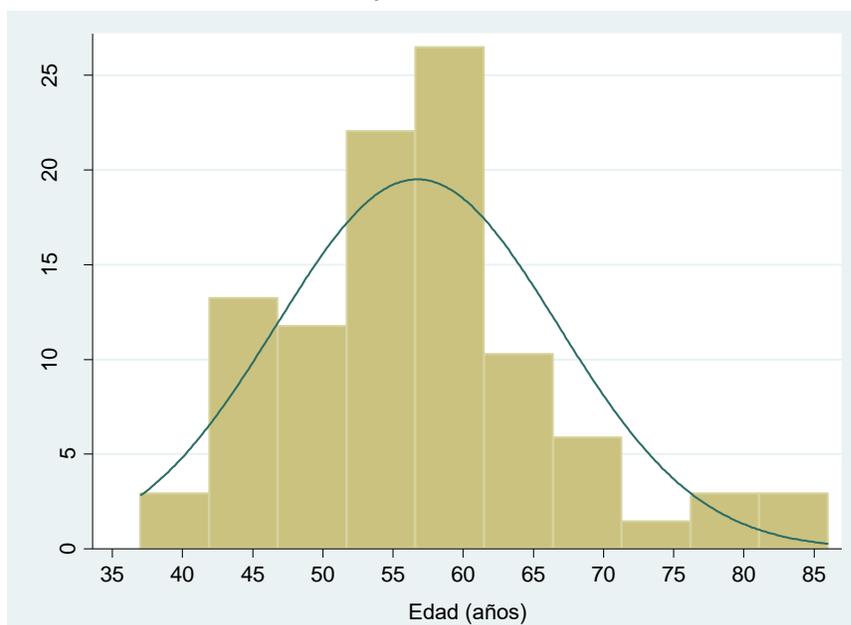
Tabla 6. Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la edad (años) de las pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017. (N = 68 pacientes)

Sexo	Pacientes	Promedio	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo	Moda	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3
Femenino	68	56,7	10	37	86	55	50	56	61

Fuente: Expedientes pacientes. HMP

La variable edad (años) presenta una leve asimetría positiva; es decir, que el 70,6% de los pacientes tienen edades entre 37,0 años y 60,0 años. (Gráfico 2)

GRAFICO 2. Costa Rica. Histograma de frecuencias de la edad (años) de las pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 a abril 2017. (N = 68 pacientes)

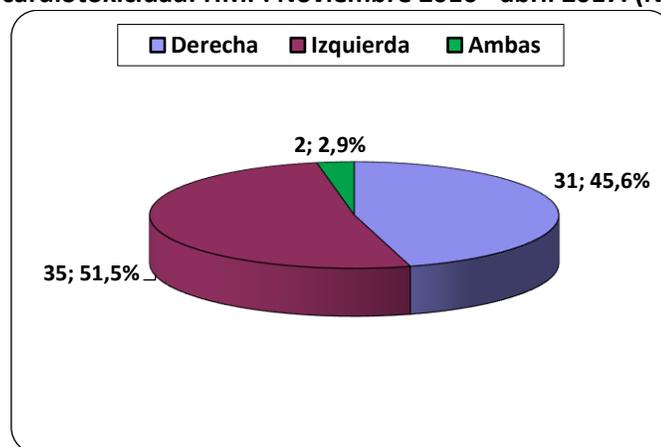


Fuente: Expedientes pacientes. HMP

LATERALIDAD DEL CÁNCER DE MAMA

La distribución del “cáncer de mama” de las pacientes con riesgo de cardiotoxicidad, fue de 45.6% en la mama derecha, 51.6% en la izquierda y 2,9% ambas mamas (Gráfico 3)

GRAFICO 3. Costa Rica. Distribución absoluta y relativa de las pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017. (N = 68 pacientes)



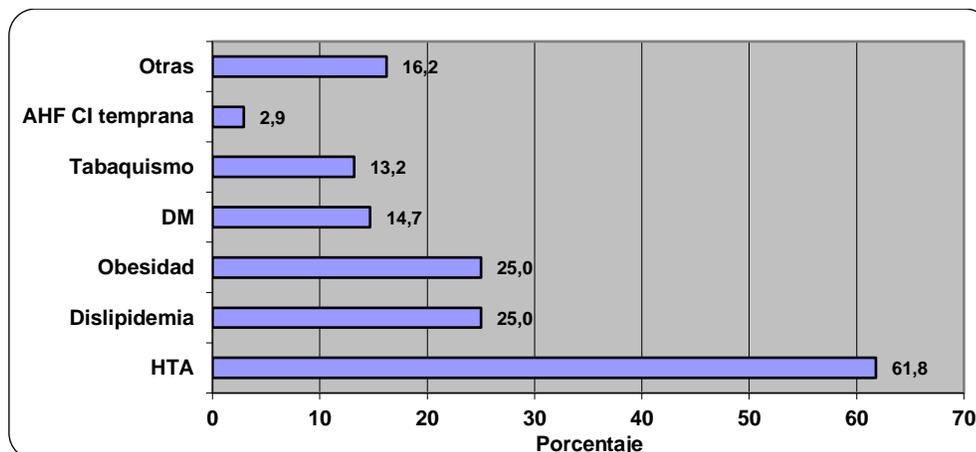
Fuente: Expedientes pacientes. HMP

COMORBILIDADES

Las comorbilidades que más presentaron las pacientes en estudio fueron la hipertensión (HTA), la dislipidemia y la obesidad. (Gráfico 4)

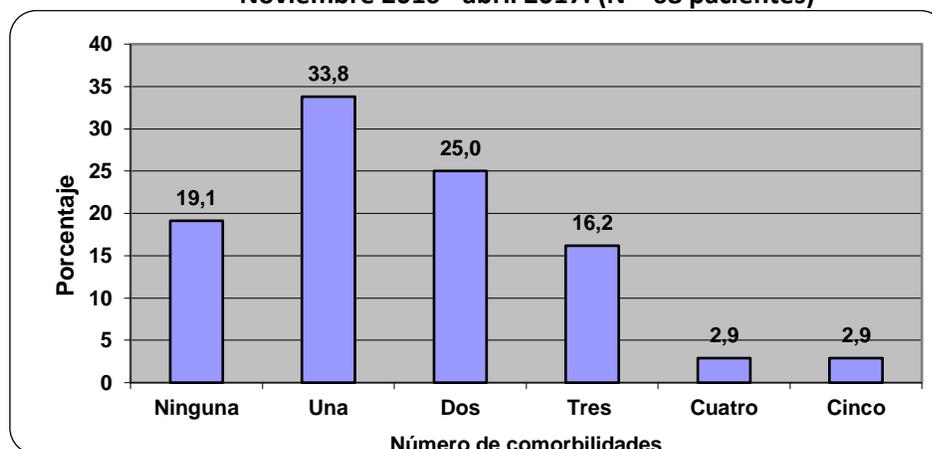
Se creó un indicador de comorbilidad; es decir, si el paciente tenía al menos un factor de riesgo (Diabetes Mellitus, Hipertensión, Dislipidemia, Tabaquismo, AHF CI temprana, Obesidad y otros factores de riesgo, el 90,9% de las pacientes presentaron al menos una comorbilidad. (Gráfico 5)

GRAFICO 4. Costa Rica. Distribución relativa de las comorbilidades presentes en las pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017. (N = 68 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes. HMP

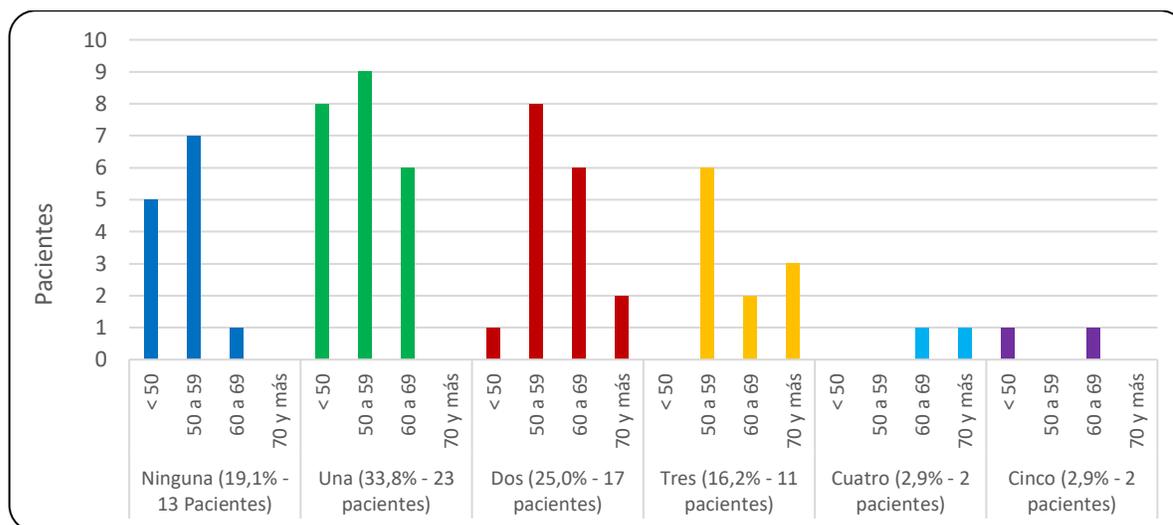
GRAFICO 5. Costa Rica. Distribución relativa del indicador de comorbilidades presentes en las pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017. (N = 68 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes. HMP

La prevalencia de entre una y dos comorbilidades se presentó principalmente en pacientes desde los 37,0 años hasta los 69,0 años, tres comorbilidades se presentaron en pacientes de los 50 años en adelante y cuatro y cinco comorbilidades en un solo paciente. (Gráfico 6)

GRAFICO 6. Costa Rica. Distribución absoluta del indicador de comorbilidades presentes en las pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017. (N = 68 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes. HMP

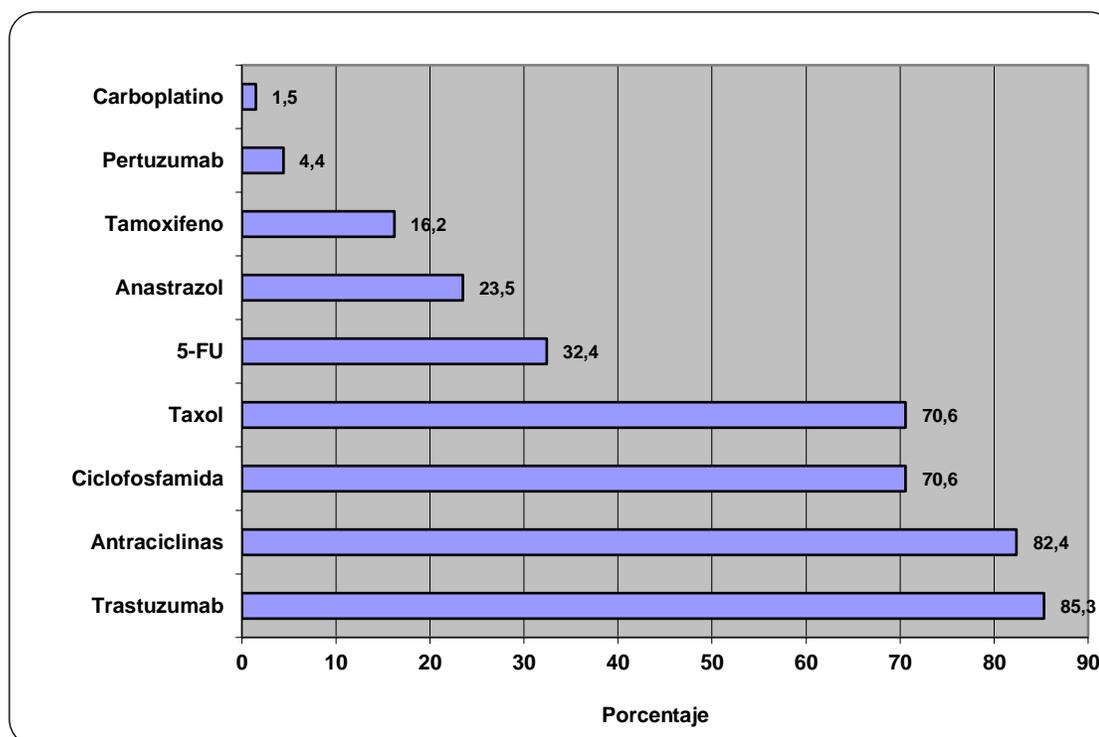
TRATAMIENTO DE RADIOTERAPIA INDICADO POR EL ONCÓLOGO.

El 47,1% (32 pacientes) se les indico el tratamiento de radioterapia, en el periodo de reclutamiento, por lo cual puede ser que en algún se les aplique la terapia a más participantes.

TRATAMIENTO QUIMIOTERAPIA (CARDIOTÓXICOS) INDICADOS POR EL ONCÓLOGO.

Los Trastuzumab, las Antraciclinas, los Ciclofosfamidias y el Taxol, fueron los principales medicamentos utilizados en el tratamiento de quimioterapia en al menos el 70,6% (48 o más pacientes en estudio). Hay que tener en cuenta que un mismo paciente puede recibir más de un medicamento. (Gráfico 7)

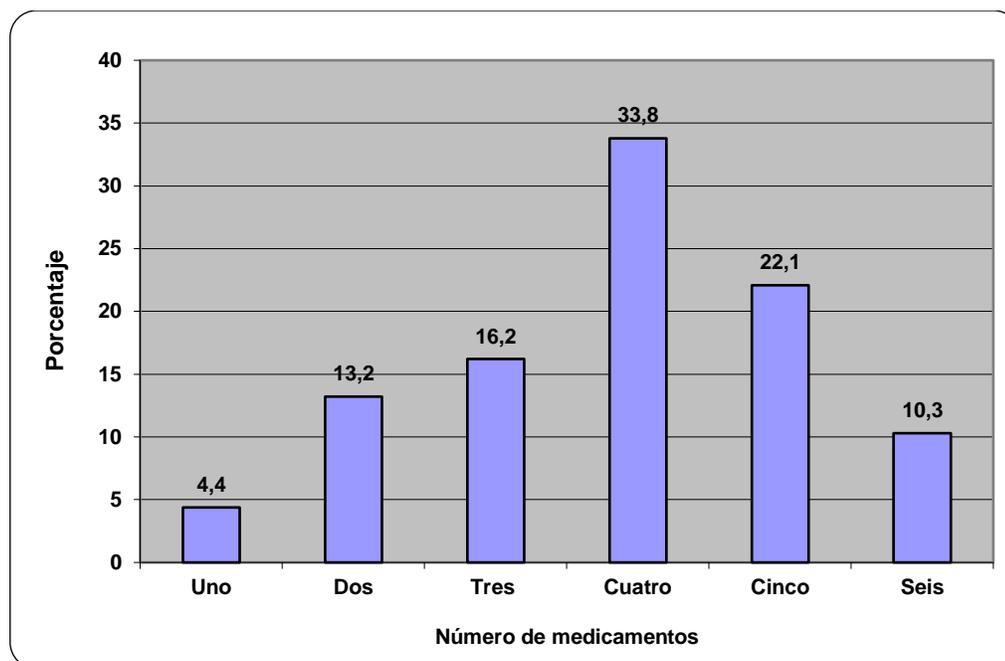
GRAFICO 7. Costa Rica. Distribución relativa del tratamiento de quimioterapia suministrado a las pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017. (N = 68 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes. HMP

Se creó un indicador de medicamentos de quimioterapia; es decir, si al paciente se le suministró uno o más medicamentos, al 82,4% de las pacientes recibieron entre tres y seis medicamentos. (Gráfico 8)

GRAFICO 8. Costa Rica. Distribución relativa del indicador de medicamentos para el tratamiento de quimioterapia suministrado a las pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017. (N = 68 pacientes)

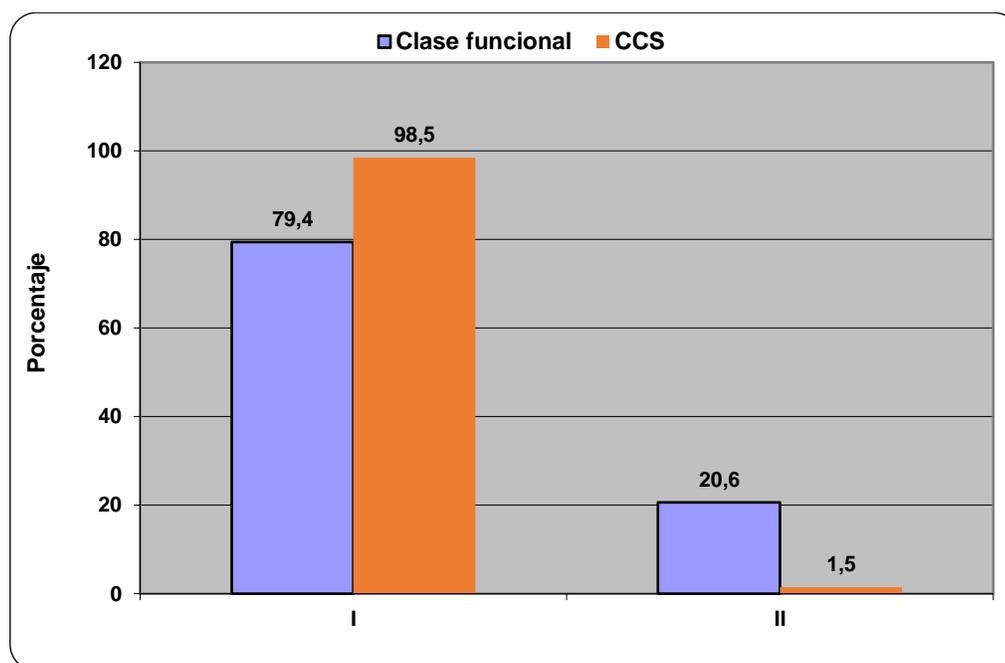


Fuente: Expedientes pacientes. HMP

CLASE FUNCIONAL Y ANGINA

El 79,4% (54 pacientes) tuvieron como clase funcional I, el resto II y el 98,5% (67 pacientes) tuvieron CCS I y el resto II. (Gráfico 9)

GRAFICO 9. Costa Rica. Distribución relativa de la clase funcional y la CCS. Pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017. (N = 68 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes. HMP

Del 20,6 % de pacientes que presentaron una clase funcional NYHA II, 13 la presentaron en la primera cita, 1 en la segunda y 0 en la tercera, cuarta y quinta cita; En la segunda cita 2 pacientes repitieron clase funcional NYHA II y uno fue de Novo, en la tercera cita se presentan 3 casos los cuales siguen siendo los mismos de la cita 2. De los casos con NYHA II en la segunda cita todos fueron catalogados como cardiotoxicidad clínica y de los casos con NYHA II en la tercera cita 2 tenían previamente cardiotoxicidad clínica y 1 caso no presentó cardiotoxicidad clínica o subclínica.

En cuanto la angina (CCS) II solo se presentó en 1 caso durante todo el estudio, este paciente solo recibió radioterapia; no alteró la FEVI o el strain GLS.

Por otro lado, a este paciente no se le midió la troponina ni el pro-BNP; Además su clase funcional en primera cita fue NYHA II, pero no tuvo citas subsecuentes.

BIOMARCADORES CARDÍACOS

Pruebas de troponina

Se realizaron cuatro pruebas de Troponina y se realizó el seguimiento de ellas en las cuatro medidas, mostrando si el resultado fue negativo, no había reactivo (NHR) o el paciente no tuvo cita subsecuente (SCS). En la primera medida, hubo 20 pacientes para los que no hubo reactivos; de los cuales, en la segunda medida, 5 de esos 20 no tuvieron reactivos, a 10 pacientes el resultado de la Troponina fue negativa y en 5 pacientes no hubo cita subsecuente. De los 46 pacientes que resultaron negativos en la prueba de Troponina en la primera medida; en la segunda medida, para 7 pacientes no hubo reactivos, 32 pacientes resultaron nuevamente negativos en la prueba y 7 pacientes no tuvieron cita subsecuente. De los 2 pacientes que resultaron positivos en la prueba de Troponina en la primera medida, en la segunda medida resultaron negativos en la misma prueba. En general, en 15 casos no hubo reactivos y en 12 casos sin consulta subsecuente, se habla de casos porque son los mismos pacientes medidos en cuatro tiempos diferentes. (Figura 5)

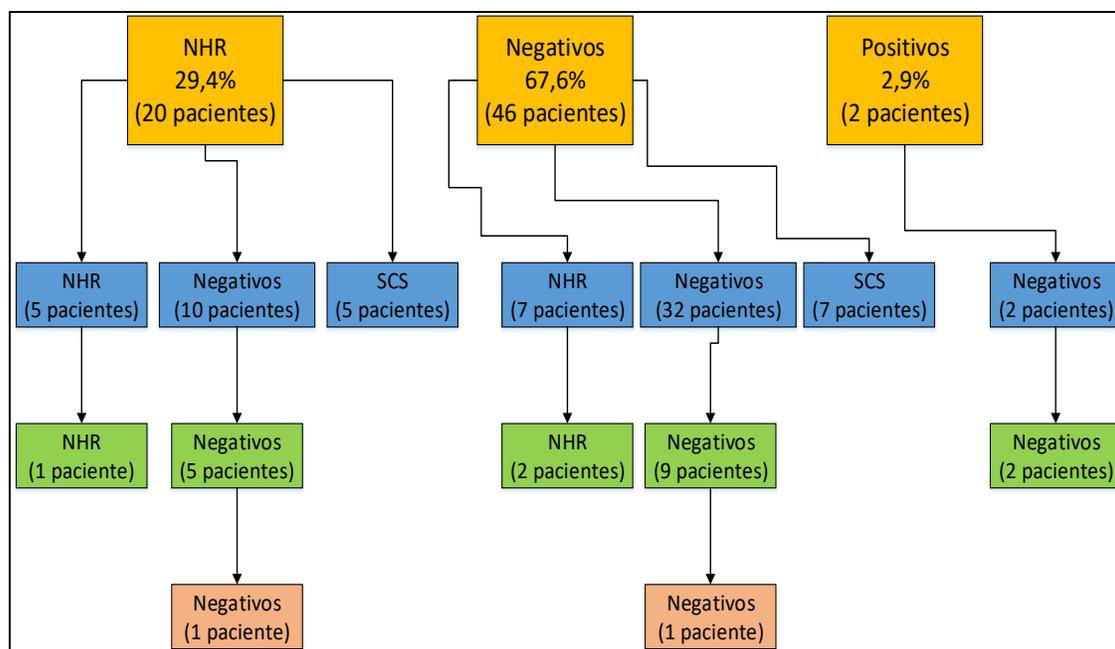


figura 5. troponina

Fuente: Expedientes pacientes. HMP

Convenciones:

- Primera medida
- Segunda medida
- Tercera medida
- Cuarta medida

En resumen, el comportamiento de la prueba de Troponina en las cuatro primeras medidas se presentó positiva solamente en la primera medida, y fue negativa en las 2 citas subsiguientes, el porcentaje de pacientes para los cuales no hubo reactivos presentó una tendencia decreciente. (Gráfico 10)

Los pacientes con troponina positiva solo un caso se le midió el Pro-BNP en la primera y el resultado fue negativo. En la primera cita subsecuente ambos pacientes presentaron troponina negativas y Pro-BNP negativos; en la segunda cita subsecuente de los 2 pacientes uno presentó ProBNP positivo pero las troponinas negativas.

Los pacientes con troponina positiva todos los pacientes presentaron en las tres citas de control FEVI normales, no hubo correlación con cardiotoxicidad clínica.

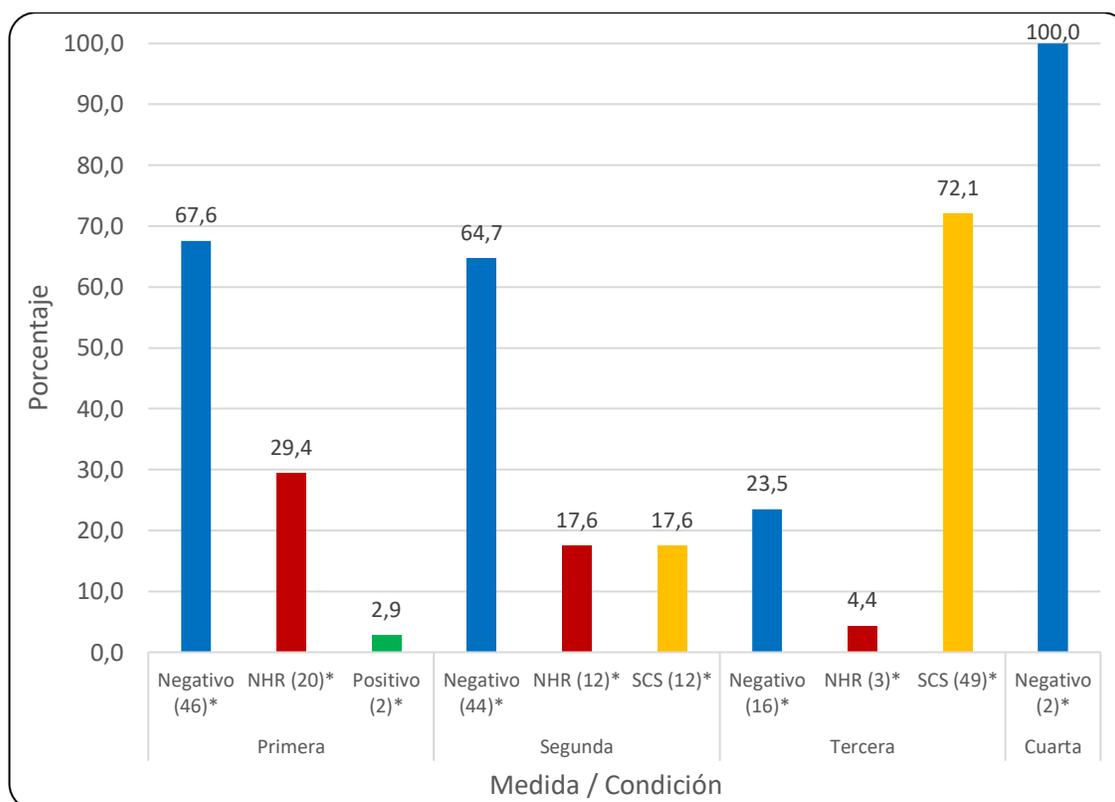
Los pacientes con troponina positiva solo un paciente se le pudo medir el GLS y el otro por mala ventana acústica en el ecocardiograma no se le pudo realizar dicha medición. En la primera cita el GLS fue de -16.8% se toma como basal; En la primera cita subsecuente a pacientes presentó cardiotoxicidad subclínica con un valor de GLS de -11.8 % con una disminución del 29,76 % en el valor del Strain basal y segunda cita subsecuente el valor de GLS subió a 18.9 % (posterior a uso de enalapril y carvedilol) con un aumento del 11,1 % sobre el basal y 37,5 % de la medida previa.

Los pacientes con troponina positiva todos los pacientes no presentaron en las tres citas de control síntomas de insuficiencia cardiaca (NYHA I) o angina (CCS I).

Los pacientes con troponina positiva todos los pacientes recibieron indicación de al menos 4 medicamentos para en cáncer de mama durante el seguimiento, los 2 pacientes con troponina positiva recibieron antraciclicos, trastuzumab y taxol en algún momento de los 6 meses de seguimiento.

Los pacientes con troponina positiva solo 1 se le administro enalapril y carvedilol como tratamiento para cardiotoxicidad, este paciente mejoró el GLS con el tratamiento.

GRAFICO 10. Costa Rica. Comportamiento absoluto y relativo de las medidas de la prueba de Troponina de las pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP, según condición obtenida. Noviembre 2016 - abril 2017.



*Número de pacientes

Fuente: Expedientes pacientes. HMP

Prueba Pro-BNP

Se realizaron cuatro pruebas de NT-proBNP y se realizó el seguimiento de ellas en las cuatro medidas, mostrando si se realizó la prueba y si el resultado fue positivo o negativo; si no hubo reactivo (NHR) o si el paciente no tuvo cita subsecuente (SCS). En la primera medida, a 39 pacientes se les realizó la prueba, de los cuales 29 pacientes resultaron negativos y 10 pacientes positivos; en la segunda medida, de los 29 pacientes que resultaron negativos en la primera medida, en 5 pacientes no hubo reactivos, en 4 pacientes no hubo cita

subsecuente y en 20 pacientes se realizó la prueba nuevamente, de los cuales 19 pacientes dieron negativos nuevamente. En general, en 42 casos no hubo reactivos (son casos porque un mismo paciente puede presentar esta condición más de una vez). (Figura 6)

Convenciones:

- Primera medida
- Segunda medida
- Tercera medida
- Cuarta medida

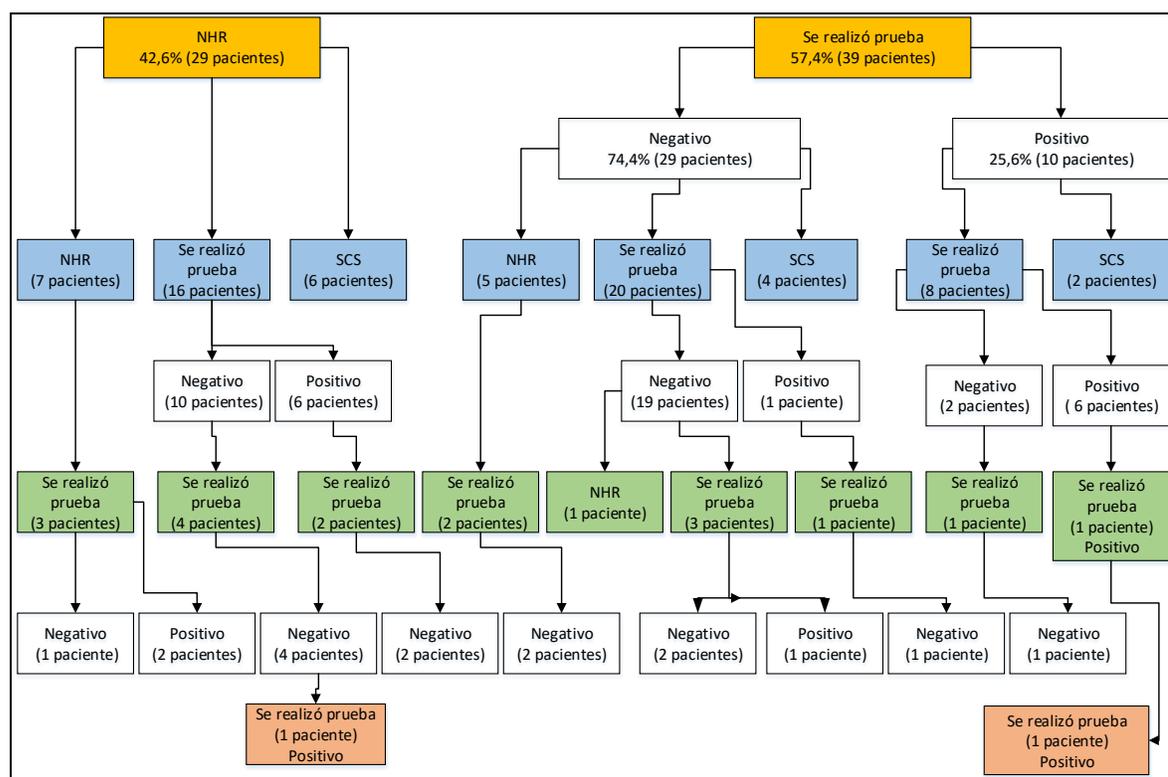
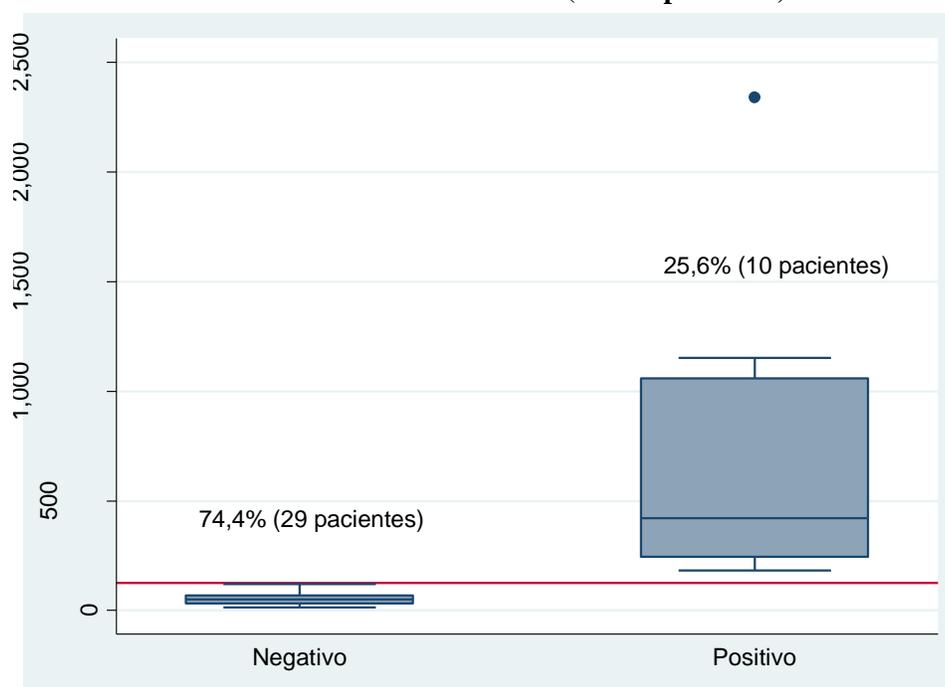


figura 6. Pro-BN

El promedio del NT-proBNP en la primera medida, de las pacientes con “cáncer de mama” con riesgo de cardiotoxicidad, positiva fue $726,2 \pm 673,8$ pg/ml, la paciente con el valor de NT-proBNP más bajo tuvo 183,0 pg/ml y el valor más alto 2339,0 pg/ml, el 75% de las pacientes tenía valores de NT-proBNP de 1081,2 pg/ml o menos. (Gráfico 11) (Tabla 7)

El promedio del NT-proBNP en la primera medida, de las pacientes con “cáncer de mama” con riesgo de cardiotoxicidad, negativa fue $55,6 \pm 34,4$ pg/ml, la paciente con el valor de NT-proBNP más bajo tuvo 15,0 pg/ml y el valor más alto 121,0 pg/ml, el 75% de las pacientes tenía valores de NT-proBNP de 83,5 pg/ml o menos. (Gráfico 11) (Tabla 7)

GRAFICO 11. Costa Rica. Estadísticas descriptivas del NT-proBNP (pg/ml) (1ra medida) de las pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017. (N = 39 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes. HMP

Tabla 7: Costa Rica. Estadísticas descriptivas del NT-proBNP (pg/ml) (1ra medida) de las pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017. (N = 39 pacientes)

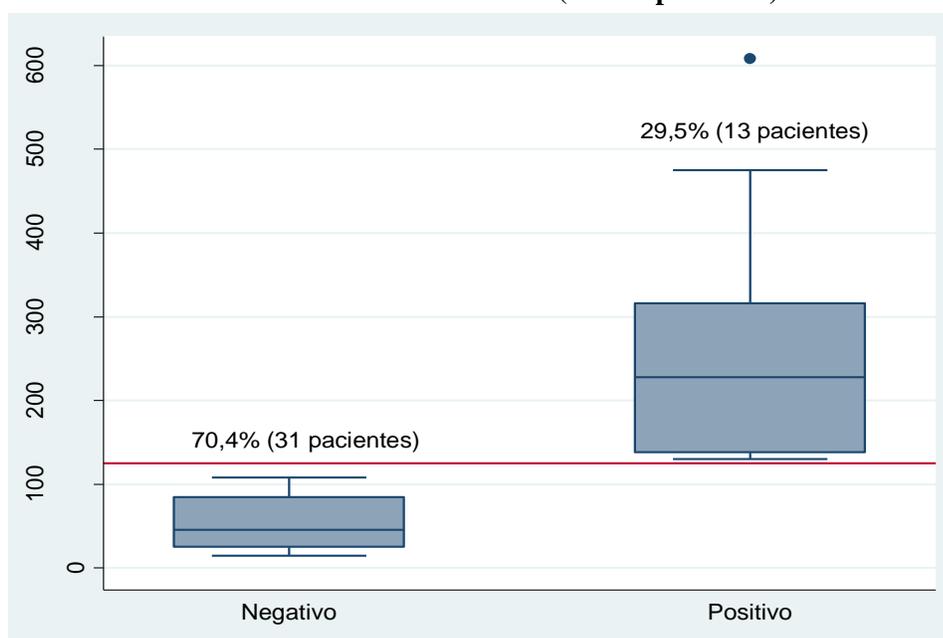
NT-proBNP (1ra medida)	Pacientes	Promedio	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo	Moda	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3
Positivo	10	726,2	673,8	183,0	2339,0	183,0	235,2	420,0	1081,2
Negativo	29	55,6	34,4	15,0	121,0	15,0	28,5	50,0	83,5

Fuente: Expedientes pacientes. HMP

El promedio del NT-proBNP en la segunda medida, de las pacientes con “cáncer de mama” con riesgo de cardiotoxicidad, positiva fue $268,2 \pm 145,6$ pg/ml, la paciente con el valor de NT-proBNP más bajo tuvo 130,0 pg/ml y el valor más alto 608,0 pg/ml, el 75% de las pacientes tenía valores de NT-proBNP de 138,0 pg/ml o más. (Gráfico 12) (Tabla 8)

El promedio del NT-proBNP en la segunda medida, de las pacientes con “cáncer de mama” con riesgo de cardiotoxicidad, negativa fue $53,8 \pm 33,2$ pg/ml, la paciente con el valor de NT-proBNP más bajo tuvo 15,0 pg/ml y el valor más alto 108,0 pg/ml, el 75% de las pacientes tenía valores de NT-proBNP de 85,0 pg/ml o menos. (Gráfico 12) (Tabla 8)

GRAFICO 12. Costa Rica. Estadísticas descriptivas del NT-proBNP (pg/ml) (2da medida) de las pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017. (N = 44 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes. HMP

Tabla 8. Costa Rica. Estadísticas descriptivas del NT-proBNP (pg/ml) (2da medida) de las pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017. (N = 44 pacientes)

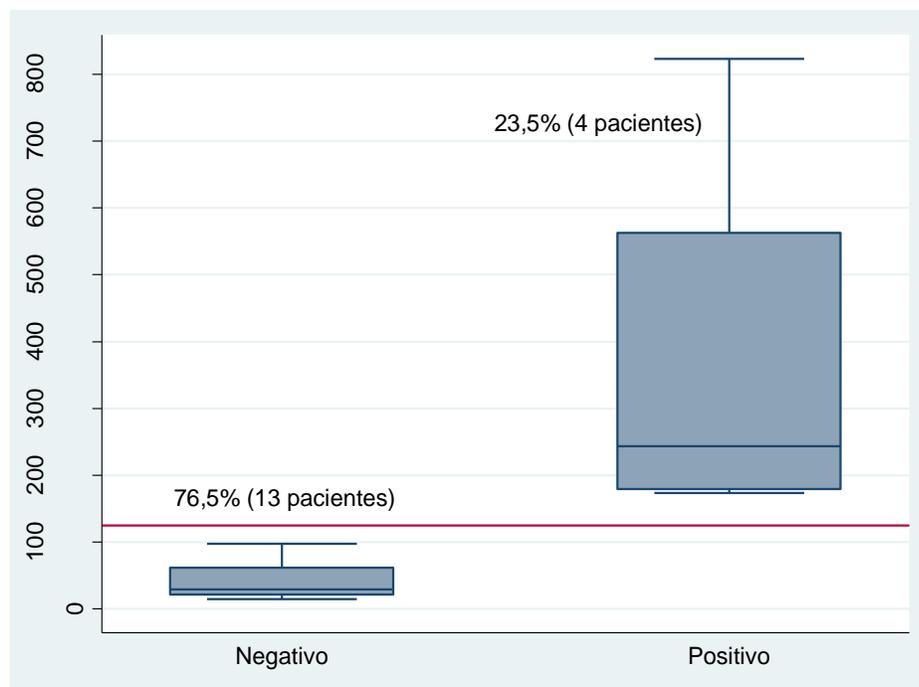
NT-proBNP (2da medida)	Pacientes	Promedio	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo	Moda	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3
Positivo	13	268,2	145,6	130,0	608,0	138,0	138,0	228,0	322,5
Negativo	31	53,8	33,2	15,0	108,0	15,0	25,0	46,0	85,0

Fuente: Expedientes pacientes. HMP

El promedio del NT-proBNP en la tercera medida, de las pacientes con “cáncer de mama” con riesgo de cardiotoxicidad, elevado fue $371,0 \pm 307,0$ pg/ml, la paciente con el valor de NT-proBNP más bajo tuvo 174,0 pg/ml y el valor más alto 823,0 pg/ml, el 75% de las pacientes tenía valores de NT-proBNP de 693,00 pg/ml o menos. Hay que tener en cuenta que solo son 4 pacientes. (Gráfico 13) (Tabla 9)

El promedio del NT-proBNP en la tercera medida, de las pacientes con “cáncer de mama” con riesgo de cardiotoxicidad, normal fue $43,7 \pm 28,3$ pg/ml, la paciente con el valor de NT-proBNP más bajo tuvo 15,0 pg/ml y el valor más alto 98,0 pg/ml, el 75% de las pacientes tenía valores de NT-proBNP de 62,0 pg/ml o menos. (Gráfico 13) (Tabla 9)

GRAFICO 13. Costa Rica. Estadísticas descriptivas del NT-proBNP (pg/ml) (3ra medida) de las pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017. (N = 17 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes. HMP

Tabla 9. Costa Rica. Estadísticas descriptivas del NT-proBNP (pg/ml) (3ra medida) de las pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017. (N = 17 pacientes)

NT-proBNP (3ra medida)	Pacientes	Promedio	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo	Moda	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3
Elevado	4	371,0	307,0	174,0	823,0	174,0	176,0	243,5	693,0
Normal	13	43,7	28,3	15,0	98,0	15,0	20,5	29,0	62,0

Fuente: Expedientes pacientes. HMP

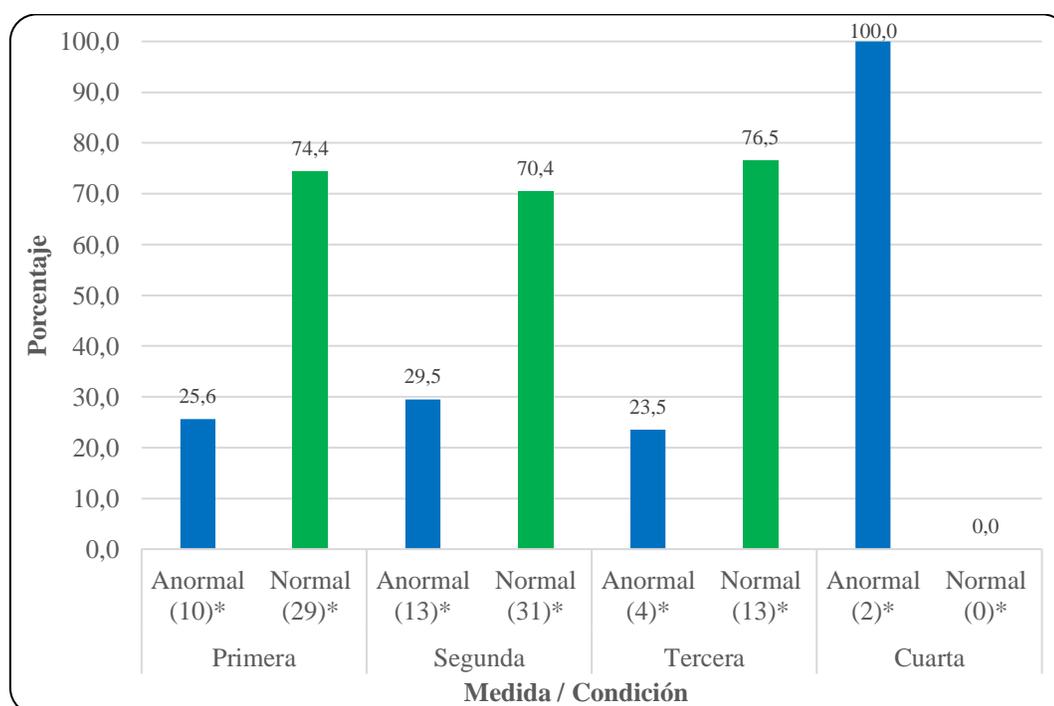
En la cuarta medida, se dieron solo dos valores positivos 128,0 pg/ml y 529,0 pg/ml.

En resumen, el comportamiento del NT-proBNP en las tres primeras medidas, se presentó normal entre el 70,0% y el 76,0% de las pacientes analizadas y en condición elevada entre

el 25,0% y el 29,0%. En la cuarta medida solo se presentaron dos casos en condición elevada.

(Gráfico 14)

GRAFICO 14. Costa Rica. Comportamiento absoluto y relativo de las medidas del NT-proBNP (pg/ml) de las pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP, según condición obtenida. Noviembre 2016 - abril 2017

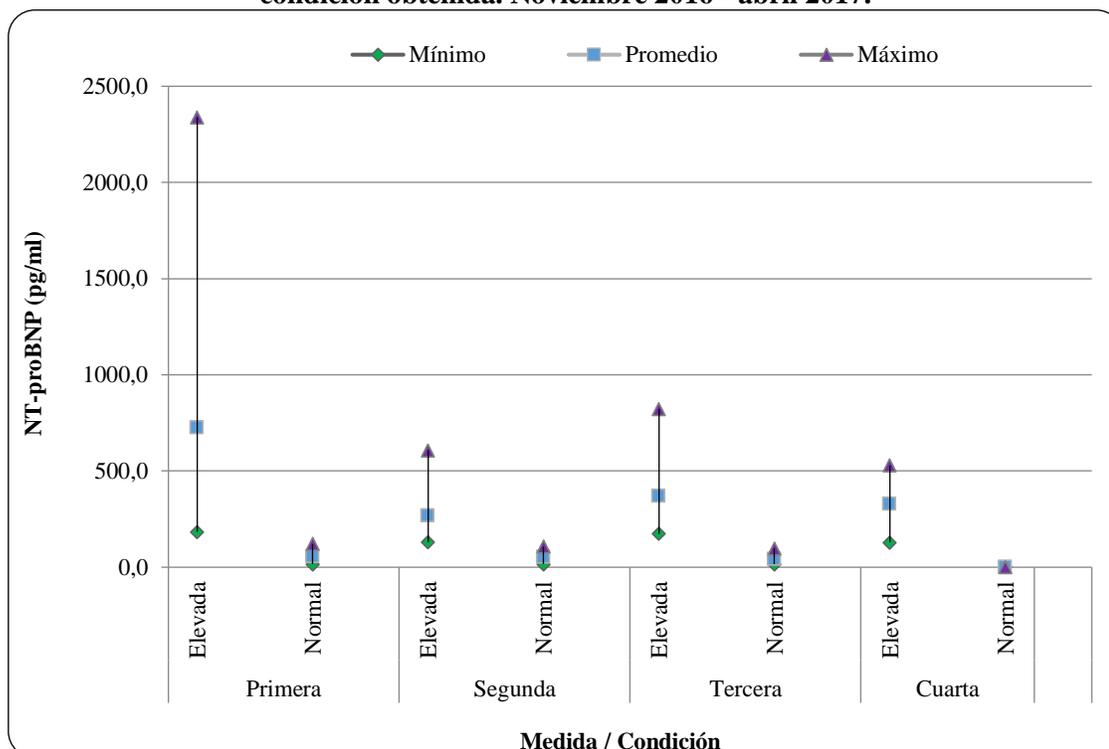


*Número de pacientes

Fuente: Expedientes pacientes. HMP

Los valores del mínimo, promedio y máximo del NT-proBNP en las tres primeras medidas, para las pacientes que la presentaron normal fue muy estable, mínimos de 15,0 pg/ml en las tres medidas, promedios entre 43,7 pg/ml y 55,6 pg/ml y máximos entre 98,0 pg/ml y 121,0 pg/ml; en las pacientes que presentaron condición elevada, los valores mínimos fueron siempre mayores que los valores máximos que presentaron los pacientes en condición normal, con un valor máximo en la primera medida muy grande. (Gráfico 15)

GRAFICO 15. Costa Rica. Mínimo, promedio y máximo de los valores del NT-proBNP (pg/ml) de las pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP, según medida y condición obtenida. Noviembre 2016 - abril 2017.



Fuente: Expedientes pacientes. HMP

FRACCIÓN DE EYECCIÓN

Se realizaron cinco mediciones de la fracción de eyección y se realizó el seguimiento de ellas en las cinco medidas, mostrando si el resultado fue Anormal o Normal o si el paciente no tuvo cita sub-secuente (SCS). En la primera medición de la FE, el 100% de los pacientes fue normal; en la segunda medición, estos valores fueron normales en 54 pacientes, anormales en tres pacientes y sin cita subsecuente en 11 pacientes. En general el 66,2% (45 pacientes) no tuvieron cita sub-secuente entre las primera y tercera medida. (Figura 7)

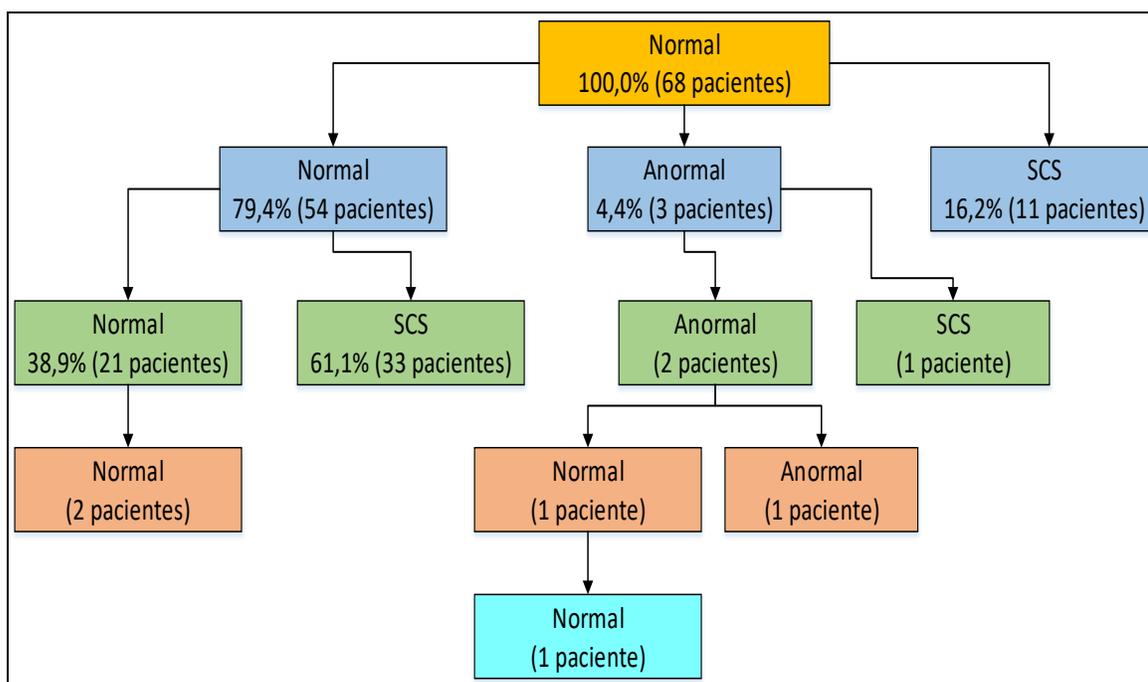


figura 7. Fracción de Eyección.

Fuente: Expedientes pacientes. HMP

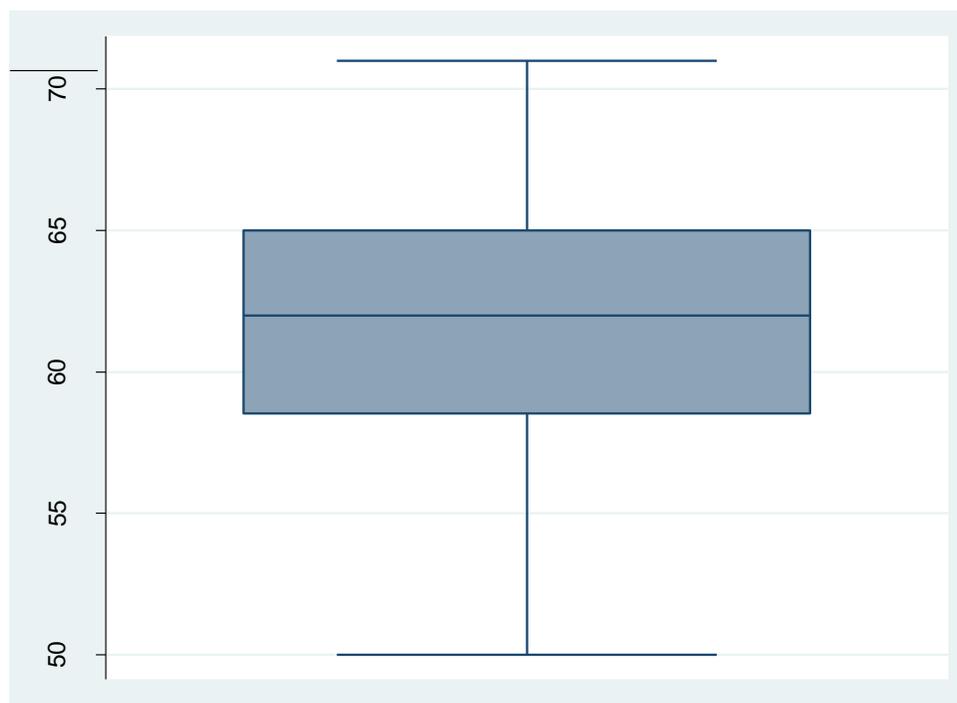
Convenciones:

- Primera medida
- Segunda medida
- Tercera medida
- Cuarta medida
- Quinta medida

Fracción de eyección (Primera medida)

El 100,0% de las pacientes presentaron fracción de eyección normal en la primera medida. El promedio del porcentaje de la fracción de eyección inicial, de las pacientes con "cáncer de mama" con riesgo de cardiotoxicidad, normal fue $61,3 \pm 5,3\%$, la paciente con el valor de fracción de eyección inicial más bajo fue de 50,0% y el porcentaje más alto 71,0%, el 75% de las pacientes tuvo valores de 65% o menos. (Gráfico 16) (Tabla 10)

GRAFICO 16. Costa Rica. Estadísticas descriptivas del porcentaje de la fracción de eyección inicial (primera medida) de las pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017. (N = 68 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes. HMP

Tabla 10. Costa Rica. Estadísticas descriptivas del porcentaje de la fracción de eyección inicial (Primera medida) de las pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017. (N = 68 pacientes)

Fracción eyección inicial	Pacientes	Promedio	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo	Moda	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3
Normal	68	61,3	5,3	50,0	71,0	62,0	58,2	62,0	65,0

Fuente: Expedientes pacientes. HMP

Fracción de eyección (Segunda medida)

En la segunda medición se le realizó al 83,3 % de los pacientes a los cuales se les había medido la FEVI en la primera cita. El 5,2% (n=3) de las pacientes presentaron fracción de eyección anormal en la segunda medida. El promedio del porcentaje de la fracción de

eyección en la segunda medida, de las pacientes con “cáncer de mama” con riesgo de cardiotoxicidad, anormal fue $38,3 \pm 6,5\%$, la paciente con el valor de fracción de eyección en la segunda medida más bajo fue de $32,0\%$ y el porcentaje más alto $45,0\%$. (Gráfico 17) (Tabla 11)

El $79,4\%$ de las pacientes presentaron fracción de eyección normal en la segunda medida. El promedio del porcentaje de la fracción de eyección en la segunda medida, de las pacientes con “cáncer de mama” con riesgo de cardiotoxicidad, normal fue $60,3 \pm 5,2\%$, la paciente con el valor de fracción de eyección en la segunda medida más bajo fue de $50,0\%$ y el porcentaje más alto $70,0\%$, el 75% de las pacientes tuvo valores de $64,2\%$ o menos. (Gráfico 17) (Tabla 11)

GRAFICO 17. Costa Rica. Estadísticas descriptivas del porcentaje de la fracción de eyección (segunda medida) de las pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - Abril 2017. (N = 57 pacientes)

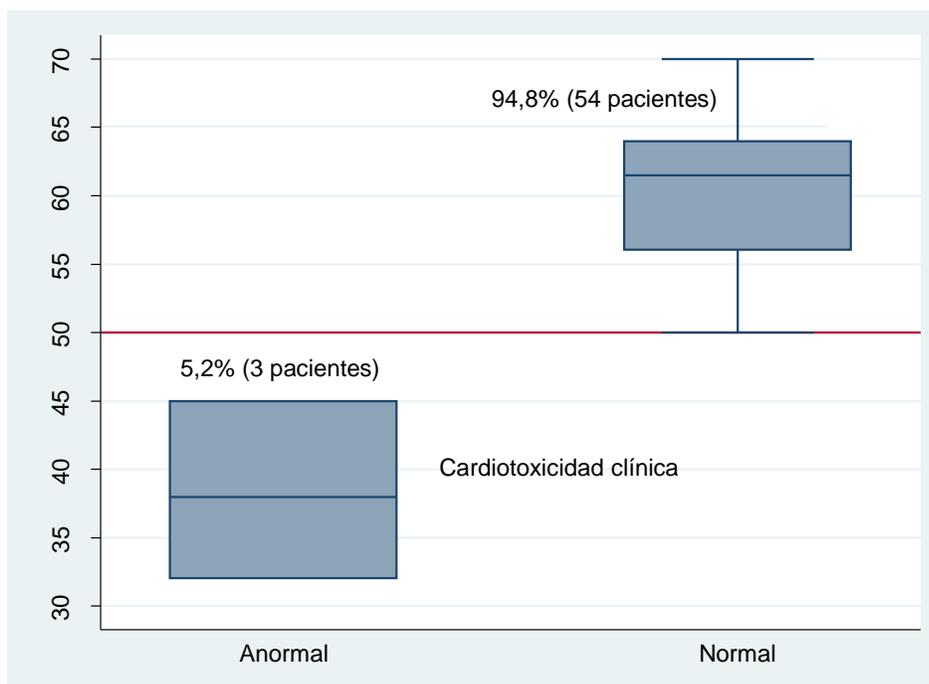


Tabla 11. Costa Rica. Estadísticas descriptivas del porcentaje de la fracción de eyección (Segunda medida) de las pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017. (N = 57 pacientes)

Fracción eyección inicial	Pacientes	Promedio	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo	Moda	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3
Anormal	3	38,3	6,5	32,0	45,0	-	32,0	38,0	-
Normal	54	60,3	5,2	50,0	70,0	63,0	56,0	61,5	64,2

Fuente: Expedientes pacientes. HMP

Relación entre la fracción de eyección inicial y la segunda medida

El 100,0% de las pacientes tuvieron fracción de eyección normal inicial; es decir, con porcentajes de FEVI 50% o más, en la segunda medida de la fracción de eyección, el 4,4% (3 pacientes) tuvieron valores de la fracción de eyección por debajo del 50% y a su vez diferencias porcentuales con la fracción de eyección inicial disminuyeron en más de 10 puntos porcentuales; estas pacientes presentan cardiotoxicidad clínica. (Gráfico 17)

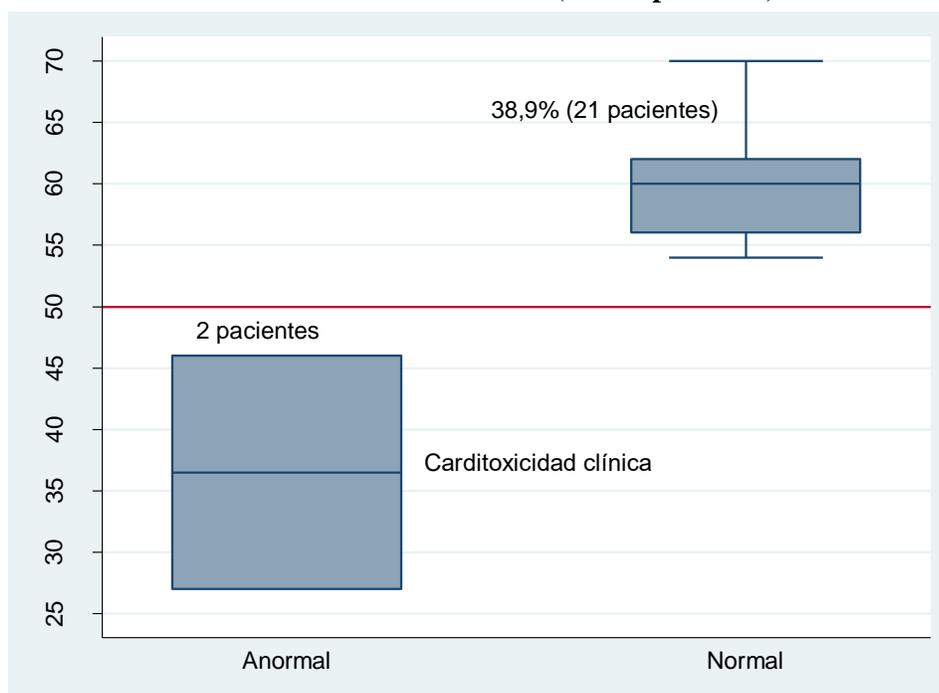
Fracción de eyección (Tercera medida)

Dos pacientes presentaron fracción de eyección anormal en la tercera medida (cardiotoxicidad clínica) estos pacientes ya se habían catalogado previamente como cardiotoxicidad clínica. El promedio del porcentaje de la fracción de eyección en la tercera medida, de las pacientes con “cáncer de mama” con riesgo de cardiotoxicidad, anormal fue $36,5 \pm 13,4\%$, la paciente con el valor de fracción de eyección en la tercera medida más bajo fue de 27,0% y el porcentaje más alto 46,0%. (Gráfico 18) (Tabla 12).

De los pacientes con cardiotoxicidad clínica solo 2 se les midió la FEVI en la tercera cita y uno de los pacientes con cardiotoxicidad clínica no tuvo tercera cita.

El 38,9% de las pacientes presentaron fracción de eyección normal en la tercera medida (de las que presentaron fracción de eyección normal en la segunda medida). El promedio del porcentaje de la fracción de eyección en la tercera medida, de las pacientes con “cáncer de mama” con riesgo de cardiotoxicidad, normal fue $59,9 \pm 4,7\%$, la paciente con el valor de fracción de eyección en la tercera medida más bajo fue de 54,0% y el porcentaje más alto 70,0%, el 75% de las pacientes tuvo valores de 63,0% o menos. (Gráfico 18) (Tabla 12)

GRAFICO 18. Costa Rica. Estadísticas descriptivas del porcentaje de la fracción de eyección (tercera medida) de las pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017. (N = 23 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes. HMP

Tabla 12. Costa Rica. Estadísticas descriptivas del porcentaje de la fracción de eyección (Tercera medida) de las pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017. (N = 23 pacientes)

Fracción eyección inicial	Pacientes	Promedio	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo	Moda	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3
Anormal	2	36,5	13,4	27,0	46,0	-	-	-	-
Normal	21	59,9	4,7	54,0	70,0	60,0	56,0	60,0	63,0

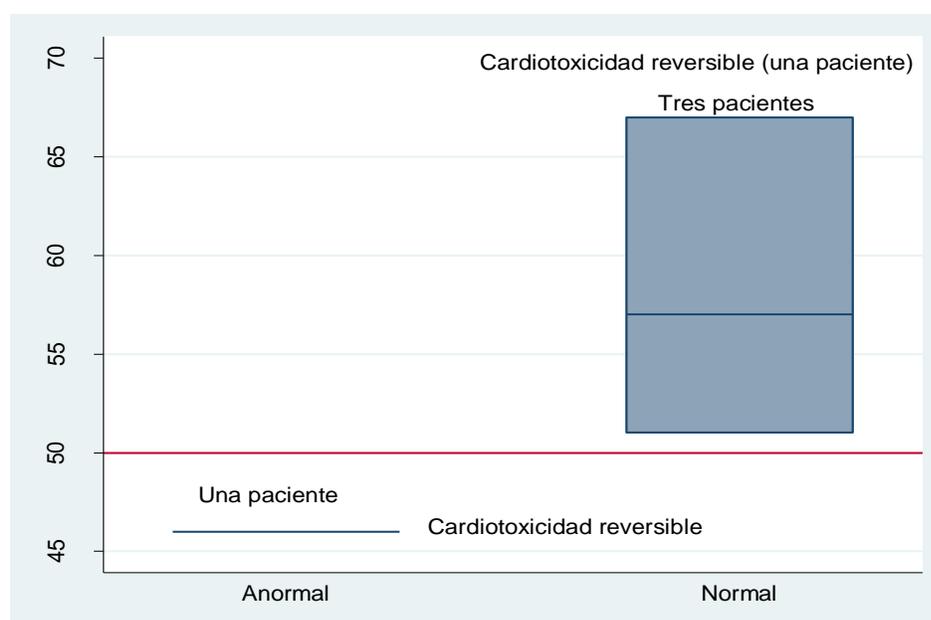
Fuente: Expedientes pacientes. HMP

Fracción de eyección (Cuarta medida)

Se les midió la FEVI solo en cuatro pacientes, tres pacientes presentaron fracción de eyección normal en la cuarta medida (de los que presentaron fracción de eyección normal

en la tercera medida). El promedio del porcentaje de la fracción de eyección en la cuarta medida, de las pacientes con “cáncer de mama” con riesgo de cardiotoxicidad, normal fue $58,3 \pm 8,1\%$, la paciente con el valor de fracción de eyección en la tercera medida más bajo fue de $51,0\%$ y el porcentaje más alto $67,0\%$. (Gráfico 19) (Tabla 13)

GRAFICO 19. Costa Rica. Estadísticas descriptivas del porcentaje de la fracción de eyección (cuarta medida) de los pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017. (N = 4 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes. HMP

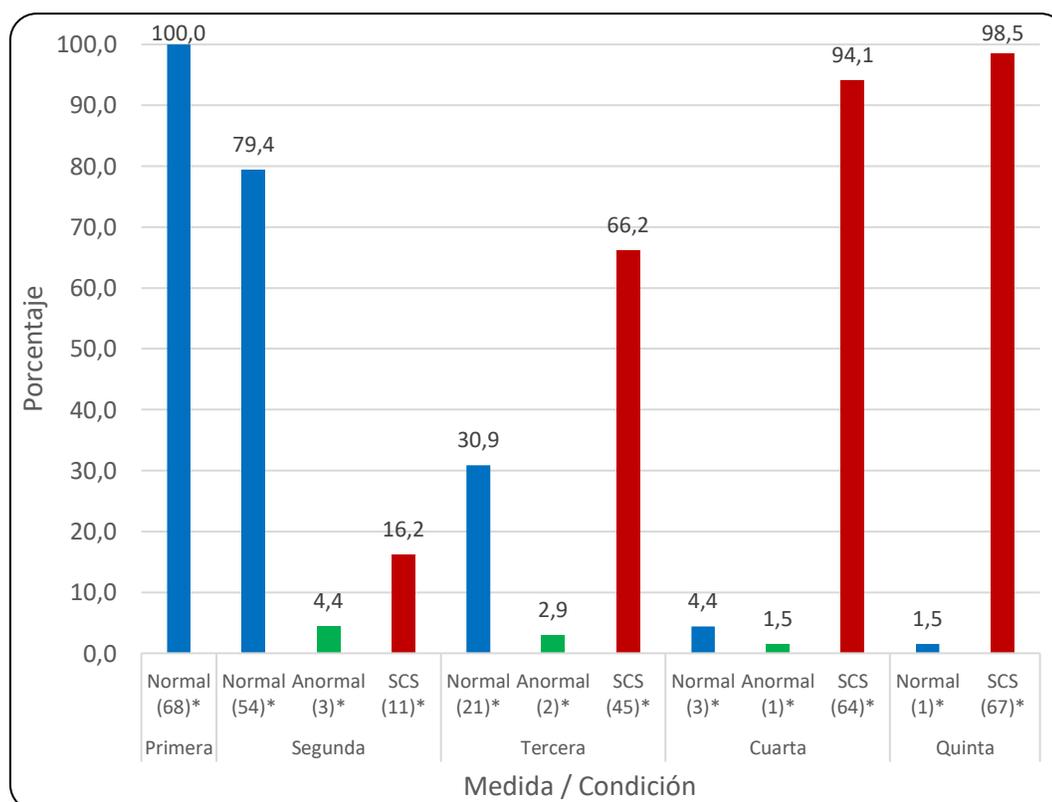
Tabla 13. Costa Rica. Estadísticas descriptivas del porcentaje de la fracción de eyección (Cuarta medida) de las pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017. (N = 4 pacientes)

Fracción eyección inicial	Pacientes	Promedio	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo	Moda	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3
Anormal	1	46,0	0,0	46,0	46,0	-	-	-	-
Normal	3	58,3	8,1	51,0	67,0	-	51,0	57,0	-

Fuente: Expedientes pacientes. HMP

En resumen, el comportamiento de la Fracción de Eyección en las cinco primeras medidas, la prueba de FE presentó valores normales decrecientes a medida que se incrementaban las medidas, los valores anormales se presentaron en muy pocos pacientes. (Gráfico 20)

GRAFICO 20. Costa Rica. Comportamiento absoluto y relativo de las medidas de la prueba de Troponina de las pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP, según condición obtenida. Noviembre 2016 - abril 2017.



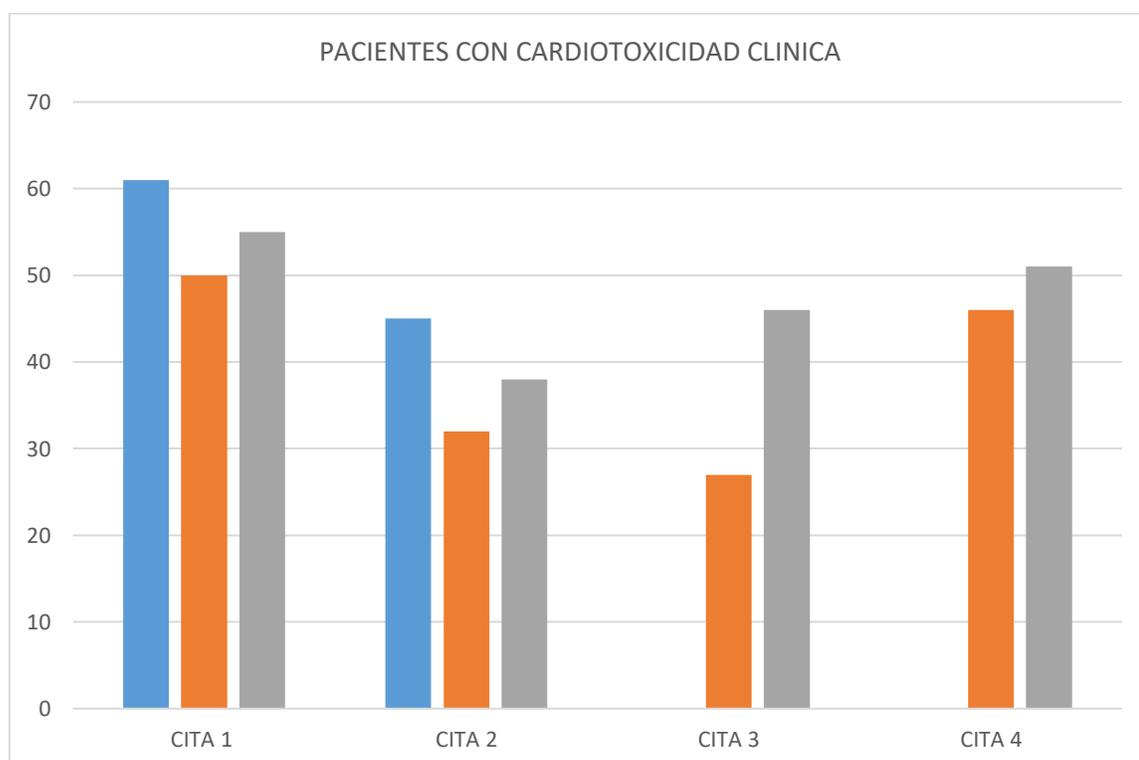
*Número de pacientes

Fuente: Expedientes pacientes. HMP

Los pacientes con cardiotoxicidad clínica fueron un total de 3, de estos solo en 2 casos se les midió la FEVI 4 veces, el otro paciente solo se le midió la FEVI en 2 ocasiones, a este paciente por mala ventana acústica la 2 medición de FE se hizo mediante MUGA.

En resumen 1 paciente con cardiotoxicidad clínica con reversibilidad indeterminada por no tener datos de la tercera cita, 1 paciente presentó cardiotoxicidad clínica parcialmente reversible y otro cardiotoxicidad clínica reversible. (Grafico 21)

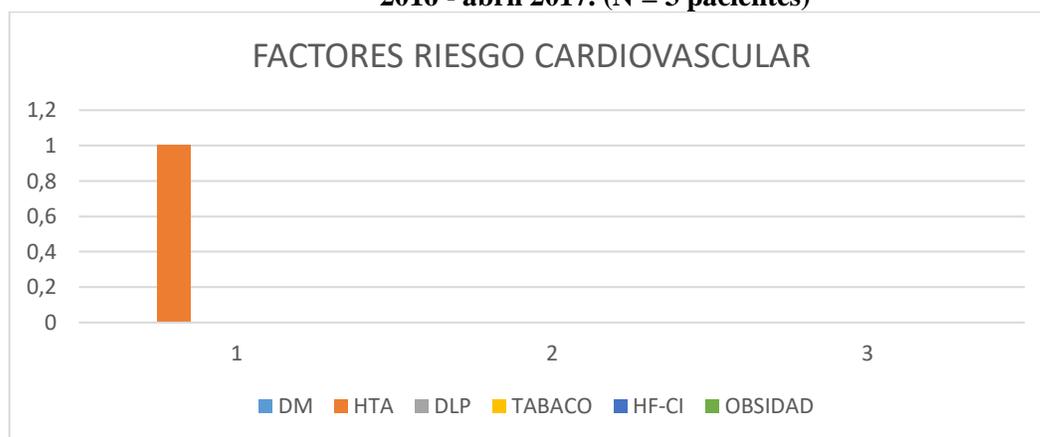
GRAFICO 21. Costa Rica. Estadísticas descriptivas del porcentaje de la fracción de eyección en pacientes con cardiotoxicidad clínica, en pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017. (N = 3 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes. HMP

Los pacientes con cardiotoxicidad clínica casi no tenían factores de riesgo cardiovascular, solo en 1 paciente se documentó HTA. (Grafico 22)

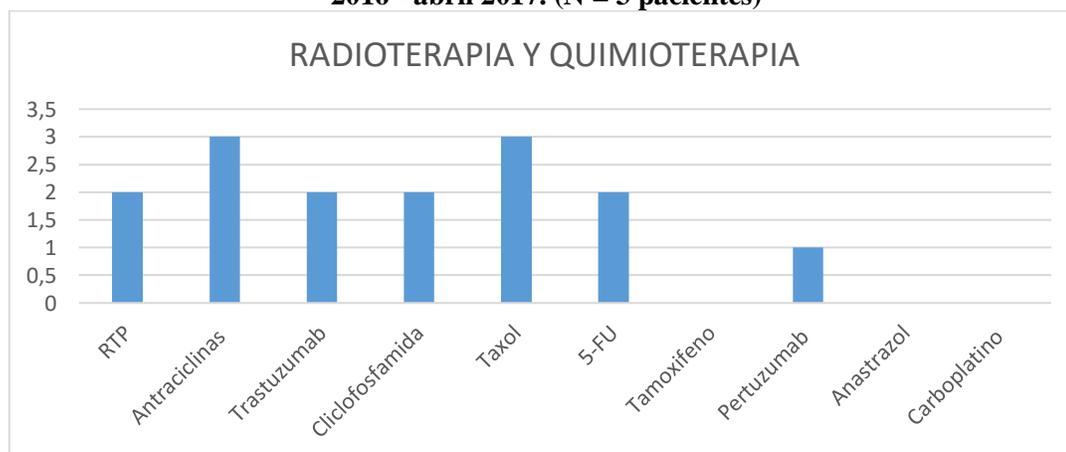
GRAFICO 22. Factores de riesgo cardiovascular en pacientes que presentaron cardiotoxicidad clínica, en pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017. (N = 3 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes. HMP

Los pacientes con cardiotoxicidad clínica en 2 pacientes se les indicó radioterapia y todos se le prescribieron al menos 4 agentes quimioterapéuticos y un paciente recibió 5. (Grafico 23)

GRAFICO 23. Radioterapia y quimioterapia en pacientes que presentaron cardiotoxicidad clínica, en pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017. (N = 3 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes. HMP

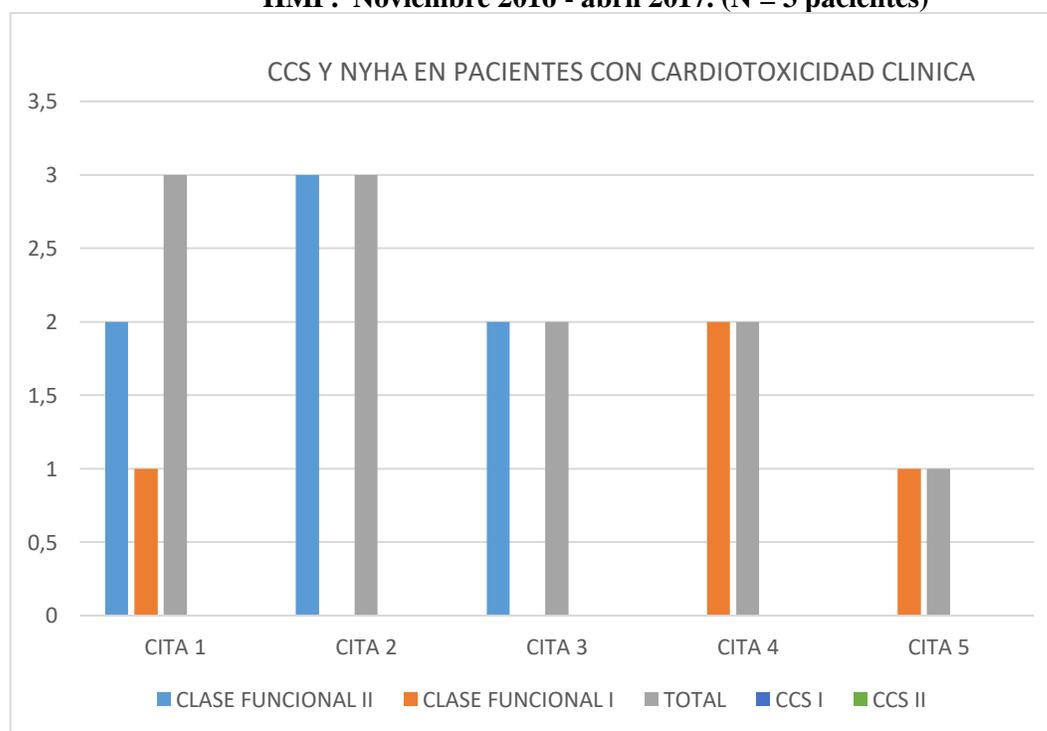
Los pacientes con cardiotoxicidad clínica se les midió el Pro-BNP solo a 2 pacientes, uno tenía el Pro-BNP elevado en todas las citas y el otro caso fue normal.

Los pacientes con cardiotoxicidad clínica se les midió la troponina en los 3 casos siempre el resultado fue negativo.

Los pacientes con cardiotoxicidad clínica se les midió GLS strain en 2 casos y el otro caso tenía mala ventana acústica por lo cual se le realizó MUGA en 2 ocasiones para medir la FEVI, de estos 2 pacientes el GLS estuvo alterado al menos en 2 medidas.

En pacientes con cardiotoxicidad clínica 2 presentaron Clase funcional NYHA II en su primera cita, 3 en la segunda cita, 2 en la tercera cita y en la cuarta y quinta cita su clase funcional fue NYHA I. Estos pacientes no presentaron angina (CCS I) en ninguna de las citas. (Grafico 24)

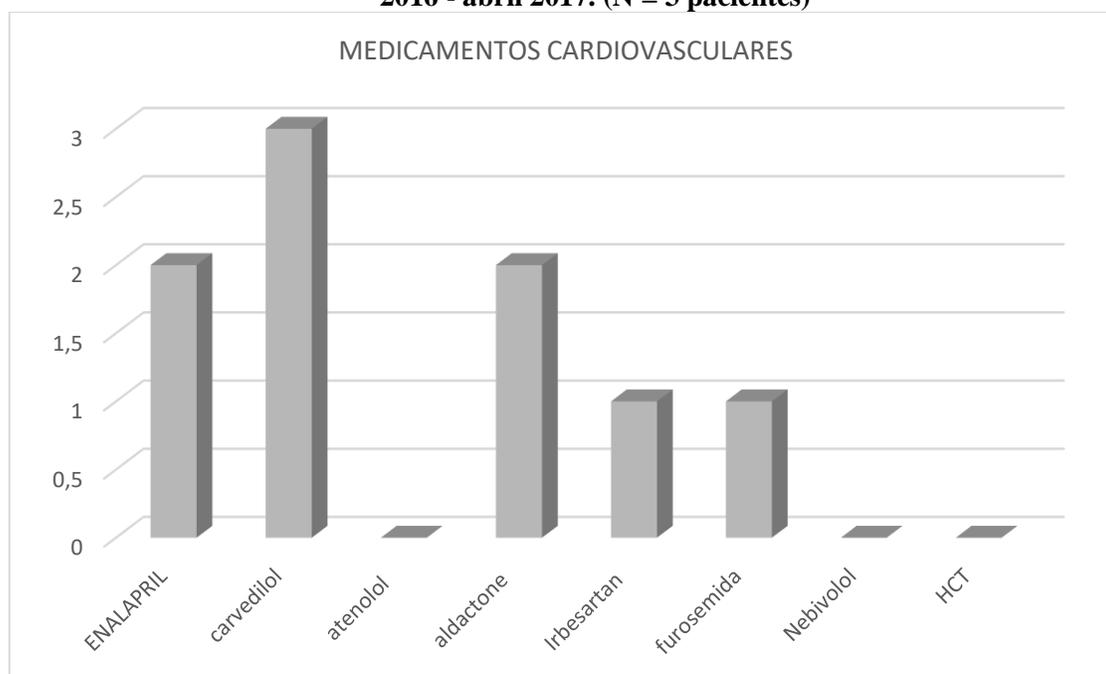
GRAFICO 24. Clase funcional NYHA y CCS (angina) en pacientes que presentaron cardiotoxicidad clínica, en pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017. (N = 3 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes. HMP.

En pacientes con cardiotoxicidad clínica todos recibieron IECA o ARA II en combinación con carvedilol, 2 pacientes se le prescribieron aldactone y en 1 caso furosemida como parte de manejo insuficiencia cardiaca. (Grafico 25)

GRAFICO 25. Medicamentos cardiovasculares en pacientes que presentaron cardiotoxicidad clínica, en pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017. (N = 3 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes. HMP

DEFORMACIÓN LONGITUDINAL GLOBAL (GLS)

Al 80,9% de las pacientes se les realizó la medida del GLS (primera medida). El promedio del porcentaje de la GLS en la primera medida, de las pacientes con “cáncer de mama” con riesgo de cardiotoxicidad fue $-18,9 \pm 2,4\%$, la paciente con el valor de la GLS en la primera medida más bajo fue de $-12,1\%$ y el porcentaje más alto $-23,8\%$, el 75% de las pacientes tuvo valores de $-20,2\%$ o menos. (Gráfico 26) (Tabla 14).

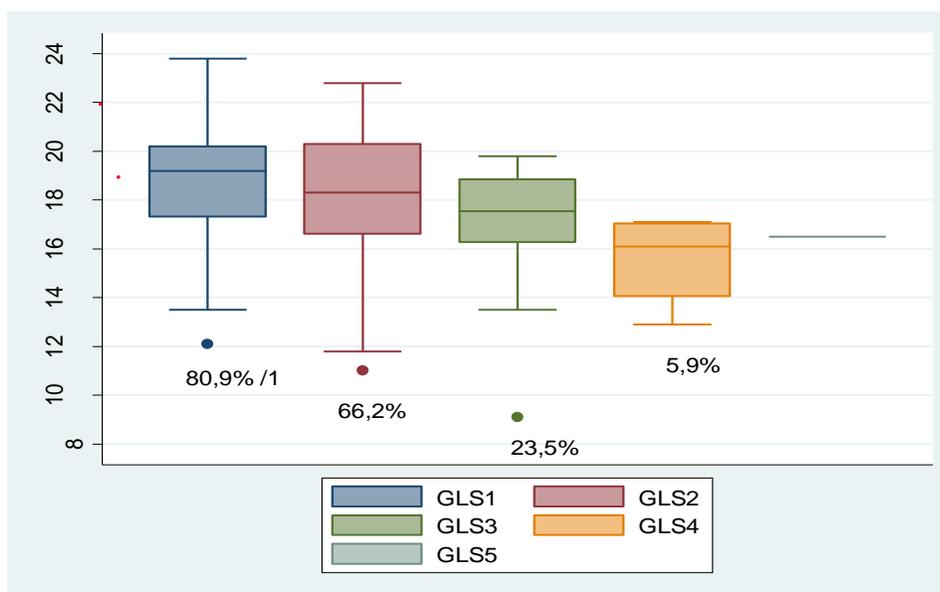
Al 66,2% de las pacientes se les realizó la medida del GLS (segunda medida). El promedio del porcentaje de la GLS en la segunda medida, de las pacientes con “cáncer de mama” con riesgo de cardiotoxicidad fue $-18,2 \pm 2,9\%$, la paciente con el valor de la GLS en la segunda

medida más bajo fue de -11,0% y el porcentaje más alto -22,8%, el 75% de las pacientes tuvo valores de $-20,4\%$ o menos. (Gráfico 26) (Tabla 14)

Entre la primera y la segunda medida del GLS, siete pacientes presentaron cardiotoxicidad sub-clínica y una paciente cardiotoxicidad clínica con GLS reducido.

Al 23,5% de las pacientes se les realizó la medida del GLS (tercera medida). El promedio del porcentaje de la GLS en la tercera medida, de las pacientes con “cáncer de mama” con riesgo de cardiotoxicidad fue $-16,9 \pm 2,8\%$, la paciente con el valor de la GLS en la tercera medida más bajo fue de $-9,1\%$ y el porcentaje más alto $-19,8\%$, el 75% de las pacientes tuvo valores de $-18,9\%$ o menos. (Gráfico 26) (Tabla 14)

GRAFICO 26. Costa Rica. Estadísticas descriptivas del porcentaje de la Deformación Longitudinal Global (GLS) de las pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017.



1/: Porcentaje con respecto al total de pacientes (68),
 NOTA: Los valores de strain GLS se representan en números negativos.
 Fuente: Expedientes pacientes. HMP.

Entre la segunda y la tercera medida del GLS, seis pacientes presentaron cardiotoxicidad sub-clínica (cuatro ya lo habían presentado en la fase anterior) y una paciente cardiotoxicidad clínica con GLS reducido.

Al 5,9% de las pacientes se les realizó la medida del GLS (cuarta medida). El promedio del porcentaje de la GLS en la cuarta medida, de las pacientes con “cáncer de mama” con riesgo de cardiotoxicidad fue $-15,5 \pm 2,0\%$, la paciente con el valor de la GLS en la cuarta medida más bajo fue de $-12,9\%$ y el porcentaje más alto $-17,1\%$. (Gráfico 26) (Tabla 14).

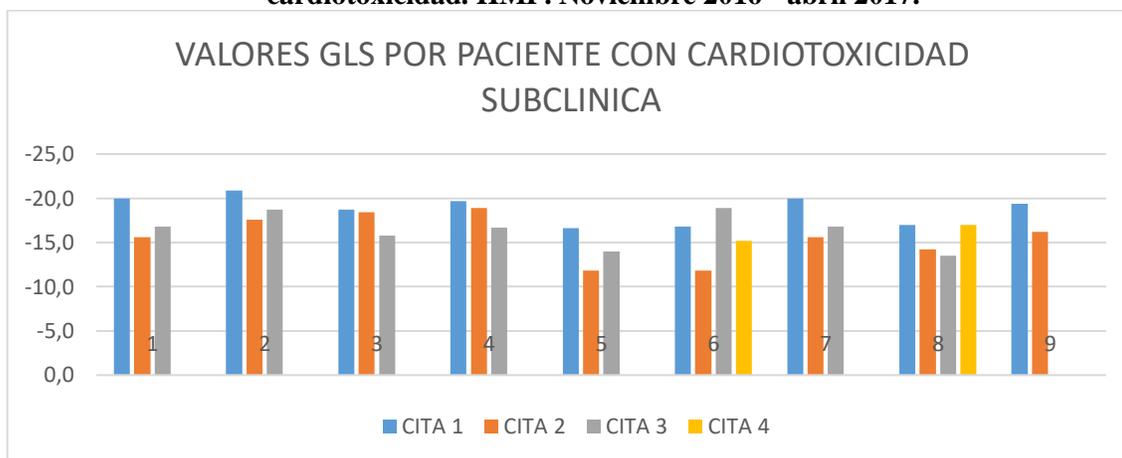
Tabla 14. Costa Rica. Estadísticas descriptivas del porcentaje de la Deformación Longitudinal Global (GLS) de las pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017.

Medidas GLS	Pacientes	Promedio	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo	Moda	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3
Primera	55	-18,9	2,4	-12,1	-23,8	-19,7	-17,3	-19,2	-20,2
Segunda	45	-18,2	2,9	-11,0	-22,8	-15,6	-16,4	-17,5	-20,4
Tercera	16	-16,9	2,8	-9,1	-19,8	-16,8	-16,0	-17,5	-18,9
Cuarta	4	-15,5	2,0	-12,9	-17,1	-12,9	-13,4	-16,1	-17,1
Quinta	1	-16,5	0,0	-16,5	-16,5	-	-	-	-

Fuente: Expedientes pacientes. HMP

De los pacientes con cardiotoxicidad subclínica presentaron al menos 1 factor de riesgo cardiovascular para un total de 13.2 %, en estos pacientes la mayoría tuvieron 3 citas (66,6%), pero 1 paciente solo tuvo solo 2 citas (11.1%) y en 2 pacientes 4 citas (22.2%). (Gráfico 27)

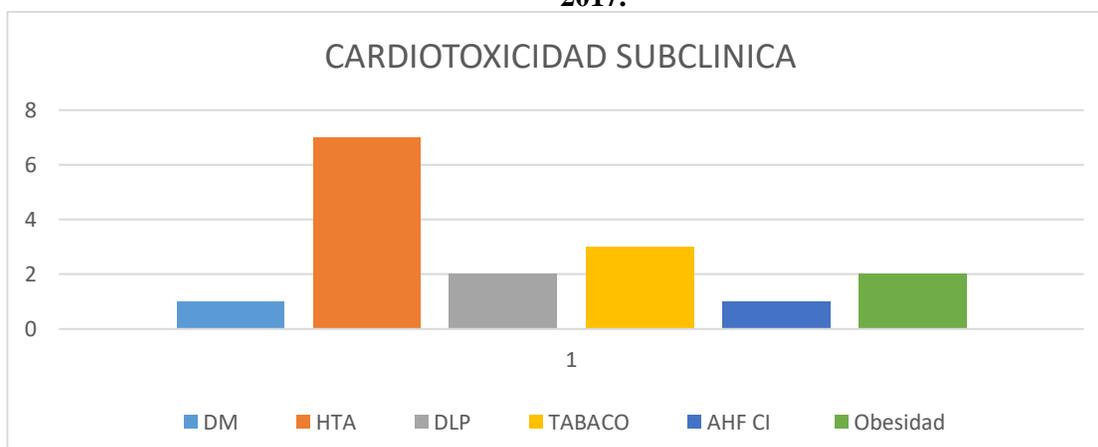
GRAFICO 27. Costa Rica. Pacientes con cardiotoxicidad subclínica, valoraciones del Longitudinal Global Strain (GLS) de las pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017.



Los valores del GLS son en porcentaje y negativos
Fuente: Expedientes pacientes. HMP

De los pacientes con cardiotoxicidad subclínica todos presentaron al menos un factor de riesgo cardiovascular, en 7 casos el factor de riesgo fue HTA, el tabaquismo en segundo lugar en 3 casos, la dislipidemia - obesidad en 2 pacientes y diabetes y antecedentes previos de Insuficiencia cardiaca o cardiopatía isquémica en 1 de los casos. (Grafico 28)

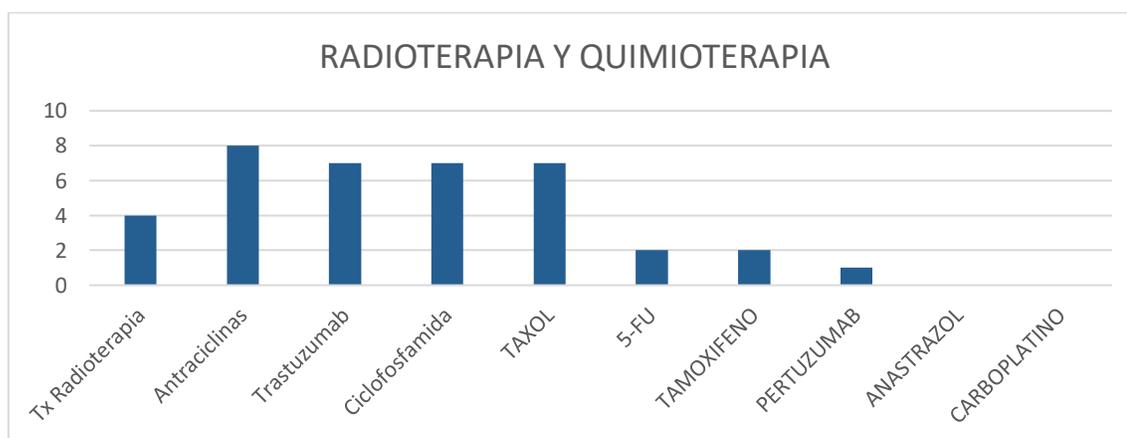
GRAFICO 28. Costa Rica. Factores de riesgo en pacientes con cardiotoxicidad subclínica, en pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017.



Fuente: Expedientes pacientes. HMP.

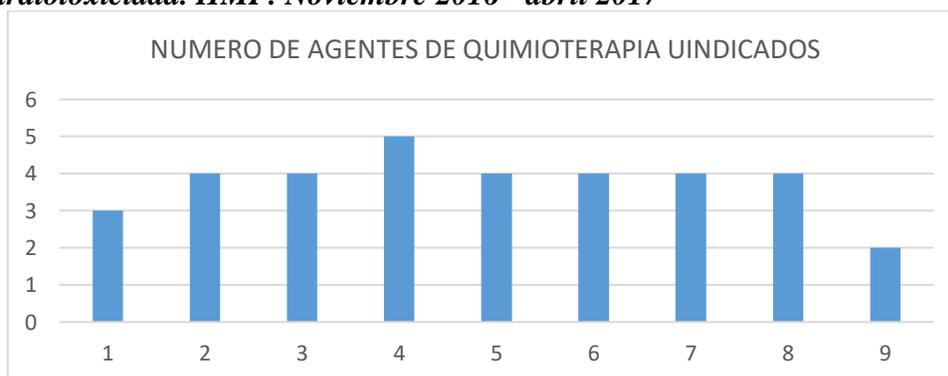
De los pacientes con cardiotoxicidad subclínica todos se les indicó algún agente quimioterapéutico y 4 pacientes se indicó radioterapia, el promedio de 4 agentes para quimioterapia fueron indicados en estos pacientes, el máximo de agentes fue de 5 y el mínimo fue de 2 , los medicamentos de quimioterapia más indicados por los oncólogos fueron antraciclinas , trastuzumab , taxol y ciclofosfamida en al menos 7 pacientes , el más utilizado fue la antraciclina y el menos indicado fue Pertuzumab (Grafico 29 y 30)

GRAFICO 29. Costa Rica. Quimioterapia y radioterapia indicados en pacientes con cardiotoxicidad subclínica, en pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017.



Fuente: Expedientes pacientes. HMP.

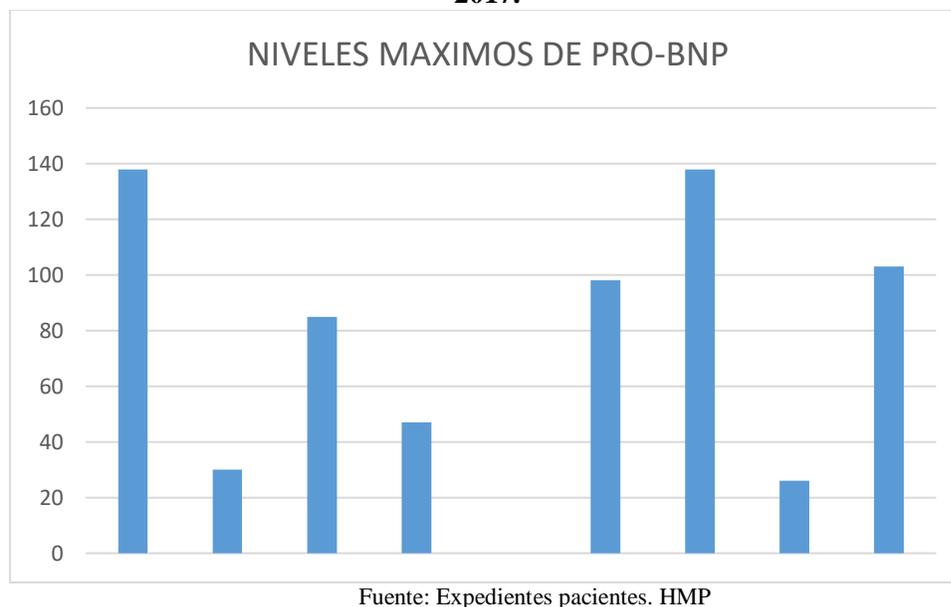
GRAFICO 30. Costa Rica. Numero de medicamentos para quimioterapia indicados en pacientes con cardiotoxicidad subclínica, de las pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017



Fuente: Expedientes pacientes. HM

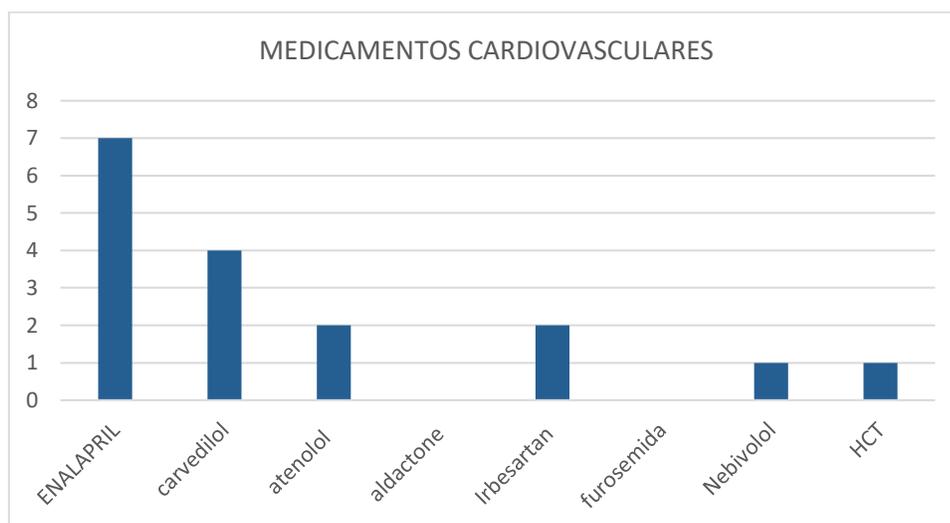
En cuanto al valor de Pro-BNP en pacientes con cardiotoxicidad subclínica solo en 2 pacientes estaban por encima de valor de referencia (>125 pg./ml y el resto eran normales. (Grafico 31)

GRAFICO 31. Costa Rica. Valores de Pro-BNP en pacientes con cardiotoxicidad subclínica, en pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017.



Los medicamentos cardiovasculares en pacientes con cardiotoxicidad subclínica el 100 % recibió un IECA o ARAII, el 77,7% utilizó Betabloqueante, y solo un paciente uso diurético tiazídico. (Grafico 32)

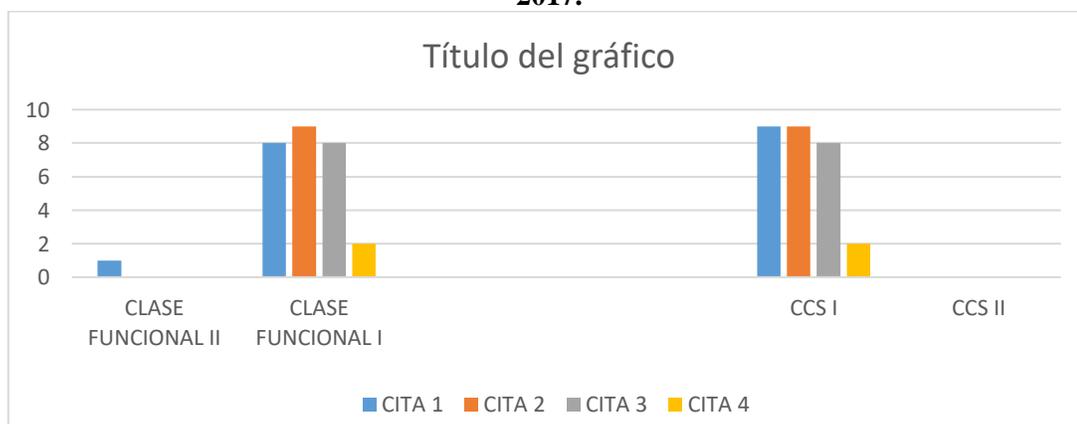
GRAFICO 32. Los medicamentos cardiovasculares en pacientes con cardiotoxicidad subclínica, de las pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017.



Fuente: Expedientes pacientes. HMP

Los pacientes con cardiotoxicidad subclínica en su primera cita solo 1 paciente presento NYHA II, el resto no presento síntomas disnea o angina, en las siguientes citas subsecuentes ningún paciente con cardiotoxicidad subclínica presento síntomas o sea (NYHA I, CCS I). (Grafico 33)

GRAFICO 33. Clase funcional y angina en las pacientes con cardiotoxicidad subclínica, de las pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017.



Fuente: Expedientes pacientes. HMP

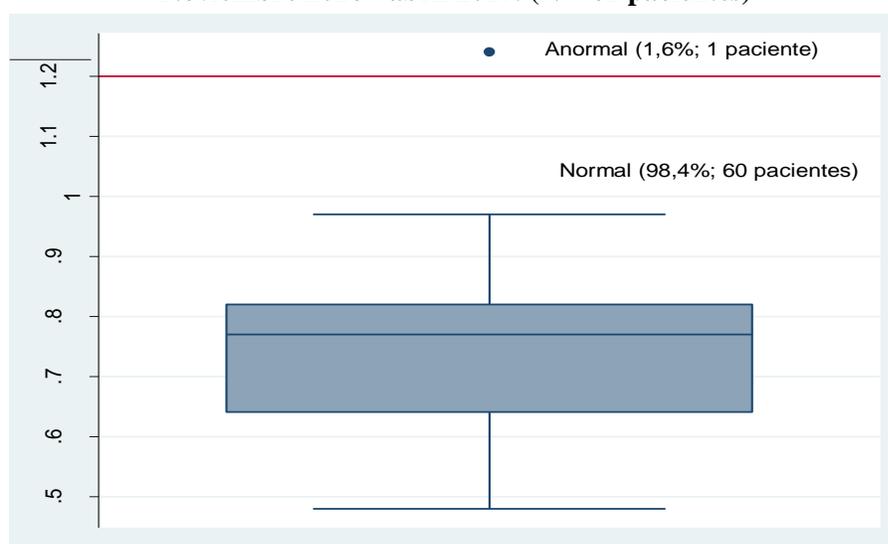
De las dos pacientes que tuvieron Troponina positiva, una presentó cardiotoxicidad sub-clínica, el otro paciente con troponina positiva no se le realizó GLS strain ya que tenía una mala ventana acústica.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Creatinina sérica (mg/dl)

El promedio de la Creatinina sérica de las pacientes con “cáncer de mama” con riesgo de cardiotoxicidad, fue $0,75 \pm 0,13$ mg/dl, la paciente con el valor de creatinina sérica más baja tenía 0,48 mg/dl y el valor más alto fue 1,24 mg/dl, el 50% de las pacientes (observaciones centrales) tenía valores de creatinina sérica entre 0,64 mg/dl y 0,82 mg/dl, el 25% de las pacientes tenía valores de creatinina sérica de 0,82 mg/dl o más. Hubo un 10,3% de datos perdidos. (Gráfico 34) (Tabla 15)

GRAFICO 34. Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la Creatinina sérica (mg/dl) de las pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017. (N = 61 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes. HMP

Tabla 15.
Costa Rica. Estadísticas descriptivas de la Creatinina sérica (mg/dl) de las pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017.
 (N = 61 pacientes)

Pacientes	Promedio	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo	Moda	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3
61	0,75	0,13	0,48	1,24	0,78	0,64	0,77	0,82

Fuente: Expedientes pacientes. HMP

Colesterol total (mg/dl)

De un total de 68 pacientes seleccionados en este estudio solo se le midió el colesterol Total en el 80.8 % (N=55).

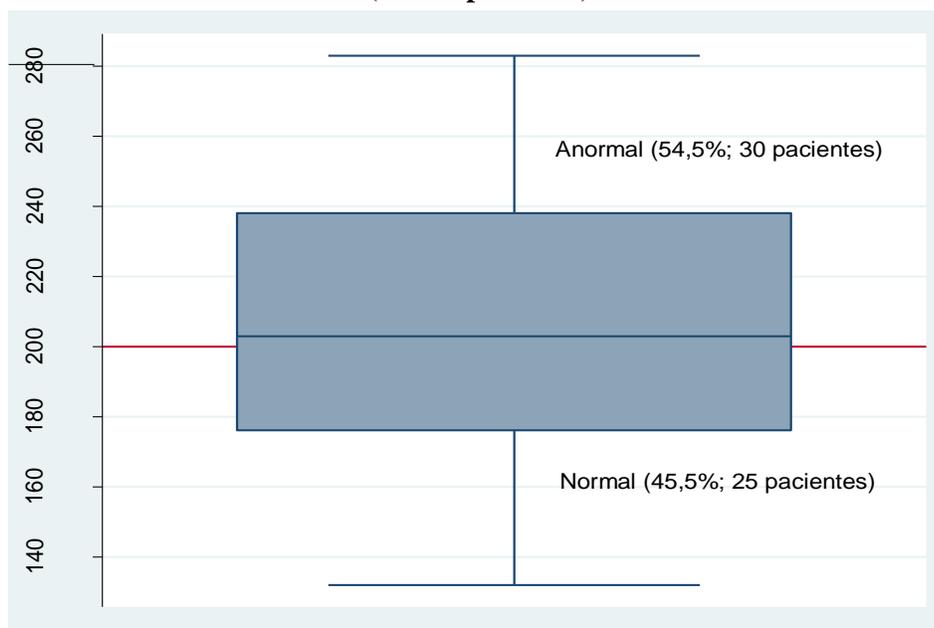
El promedio del Colesterol total de las pacientes con “cáncer de mama” con riesgo de cardiotoxicidad, fue $205,5 \pm 39,4$ mg/dl, la paciente con el valor de Colesterol total más bajo tenía 132,0 mg/dl y el valor más alto 283,0 mg/dl, el 50% de las pacientes (observaciones centrales) tenía valores de Colesterol total entre 176,0 mg/dl y 238,0 mg/dl, el 50% de las pacientes tenía valores de Colesterol total de 203,0 mg/dl o más. Hubo un 19,1% de datos perdidos. (Gráfico 35) (Tabla 16)

Tabla 16. **Costa Rica. Estadísticas descriptivas del Colesterol total (mg/dl) de las pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017.**
 (N = 55 pacientes)

Pacientes	Promedio	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo	Moda	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3
55	205,5	39,4	132,0	283,0	238,0	176,0	203,0	238,0

Fuente: Expedientes pacientes. HMP

GRAFICO 35. Costa Rica. Estadísticas descriptivas del Colesterol total (mg/dl) de las pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017. (N = 55 pacientes)



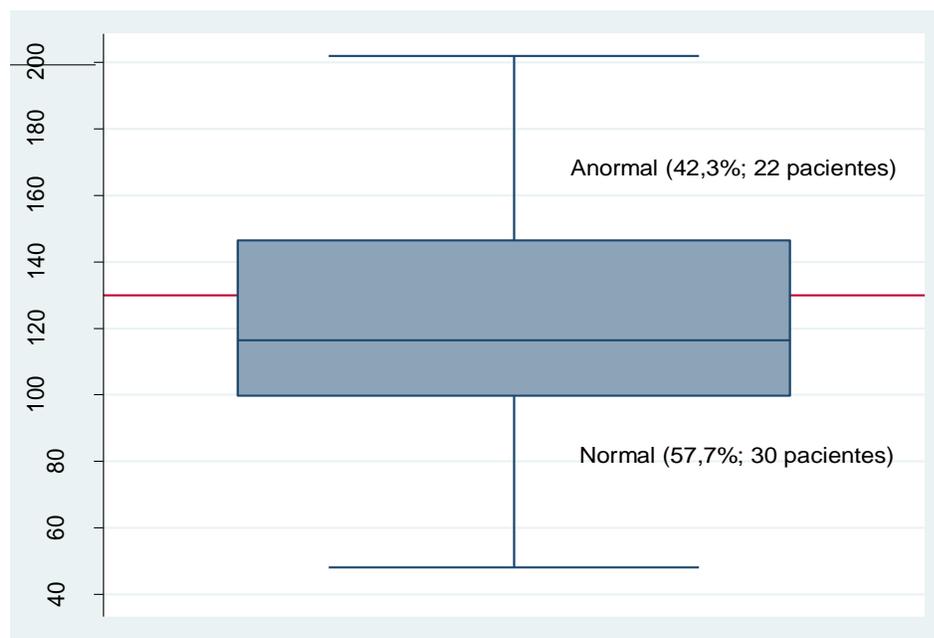
Fuente: Expedientes pacientes. HMP

LDL (mg/dl)

De un total de 68 pacientes seleccionados en este estudio solo se le midió el colesterol LDL en el 76,4 % (N=52).

El promedio del LDL de las pacientes con “cáncer de mama” con riesgo de cardiotoxicidad, fue $121,7 \pm 35,7$ mg/dl, la paciente con el valor de LDL más bajo tenía 48,0 mg/dl y el valor más alto 202,0 mg/dl, el 50% de las pacientes (observaciones centrales) tenía valores de LDL entre 98,7 mg/dl y 146,7 mg/dl, el 50% de las pacientes tenía valores de LDL de 116,5 mg/dl o menos. Hubo un 23,5% de datos perdidos. (Gráfico 36) (Tabla 17)

GRAFICO 36. Costa Rica. Estadísticas descriptivas del LDL (mg/dl) de las pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017. (N = 52 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes. HMP

Tabla 17. Costa Rica. Estadísticas descriptivas del LDL (mg/dl) de las pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017. (N = 52 pacientes)

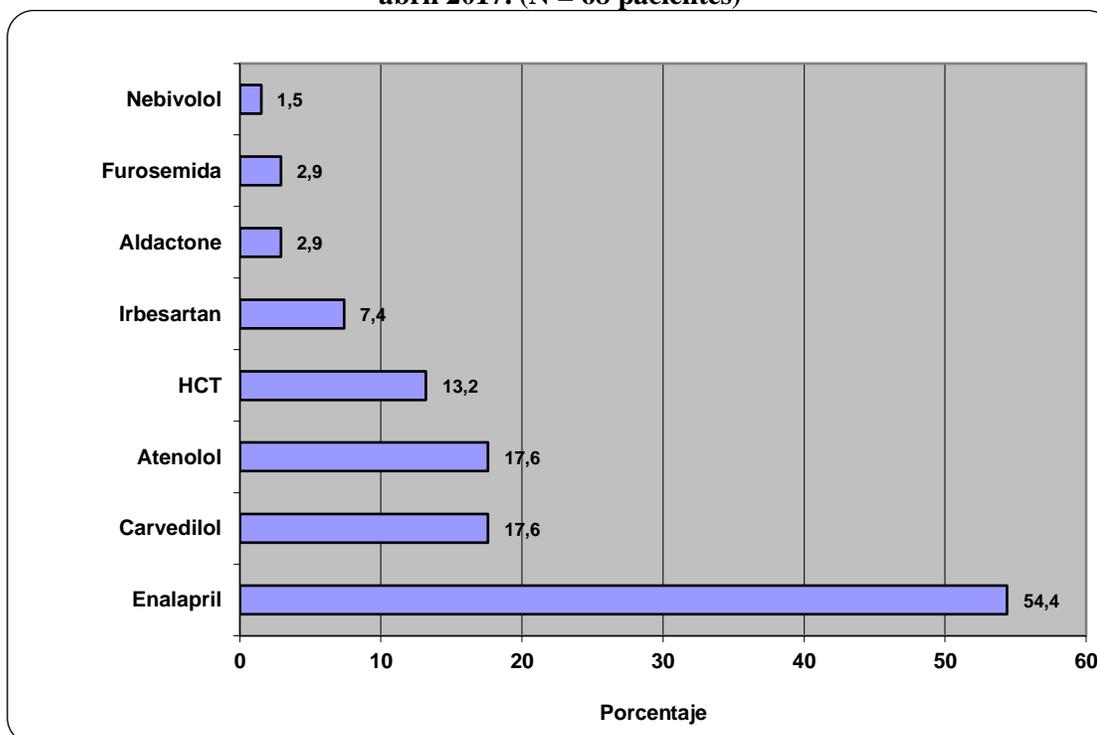
Pacientes	Promedio	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo	Moda	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3
52	121,7	35,7	48,0	202,0	114,0	98,7	116,5	146,7

Fuente: Expedientes pacientes. HMP

TRATAMIENTO CARDIOVASCULAR

El Enalapril fue el principal medicamento utilizado en el tratamiento cardiovascular en el 54,4% (37 pacientes en estudio). Hay que tener en cuenta que un mismo paciente puede recibir más de un medicamento. (Gráfico 27)

GRAFICO 37. Costa Rica. Distribución relativa del tratamiento cardiovascular suministrado a las pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017. (N = 68 pacientes)



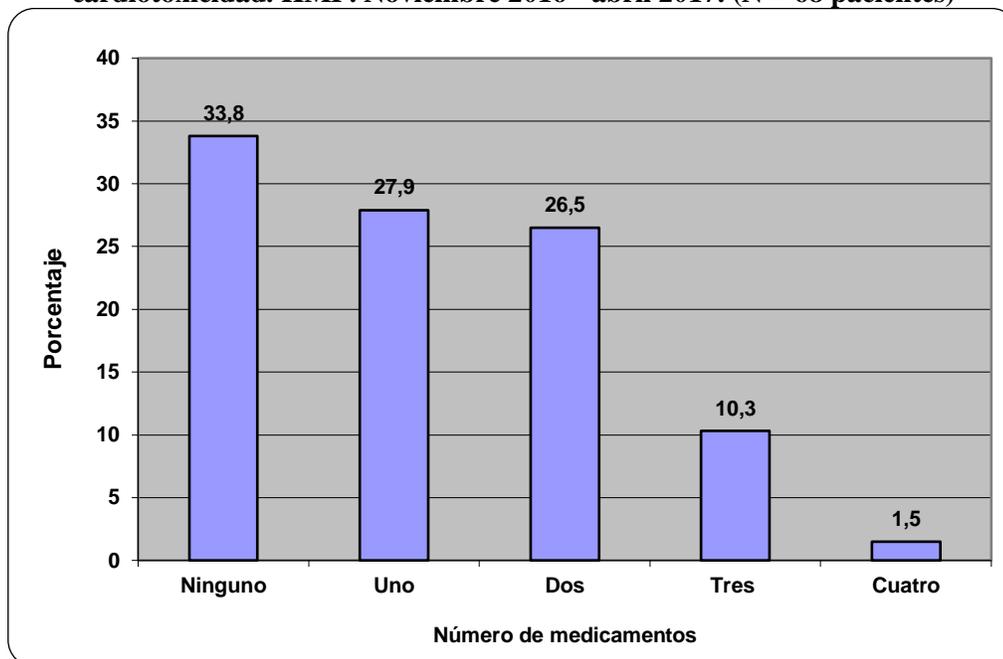
Fuente: Expedientes pacientes. HMP

El Enalapril se le suministroo como único medicamento al 25% (17 pacientes) y el Carvedilol a ningún paciente como único medicamento.

Al 14,7% (10 pacientes) les recetaron simultáneamente el Enalapril y el Carvedilol simultáneamente. (Gráfico 37)

Se creó un indicador de medicamentos para el tratamiento cardiovascular; es decir, si al paciente se le suministró uno o más medicamentos, al 33,8% (23 pacientes) no recibieron ningún medicamento y 54,4% (37 pacientes) recibieron entre uno y dos medicamentos. (Gráfico 38)

GRAFICO 38. Costa Rica. Distribución relativa del indicador de medicamentos suministrados para el tratamiento cardiovascular a las pacientes con “cáncer de mama”, con riesgo de cardiotoxicidad. HMP. Noviembre 2016 - abril 2017. (N = 68 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes. HMP

Relación tratamiento cardiovascular y cardiotoxicidad clínica y subclínica.

En pacientes con cardiotoxicidad clínica todos recibieron IECA o ARA II en combinación con carvedilol, 2 pacientes se le prescribieron aldactone y en 1 caso furosemida como parte de manejo insuficiencia cardiaca. (Grafico 26).

Los medicamentos cardiovasculares en pacientes con cardiotoxicidad subclínica el 100 % recibió un IECA o ARAII, el 77,7% utilizó Betabloqueante, y solo un paciente uso diurético tiazídico. (Grafico 32)

DISCUSIÓN

GENERALES

En nuestro estudio de una muestra de 68 pacientes todos fueron mujeres, desde luego la incidencia del cáncer de mama en hombres es de 0,8-1 por cada 100000 habitantes y al ser nuestra muestra de tan solo 68 pacientes es posible que no se incluyera ninguno. El promedio de edad de las pacientes con “cáncer de mama” con riesgo de cardiotoxicidad, fue $56,7 \pm 10,0$ años, la más joven tenía 37,0 años y la más adulta 86,0 años, el 50% de las pacientes (observaciones centrales) tenía edades entre los 50,0 años y 61,0 años, similar al comportamiento en la edad de presentación concordante con la literatura internacional (alrededor del 50 % de los pacientes tienen un rango de edad entre 50 – 70 años) ⁵³

En cuanto a la lateralidad del “cáncer de mama” de las pacientes con riesgo de cardiotoxicidad, fue de 45.6% en la mama derecha, 51.6 % en la izquierda y 2,9% ambas mamas, distribución similar a la encontrada en la literatura internacional. ⁵⁴

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR.

En nuestro estudio el 90,9% de las pacientes presentaron al menos una comorbilidad (Diabetes Mellitus, Hipertensión, Dislipidemia, Tabaquismo, AHF CI temprana, Obesidad y otros factores de riesgo). La prevalencia de entre una y dos comorbilidades se presentó principalmente en pacientes desde los 37,0 años hasta los 69,0 años, tres comorbilidades se presentaron en pacientes de los 50 años en adelante y cuatro y cinco comorbilidades en un solo paciente. Las comorbilidades que más presentaron las pacientes en estudio fueron la hipertensión (HTA), la dislipidemia y la obesidad, hallazgos muy similares presentes en los pacientes con riesgo cardiovascular con o sin cáncer de mama, pero llama la atención de que la hipertensión se presentó en 61,8 % de los pacientes evaluados esto se debe a que la hipertensión arterial incrementa el riesgo de cáncer de mama en un 15 % , en este estudio nuestra prevalencia casi duplica la de los reportes de literatura internacional con una prevalencia de 36% de pacientes con HTA y cáncer de mama. ⁵⁵⁻⁵⁶⁻⁵⁷⁻⁶⁰

Por otro lado, encontramos que los pacientes con cardiotoxicidad clínica estas pacientes casi no presentaban factores de riesgo cardiovascular solo en una paciente se documentó HTA esto corresponde a 0,48 % de los pacientes hipertensos, nuestros resultados son diferentes con los obtenidos en estudio internacionales donde reportan una incidencia de cardiotoxicidad del 19,7 % de los pacientes con HTA y tratamiento para el cáncer los cuales presentaban FEVI reducida.⁵⁹

De los pacientes con cardiotoxicidad subclínica todos presentaron al menos un factor de riesgo cardiovascular, en 7 casos el factor de riesgo fue HTA, el tabaquismo en segundo lugar en 3 casos, la dislipidemia - obesidad en 2 pacientes y diabetes y antecedentes previos de Insuficiencia cardiaca o cardiopatía isquémica en 1 de los casos. El factor de riesgo que más se presento fue la HTA con 77,77 % de los pacientes estos datos se alejan de los reportados en la literatura internacional donde documenta un 60 % de los casos con cardiotoxicidad subclínica con una diferencia del 17.7 % .⁵⁹

FACTORES DE RIESGO ONCOLÓGICOS.

De los 68 pacientes el 47,1% (32 pacientes) se les indicó el tratamiento de radioterapia, en el periodo de reclutamiento, en los reportes de Sociedad Americana del Cáncer un 56 % pacientes con cáncer de mama reciben radioterapia tempranamente encontramos una diferencia de 8.9 % con la literatura internacional .⁵⁷

Los Trastuzumab, las Antraciclinas, los Ciclofosfamidias y el Taxol, fueron los principales medicamentos utilizados en el tratamiento de quimioterapia en al menos el 70,6% (48 o más pacientes en estudio). Hay que tener en cuenta que un mismo paciente puede recibir más de un medicamento. Un 48 ,5 % (n = 33) se les indicó trastuzumab, antraciclicos y taxol durante el periodo de este estudio, 42, 6 % (n = 29) de los pacientes se le indicó Trastuzumab y taxol, otro 42,6 % (n = 29) taxol con antraciclinas. El 30,88 % (n = 21) se le indicó trastuzumab, antraciclicos, ciclofosfamida y taxol, todo esto se debe a la combinación de medicamentos y la neoadyuvancia que ha mostrado una mejoría en supervivencia desde el

2008; Lo que nos hace pensar que el tratamiento para el cáncer de mama no se puede tratar la cardiotoxicidad como una sola unidad, sino que como un complejo grupo multitratamiento.⁶² El trastuzumab fue indicado en el 85,3 %, Pertuzumab 4,4 % pero 2,9% se dio como coadyuvancia al trastuzumab, cabe resaltar que en nuestra cohorte la mayoría de los pacientes tenían marcador HER2 positivo, pero también fueron diferidos a nuestro servicio pacientes sin marcador HER2.

El 82 ,4 % de los pacientes recibieron antraciclicos, en el estudio DOLPHI reportan que el 80% de los pacientes con cáncer de mama se le indicó tratamiento con antraciclicos y que el 14,6 % recibieron en combinación con taxanos, en nuestro estudio como ya se mencionó la combinación taxol y antraciclicos fue muy superior a lo reportado en el estudio DOLPHI.

61

CLÍNICOS:

Clase funcional y angina

El 79,4% (54 pacientes) tuvieron como clase funcional I, el resto II y el 98,5% (67 pacientes) tuvieron CCS I y el resto II. En los pacientes con cardiotoxicidad clínica 2 presentaron Clase funcional NYHA II en su primera cita, 3 en la segunda cita, 2 en la tercera cita y en la cuarta y quinta cita su clase funcional fue NYHA I. Estos pacientes no presentaron angina (CCS I) en ninguna de las citas. En nuestro estudio todos los pacientes con cardiotoxicidad clínica presentaron síntomas NYHA II en algún momento del estudio, pero no necesariamente se requiere tener síntomas para definir cardiotoxicidad clínica, ya que la definición de cardiotoxicidad requiere disfunción sistólica que cumpla con los criterios de 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity y Sociedad Americana de Asociación de Ecocardiografía y Europea de Imagen Cardiovascular en presencia o ausencia de síntomas, pero en nuestro caso ya que se presentaron con una clase funcional NYHA II los tratamos como pacientes con falla cardiaca.^{31, 44}

Laboratorios

Se realizaron cuatro pruebas de Troponina y se realizó el seguimiento de ellas en las cuatro medidas, mostrando si el resultado fue negativo, no había reactivo (NHR) o el paciente no tuvo cita subsecuente (SCS). En la primera medida, hubo 20 pacientes para los que no hubo reactivos; de los cuales, en la segunda medida, 5 de esos 20 no tuvieron reactivos, a 10 pacientes el resultado de la Troponina fue negativa y en 5 pacientes no hubo cita subsecuente. De los 46 pacientes que resultaron negativos en la prueba de Troponina en la primera medida; en la segunda medida, para 7 pacientes no hubo reactivos, 32 pacientes resultaron nuevamente negativos en la prueba y 7 pacientes no tuvieron cita subsecuente. De los 2 pacientes que resultaron positivos en la prueba de Troponina en la primera medida, en la segunda medida resultaron negativos en la misma prueba. En general, en 15 casos no hubo reactivos y en 12 casos sin consulta subsecuente, se habla de casos porque son los mismos pacientes medidos en cuatro tiempos diferentes.

En nuestro estudio hay que remarcar que 22, 29 % no se les realizó la prueba por diferentes motivos, ya sea que no se envió o porque no había reporte o porque no hay el reactivo, en la mayoría de los casos era porque no había reactivo.

Solo 2 pacientes presentaron troponina positiva; Estos pacientes no presentaron DVI o IC durante el periodo de estudio, además ninguno asoció síntomas como angina o disnea. No pudimos demostrar ninguna correlación significativa entre BNP o NT-proBNP y LVEF. Casi todos los valores medidos durante el período de estudio se encontraban dentro del rango normal, independientemente de la progresión de los síntomas de la insuficiencia cardíaca medida por la etapa de la NYHA o la disminución de la FEVI; Estos pacientes recibieron en algún momento trastuzumab, taxol o antraciclicos, nuestros datos son muy diferentes a los encontrados en la literatura internacional, donde reportan hasta un 33 % de pacientes con troponina positiva cuando se usa quimioterapia.^{44,63}

Se realizaron cuatro pruebas de NT-proBNP y se realizó el seguimiento de ellas en las cuatro medidas, las muestra que se debieron tomar en el estudio era de 144, de estas el 29,16 %

no hubo reactivo en el laboratorio. En la primera cita un 42,6 % de resultado que se reportaron con NHR (no hay reactivo).

Los pacientes con cardiotoxicidad clínica solo 2 presentaron Pro-BNP elevado, pero en un caso el resultado fue negativo, además llama la atención que solo se presentó en 2 casos con falla cardíaca, los pacientes con Pro-BNP positivo de nuestro estudio en la mayoría de los casos no se asociaron a cardiotoxicidad clínica o subclínica.

Dodos et al. (2008) detectaron una reducción significativa en la función ventricular izquierda sistólica, pero esto no se asoció con un aumento significativo en NT-proBNP. De los 100 pacientes que recibieron quimioterapia basada en antraciclina, el NT-proBNP aumentó en un 15,3%, pero sin disfunción cardíaca durante un seguimiento de un año. Pichon et al. (2005) encontraron una correlación entre los valores de BNP y la dosis de antraciclinas en 12 pacientes, pero no hubo una correlación significativa con la FEVI. Daugaard et al. (2005, 107 pacientes tratados con antraciclinas) y Sawaya et al. (2011, 43 pacientes que recibieron antraciclinas y trastuzumab, seguimiento después de 3 y 6 meses) también llegaron a la conclusión de que el BNP y el NT-proBNP no pueden predecir con claridad la toxicidad cardíaca. Ellos por lo tanto concluyeron que los péptidos natriuréticos no pueden reemplazar la ecocardiografía de forma segura. En conclusión, no hubo asociación con la toxicidad cardíaca y un aumento en los niveles de NT-proBNP. ⁶⁴

Los resultados de nuestro estudio respaldan estos hallazgos. No pudimos mostrar ninguna correlación significativa entre BNP o NT-proBNP y LVEF. Casi todos los valores medidos durante el período de estudio se encontraban dentro del rango normal, independientemente de la progresión de los síntomas de la insuficiencia cardíaca medida por la etapa de la NYHA o la disminución de la FEVI.

De un total de 68 pacientes seleccionados en este estudio solo se le midió el colesterol Total en el 80.8 % (N=55). El promedio del Colesterol total fue $205,5 \pm 39,4$ mg/dl, la paciente con el valor de Colesterol total más bajo tenía 132,0 mg/dl y el valor más alto 283,0 mg/dl, el 50% de las pacientes (observaciones centrales) tenía valores de Colesterol total entre 176,0 mg/dl y 238,0 mg/dl, el 54,54% de las pacientes tenía valores de Colesterol total de 200

mg/dl o más y 45,45% estaban dentro límites normales según OMS (organización Mundial de la Salud). De los 30 pacientes con colesterol elevado solo en 8 casos sabían que tenían dislipidemia, esto deja en evidencia que una gran cantidad de pacientes con cáncer no llevan un control de este factor de riesgo, con lo anterior el número de dislipidémicos sube a 39 pacientes para un total de 57,35 %, esto sin tomar en cuenta que a cerca del 20 % de los pacientes no se les tomo la muestra para medición de colesterol.

De un total de 68 pacientes seleccionados en este estudio solo se le midió el colesterol LDL en el 76,4 % (N=52), de este total todos los pacientes con LDL mayor a 130 mg/dl, corresponden de igual manera a los pacientes con colesterol total elevado.

El promedio del LDL fue $121,7 \pm 35,7$ mg/dl, la paciente con el valor de LDL más bajo tenía 48,0 mg/dl y el valor más alto 202,0 mg/dl, el 42,3 % de los pacientes tenía niveles de colesterol LDL elevados (según OMS) y el 57,7 % tenían niveles de colesterol por debajo de 130 mg/dl. En nuestro estudio la intención de medir el colesterol fue intensificar la búsqueda de factores de riesgo tanto cardiovascular como ya ha sido demostrado en muchas publicaciones, sino que también el colesterol elevado aumenta el riesgo cáncer como lo demostraron Lisa J. et al de la universidad de Oxford.⁶⁵

El promedio de la Creatinina sérica fue $0,75 \pm 0,13$ mg/dl, la paciente con el valor de creatinina sérica más baja tenía 0,48 mg/dl y el valor más alto fue 1,24 mg/dl, el 50% de las pacientes (observaciones centrales) tenía valores de creatinina sérica entre 0,64 mg/dl y 0,82 mg/dl, el 25% de las pacientes tenía valores de creatinina sérica de 0,82 mg/dl o más. En nuestro estudio solo un paciente tenía alteración de la creatinina sérica, este paciente tenía una enfermedad renal crónica previa, por lo cual podemos interpretar que los pacientes cáncer de mama no presentan alteración la función renal. Aun así, el propósito de la medición de dicho marcador fue velar porque el tratamiento cardiovascular (diuréticos, IECA, ARAII y aldactone) de la cardiotoxicidad clínica o subclínica no afectara la función renal o no contraindicaran su uso.

CARDIOTOXICIDAD CLÍNICA.

Fracción de eyección

Por Consenso Europeo 2016 se define cardiotoxicidad clínica como una disminución de la FEVI por debajo del límite de la normalidad (< 50%) + una reducción de 10 puntos porcentuales (números absolutos de reducción de FEVI) asociado a síntomas o no; en el contexto de un paciente que está utilizando tratamiento para manejo del cáncer. En nuestro estudio utilizamos esta definición ya que se ajusta más a la definición de falla cardíaca, según las guías Europeas de insuficiencia cardíaca 2016, además son las recomendaciones más actuales hasta este momento.⁴⁴

Por otro lado, se utiliza la definición de reversibilidad de acuerdo a American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging 2014.³¹

En nuestro estudio el 100,0% de las pacientes presentaron fracción de eyección normal en la primera medición de la FEVI. El promedio del porcentaje de la fracción de eyección inicial, normal fue $61,3 \pm 5,3\%$, la paciente con el valor de fracción de eyección inicial más bajo fue de 50,0% y el porcentaje más alto 71,0%, el 75% de las pacientes tuvo valores de 65% o menos. La FEVI fue medida por ecocardiograma transtorácico con equipo GE Vivid Q mediante método Simpson Biplano en 94,11 % de los pacientes y un 5,88 % por medicina nuclear MUGA ya que presentaban mala ventana acústica para Ecocardiograma transtorácico.

En la segunda cita solo al 83,8 % (n =57) se le realizó FEVI, el 5,2% (n=3) de las pacientes presentaron fracción de eyección anormal en la segunda medida cumpliendo además con la definición de cardiotoxicidad clínica. El promedio del porcentaje de la fracción de eyección en la segunda medida, anormal fue $38,3 \pm 6,5\%$, la paciente con el valor de fracción de eyección en la segunda medida más bajo fue de 32,0% y el porcentaje más alto 45,0%. Uno de estos pacientes con cardiotoxicidad clínica se le realizó la medición por MUGA.

En la tercera cita se les da seguimiento a los pacientes que ya se habían catalogado previamente como cardiotoxicidad clínica. En la tercera medición el promedio del porcentaje de la fracción de eyección anormal fue $36,5 \pm 13,4\%$, la paciente con el valor de

fracción de eyección en la tercera medida más bajo fue de 27,0% y el porcentaje más alto 46,0%. De los pacientes con cardiotoxicidad clínica solo 2 se les midió la FEVI en la tercera cita y no hubo medición de la FEVI en uno de los pacientes con cardiotoxicidad clínica.

Se les midió la FEVI solo en cuatro pacientes se les midió FEVI en la cuarta cita, los 3 pacientes presentaron fracción de eyección normal incluyendo a uno de los pacientes que previamente había sido catalogado con cardiotoxicidad clínica y el 1 paciente con FEVI 46% con diagnóstico previo de cardiotoxicidad clínica.

En cuanto a la reversibilidad, en este estudio 3 pacientes presentaron cardiotoxicidad clínica a uno se le midió la FE por MUGA, la FEVI reportada fue de 61% y 45% y aunque se le hizo el diagnóstico de cardiotoxicidad clínica no se puede valorar la reversibilidad ya que no se le realizó una tercera o cuarta medida, por lo cual la catalogamos como reversibilidad indeterminada.³¹

El segundo caso de cardiotoxicidad clínica sus fracciones de eyección fueron de 50%, 32%, 27% y 46% respectivamente. Por definición de su reversibilidad se catalogó como parcialmente reversible ya que mejora más de 10 puntos porcentuales y se sitúa a menos de 5 % del LLN (50%) o sea en 46 %.³¹

El tercer caso sus FEVI fueron de 55%, 38%, 46% y 51% respectivamente. Por definición este paciente lo catalogamos como cardiotoxicidad clínica reversible.³¹

CARDIOTOXICIDAD SUBCLÍNICA.

La cardiotoxicidad subclínica se define según las recomendaciones ESC 2016, como una reducción de más del 15 % en GLS con respecto a una medición inicial o basal, cabe resaltar que si tiene cardiotoxicidad clínica no aplica. En pacientes con cáncer de mama, un pequeño estudio demostró que la combinación de troponina de alta sensibilidad con GLS podría proporcionar la mayor sensibilidad (93%) y el valor predictivo negativo (91%) para predecir la cardiotoxicidad futura. Pero la troponina no define cardiotoxicidad subclínica.³¹

En nuestro estudio al 80,9% (n=55) de las pacientes se les realizó la medida del GLS. El restante 19,1% (n=13) no se le realizó la prueba por mala ventana acústica. El promedio del porcentaje de la GLS en la primera medida fue $-18,9 \pm 2,4\%$, la paciente con el valor de la GLS en la primera medida más bajo fue de $-12,1\%$ y el porcentaje más alto $-23,8\%$, el 75% de las pacientes tuvo valores de $-20,2\%$ o menos.

Al 66,2% (n=45) de las pacientes se les realizó la medida del GLS (segunda medida) de igual manera el restante 14,7 % (n=10) no se les midió y 19,1 % (n=13) presentaron mala ventana acústica. El promedio del porcentaje de la GLS en la segunda medida fue $-18,2 \pm 2,9\%$, la paciente con el valor de la GLS en la segunda medida más bajo fue de $-11,0\%$ y el porcentaje más alto $-22,8\%$, el 75% de las pacientes tuvo valores de $-20,4\%$ o menos. Entre la primera y la segunda medida del GLS, siete pacientes presentaron cardiotoxicidad sub-clínica y una paciente cardiotoxicidad clínica con GLS reducido. Asumiendo que solo a 66,2 % se le hizo la segunda medida el porcentaje de cardiotoxicidad clínica es del 15,5 %.

Al 23,5% (n=16) de las pacientes se les realizó la medida del GLS (tercera medida). El promedio del porcentaje de la GLS en la tercera medida, de las pacientes con “cáncer de mama” con riesgo de cardiotoxicidad fue $-16,9 \pm 2,8\%$, la paciente con el valor de la GLS en la tercera medida más bajo fue de $-9,1\%$ y el porcentaje más alto $-19,8\%$, el 75% de las pacientes tuvo valores de $-18,9\%$ o menos.

Entre la segunda y la tercera medida del GLS, seis pacientes presentaron cardiotoxicidad sub-clínica (cuatro ya lo habían presentado en la fase anterior) y una paciente cardiotoxicidad clínica con GLS reducido. Del total de 16 pacientes que les realizó tercera medida de GLS se presentaron 2 nuevos casos de cardiotoxicidad subclínica para un 12,5% de los pacientes.

Al 5,9% de las pacientes se les realizó la medida del GLS (cuarta medida). El promedio del porcentaje de la GLS en la cuarta medida, de las pacientes con “cáncer de mama” con riesgo de cardiotoxicidad fue $-15,5 \pm 2,0\%$, la paciente con el valor de la GLS en la cuarta medida más bajo fue de $-12,9\%$ y el porcentaje más alto $-17,1\%$. Entre la tercera y cuarta medida no se presentó ningún caso de cardiotoxicidad.

En nuestro estudio solo a 66,2% (n= 45) pacientes se le pudo realizar GLS la cantidad total de cardiotoxicidad subclínica fue de 20 % (n= 9) pacientes.

En cuanto a la reversibilidad no hay una definición para GLS o cardiotoxicidad subclínica, lo que, si podemos resaltar en nuestro estudio que gracias al manejo en conjunto cardiología y oncología, la toma de decisiones y el manejo de los pacientes con cardiotoxicidad subclínica se logró mejorar el GLS con el uso de Carvedilol y enalapril o Irbesartan, con esto mejorando la calidad de vida de estos pacientes y haciendo más seguro el uso de medicamento para el cáncer. Nuestro estudio demuestra que el GLS es una buena herramienta para detectar cardiotoxicidad subclínica y que al igual que los reportes internacionales sobre el tema se presenta en inconveniente de que es operador dependiente y ventana acústica dependiente, por lo cual no en todos los pacientes se puede realizar.^{44,66,67,68.}

MANEJO DE LA CARDIOTOXICIDAD.

En pacientes con cardiotoxicidad clínica todos recibieron IECA o ARA II en combinación con carvedilol, 2 pacientes se le prescribieron aldactone y en 1 caso furosemida como parte de manejo insuficiencia cardiaca.

Los medicamentos cardiovasculares en pacientes con cardiotoxicidad subclínica el 100 % recibió un IECA o ARAII, el 77,7% utilizó Betabloqueante, y solo un paciente uso diurético tiazídico.

En este estudio la comunicación entre el cardiólogo y el oncólogo fue constante durante el seguimiento con lo cual se pudo mejorar la detección de la cardiotoxicidad, se le dio el tratamiento más adecuado según las recomendaciones de ESC 2016, publicaciones hechas por Mayo Clinic y la AHA sobre el tema. Con esto mejoramos los parámetros clínicos y ecocardiográfico de los pacientes con cardiotoxicidad y además en la mayoría de los casos el tratamiento para el cáncer no se suspendió.^{4,40,44}

CONCLUSIONES

Los pacientes con cáncer de mama en el HMP de Cartago todas son mujeres, la localización del cáncer fue muy similar ya se izquierda o derecha, tienen una edad media de 57 años, la mayoría eran Hipertensos y dislipidémicos. Los pacientes con cardiotoxicidad clínica no presentaron casi factores de riesgo cardiovascular, pero los de cardiotoxicidad subclínica todos presentaron dichos factores. Estos pacientes se les fue indicado 2 o más medicamentos cardiotoxicos y al 47 % recibieron radioterapia, La incidencia de cardiotoxicidad secundaria a quimioterapia en nuestro centro es frecuente y concordante con las series de otros países y la reversibilidad se vio reflejada por el adecuado manejo de la cardiotoxicidad.

La cardiotoxicidad inducida por quimioterapia, en especial con agentes como las antraciclinas y el trastuzumab, representa un riesgo para los pacientes en la terapia oncológica. No obstante, el entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad ha llevado a plantear medidas de, prevención, diagnóstico y tratamiento, que han permitido una reducción en la incidencia con mejoría en la sobrevida de estos pacientes. La necesidad de una detección temprana que permita iniciar terapias precoces y preventivas en algunos casos, requiere de estudios utilizando los diferentes métodos diagnósticos o modalidades adicionales a la ecocardiografía convencional, para lograr aumentar la sensibilidad y especificidad, logrando un impacto en etapas más tempranas. De esta manera, la cardio-oncología se posiciona como una especialidad que puede permitir una mejoría en el tratamiento y calidad de vida de los pacientes sometidos a estas terapias, y se establece como un área de interés para futuras investigaciones.

LIMITACIONES

1. Este es un estudio de carácter descriptivo, por lo cual los resultados obtenidos se limitan a evidencia basada en la muestra estudiada y no necesariamente se puede extrapolar a la realidad del total de la población nacional.
2. De la misma forma, fueron pocos los pacientes incluidos, ya que la muestra se tomó de un periodo corto de 6 meses.
3. Solo se incluyeron pacientes con cáncer de mama, falta realizar estudios con otros tipos de tumores.
4. Al ser un estudio basado en registros médicos, hubo faltante de algunos datos principalmente pruebas de laboratorio ya que no se documentaron en el expediente clínico analizado. Esto genera un problema en la interpretación de los datos por la falta de ellos en ciertos pacientes.
5. En cuanto a los biomarcadores hubo una gran cantidad de reportes en los cuales no había reactivo para las pruebas y en algunos casos se les daba las órdenes de laboratorio al paciente, pero estos por circunstancias ajenas no se lo realizaban o en su defecto a la hora de que veía al paciente el reporte no estaba presente.
6. Una cantidad bastante importante de pacientes solo se les hizo una medición de FEVI y GLS, tal vez porque los pacientes no se reclutaron en el mismo periodo por lo cual no se pudo obtener los datos de las siguientes citas subsecuentes.
7. Una cantidad de pacientes no se les pudo medir el GLS por falta de adecuada ventana acústica en ecocardiograma, ya sea por distancia transductor -corazón; así como por el uso de implantes en área de estudio.
8. No se pudo demostrar la dosis toxica de medicamentos usados para tratamiento para el cáncer o radioterapia, ya que no se lleva una hoja con dosis acumulada y tampoco se documentó en el expediente clínico.

9. Aunque se pudo enviar pacientes a realizar MUGA en nuestro centro no hay un servicio de medicina nuclear, por lo que los pacientes se tuvieron que diferir a otro centro y con esto incurrir a los pacientes a un traslado que conlleva a más gastos en tiempo y dinero.
10. Una de las limitaciones más destacadas es que el paciente con cáncer de mama lleva controles al menos en 4 servicios y como mínimo tiene 3 expedientes diferentes uno en oncología, otro en quimioterapia y el otro en radioterapia y los datos no se representan en un expediente único.
11. Se debería establecer un documento por los especialistas que le atañen (cardiología/oncología/hematología), según las necesidades y posibilidades de cada centro.

RECOMENDACIONES

1. Realizar estudios prospectivos sobre la cardiotoxicidad por tratamiento para el cáncer.
2. Los pacientes evaluados en nuestro estudio se deberían hacer un estudio que continúe la evaluación de estos pacientes por al menos 1 año o hasta que terminen el tratamiento para el cáncer.
3. Realizar un protocolo normado por la dirección médica de este centro y por los altos mandos de la CCSS, para que las clínicas de cardio oncología sean parte de la atención integral en salud.
4. El laboratorio clínico debería realizar compras de reactivos para intentar mitigar el consumo de estos por el servicio de cardio oncología.
5. Se deberían comprar equipos más nuevos de ecocardiografía con el software más actualizados para mejorar la calidad de adquisición de imagen y mejores mediciones.
6. Dentro de nuestras recomendaciones pensamos que debería haber un espacio físico para esta clínica.

BIBLIOGRAFIA

1. Michelle W. Bloom, MD; Carine E. Hamo, MD; Daniela Cardinale, MD, PhD et al, Cancer Therapy–Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure Part 1: Definitions, Pathophysiology, Risk Factors, and Imaging, *Circ Heart Fail*. 2016;9:e002661.
2. Arthur M. Feldman, MD, PhD; Beverly H. Lorell, MD; Steven E. Reis, MD, Trastuzumab in the Treatment of Metastatic Breast Cancer Anticancer Therapy Versus Cardiotoxicity, *Circulation*. 2000;102:272-274.
3. Douglas L. Mann, MD, Douglas P. Zipes, MD, Peter Libby, MD, Robert O. Bonow, MD, MS, and Eugene Braunwald, MD, *Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*, DÉCIMA EDICIÓN Volume 2 , pag 1613-1623.
4. Sergio Barros-Gomes, Joerg Herrmann, Sharon L. Mulvagh, Amir Lerman, Grace Lin and Hector R. Villarraga, Rationale for setting up a cardio-oncology unit: our experience at Mayo Clinic. *Cardio-Oncology* (2016) 2:5
5. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J.Clin Oncol* 1999;17(9):2639-48.
6. Esteva FJ, Valero V, Booser D, Guerra LT, Murray JL, Pusztai L, et al. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(7):1800-8.
7. Virginia Shalkey Hahn, Daniel J. Lenihan and Bonnie Ky, Cancer Therapy-Induced Cardiotoxicity: Basic Mechanisms and Potential Cardioprotective Therapies, *J Am Heart Assoc*. 2014.
8. Lee KF, Simon H, Chen H, Bates B, Hung MC, Hauser C. Requirement for neuregulin receptor erbB2 in neural and cardiac development. *Nature* 1995;378(6555):394-8.
9. Perez E a. Cardiac toxicity of ErbB2-targeted therapies: what do we know? *Clin Breast Cancer*. Elsevier Inc.; 2008;8.
10. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:14–25.
11. Blanco JG, Sun CL, Landier W, Chen L, Esparza-Duran D, Leisenring W, Mays A, Friedman DL, Ginsberg JP, Hudson MM, Neglia JP, Oeffinger KC, Ritchey AK, Villaluna D, Relling MV, Bhatia S. Anthracycline-related

- cardiomyopathy after childhood cancer: role of polymorphisms in carbonyl reductase genes—a report from the Children’s Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012;30:1415–1421.
12. Pavo N, Raderer M, Hülsmann M, Neuhold S, Adlbrecht C, Strunk G, et al. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. *Heart*. 2015;101:1874–1880.
 13. Curigliano G, Mayer EL, Burstein HJ, Winer EP, Goldhirsch A. Cardiac toxicity from systemic cancer therapy: a comprehensive review. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;53:94–104.
 14. Valachis A, Nilsson C. Cardiac risk in the treatment of breast cancer: assessment and management. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2015;7:21–35.
 15. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, Civelli M, Peccatori F, Martinelli G, Fiorentini C, Cipolla CM. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004;109:2749–2754.
 16. Cardinale D, Bacchiani G, Beggiano M, Colombo A, Cipolla CM. Strategies to prevent and treat cardiovascular risk in cancer patients. *Semin Oncol*. 2013;40:186–198.
 17. Cardinale D, Colombo A, Torrioni R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, Lamantia G, Colombo N, Cortinovis S, Dessanai MA, Nolè F, Veglia F, Cipolla CM. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol*. 2010;28:3910–3916.
 18. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, et al. Tan TC, Cohen V, Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5:596–603.
 19. Ederhy S, Massard C, Dufaitre G, Balheda R, et al. Frequency and management of troponin I elevation in patients treated with molecular targeted therapies in phase I trials. *Invest New Drugs*. 2012;30:611–615.
 20. Cardinale D. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol*. 2002 May;13(5):710–5.
 21. 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-).
 22. 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*. 2011 May 31;57(22):2263–70.
 23. Romano S, Fratini S, Ricevuto E, Procaccini V, et al. Serial measurements of NT proBNP are predictive of not-high-dose anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients. *Br J Cancer*. 2011;105:1663–1668.
 24. Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, Lipsitz SR, et al. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes. *J Clin Oncol*. 2012;30:1042–1049.

25. Onitilo AA, Engel JM, Stankowski RV, Liang H, Berg RL, Doi SA. High sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) as a biomarker for trastuzumab induced cardiotoxicity in HER2-positive early-stage breast cancer: a pilot study. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;134:291–298.
26. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, et al. American College of Cardiology; American Heart Association; American Society of Echocardiography. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation.* 2003;108:1146–1162.
27. Mulvagh SL, Rakowski H, Vannan MA, Abdelmoneim SS, et al. American Society of Echocardiography. American Society of Echocardiography Consensus Statement on the Clinical Applications of Ultrasonic Contrast Agents in Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:1179–1201.
28. Kongbundansuk S, Hundley WG. Noninvasive imaging of cardiovascular injury related to the treatment of cancer. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7:824–838.
29. Jenkins C, Moir S, Chan J, Rakhit D, Haluska B, Marwick TH. Left ventricular volume measurement with echocardiography: a comparison of left ventricular opacification, three-dimensional echocardiography, or both with magnetic resonance imaging. *Eur Heart J.* 2009;30:98–106.
30. 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.* 2013;61:77–84.
31. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganame J, Sebag IA, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15:1063–1093.
32. Oreto L, Todaro MC, Umland MM, Kramer C, Qamar R, Carerj S, Khandheria BK, Paterick TE. Use of echocardiography to evaluate the cardiac effects of therapies used in cancer treatment: what do we know? *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25:1141–1152.
33. Stoddard MF, Seeger J, Liddell NE, Hadley TJ, Sullivan DM, Kupersmith J. Prolongation of isovolumetric relaxation time as assessed by Doppler echocardiography predicts doxorubicin-induced systolic dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20:62–69.
34. Tassan-Mangina S, Codorean D, Metivier M, Costa B, Hemberlin C, et al. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7:141–146.
35. FDA Drug Label for DOXIL-doxorubicin hydrochloride injection, suspension, liposomal. Available at: <http://dailymed.nlm.nih.gov.ezproxy.hsclib>. Accessed October 31, 2015.

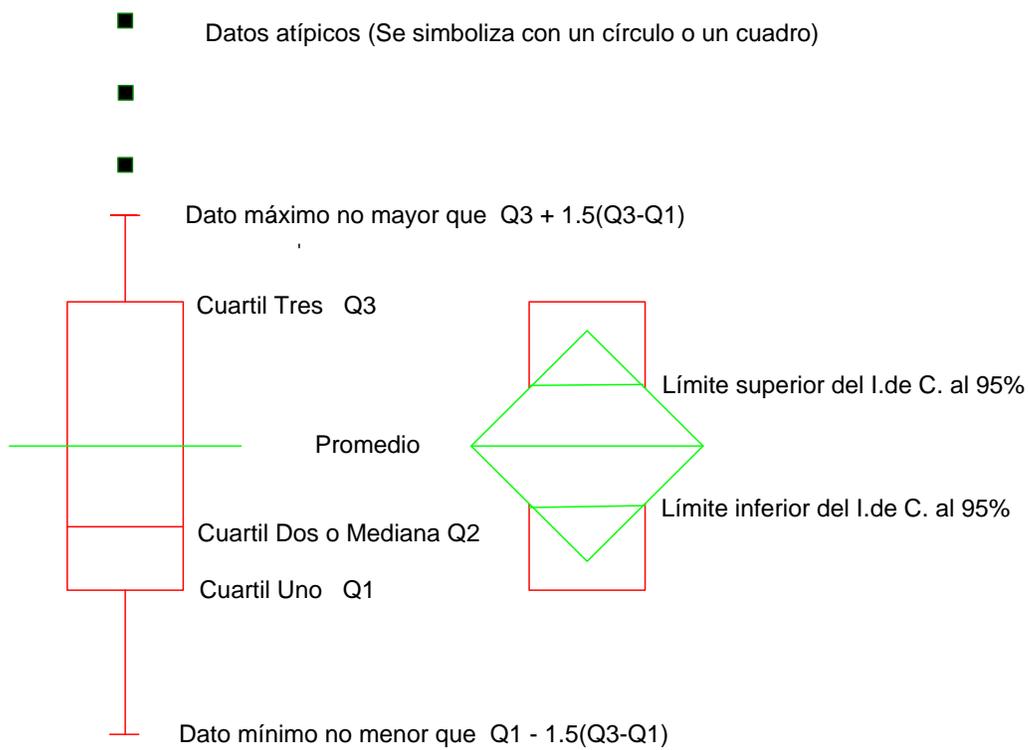
36. G. Curigliano, D. Cardinale, T. Suter, G. Plataniotis et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii155–vii166, 2012.
37. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, et al. Breast Cancer International Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011.
38. Giuseppe Curigliano, MD, PhD; Daniela Cardinale, MD, PhD; Susan Dent, MD; Carmen Criscitiello, MD, PhD et al. Cardiotoxicity of Anticancer Treatments: Epidemiology, Detection, and Management. *Cancer J Clin* 2016;66:309-325.
39. Colombo A, Meroni C a, Cipolla CM, Cardinale D. Managing cardiotoxicity of chemotherapy. *Curr Treat Options Cardiovasc Med [Internet]*. 2013 Aug ;15(4):410–24.
40. Carine E. Hamo, MD; Michelle W. Bloom, MD; Daniela Cardinale, MD, PhD; Bonnie Ky, MD, MSCE, et al. Cancer Therapy–Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure. Part 2: Prevention, Treatment, Guidelines, and Future Directions. *Circ Heart Fail*. 2016.
41. Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol* . Nature Publishing Group; 2010;7(10):56475.
42. Marinko T, Dolenc J, Bilban-Jakopin C. Cardiotoxicity of concomitant radiotherapy and trastuzumab for early breast cancer. *Radiol Oncol [Internet]*. 2013;1–8.
43. 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.
44. Jose Luis Zamorano (Spain), Victor Aboyans (France), Stephan Achenbach (Germany), Stefan Agewall (Norway), Lina Badimon et al. *2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines*. 2016 European Heart Journal.
45. Piotr Ponikowski*(Poland), Adriaan A. Voors* (Co-Chairperson) (The Netherlands), Stefan D. Anker (Germany), Hector Bueno (Spain) et al; 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure European Heart Journal Advance Access published May 20, 2016.
46. Rossana Berardi *, Miriam Caramanti, Agnese Savini, Silvia Chiorrini, Chiara Pierantoni, Azzurra Onofri, et al. State of the art for cardiotoxicity due chemotherapy and to targeted therapies: A literature review *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 88 (2013) 82.
47. Allan S. Jaffe y Jordi Ordonez-Llanos. Troponina cardiaca ultrasensible: de la teoría a la práctica clínica High-sensitivity Cardiac Troponin: From Theory to Clinical Practice .*Rev Esp Cardiol*. 2013;66(9):689.
48. Vincent T. DeVita, Jr., MD Theodore S. Lawrence, MD, PhD Steven A. Rosenberg, MD, PhD. *DeVita Cancer Principles and Practice of oncology* 9th edition.2011;1114.
49. Edward Chu, MD, Vincent T.DeVita, Jr, md. *Physicians cáncer chemotherapy Drug manual*. 2014; 411-413.

50. Clyde W. Yancy, MD, MSc, MACC, FAHA, FHSA, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. Pag 10-12.
51. Ferruccio Ceriotti, James C. Boyd, Erhard Klein, et al, Reference Intervals for Serum Creatinine Concentrations: Assessment of Available Data for Global Application, *Clinical Chemistry* 54:3559–566 (2008).
52. Terry A. Jacobson, MD*, Matthew K. Ito, PharmD, Kevin C. Maki, National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 1—Full Report, *Journal of Clinical Lipidology* (2015) 1-32.
53. Rick Alteri, MD; Tracie Bertaut, APR; Louise A Brinton, PhD; Stacey Fedewa et al, American Cancer Society. *Breast Cancer Facts & Figures 2015-2016*. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2015.
54. Ahmed A. Zeeneldin a, Mohamed Ramadan b, Nehal Elmashad c, et al, Breast cancer laterality among Egyptian patients and its association with treatments and survival, *Journal of the Egyptian National Cancer Institute* (2013) 25, 199–207.
55. Massimo F. Piepoli* (Chairperson) (Italy), Arno W. Hoes* (Co-Chairperson) (The Netherlands), Stefan Agewall (Norway) et al, 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice, *European Heart Journal Advance Access* published May 23, 2016.
56. Hedong Han, Wei Guo, Wentao Shi, Yamei Yu, et al, Hypertension and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis, *Scientific Reports*, 20 March 2017 DOI: 10.1038/srep44877
57. Carol DeSantis, MPH, Rebecca Siegel, MPH, Ahmedin Jemal, DVM, PhD, American Cancer Society. *Cancer Treatment and Survivorship Facts & Figures 2014-2015* Atlanta: American Cancer Society; 2014.
58. José Pablo del Castillo Vázquez, Paula Ribera Fernández, Laura Medina Ortega, INCIDENCIA DE CARDIOTOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN NUESTRO MEDIO, *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(Supl 1):1074.
59. Robin K. Kuriakose, Rakesh C. Kukreja, Lei Xi, Potential Therapeutic Strategies for Hypertension-Exacerbated Cardiotoxicity of Anticancer Drugs, *Hindawi Publishing Corporation*, Volume 2016, Article ID 8139861, 9 pages.
60. CHETAN SHENOY, IGOR KLEM, ANNA LISA CROWLEY, et al, Cardiovascular Complications of Breast Cancer Therapy in Older Adults, *The Oncologist* 2011;16:1138–1143.
61. Rachel Wuerstlein* and Nadia Harbeck, Neoadjuvant Therapy for HER2-positive Breast Cancer, *Reviews on Recent Clinical Trials*, 2017, 12, 81-92.
62. J. Gavila• M. A. Segui, L. Calvo et al, Evaluation and management of chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer, *Clin Transl Oncol* (2017) 19:91–104.
63. DR. FERNANDO FLORENZANO, DR. PATRICIO VENEGAS, PREVENCIÓN DE LA CARDIOTOXICIDAD EN PACIENTES QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA *REV. MED. CLIN. CONDES* - 2012; 23(6) 772-781.

64. Katja Jungandreas*, Alexander Vogt, Wieland Voigt², Karin Jordan et al, Natriuretic Peptides and Troponin I Do Not Predict Chemotherapy Induced Cardiac Toxicity, *Journal of Cardiovascular Diseases & Diagnosis* 2014, 2:1
65. Lisa J. Martin, Olga Melnichouk, Ella Huszti et al, Serum Lipids, Lipoproteins, and Risk of Breast Cancer: A Nested Case-Control Study Using Multiple Time Points, *JNCI J Natl Cancer Inst* (2015) 107(5): djv032.
66. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, Cohen V, Banchs J, Carver JR, Wiegers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:596–603.
67. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:493–498.
68. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S, Song JH, Hamilton J, Sengupta PP, Kolias TJ, d’Hooge J, Aurigemma GP, Thomas JD, Badano LP. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015.

ANEXOS

ANEXO #1: COMPONENTES DEL GRÁFICO DE CAJA (BOX PLOT)



ANEXO #2: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Hospital Maximiliano Peralta Cartago
Hoja de trabajo

Parte 1: Identificación:

Nº Consecutivo: _____ Fecha: _____
Sexo: Femenino: _____ Masculino: _____ Edad: _____

Parte 2: Historia médica del paciente:

Obesidad: SI ___ NO: __ Tabaquismo : SI _____ NO: _____ EPOC: SI ___ NO __
Exposición humo leña SI ___ NO _____ Diabetes: SI _____ NO: _____ Dislipidemia: SI _____ NO : _____
HTA: SI _____ NO: _____
Cardiopatía : EAC o IAM: SI _____ NO : _____ Disfunción sistólica VI: SI _____ NO: _____
Insuficiencia cardíaca: SI _____ NO: _____ angina (CCS) _____ disnea (NYHA) _____.
Fibrilación atrial SI _____ NO _____ fiebre reumática SI _____ NO _____
Otros _____

Parte 3: Historia oncológica

Cáncer mama: derecha _____ **izquierda** _____
Quimioterapia previa SI: _____ NO: _____ Antraciclinas _____ Trastuzumab _____
Otros especifique _____
Radioterapia mediastinal : SI: _____ NO: _____ Cardiotoxicidad previa : SI: _____ NO: _____

Parte 3: Exploración física del paciente:

Ingurgitación yugular: NO: _____ SI: _____ Edemas NO: _____ SI: _____ Tercer ruido NO: _____ SI: _____
Soplos NO: _____ SI: _____
NO: _____ SI: _____.

Consulta Inicial y subsecuente

ESTUDIO	INICIAL	PRIMERA SUBSIGUIENTE	SEGUNDA SUBSIGUIENTE	TERCERA SUBSIGUIENTE	CUARTA SUBSIGUIENTE
FEVI 2D					
Strain GLS					
Troponina					
Pro -BNP					
MUGA					

	DURANTE EL PERIODO NOVIEMBRE 2016 A ABRIL 2017
--	---

Colesterol total	
LDL	
Hemoglobina	
Creatinina	
BUN	
MUGA	

	DURANTE EL PERIODO NOVIEMBRE 2016 A ABRIL 2017	
	SI	NO
TRASTUZUMAB		
ANTRACICLINA		
PERTUZUMAB		
CARBOPLATINO		
DOCETAXEL		
TAXOL		
ANASTRAZOL		
5 FLUORACILO		
CICLOFOSFAMIDA		
RADIOTERAPIA		
TAMOXIFENO		
ATENOLOL		
ENALAPRIL		
IBERSARTAN		
CARVEDIOL		
HIDROCLOROTIAZID		
FUROSEMIDA		
ALDACTONE		
OTROS		