

ACTA DE DISCUSIÓN
TRABAJO DE ESPECIALIZACIÓN

En atención a lo dispuesto en los Artículos 127, 128, 137, 138 y 139 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 29 literal "N" del citado Reglamento, para estudiar el Trabajo de Especialización titulado:

"TROPONINA I Y CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS"

Presentado para optar al grado de **ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA** por la aspirante:

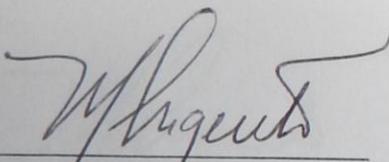
TEIXEIRA OHEP, FRANCYS ALICIA
C.I. 18.608.784

Tutor del Trabajo de Grado: Montesino Carlos C.I.: 4.566.311

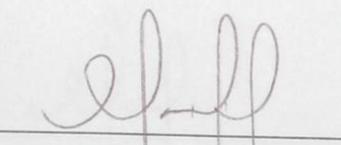
Habiendo examinado el Trabajo de Especialización presentado, decidimos que el mismo está

APROBADO

En Maracay, a los diecinueve días del mes de Noviembre del año dos mil quince.


Dra. MARISELA ARGENTI
C.I.: 5.152.928


Dra. ANA ALBELLA
C.I.: 7.252.094


Dra. MARIA V. ROJAS
C.I.: 14.230.018



Glenda

"Democracia y Autonomía, garantía de presente y futuro Universitario"
Final Av. Leonardo Ruiz Pineda - La Morita - Edo. Aragua
Telf. 0241-6004000 - 6005000 ext. 404140



República Bolivariana de Venezuela
Universidad de Carabobo – Núcleo Aragua
Escuela de Medicina "Dr. Witremundo Torrealba"
Servicio autónomo "Hospital Central de Maracay"
Áreas de estudios avanzados de Postgrado
Especialización en Medicina Interna



TROPONINA I Y CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS

Tutor:

Dr. Carlos Montesino
C.I: 4.566.311

Autora:

Dra. Francys Alicia Teixeira Ohep
C.I: 18.608.784

Maracay, noviembre 2015



República Bolivariana de Venezuela
Universidad de Carabobo – Núcleo Aragua
Escuela de Medicina "Dr. Witremundo Torrealba"
Servicio autónomo "Hospital Central de Maracay"
Áreas de estudios avanzados de Postgrado
Especialización en Medicina Interna



TROPONINA I Y CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS

Trabajo de Grado presentado como requisito para optar al grado de especialista en Medicina Interna

Tutor:

Dr. Carlos Montesino

C.I: 4.566.311

Autora:

Dra. Francys Alicia Teixeira Ohep

C.I: 18.608.784

Maracay, noviembre 2015

TROPONINA I Y CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS

Autora: Francys Teixeira

Tutor: Carlos Montesino

Resumen

Introducción: En el pasado, la cardiotoxicidad era percibida como una complicación muy rara y poco importante del manejo antineoplásico, actualmente se sabe que las antraciclinas se asocian con el desarrollo de Insuficiencia Cardíaca hasta en un 20% de los pacientes.

Objetivo: Estimar el valor pronóstico de la Troponina I (cTnI) como biomarcador de cardiotoxicidad por antraciclinas. **Materiales y métodos:** Estudio Clínico-epidemiológico, no experimental - observacional, longitudinal prospectivo, en pacientes con cáncer de mama, de centros de atención oncológica del Estado Aragua, durante enero - junio del 2015. Se realizó determinación de cTnI antes de iniciar quimioterapia, e inmediatamente después a cada ciclo; y dos ecocardiograma, uno antes de iniciar el tratamiento, y uno posterior a completados los primeros cuatro ciclos con antraciclinas. **Resultados:** Se valoraron 11 pacientes, 100% femenino, con media de edad $56 \pm 10,26$ años, sometidos a antraciclinas (Doxorrubicina, 90,9%), con dosis acumulada de $240 \pm 30,98$ mg/m². Del total de casos, 18,2% desarrollaron cardiotoxicidad, determinada por descenso de Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI), manifestándose en dichas pacientes elevación previa de cTnI ≥ 0.03 ng/ml ($p = 0,01$). Además 36,4% desarrollaron Disfunción Diastólica, y 27,3 % presentaron valvulopatías y afección pericardica, posterior al tratamiento. **Conclusión:** La elevación de cTnI poco después del tratamiento con antraciclinas predice con precisión el desarrollo de la futura depresión de la FEVI. Por lo que, cTnI se puede considerar un marcador sensible y fiable de daño miocárdico con implicaciones clínicas y pronósticas pertinentes.

Palabras Claves: Troponina I, Cardiotoxicidad, Quimioterapia, Antraciclina

TROPONIN I AND ANTHRACYCLINE CARDIOTOXICITY

Author: Francys Teixeira

Tutor: Carlos Montesino

Abstract

Introduction: In the past, the cardiotoxicity was perceived as a very rare and unimportant complication of handling antineoplastic, currently it is known that anthracyclines are associated with the development of heart failure in 20 % of the patients. **Objective:** To estimate the prognostic value of Troponin I (cTnI) as a biomarker of cardiotoxicity by anthracyclines. **Materials and methods:** epidemiological study, experimental non - observational, longitudinal prospective, in patients with breast cancer, oncological centers of Aragua State, during January - June of 2015. We performed determination of cTnI before starting chemotherapy, and immediately after to each cycle; and two echocardiogram, one before starting treatment, and later to complete the first four cycles with anthracyclines. **Results:** Were evaluated 11 patients, 100 % female, with average age $56 \pm 10,26$ years, subjected to anthracyclines (doxorubicin, 90,9 %), with cumulative dose of $240 \pm 30,98$ mg/m². Of the total cases, 18,2 % developed cardiotoxicity, determined by decreased ejection fraction of the left ventricle (LVEF), manifesting in such patients prior elevación of cTnI ≥ 0.03 ng/ml ($p = 0,01$). In addition 36,4 % developed diastolic dysfunction, and 27,3 % showed valve disease and pericardial disease, after treatment. **Conclusion:** The elevation of cTnI shortly after treatment with anthracyclines predicts accurately the development of future depression of LVEF. cTnI can be considered a sensitive and reliable marker of myocardial damage, with relevant clinical and prognostic implications.

Key words: Troponin I, cardiotoxicity, chemotherapy, anthracycline

TROPONINA I Y CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS

Introducción

El cáncer es la enfermedad más temible conocida por la humanidad. Algunas complicaciones surgen más por la terapia que por la enfermedad per se. Sin embargo, no debe haber dudas en cuanto a la relación riesgo/beneficio en el tratamiento antineoplásico¹. Con el advenimiento de nuevas terapias para el manejo de las neoplasias se ha logrado un gran impacto en la sobrevivencia de los pacientes con cáncer, convirtiendo a esta enfermedad, en muchos casos, en una patología crónica, convirtiendo a las quimioterapias en un tratamiento de vital importancia; a su vez, estos avances han generado otros problemas asociados a los efectos adversos de los fármacos utilizados^{2,3}.

Entre las terapias antineoplásicas, las antraciclina y sus derivados se encuentran entre los agentes antitumorales más importantes; pertenecen a una clase de antibióticos pigmentados producidos por el hongo *Streptococcus peucetius* variedad *caesius*^{4,5,6,7}. Las principales son Daunorrubicina, Doxorrubicina, Epirubicina e Idarrubicina, que es un derivado sintético^{4,7}. El factor más importante que limita el uso de estas drogas es la cardiotoxicidad, presente en 20% de los paciente que la reciben, siendo consideradas agentes tipo I que tienen el potencial de causar daño irreversible^{1,5,6}. El mecanismo más estudiado por medio del cual las antraciclina inducen daño miocárdico es la generación de radicales libres que inducen la peroxidación de las membranas de los miocitos. Una fuente de radicales libres son los complejos hierro-antraciclina que incrementan la permeabilidad de la membrana mitocondrial, lo que condiciona depleción de ATP^{3,4,6}.

La Cardiotoxicidad se define según The National Cancer Institute como “la toxicidad que afecta al corazón”. Sin embargo, este concepto es muy simple y puede tener muchas interpretaciones por lo que quizás una de las más completas y útiles es la propuesta por los grupos de investigación y supervisión del trastuzumab, los cuales consideran que existe toxicidad cardiovascular si se cumple uno o más de los siguientes criterios^{6,8,9}:

- 1- Cardiomiopatía con disminución de la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI).
- 2- Presencia de síntomas de falla cardíaca.
- 3- Presencia de signos de falla cardíaca.

4- Disminución de menos del 5% de la fracción de eyección basal o FEVI menor al 55% con síntomas.

5- Disminución de más del 10% de la fracción de eyección basal o FEVI menor al 55% sin síntomas.

Se ha demostrado que la cardiotoxicidad, es claramente dosis dependiente; sin embargo, existen otros factores de riesgo como: sexo femenino, edades extremas de la vida, radioterapia mediastinal previa, uso concomitante de otro fármaco cardiotoxico (ciclofosfamida, docetaxel, entre otros) y el daño miocárdico subclínico preexistente^{1,2,3,4,5,6,10}.

Aproximadamente 1 de cada 4 pacientes presenta falla miocárdica cuando la dosis de antraciclinas excede los 500 mg/m²; 50 % presentan eventos cardiacos con dosis acumuladas arriba de 600 mg/m²; y casi todos los pacientes presentan cardiotoxicidad con dosis arriba de 800 mg/m². La frecuencia reportada de alteraciones miocárdicas subclínicas después del tratamiento con antraciclinas alcanza hasta 57 % y de las alteraciones cardiacas sintomáticas hasta 16 %⁴. Se ha recomendado no superar las siguientes dosis de las antraciclinas: doxorubicina 450 mg/m² y Epirubicina 650 mg/m².⁴

Por ello se han ensayado en modelos experimentales, varias estrategias dirigidas a contrarrestar el daño del estrés oxidativo miocardico, siendo el dexrazoxano el único agente aprobado clínicamente. Este es un agente quelante del hierro que bloquea la generación de radicales libres, y es efectivo como agente cardioprotector en regímenes que contienen antraciclínicos^{5,8}.

Se recomienda ampliamente realizar un monitoreo de la función cardiaca antes, durante y una vez finalizada la quimioterapia, especialmente si se emplean antraciclinas, con el fin de detectar tempranamente cambios subclínicos, aunque no existen a la fecha guías que establezcan el método ni el intervalo de elección para realizar dicho monitoreo. El abordaje más empleado para monitorizar la función cardiaca durante la quimioterapia es por medio de la determinación de la FEVI mediante métodos no invasivos, como el ecocardiograma (ECO) y el escáner MUGA (Multiple Gated Acquisition Scan)^{2,9}. El ECO es el estudio recomendado por varias asociaciones americanas como: American College of Cardiology, American Heart Association y American Society of Echocardiography, para monitorizar pacientes que se encuentran en tratamiento con antracíclicos⁶.

El ECO además de proporcionar la FEVI, aporta información adicional sobre la morfología cardíaca, función valvular y diastólica⁹. En la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia, las alteraciones de la función diastólica pueden preceder a la disfunción sistólica. Las anomalías de los parámetros diastólicos parecen corresponder a un signo temprano de disfunción del VI en los pacientes tratados con quimioterapia⁹, por lo que la evaluación del patrón del flujo diastólico mitral, entre ellos el índice E/A (velocidad protodiastólica/telediastólica), puede servir para detectar cambios diastólicos del VI^{6,10}.

El primer concepto importante a considerar es que antes de que la toxicidad cardíaca se manifieste clínicamente, ésta puede existir y se puede demostrar mediante métodos bioquímicos y/o histopatológicos; las troponinas son las proteínas reguladoras de la maquinaria de contracción en la miofibrilla y se han utilizado como biomarcadores de daño miocárdico⁴. Este biomarcador refleja daño celular agudo, lo que implicaría que los principales aumentos ocurrirían inmediatamente después de la aplicación de la dosis de antraciclina, considerando como punto de corte un nivel sérico de Troponina I cardíaca (cTnI) mayor de 0.03 ng/ml⁴.

Recientemente se ha propuesto cTnI como marcador de daño temprano en pacientes tratados con antraciclinas³. Sin embargo el sistema de estadificación de efectos adversos asociados a fármacos establecido en 1981 por la Organización Mundial de la Salud no considera cambios en los estudios de laboratorio cardiovasculares; sin embargo, el National Cancer Institute los incluye^{2,11}.

La valoración de la función cardíaca y su pronóstico en el contexto de los pacientes que reciben quimioterapia es un reto². La detección temprana de cardiotoxicidad es crucial para la aplicación de medidas preventivas, así como de estrategias terapéuticas¹⁰. Es por ello que la presente investigación plantea: estimar el valor pronóstico de la Troponina I como biomarcador de cardiotoxicidad por antraciclinas en pacientes con cáncer de mama; mediante el cumplimiento de los siguientes objetivos: identificar las características clínico-epidemiológicas y factores de riesgo relacionados con cardiotoxicidad; determinar los niveles de cTnI, previo al inicio de la quimioterapia, y posterior a cada ciclo, durante los primeros 4 ciclos de iniciado el tratamiento; describir los hallazgos ecocardiográficos previo al inicio de la terapia con antraciclinas y posterior a completados los 4 primeros ciclos de quimioterapia, y

relacionar los niveles de cTnI con los resultados ecocardiográficos encontrados en los pacientes objeto de estudio.

Materiales y Métodos

Se realizó una investigación Clínico - epidemiológica (diagnóstica y pronóstica), no experimental - observacional, considerando como población, los pacientes con cáncer de mama que iniciaron tratamiento con antraciclinas, en el Servicio de Oncología del Servicio Autónomo "Hospital Central de Maracay", Consulta tarde del Servicio de Oncología del Seguro Social "San José", y Consulta mañana del Instituto de Senología del Estado Aragua, durante el periodo enero - junio del 2015. La muestra está constituida, por todos aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, mencionados a continuación.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de mama (documentado)
- Pacientes que inicien tratamiento con antraciclinas (Doxorrubicina, Daunorrubicina o Epirubicina)
- Pacientes que firmen consentimiento informado (Ver anexo A)

Criterios de exclusión:

- Pacientes con antecedentes de cardiopatía congénita cianógena o no cianógena, o cardiomiopatía con FEVI $\leq 55\%$, o a quienes se les diagnostique durante su primera valoración ecocardiográfica.
- Paciente con Enfermedad Renal Crónica en tratamiento sustitutivo renal
- Pacientes que hayan cursado en el último mes con: enfermedades vasculares, Enfermedad Cerebro - Vascular, endocarditis, miocarditis, sepsis, trauma torácico, Síndrome Coronario Agudo (Angina e Infarto del Miocardio)

Con diseño longitudinal - prospectivo, se realizó revisión de la historia clínica y llenado de cuestionario con los datos primordiales para el cumplimiento de los objetivos específicos, así como valoración de síntomas y signos asociados a IC en aquellos pacientes que presentaron descenso de FEVI $\geq 5\%$ (ver anexo B); seguimiento del paciente durante los primeros 4 ciclos de quimioterapia, obteniéndose muestras venosas (3cc) inmediatamente

posterior a cada ciclo (primeras 3 horas), siendo trasladadas seguidamente para la determinación de cTnI, mediante la prueba VIDAS® TROPONIN I Ultra (TNIU), el cual asocia el método inmunoenzimático tipo sándwich en una primera etapa a una detección final en fluorescencia, siendo reportados los resultados en ng/ml. Del mismo modo, se efectuó a cada paciente un ecocardiograma antes de iniciar el tratamiento, y otro posterior a los 4 primeros ciclos de quimioterapia con antraciclinas, por Cardiólogo Experto, único observado, con equipo Siemens ACUSON Cypress Model No. 10034261 y transductor ACUSON 3V2c, valorándose los siguientes hallazgos ecocardiográficos:

- FEVI (método modo M y Simpson)
- Patrón del flujo diastólico mitral
- Índice E/A
- Otros: valvulopatías y afectación pericardica

Durante la investigación, tanto el bioanalista encargado del procesamiento de las muestras de cTnI, como el cardiólogo especialista responsable de la realización de los ecocardiogramas, estuvieron cegados a los resultados obtenidos por su contraparte.

Para cumplir los objetivos propuestos, se resumió la información, y se introdujo en una base de datos creada en el programa Excel 0,5., realizando el análisis estadístico mediante el programa Epi Info 3.5.4.; utilizando el porcentaje y la frecuencia absoluta como medidas de resumen para datos cualitativos, promedio y desviación estándar (DE) para variables cuantitativas. Se empleo además Chi cuadrado, y la prueba exacta de Fisher para evaluar la asociación entre variables cualitativas; estableciendo como valor significativo un Intervalo de Confianza (IC) del 95 %, es decir, $p < 0,05$.

Resultado y Discusión

La muestra está constituida por 11 pacientes reclutados durante enero - junio 2015, la cual se vio limitada por la poca disponibilidad de antraciclinas en el país, durante el primer trimestre del año; 100% conformada por sexo femenino, de las cuales el promedio de edad fue de 56 años, con un mínimo de 33 y máximo de 57 (Tabla 1). En cambio el estudio realizado por Cardinale, en el 2002, incluyó 211 pacientes con cáncer de mama sometidos a altas dosis de quimioterapia, con una media de edad menor (46 DE \pm 11 años)¹².

Tabla 1: Troponina I y Cardiotoxicidad por Antraciclinas. Características clínico-epidemiológicas. Pacientes con cáncer de mama - Servicios de oncología del estado Aragua. Enero - Junio 2015.

	Media	Min	Max	DE ±
Edad	56	33	57	10,26
	n	%	IC 95%	
Sexo				
Femenino	11	100	100	
Comorbilidades				
Hipertensión Arterial	6	54,5	23,4 - 83,3	
Tabaquismo	2	18,2	2,3 - 51,8	
Ninguna	3	27,3	6 - 61	

Fuente: Autor Dra. Teixeira Francys

Las pacientes sujetas a estudio, presentaron diagnóstico previo de Hipertensión Arterial Sistémica (HTA) en 54,5 % (n=6) de los casos y Tabaquismo en 18,2 % (n=2). Ningún paciente presento diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2 ni recibió radiación mediastinal previo al inicio de la quimioterapia (Tabla 1).

Tabla 2: Troponina I y Cardiotoxicidad por Antraciclinas. Características de la quimioterapia. Pacientes con cáncer de mama - Servicios de oncología del estado Aragua. Enero - Junio 2015.

Antraciclina recibida	n	%	IC 95%	
Doxorrubicina	10	90,9	58,7 - 99,8	
Epirubicina	1	9,1	0,2 - 41,3	
Uso de Desrarozano*				
Completo	2	18,2	2,3 - 51,8	
Parcial	9	81,8	48,2 - 97,7	
Combinación				
Ciclofosfamida	9	81,8	48,2 - 97,7	
Docetaxel	2	18,2	2,3 - 51,8	
Dosis	Media	Min	Max	DE
Dosis Ciclo mg/m ²	60	50	80	7,74
Dosis Acumulada mg/m ²	240	200	320	30,98

Fuente: Autor Dra. Teixeira Francys *Uso de Dexrazoxano: **Completo:** cumplido durante los 4 ciclos de quimioterapia, **Parcial:** no cumplido de forma regular durante los 4 ciclos de quimioterapia.

En relación a la quimioterapia 90,9 % (n=10) de las pacientes recibieron doxorubicina y solo una paciente recibió epirubicina (9,1 %); esta fue combinada con ciclofosfamida en 81,8 % de los casos (n=9) y con docetaxel en 18,2 % (n=2); así mismo solo dos pacientes recibieron dexrazoxano durante los 4 ciclos de quimioterapia (Tabla 2). Igual que en el estudio realizado por Navarrete⁴, la dosis acumulada de Doxorubicina no superó la dosis tóxica, con una media semejante de 269 mg/m². Lo mismo se puede observar en los trabajos realizados por Lipshultz¹³ y Serrano¹⁴, donde la dosis acumulativa media de doxorubicina fue 300 mg/m² y 243 mg/m², respectivamente.

Entre las complicaciones cardíacas post-quimioterapia presentadas por las pacientes objeto de estudio, demostrada mediante ecocardiografía, 18,2 % desarrollaron cardiotoxicidad, evidenciándose un caso con descenso mayor a 10 % de la FEVI de manera asintomática, y un caso dado por descenso de 5 % de la FEVI más clínica de Insuficiencia Cardíaca (Tabla 3); esto a pesar de que ningún paciente recibió dosis. Datos inferiores a los encontrados por Chibuzor¹, donde 53,8 % de los pacientes desarrollaron cardiotoxicidad, lo cual pueda deberse al método utilizado para el diagnóstico, Strain Rate/ε*, el cual posee mayor sensibilidad que el método ecocardiográfico convencional.

Además en relación a la FEVI, se evidenció que posterior a cuatro ciclos de quimioterapia 72,7 % de los pacientes no mostraron modificación, con un IC que varía entre 39,0 % y 94 % (Tabla 3), hallazgo semejante al expuesto por Chibuzor¹, estudio en el cual la FEVI permaneció dentro de límites normales en 54,6 % de los pacientes.

Por su parte, Sawaya y cols, evidenciaron en su estudio publicado en el 2011¹⁵, que 21% de los pacientes desarrollaron cardiotoxicidad, según la definición propuesta por los grupos de investigación y supervisión del trastuzumab; definiendo en el 2012¹⁶, que la disminución de la FEVI se detectó más frecuentemente durante los primeros tres meses después finalizada la terapia con antraciclinas. Otro estudio más reciente, fue el realizado por Cardinale¹⁷, publicado el presente año, donde la cardiotoxicidad ocurrió en 9,7% de los pacientes estudiados, siendo el tiempo medio transcurrido entre la última dosis de antraciclinas y el desarrollo de cardiotoxicidad de 3,5 meses, datos que apoyan la realización del ecocardiograma a los 3 meses de iniciado el tratamiento con antraciclinas, siempre y cuando el paciente no presente alguna complicación, que amerite su realización de manera precoz.

En cuanto otros hallazgos, llama la atención que 54,5 % (n=6) presento aumento de la relación E/A del flujo diastólico mitral, cumpliendo cuatro pacientes (36,4 %) con criterios para Disfunción Diastólica determinada por relación E/A mayor a 1, descrito como patrón restrictivo (Tabla 3). En relación al alto porcentaje de pacientes que desarrollaron disfunción diastolica, los mismos son semejantes a los encontrados por Chibuzor¹, donde se demostró por las técnica de strain rate/ε* aumento de los valores de volumen y presión de la aurícula izquierda, con alteración de la relación E/A del flujo mitral.

Tabla 3: Troponina I y Cardiotoxicidad por Antraciclina. Complicaciones cardiovasculares ecocardiográficas post-quimioterapia. Pacientes con cáncer de mama - Servicios de oncología del estado Aragua. Enero - Junio 2015.

Cardiotoxicidad	n	%	IC 95%
↓ FEVI ≥ 10%	1	9,1	0,2 - 41,3
↓ FEVI ≥ 5% + clínica	1	9,1	0,2 - 41,3
Sin criterios	9	81,8	48,2 - 97,7
↓ FEVI			
Sí	3	27,3	6,0 - 61,0
No	8	72,7	39,0 - 94,0
↑ Rel. E/A flujo mitral			
Sí	6	54,5	23,4 - 83,3
No	5	45,5	16,7 - 76,6
DD			
Sí	4	36,4	10,9 - 69,2
No	6	63,6	30,8 - 89,1
CV			
Sí	3	27,3	6,0 - 61,0
No	8	72,7	39,0 - 94,0
AP			
Sí	3	23,3	6,0 - 61,0
No	8	72,7	39,0 - 94,0

Fuente: Autor Dra. Teixeira Francys. **↓ FEVI ≥ 10%:** Cardiotoxicidad demostrada por descenso de ≥ 10% de la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo, **↓ FEVI ≥ 5% + clínica:** Cardiotoxicidad demostrada por descenso de ≥ 5% de la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo asociada a clínica de Insuficiencia Cardíaca, Sin Criterios: Sin criterios para Cardiotoxicidad, **↓ FEVI:** Disminución de Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo, **↑ Rel. E/A flujo mitral:** Aumento de la Relación E/A del flujo mitral, **DD:** Disfunción Diastólica demostrada por Relación E/A del flujo mitral ≥ 1, **CV:** Complicaciones valvulares, **AP:** Afectación pericardica

Igualmente, en un estudio realizado por Pudil y cols, que incluyo 26 pacientes tratados con antraciclinas, se evidencio un aumento significativo de la onda A ($p < 0,01$) a los 6 meses y, Ganame demostró una disminución significativa de la onda E en un estudio con 13 niños que recibieron antraciclinas. Ambos mostrando un aumento de la relación E/A en el período inicial de la toxicidad cardíaca¹⁸.

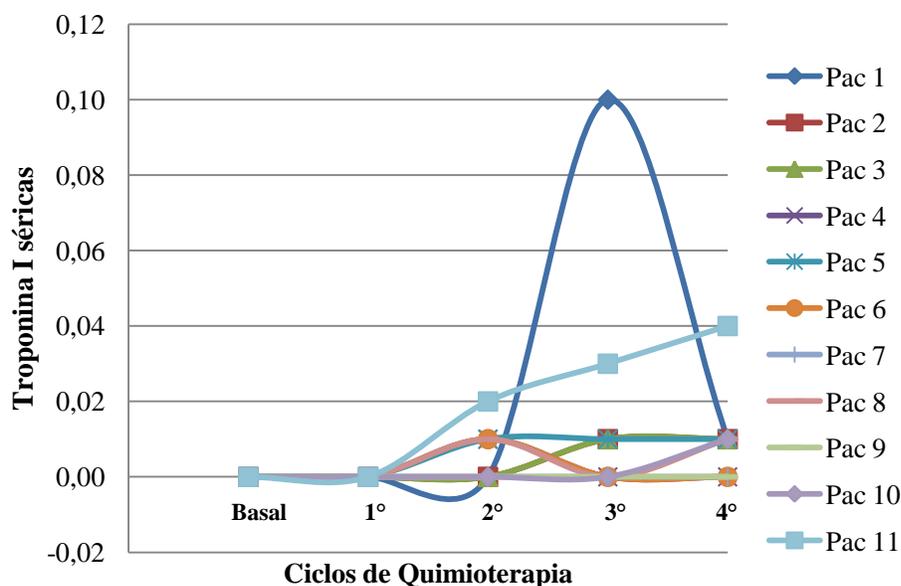
Es importante destacar que en el estudio realizado por Serrano y cols¹⁴, en el 2014, en 100 pacientes sometidos a tratamiento con antraciclinas, la incidencia de miocardiopatía al año fue del 4 %, y del 6 % al final del seguimiento (cuatro años), cuatro pacientes con disfunción sistólica asintomática, uno con insuficiencia cardiaca clínica con disfunción sistólica y un paciente que falleció súbitamente. Conjuntamente 49 pacientes (49 %) desarrollaron disfunción diastólica en el seguimiento, resaltando que los 6 pacientes con miocardiopatía manifestaron dicha alteración previamente durante el primer año de seguimiento, por lo que se puede inferir que aquellos pacientes que presentaron disfunción diastólica a los 3 meses en la presente investigación, tienen mayor riesgo de presentar miocardiopatía a futuro.

Además en la presente investigación 27,3 % ($n=3$) de los pacientes desarrollaron valvulopatías posterior a la quimioterapia, dadas por: un caso de insuficiencia aortica, un caso de insuficiencia mitral y un caso de insuficiencia pulmonar; así mismo 27,3 % ($n=3$) de las pacientes presentaron afectación pericardica, dada por aumento de la refringencia y derrame leve (Tabla 3).

Durante los ciclos (cuatro) de quimioterapia, los niveles de cTnI se mantuvieron negativos posterior al primer ciclo, elevándose en 45,5 % ($n=5$) de los casos durante el segundo y tercer ciclo, presentando 63,6 % de los pacientes elevación posterior al cuarto ciclo de quimioterapia, alcanzando un valor máximo de 0,010 ng/ml (Fig. 1). Hallazgos similares a los encontrados por Navarrete⁴, en el 2013, donde no se presento elevación posterior al primer ciclo de quimioterapia; al igual que en el trabajo realizado en el 2002, por Cardinale¹², donde el valor TnI se encontró dentro del rango normal en la evaluación basal, así como antes de cada ciclo de quimioterapia, en todos los casos, presentando posteriormente un aumento de TnI en 33 % de los pacientes tratados.

Al contrario en el estudio realizado por Erdim y cols¹⁹, en el 2009, donde se realizo determinación de Troponina T sérica en 26 pacientes, 63 % presentaron elevación (>0,01ng/ml) desde el primer ciclo de la quimioterapia. En contraparte en el estudio realizado por Jungandreas¹⁸, en el 2014, los niveles de cTnI estaban dentro de los límites locales de la normalidad en todos los pacientes (corte de daño miocárdico significativa: 0,5 ng/ml), sin diferencias significativas antes, durante o después de la quimioterapia.

Fig 1. Troponina I y Cardiotoxicidad por Antraciclinas. Modificación en los niveles de Troponina I séricas durante la quimioterapia. Pacientes con cáncer de mama - Servicios de oncología del estado Aragua. Enero - Junio 2015.



Fuente: Autor Dra. Teixeira Francys.

En la presente investigación 81,8 % (n=9) de los pacientes presentaron elevación de cTnI, siendo significativa ($\geq 0,03$ ng/ml) en 22,2 % (n=2) de los pacientes. Resultados similares a los encontrados en los diversos estudios realizados por la Dra. Daniela Cardinale, desde el año 2000¹², en el cual el incremento de cTnI se detectó en 32 % de los pacientes tratados; es importante resaltar, que el valor más alto registrado de cTnI, así como el mayor número de casos con elevación de dicho biomarcador, se presento inmediatamente posterior a finalizada la infusión de antraciclina, disminuyendo estos valores con el transcurrir de las horas^{12,20,21}; datos corroborados en uno de sus estudios más recientes publicado en el 2015¹⁷, donde se demostró que la mayor elevación de este biomarcador, se presenta inmediatamente

después de la quimioterapia, observándose que el valor pico cTnI se presentó poco después de finalizar el tratamiento en 33% de los casos, después de 12 horas en 22%, después de 24 horas en 8%, después de 36 horas en el 24%, y después de 72 horas en el 13%. Hallazgos comparable con nuestro estudio donde se elevó en valores significativos en 22,2% de los pacientes. Resultados que avalan la realización de los controles de cTnI, inmediatamente posterior a culminada la infusión de antraciclinas. Así mismo el porcentaje de cTnI positivas fue aumentado progresivamente en paralelo con el número cada vez mayor de los ciclos ejecutados, al igual que los estudios realizados por Cardinale^{12,20}.

Llama la atención, en el presente estudio, que a pesar de no superar la dosis tóxicas de antraciclinas, la elevación de cTnI se presentó en mayor porcentaje, en relación al estudio realizado por Horacek¹¹, en el 2014, donde la dosis total acumulativa de antraciclina fue de 472.1 ± 115.0 mg/m², y la cTnI llegó a ser positiva en 17,4% pacientes, lo cual quizás se deba a la menor edad promedio de sus pacientes ($47,0 \pm 11.1$ años), y a la ausencia de comorbilidades como HTA y tabaquismo, que no son resaltados en dicho estudio, y que son considerados factores de riesgo del paciente relacionados con cardiotoxicidad.

Por otro lado a pesar de conocerse el dexrazoxano como cardioprotector en quimioterapias con antraciclinas, en la muestra estudiada, el cumplimiento completo del mismo durante los cuatro ciclos, solo generó 100% de protección sobre el desarrollo de disfunción diastólica, ya que en relación al descenso de la FEVI, la alteración de la relación E/A del flujo diastólico mitral, la aparición de nuevas valvulopatías y la afectación pericárdica, solo se evidenció cardioprotección en 50% de los casos. Sin embargo dicha conclusión puede deberse al limitado número de paciente que recibieron dexrazoxano de forma completa, resultados sin significancia estadística ni validez externa (Tabla 4).

En cambio Lipshultz²², en el 2004, demostró que los pacientes tratados con doxorubicina sola, eran más propensos de presentar elevación de cTnI, que los que recibían doxorubicina más dexrazoxano (50% vs. 21%, $p = 0,001$), evidenciando que los pacientes en el grupo de doxorubicina también tuvieron una mayor tasa de elevación en el tiempo en comparación con las del grupo de doxorubicina más dexrazoxano ($p = 0,003$). Otro estudio que refleja resultados contrarios al presente estudio, es el realizado por el mismo autor en el 2012¹³, en el cual los niveles detectables de cTnT aumentaron en 47% (14 de 30) de los niños

del grupo de doxorubicina sola, pero sólo en 13% (cuatro de 32) del grupo de doxorubicina más dexrazoxano (P 0,005).

Tabla 4. Troponina I y Cardiotoxicidad por Antraciclinas. Uso de Dexrazoxano y Complicaciones Post-quimioterapia. Pacientes con cáncer de mama - Servicios de oncología del estado Aragua. Enero - Junio 2015.

Complicaciones post-quimioterapia		Uso de Dexrazoxano*					
		Completo		Parcial		Chi ²	Valor p
		%	n	%	N		
↑ cTnI	Sí	100,0	2	77,8	7	0,543	0,654
	No	0,0	0	22,2	2		
↓ FEVI	Sí	50,0	1	22,2	2	0,636	0,490
	No	50,0	1	77,8	7		
↑ Rel. E/A	Sí	50,0	1	55,6	5	0,020	0,727
	No	50,0	1	44,4	4		
DD	Sí	0,0	0	44,4	4	1,396	0,381
	No	100,0	2	55,6	5		
CV	Sí	50,0	1	22,2	2	0,636	0,490
	No	50,0	1	77,8	7		
AP	Sí	50,0	1	22,2	2	0,636	0,490
	No	50,0	1	77,8	7		

Fuente: Autor Dra. Teixeira. ***Uso de Dexrazoxano: Completo:** cumplido durante los 4 ciclos de quimioterapia, **Parcial:** no cumplido de forma regular durante los 4 ciclos de quimioterapia. **↑ cTnI:** elevación de niveles séricos de Troponina I cardiaca, **↓ FEVI:** Disminución de Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo, **↑ Rel. E/A:** Aumento de la Relación E/A del flujo mitral, **DD:** Disfunción Diastólica demostrada por Relación E/A del flujo diastólico mitral ≥ 1 , **CV:** Complicaciones valvulares, **AP:** Afectación pericardica

En relación a la combinación de antraciclinas con otras drogas cardiotoxicas, destaca que aquellos pacientes en los que se combino antraciclinas con Docetaxel se presento aumento de la relación E/A del flujo diastólico mitral, con criterios para disfunción diastólica en 100% de los casos. En cambio en los pacientes, que recibieron la combinación con Ciclofosfamida desarrollaron menos de 50% de complicaciones post-quimioterapia, en relación a todas las variables ecocardiográficas exploradas.

Al igual que en el presente estudio, Cardinale¹⁷, en el 2015, evidencio una mayor incidencia de positividad de cTnI después de la combinación de antraciclinas con ciclofosfamida, o incluso la combinación de antraciclinas con docetaxel más ciclofosfamida, sin embargo no se cuenta con pacientes que recibieran dicha combinación.

Además se pudo observar que la elevación de Troponina I, se presento en mayor porcentaje en las pacientes con HTA (83,3%) y Tabaquismo (100%) frente aquellas pacientes

sin comorbilidades. El resto de las complicaciones no presento predilección por alguna comorbilidad en específico.

Sawaya¹⁶, en el 2012, destacó en su estudio que 43 % de los pacientes fueron tratados previo a la terapia antineoplásica con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), y 44 % recibieron betabloqueantes, por diagnóstico de HTA, sin embargo igual desarrollaron cardiotoxicidad. Lo que sugiere que dicho tratamiento no generó beneficio cardioprotector en estos pacientes.

En relación al valor pronóstico de la Troponina I sérica, como predictor de cardiotoxicidad, se logra observar que la elevación de Troponina I no significativa no está relacionada con complicaciones Post-quimioterapia ni diagnóstico de Cardiotoxicidad. Sin embargo, una elevación $\geq 0,03$ ng/dl en cualquier ciclo de quimioterapia está relacionada en 100% de los casos con descenso de la FEVI, así como la no elevación por encima de este valor, hace menos probable este desenlace ($\text{Chi}^2 = 9,00$ $p < 0,05$) (Tabla 6). Resultados equiparables a los encontrados por Cardinale²³, en el 2000, donde los pacientes que presentaron elevación de cTnI posterior a los ciclos de quimioterapia, valor mayor 0.5 ng/ml, mostraron una estrecha relación con mayor reducción de la FEVI ($r = 20,87$, $p, 0.0001$). Igualmente en su trabajo publicado en el 2002¹² y posteriormente en el 2015¹⁷, la FEVI se redujo progresivamente en el grupo de cTnI positiva pero no en el grupo cTnI negativa, observando en el grupo de cTnI positiva, una reducción significativa de la FEVI después del primer mes de seguimiento; en cambio el grupo cTnI negativa no mostró ninguna disminución significativa de la FEVI durante todo el período de observación. Resultados semejantes obtuvo Lipshultz¹³, el cual concluyo que aumentos detectables de cTnT en los primeros 90 días de tratamiento, se asociaron con FEVI anormalmente reducida, alteraciones de la masa y espesor de la pared del VI, y disfunción diastólica final, cuatro años más tarde.

En relación a otros hallazgos ecocardiográficos, encontrados como complicación del tratamiento con antraciclinas, en el presente estudio no hubo relación significativa con la elevación de cTnI. Al contrario Erdim et al¹⁹, en el 2009, mediante exámenes ecocardiográficos al inicio y un año después de la quimioterapia reveló alteración de la relación E/A, sugestivo de relajación anormal del ventrículo izquierdo, en aquellos pacientes con cTnI positiva ($p < 0,005$).

Tabla 6. Troponina I y Cardiotoxicidad por Antraciclinas. Modificación en los niveles de Troponina I sérica y Complicaciones Post-quimioterapia. Pacientes con cáncer de mama - Servicios de oncología del estado Aragua. Enero - Junio 2015.

		Elevación de cTnI				Chi ²	Valor p
		Sí		No			
		n	%	n	%		
↓ FEVI	Sí	2	22,2	1	50,0	0,636	0,490
	No	7	77,8	1	50,0		
↑ Rel. EA	Sí	4	44,4	2	100,0	2,037	0,272
	No	5	55,6	0	0,0		
DD	Sí	2	22,2	2	100,0	4,277	0,109
	No	7	77,8	0	0,0		
CV	Sí	2	22,2	1	50,0	0,636	0,490
	No	7	77,8	1	50,0		
AP	Sí	3	33,3	0	0,0	0,916	0,509
	No	6	66,7	2	100,0		

		Elevación significativa de cTnI ≥ 0,03 ng/ml				Chi ²	Valor p
		Sí		No			
		n	%	n	%		
↓ FEVI	Sí	2	100,0	0	0,0	9,000	0,027
	No	0	0,0	7	100,0		
↑ Rel. EA	Sí	1	50,0	3	42,9	0,032	0,722
	No	1	50,0	4	57,1		
DD	Sí	0	0,0	2	28,6	0,734	0,583
	No	2	100,0	5	71,4		
CV	Sí	0	0,0	2	28,6	0,734	0,583
	No	2	100,0	5	71,4		
AP	Sí	1	50,0	2	28,6	0,321	0,583
	No	1	50,0	5	71,4		

Fuente: Autor Dra. Teixeira. **cTnI:** Niveles séricos de Troponina I cardíaca, **↓FEVI:** Disminución de Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo, **↑ Rel. E/A:** Aumento de la Relación E/A del flujo mitral, **DD:** Disfunción Diastólica demostrada por Relación E/A del flujo mitral ≥ 1 , **CV:** Complicaciones valvulares, **AP:** Afectación pericárdica

De la muestra estudiada en el presente estudio, nueve pacientes elevaron cTnI, presentando dos pacientes valores $\geq 0,03$ ng/dl, los cuales desarrollaron cardiotoxicidad, definida por: un paciente con descenso de FEVI $\geq 10\%$ asintomático, y un caso con descenso de FEVI de 5% más clínica de Insuficiencia Cardíaca, dichos hallazgos con significancia estadística ($\text{Chi}^2 = 9,00$ $p < 0,05$) (Tabla 7). Dichos resultados son semejantes a los encontrados en diversos estudios, entre ellos los realizados por Cardinale^{12,20,21,23} durante los últimos 20 años, encontrándose que elevaciones de cTnI se relacionan de manera paralela con el grado de reducción de la FEVI. Datos semejantes a los demostrados por Sawaya y cols, en el 2011¹⁵ y 2012¹⁶, donde se concluyó que elevaciones de cTnI (≥ 30 pg / ml) al culminar el tratamiento con antraciclinas, fue predictivo de cardiotoxicidad posterior. ($P = 0,04$).

Erdim¹⁹, en el 2009, en su estudio concluye que la sensibilidad y especificidad de cTnT para la detección de disfunción sistólica ventricular izquierda en un año, fue de 69% y 39%, respectivamente. Considerando como valor predictivo negativo y positivo, 73% y 35%, respectivamente. Por su lado Tian³, en el 2014, demostró la asociación entre cTnI mayor a 0,08 ng/m2 con futuros eventos cardíacos con un valor predictivo positivo (VPP) del 84% y valor predictivo negativo (VPN) de 99%. Resultados parejos a los publicados por Cardinale¹⁷, en el 2015, donde se evidenció una incidencia global de cardiotoxicidad del 9% (226 pacientes), 98% presentándola en el 1er año de tratamiento, siendo el VPP del 84%, y VPN del 99%.

En cambio en el estudio realizado por Varas²⁴, en el 2012, en 43 pacientes, a pesar de evidenciarse desarrollo de insuficiencia cardíaca durante el tratamiento en 5 pacientes, entendiéndose por cardiotoxicidad en dicho estudio, la disminución de 15 puntos porcentuales por debajo del rango normal de la FEVI; no se evidencio modificación significativa de cTnI.

Tabla 7. Troponina I y Cardiotoxicidad por Antraciclinas. Cardiotoxicidad demostrada por FEVI y su relación con la modificación de los niveles de Troponina I séricas. Pacientes con cáncer de mama - Servicios de oncología del estado Aragua. Enero - Junio 2015.

		Cardiotoxicidad por Antraciclinas						Chi ²	p
		↓ FEVI ≥ 10%		↓ FEVI ≥ 5% + clínica		Sin criterios			
		%	n	%	n	%	n		
Elevación de cTnI	Sí	100,0	1	100,0	1	77,8	7	0,543	0,762
	No	0,0	0	0,0	0	22,2	2		
Elevación Significativa de cTnI ≥ 0,03 ng/dl	Sí	100,0	1	100,0	1	0	0	9,000	0,011
	No	0,0	0	0,0	0	100	7		

Fuente: Autor Dra. Teixeira Francys. **cTnI:** Niveles séricos de Troponina I cardíaca, **↓ FEVI ≥ 10%:** Cardiotoxicidad demostrada por descenso de ≥ 10% de la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo, **↓ FEVI ≥ 5% + clínica:** Cardiotoxicidad demostrada por descenso de 5% de la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo asociada a clínica de Insuficiencia Cardíaca, **Sin Criterios:** Sin criterios para Cardiotoxicidad

Parece evidente, por tanto, que en aproximadamente un tercio de los pacientes tratados con quimioterapia potencialmente cardiotoxícas, el aumento de cTnI pone de manifiesto la aparición de la lesión celular miocárdica. Hasta la actualidad no existe un punto de corte definido para los niveles séricos de Troponina I como predictor de cardiotoxicidad, sin

embargo en el 2008, Dolci y cols²⁵, disertan que los valores de troponina cardíaca son método-dependiente, y que los valores de corte aplicados en todos los estudios son variables, refiriéndose como oscilación significativa, a la variación $\geq 10\%$ de cTnI, en relación al valor basal.

Conclusión

En el presente estudio, la elevación de cTnI poco después del tratamiento con antraciclinas predice con precisión el desarrollo de la futura depresión de la FEVI. Por lo que, cTnI se puede considerar un marcador sensible y fiable de daño miocárdico con implicaciones clínicas y pronósticas pertinentes. Este hallazgo tiene importantes implicaciones clínicas y proporciona una base para el desarrollo de estrategias profilácticas para la prevención de la cardiotoxicidad, ya que se ha demostrado que el uso de IECA, parece prevenir el desarrollo de cardiotoxicidad tardía^{17,26}.

Las troponinas cardíacas son, por tanto, un exponente de diagnóstico potencialmente útil de cardiotoxicidad crónica en su etapa temprana, pero su utilidad como un factor predictivo requiere sin embargo, otros estudios de varios años de observaciones después del tratamiento con antraciclinas. Es importante señalar que se detectó el aumento de las concentraciones de troponina a diferentes intervalos después de la administración de quimioterapia en los diversos estudios, lo que indica que puede ser necesario realizar varias determinaciones para demostrar el posible aumento del biomarcador. Además, la persistencia de la elevación de cTnI, observada en algunos estudios, después de un mes o más desde el final de la quimioterapia, sugiere la ocurrencia de un patrón de liberación diferente, al de la injuria isquémica en los síndromes coronarios agudos.

La evidencia clínica derivada del presente estudio y demás estudios publicados pueden resumirse como sigue:

- a) La determinación de Troponina I es capaz de predecir de forma clínicamente significativa la ocurrencia de Disfunción ventricular izquierda, con por lo menos 3 meses de antelación.
- b) También predice que a mayor elevación de cTnI, mayor será el grado y severidad de la disfunción ventricular en el futuro, siendo preferible la determinación de esta inmediatamente posterior a culminada la infusión de antraciclina.

- c) Esta determinación puede llevar a un impacto económico relevante en el manejo oncológico del paciente, mejorar la relación costo-beneficio, porque los sujetos con cTnI negativa pueden ser excluidos con seguridad de los programas de monitoreo cardíaco a largo plazo, que requieren técnicas de imagen de alto costo.

Recomendaciones

El seguimiento cardio-oncológico de esta población requiere obligatoriamente del ecocardiograma estandarizado para este tipo de pacientes al inicio del tratamiento, y cada 3 meses durante el primer año independiente de los síntomas, cada 6 meses por los siguientes 4 años, y anual posteriormente. Es importante resaltar el papel fundamental del cardiólogo, en los pacientes sometidos a este tipo de drogas, así como otras drogas antineoplásicas asociadas a afección cardiovascular, por lo que se recomienda la referencia de estos pacientes a cardiología antes, durante y posterior al tratamiento, informando a dicho especialista sobre los factores de riesgo asociados al paciente (HTA, Diabetes Mellitus, tabaquismo, cardiopatía previa, radiación mediastinal), y aquellos asociados a la quimioterapia, como dosis única por ciclo elevadas, dosis acumulada cercana a las consideradas tóxicas, administración en bolo, combinación con otros fármacos cardiotoxicos y uso o no de medicación cardioprotectora (Dexrazoxane), además de informar que debe realizarse una valoración ecocardiográfica integral, donde no solo se valore la Función sistólica de Ventrículo Izquierdo (FEVI), sino también aquellos elementos sugestivos de disfunción diastólica, lesiones del aparato valvular y pericardio, las cuales también están relacionada con cardiotoxicidad por antraciclinas.

Considerando que la determinación de troponina I es capaz de predecir, por lo menos con 3 meses de antelación, la aparición de una disfunción clínicamente significativa del ventrículo izquierdo; así como catalogar a los pacientes con riesgo más bajo de cardiotoxicidad, a aquellos que presenten niveles de troponina I persistentemente negativo, con un valor predictivo negativo del 99%. Se sugiere la determinación de cTnI posterior a cada ciclo de quimioterapia con antraciclinas, con la finalidad de tomar conductas en relación a la quimioterapia, así como instaurar medidas terapéuticas, como IECA y/o betabloqueantes para minimizar o frenar el desarrollo de Insuficiencia Cardíaca.

Referencias Bibliográficas

1. Chibuzor G, Prohías J, Castro A, Mérida O, Brooks J, García R. Detección precoz de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. *CorSalud* 2014 jul – Sep; 6 (3): 229 - 234
2. López T, López P. Prevención y tratamiento de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer. *Anales Médicos, Asociación médica – centro médico ABC*. Vol. 59, Núm. 1. Ene. – Mar. 2014. p. 54 – 60
3. Tian S, Hirshfield K, Jabbour S, Toppmeyer D, Haffy B, Khan A, Goyal S. Serum biomarkers for the detection of cardiac toxicity after chemotherapy and radiation therapy in breast cancer patients. *frontiers in ONCOLOGY – Radiation Oncology*. October 2014. Vol. 4. Art. 277
4. Navarrete E, Zapata M, Vera H, Erdmenger J, López B, Becerra R. Diagnóstico oportuno del daño al miocardio en pacientes tratados con antraciclinas: un reto para el siglo XXI. *Bol MedHospInfantMex* 2013; 70 (2): 72 – 77.
5. Alarcon L, Esper J, Alzate F, Insuasty J. Cardiomiopatía inducida por antraciclinas en pacientes tratadas por cáncer de mama. *Med. UIS*. 2012; 25 (3): 26 – 41.
6. Navarrete S, Castellanos A, Chaparro A. Cardiotoxicidad por quimioterapia: Un enfoque práctico para el clínico. *Insuf Card* 2011; (vol. 6) 3: 131 - 143
7. DeVita VT. Principles of chemotherapy. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. Filadelfia: lippincott; 1982. p. 132 - 55.
8. Florenzano F, Venegas P. Prevención de la cardiotoxicidad en pacientes que reciben quimioterapia. *RevMed. Clin. Condes – 2012*; 23 (6) 772 -781
9. Plana J. La quimioterapia y el corazón. *Rev EspCardiol*. 2011; 64 (5): 409 – 415.
10. Antunez A, Coelho C, de Sousa C. El papel del ecocardiograma en la quimioterapia. *Arq Bras Cardiol: imagencardiovasc*. 2014; 27 (1): 18 – 23.
11. Horacek J, Vasatova M, Pudil R, Tichy M, Pavel Z, Jaki M, Jebavy L, Maly J. Biomarkers for the early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity: current status. *Biomed Pap Med FacUnivPalacky Olomouc Czech Repub*. 2014; 158: XX.
12. Cardinale D, Sandri M, Martinoni A, Borghini E, Civelli M, Lamantia G et al. Myocardial injury revealed by plasma Troponin I in breast cancer Treated with by plasma high - dose chemotherapy. *Annals of Oncology*. 2002. 13: 710 - 715.

13. Lipshultz E, Miller T, Scully R, Lipsitz S, Rifai N, Silverman L, Colan S, Neuberg D, Dahlnerg S, Henkel J, Asselin B, Athale U, Clavell L, Laverdiere C, Michon B, Shorin M, Sallan S. Changes in Cardiac Biomarkers During Doxorubicin Treatment of pediatric Patients With High – Risk Acute Lymphoblastic Leukemia: Associations With Long – Term Echocardiographic Outcomes. *Journal of Clinical Oncology – original report*. April 1 – 2012. Vol. 30. Núm. 10.
14. Serrano J, Arrojo S, González I, Talavera P, García J, Morales L, et al. Cardiotoxicidad tardía tras quimioterapia en el cancer de mama. *Rev. Esp. Cardiol*. 2014. 67 (1): 874.
15. Sawaya H, Sebag I, Plana J, Januzzi J, Ky B, Cohen V, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy treated patients. *AmJCardiol* (2011) 107(9):1375–80. doi:10.1016/j.amjcard.2011.01.006
16. Sawaya H, Sebag I, Plana J, Januzzi J, Ky B, Tan T, et al. Assessment of Echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circul Cardiovasc Imag* (2012) 5(5):596–603. doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.973321
17. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meron C, Veglia F, et al. Early Detection of anthracycline Cardiotoxicity and Improvement with Heart Failure Therapy. *Circulation*. 2015. 131:1981-1988.
18. Jungandreas K, Vogt A, Voigt W, Jordan K, Straub H, Thomssen C, et al. Natriuretic Peptides and Troponin I Do Not Predict Chemotherapy - Induced Cardiac Toxicity. <http://www.esciencecentral.org/journals/natriuretic-peptides-and-troponin-i-do-not-predict-chemotherapy-induced-cardiac-toxicity-2329-9517.1000140.php?aid=22131>
19. Erdim R, Celiker A, Gemici G, Tokay S, Ulfer G, Dede F, et al. Cardiac Troponin T for early detection of cardiotoxicity in breast cancer patients treated with epirubicina. *Cent Eur J Med*. 4(3): 327-330
20. Sandri M, Cardinale D, Zorzino L, Passerini R, Lentati P, Martinoni A, et al. Minor Increases in plasma Troponin I Predict Decreased Left Ventricular Ejection Fraction after High - Dose Chemotherapy. *Clinical Chemistry*. 2003. 49 (2): 248-252.
21. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004; 109: 2749-2754.

22. Lipshultz S, Rifai N, Dalton V, Levy D, Silverman L, Lipsitz S. The Effect of Desrazoxane on Myocardial Injury in Doxorubicin - Treated Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2004. 351: 145-53.
23. Cardinale D, Sandri M, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Lamantia G. Left Ventricular Dysfunction Predicted by Early Troponin I Release After High - Dose Chemotherapy. *Journal of The American College of Cardiology*. 2000. 36 (2): 517 - 22.
24. Varas M, Villón L, Proveda A, Coronel J. El rol de la imagen por ecocardiografía y pruebas enzimáticas para la detección de Cardiotoxicidad por antraciclinas. Trabajo de Grado para optar por el título de Médico Internista. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. Ecuador 2012.
25. Dolci A, Dominici R, Cardinale D, Sandri M, Panteghini M. Biochemical Markers for Prediction of Chemotherapy - Induced Cardiotoxicity. *Am J Clin Pathol*. 2008. 130: 688-695.
26. Cardinale D, Colombo A, Sandri M, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of High - Dose Chemotherapy - Induced Cardiotoxicity in High - Risk Patients by Angiotensin - Converting Enzyme Inhibition. *Circulation*. 2006. 114: 2474 - 2481.

ANEXO A

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

TITULO DEL ESTUDIO: TROPONINA I Y CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS

INVESTIGADOR: Dra. Teixeira Francys

CO-INVESTIGADOR: Dr. Montesino Carlos (Médico Internista – Oncólogo Clínico)

COLABORADORES: Dra. Marisela Argenti (Médico Internista), Dra. Sollhymar Pérez (Cardiólogo Experto), Dra. María Virginia Rojas (Médico Internista – Oncólogo Clínico) y Dr. Richard Beyloom (Oncólogo Clínico)

LUGAR DONDE SE LLEVARÁ A CABO EL ESTUDIO:

- Hospital Central de Maracay. Servicio de Oncología. Maracay - Estado Aragua.
- Seguro Social San José. Servicio de Oncología. Maracay – Estado Aragua
- Instituto de Senología del Estado Aragua (ISENA)
- Hospital Central de Maracay. Unidad de Cuidados Coronarios. Maracay - Estado Aragua.

NÚMEROS DE TELÉFONOS ASOCIADOS AL ESTUDIO: 0414 – 1443242

IMPORTANTE: Este formulario de consentimiento puede contener palabras que usted no entienda. Por favor, pregunte al investigador o a cualquier personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que usted no entienda claramente. Usted puede llevarse a su casa una copia de este formulario de consentimiento para pensar sobre su participación en este estudio o para discutirlo con la familia o amigos antes de tomar su decisión.

INTRODUCCIÓN

Usted ha sido invitado a participar en un estudio de investigación. Antes de que usted decida participar en el estudio por favor lea este formulario cuidadosamente y haga todas las preguntas que tenga, para asegurarse de que entienda los procedimientos del estudio, incluyendo los riesgos y beneficios

PROPOSITO DEL ESTUDIO

Con el advenimiento de nuevas terapias para el manejo de las neoplasias se ha logrado un gran impacto en la sobrevida de los pacientes con cáncer, convirtiendo a esta enfermedad, en muchos casos, en una patología crónica, tal como la diabetes o la hipertensión, aumentando la sobrevida y mejorando la calidad de vida de los pacientes con cáncer, convirtiendo a las quimioterapias en un tratamiento de vital importancia; a su vez, estos avances han generado otros problemas asociados a los efectos adversos de los fármacos utilizados. En el pasado, la cardiotoxicidad era percibida como una complicación muy rara y poco importante del manejo antineoplásico. Actualmente, se sabe que las antraciclinas, se asocian con el desarrollo de insuficiencia cardíaca hasta en un 20% de los pacientes que han recibido estos fármacos, entendiéndose por cardiotoxicidad, la reducción de la FEVI (Fracción de eyección del ventrículo Izquierdo) > 5% o llegar a un valor < 55% junto con síntomas de insuficiencia cardíaca o una reducción asintomática de la FEVI > 10% o llegar a un valor de < 55%, mediante ecocardiograma. Es por ello la importancia de realizar un ecocardiograma basal previo al inicio de tratamiento con antraciclinas (Doxorrubicina, Daunorrubicina y Epirubicina), y controles posteriores para vigilancia de dicha complicación. Así mismo, actualmente se proponen otros estudios bioquímicos para determinar el riesgo de desarrollar cardiotoxicidad por antraciclinas, como lo es la determinación de Troponina I sérica, cuya elevación se ha informado como predictor de morbilidad cardíaca subclínica y clínica, convirtiéndose en un método que nos permitirá predecir a tiempo el desarrollo de cardiotoxicidad, para indicar medidas terapéuticas específicas, dirigidas a evitar la progresión a Insuficiencia Cardíaca.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1. Identificar las características clínico-epidemiológicas (edad, sexo, tipo de neoplasia sólida y comorbilidades) en los pacientes objeto de estudio.
2. Describir los hallazgos ecocardiográficos previo al inicio de terapia con antraciclinas y posterior a 3 meses, en la población en estudio.
3. Determinar los valores séricos de Troponina I, previo y posterior a cada ciclo de quimioterapia aplicado, durante los primeros 3 meses de iniciado el tratamiento con antraciclinas.

4. Relacionar los niveles séricos de Troponina I con los resultados ecocardiográficos de los pacientes objeto de estudio.

MECANISMOS DE OBTENCIÓN DE DATOS

Para este estudio se tomarán muestras venosas de su sangre en el pliegue del brazo, 3 cc aproximadamente, está se tomará previo al inicio del tratamiento con antraciclinas, y posterior a cada ciclo de quimioterapia durante un periodo de 3 meses, las cuales serán procesadas y canceladas por el investigador. Así mismo, se le efectuará un ecocardiograma antes de iniciar el tratamiento, y otro a los 3 meses de iniciada la quimioterapia con antraciclinas; para su realización deberá dirigirse al Hospital Central de Maracay – Unidad de Cuidados Coronarios, cuya notificación de fecha y hora le será informada, vía telefónica, por la Investigadora principal, Dra. Francys Teixeira, donde se le realizará dicho procedimiento de forma gratuita por Cardiólogo Experto (Dra. Solhymar Pérez). Además, se revisará su historia clínica. Sus datos serán confidenciales y estarán a disposición solo de los investigadores.

Se incluyen pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de neoplasia sólida, de cualquier tipo, que requiera el uso de dichos fármacos, que vayan a iniciar tratamiento con antraciclinas (Doxorrubicina, Daunorrubicina y Epirubicina), excluyéndose aquellos con antecedentes de cardiopatía (documentada), Enfermedad Renal Crónica en Tratamiento sustitutivo renal, y pacientes que hayan cursado en el último mes con: enfermedades vasculares, Enfermedad Cerebro-vascular, endocarditis, miocarditis, sepsis, trauma torácico, Síndrome Coronario Agudo (Angina e Infarto del Miocardio); también serán excluidos aquellos pacientes a quienes se les diagnostique cardiopatía durante su primera valoración ecocardiográfica y será advertido inmediatamente su médico tratante.

USOS DE DATOS PARA LA INVESTIGACION

Los datos recolectados serán utilizados para alcanzar los objetivos de la investigación, además para mejorar decisiones terapéuticas acerca de la patología que se está investigando.

RIESGOS Y DESVENTAJAS

La extracción de sangre de su vena puede causar dolor, equimosis (moretones) y, en raras ocasiones, infección; por ello serán tomadas por personal entrenado, en un lugar adecuado, tomando como prioridad las normas de asepsia y antisepsia.

BENEFICIOS

Usted recibirá los resultados de los dos (02) ecocardiogramas realizados, así como sus resultados de troponinas I cuantificadas. La información de este estudio de investigación podría conducir a un mejor manejo a futuro de los pacientes con patologías oncológicas que reciben antraciclinas, ayudando a predecir cardiotoxicidad y a tomar acciones terapéuticas oportunas para evitar progresión a Insuficiencia Cardíaca.

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD

Si usted elige participar en este estudio, el investigador obtendrá información sobre usted y su salud, la cual podría obtenerse de la revisión de su expediente médico actual.

Los resultados de esta investigación pueden ser publicados en revistas científicas o presentados en reuniones médicas, pero su identidad no será divulgada.

Esta autorización estará vigente hasta el final del estudio, a menos que usted la cancele antes. Usted puede cancelar esta autorización en cualquier momento enviando una notificación por escrito al Investigador Principal a la siguiente dirección: Dra. Francys Teixeira, Servicio de medicina interna del Hospital central de Maracay.

La autorización para el uso y acceso a información protegida de salud, para propósitos de investigación, es totalmente voluntaria. Sin embargo, si usted no firma este documento usted no podrá participar en este estudio. Si en el futuro usted cancela esta autorización, no podrá continuar participando en este estudio.

PARTICIPACIÓN Y RETIRO VOLUNTARIOS

La participación suya en este estudio es voluntaria. Usted puede decidir no participar o retirarse del estudio en cualquier momento. La decisión suya no resultará en ninguna penalidad o pérdida de beneficios para los cuales tenga derecho. De ser necesaria, su participación en este estudio puede ser detenida en cualquier momento por el investigador del estudio, siéndole explicado los motivos para ello.

CONSENTIMIENTO

He leído la información provista en este formulario de consentimiento o se me ha leído de manera adecuada. Todas mis preguntas sobre el estudio y mi participación en este han sido atendidas. Libremente consiento a participar en esta investigación.

Autorizo el uso de mi información de salud a los investigadores para cumplir con los objetivos del estudio antes mencionadas en este consentimiento, para los propósitos descritos anteriormente.

Al firmar esta hoja de consentimiento, no he renunciado a ninguno de mis derechos legales.

Nombre y Apellido:		Edad:	
N° C.I.:		Huella dactilar pulgar derecho	
Dirección:			

Firma del Participante



ANEXO B

REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA
 SERVICIO AUTÓNOMO HOSPITAL CENTRAL DE MARACAY
 UNIVERSIDAD DE CARABOBO - SEDE ARAGUA
 ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA



TROPONINA I Y CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS

Investigador: Dra. Francys Teixeira - Tutor: Dr. Carlos Montesinos

Nombre y apellido: _____ C.I.: _____ Edad: _____ Sexo: _____
 Fecha Nacimiento: ___/___/___ Dirección: _____ N° Teléfono: _____
 Patología de Base: _____ Ocupación: _____

Factores de Riego del Paciente: (edad y sexo ver arriba)

➤ Comorbilidades:

- Hipertensión Arterial: SI ___ NO ___ Tiempo de Diagnóstico: _____ Tto: _____
- Diabetes Mellitus: SI ___ NO ___ Tiempo de Diagnóstico: _____ Tto: _____
- Tabaquismo: SI ___ NO ___ Tiempo: _____
- Radiación mediastinal: SI ___ NO ___ N°: _____ Ciclo n°: _____
- Uso de cardioxane®: SI ___ NO ___ CICLO N°: _____
- Otros: _____ -

Factores de Riesgo del Fármaco:

Ciclos de antraciclina: Fecha de inicio: _____ Fecha de Culminación: _____

➤ **1° ciclo: Fecha:** _____ **Hora:** _____

Antraciclina: _____ Dosis actual _____ Dosis acumulada: _____

Ciclofosfamida: SI ___ NO ___ dosis: _____

Cardioxane®: SI ___ NO ___ dosis: _____

Otros (especificar): _____

➤ **2° ciclo: Fecha:** _____ **Hora:** _____

Antraciclina: _____ Dosis actual _____ Dosis acumulada: _____

Ciclofosfamida: SI ___ NO ___ dosis: _____

Cardioxane®: SI ___ NO ___ dosis: _____

Otros (especificar): _____

➤ **3° ciclo: Fecha:** _____ **Hora:** _____

Antraciclina: _____ Dosis actual _____ Dosis acumulada: _____

Ciclofosfamida: SI ___ NO ___ dosis: _____

Cardioxane®: SI ___ NO ___ dosis: _____

Otros (especificar): _____

➤ **4° ciclo: Fecha:** _____ **Hora:** _____

Antraciclina: _____ Dosis actual _____ Dosis acumulada: _____

Ciclofosfamida: SI ___ NO ___ dosis: _____

Cardioxane®: SI ___ NO ___ dosis: _____

Otros (especificar): _____

BIOMARCADOR – TROPONINA I CUANTIFICADA:

Tiempo/ciclos fecha	Basal	1° (Inicio)	2°	3°	4°
------------------------	-------	-------------	----	----	----

**Niveles Séricos
Troponina I**

Nota: valor de referencia: 0,00 – 0,33 ng/ml

HALLAZGOS ECOCARDIOGRÁFICOS: PA: _____ mm/Hg PA: _____ mm/Hg

HALLAZGOS	ANTES	DESPUES (3 MESES)
- FEVI - Patrón del flujo diastólico mitral Índice E/A - OTROS: (cavidades, valvulopatías, cinesia, Presión sistólica de Arteria Pulmonar, pericardio, aorta, vena cava inferior)		

CLÍNICA DE INSUFICIENCIA CARDIACA: (Pacientes con descenso de FEVI ≥ 5 %)

Síntomas típicos	Si	No	Signos específicos	Si	No
Disnea			Presión Venosa Yugular elevada		
Ortopnea			Tercer Ruido, galope		
Disnea Paroxística Nocturna			Latido apexiano desplazado		
Edema Tobillos			Reflujo Hepatoyugular		
Otros: Baja tolerancia al ejercicio, fatiga y cansancio.					
Síntomas no típicos	Si	No	Signos No específicos	Si	No
Sibilancias			Edema periférico		
Otros: Tos Nocturna, disminución de peso, sensación de hinchazón, anorexia, estado confusional, depresión, palpitaciones, síncope			Crepitantes Pulmonares		
			Taquicardia		
			Hepatomegalia		
			Otros: Pulso irregular, taquipnea, ascitis, pérdida de peso		