



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES EN
PACIENTES SOMETIDOS A TERAPIA ONCOLÓGICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTORA: LIDIA GABRIELA IDROVO ARMIJOS.

DIRECTOR: DRA. MARÍA ISABEL LEÓN PESÁNTEZ.

CUENCA – ECUADOR

2020

*Yo me gradué en
los 50 años de La Cato!
... y sostuve la Universidad*



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES EN PACIENTES
SOMETIDOS A TERAPIA ONCOLÓGICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTORA: LIDIA GABRIELA IDROVO ARMIJOS

DIRECTOR: DRA. MARÍA ISABEL LEÓN PESÁNTEZ

CUENCA - ECUADOR

2020

*Yo me gradué en
los 50 años de La Cato!
... y sostuve la Universidad*

DECLARACIÓN

Yo, IDROVO ARMIJOS LIDIA GABRIELA; declaro bajo juramento que el presente trabajo de investigación es de mi autoría que no ha sido previamente presentado para ningún grado o calificación profesional; y, que he consultado la totalidad de las referencias bibliográficas que se incluyen en este documento; y eximo expresamente a la UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA y sus representantes legales de posibles o acciones legales. La UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA, puede hacer uso de los derechos correspondientes a este trabajo, según lo establecido por la ley de propiedad intelectual, por su reglamento y normatividad institucional vigente.



LIDIA GABRIELA IDROVO ARMIJOS

C.I.: 0105306104

DEDICATORIA

No puedo expresar con palabras la satisfacción que siento al escribir este texto, y me van a faltar páginas para dedicar esta investigación a todas aquellas personas que formaron parte de este largo y complicado camino; en primer lugar, quiero dedicar mi trabajo de titulación a mis padres Efraín y Lilia ya que gracias a ellos en este momento puedo decir que soy doctora; sin su tiempo, trabajo y sudor esto no habría sido posible; mami, papi, este es el resultado de su inversión. A mi hermana y colega María Eugenia, por ser ejemplo de lucha y mi bastón para seguir adelante, recuerdo que un año antes de empezar mi carrera te veía llorando y estudiando al mismo tiempo hasta la madrugada, a pesar de ello insistí y dije que sería medicina, gracias por las peleas, el llanto las risas y los abrazos, ahora podemos decirnos doctoras. Mis amados abuelitos Amadeo, Elvia por estar presentes y recordarme la confianza que tienen en mí, por sentarse a mi lado y brindarme un consejo, y mi abuelita Mercedes que desde el cielo me verá ponerme mi mandil, quien se sentía orgullosa incluso antes de que llegue este día.

AGRADECIMIENTO

Quiero agradecer a mi familia quienes han estado a mi lado cada día, haciéndome más fuerte y constante para conseguir mis metas. A todas las personas que conocí durante mi vida universitaria y de internado, amigos, colegas; lograron que 6 años de carrera pasen de una manera fugaz, llevo en mi mente y corazón los recuerdos, las lágrimas y las risas de todos aquellos momentos que pasamos juntos. Mi más profundo agradecimiento a quienes hicieron esto posible, mis docentes, mis maestros; Doctores y Doctoras que sin importar el cansancio ni las adversidades compartieron sus conocimientos para hacer de mí una profesional y mejor persona; gracias Universidad Católica de Cuenca por ser mi segundo hogar y el lugar que me permitió conocer personas impresionantes. Agradezco de corazón a mi tutora Dra. María Isabel León por brindarme su conocimiento y guiarme por el mejor camino no solo para culminar mi trabajo de titulación, porque a esto se suman las horas de esfuerzo y dedicación para enseñarnos una cátedra humanitaria y hermosa. Por último, pero no menos importante, gracias Lcda. Carem Prieto por ser paciente y entregada a sus alumnos, y por ayudarnos a ser mejores cada día.

RESUMEN

Antecedentes: El cáncer se ha convertido en un problema en salud pública mundial, el riesgo de enfermedad cardiovascular en los sobrevivientes de cáncer es ocho veces mayor que en la población general, y el riesgo relativo de enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca en los sobrevivientes de cáncer es 10 y 15 veces más, respectivamente, que, en familiares sin cáncer, los tratamientos oncológicos condicionan complicaciones a corto y largo plazo.

Objetivo: Determinar las complicaciones cardiovasculares en pacientes sometidos a terapia oncológica.

Metodología: La metodología aplicada en esta revisión bibliográfica fue descriptiva, mediante la realización de una búsqueda exhaustiva en múltiples plataformas y revistas científicas indexadas, de los últimos 5 años, encontrados en diferentes bases científicas como: “Journal of Clinical Oncology”, “New England Journal of Medicine”, “National Comprehensive Cancer Network (NCCN)”, European Society for Medical Oncology (ESMO), Elsevier, Scielo, entre otras, con ranking Q1 y Q2; Cochrane y en la plataforma Scimago.

Resultados: Para el análisis se seleccionaron 49 artículos, utilizando el método PRISMA; de los cuales se identificó que en orden de importancia la quimioterapia, radioterapia y terapia monoclonal ocasionan complicaciones cardiovasculares como arritmias cardíacas, Infarto Agudo de Miocardio (IAM), Disminución de la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI), respectivamente, entre otras. Es primordial el uso de métodos para el diagnóstico y control cardiovascular de estos pacientes, y de esta manera instaurar el tratamiento adecuado para contrarrestar dichas complicaciones.

Conclusiones: Es importante determinar a tiempo las posibles complicaciones que puedan presentarse en este grupo de pacientes, dependiendo del esquema terapéutico oncológico al que estén expuestos, para de esta manera llevar un control adecuado de la respuesta por medio de técnicas y métodos diagnósticos, con el propósito de mejorar la calidad de vida de los pacientes mediante la aplicación de tratamiento cardiovascular adecuado para los fines esperados, disminuyendo así el abandono o suspensión parcial de la terapia oncológica.

Palabras clave: COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES, TERAPIA ONCOLÓGICA, QUIMIOTERAPIA, RADIOTERAPIA, TERAPIA MONOCLONAL.

ABSTRACT

Background: Cancer has become a global public health problem, the risk of cardiovascular disease in cancer survivors is eight times higher than in the general population, and the relative risk of coronary heart disease and heart failure in survivor's cancer is 10 and 15 times more, respectively, than in their relatives without cancer, cancer treatments condition complications in the short and long term.

Objective: To determine the cardiovascular complications in patients undergoing cancer therapy.

Methodology: The methodology applied in this bibliographic review was descriptive, by conducting an exhaustive search in multiple platforms and indexed scientific journals, from the last 5 years, found in different scientific bases such as: "Journal of Clinical Oncology", "New England Journal of Medicine ", "National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ", European Society for Medical Oncology (ESMO), Elsevier, Scielo, among others, with ranking Q1 and Q2; Cochrane and on the Scimago platform.

Results: 49 articles were selected for the analysis, using the PRISMA method; of which it was identified that in order of importance chemotherapy, radiotherapy and monoclonal therapy cause cardiovascular complications such as cardiac arrhythmias, Acute Myocardial Infarction (AMI), Decreased Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF), respectively, among others. The use of methods for the diagnosis and cardiovascular control of these patients is essential, and in this way establish the appropriate treatment to counteract these complications.

Conclusions: It is important to determine in time the possible complications that may occur in this group of patients, depending on the oncological therapeutic scheme to which they are exposed, in order to carry out an adequate control of the response through diagnostic techniques and methods, with the purpose of improving the quality of life of patients through the application of adequate cardiovascular treatment for the expected purposes, thus reducing the abandonment or partial suspension of oncological therapy.

Key words: *CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS, ONCOLOGY THERAPY, CHEMOTHERAPY, RADIO THERAPY, MONOCLONAL THERAPHY*

INDICE	
CAPÍTULO I.....	8
INTRODUCCIÓN	8
JUSTIFICACIÓN	11
CAPÍTULO II.....	13
OBJETIVOS	13
Objetivo general:	13
Objetivos específicos:	13
CAPÍTULO III.....	14
MATERIALES Y MÉTODOS	14
Criterios de Inclusión	14
Criterios de Exclusión	14
Estrategia de búsqueda	14
Síntesis y presentación de resultados	15
CAPÍTULO IV.....	16
RESULTADOS:	16
Sesgos y limitaciones	25
CAPÍTULO V.....	26
DISCUSIÓN	26
Limitaciones	29
CAPÍTULO VI.....	30
CONCLUSIÓN	30
FINANCIAMIENTO	31
CONFLICTO DE INTERESES	31
BIBLIOGRAFÍA	32
ANEXOS.....	37

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

El cáncer se ha convertido en un problema en salud pública mundial, siendo así la principal causa de muerte en EEUU, se estima que para el 2025 al 2030 las enfermedades cardiovasculares sean quienes las reemplacen (1). En Latinoamérica la incidencia de neoplasias es de 163 casos por cada 100.000 habitantes ocupando de esta manera el tercer lugar entre las causas de muerte por enfermedades catastróficas, a comparación de Europa y América del Norte quienes manejan estándares de 264 y 300 casos cada 100.000 habitantes, respectivamente (2).

En Ecuador existen 165 casos de cáncer por cada 100.000 mujeres y 150 casos por cada 100.000 hombres. En el año 2019, la enfermedad isquémica del corazón resultó ser la principal causa de muerte en pacientes no oncológicos sin distinción de género (3), cabe recalcar que no existen estadísticas oficiales en el país acerca de las complicaciones cardiovasculares por tratamiento oncológico en el Ecuador, pero la enfermedad isquémica forma parte de las complicaciones de la misma. (3)

En el ámbito clínico oncológico se encuentran herramientas terapéuticas con gran impacto en la sobrevivencia de los pacientes, dentro de los más usados tenemos la Quimioterapia, Radioterapia y los nuevos anticuerpos monoclonales, sin embargo, se han visto involucrados en un gran riesgo para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares, como falla cardíaca, hipertensión arterial, eventos tromboembólicos, entre otras, siendo estas de carácter agudo, subagudo e incluso crónico; se ha demostrado también que la obesidad resulta ser un factor de riesgo para presentar cardiotoxicidad al momento de utilizar terapia dirigida. (4,5).

Las complicaciones cardiovasculares fueron descubiertas desde 1967 al verse presentes en niños con diagnóstico de leucemia tratada con la doxorubicina, pero, durante décadas las apariciones de estas alteraciones cardiovasculares eran consideradas inusuales o escasas durante la práctica Oncológica. En los

últimos años se han ido modificando los esquemas terapéuticos, de tal manera que se han implementado progresivamente fármacos más agresivos contra el cáncer, por ello es que conforme ha pasado el tiempo, la incidencia de casos con afección cardiovascular ha ido en aumento relacionados con el mecanismo de acción de estos tratamientos (6).

En números, el riesgo de enfermedad cardiovascular en los sobrevivientes de cáncer es ocho veces mayor que en la población general, y el riesgo relativo de enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca en los sobrevivientes de cáncer es 10 y 15 veces más, respectivamente, que en sus familiares sin cáncer. Además, los tratamientos clásicos del cáncer, condicionan complicaciones a corto y largo plazo, con más del 50% de los pacientes que tienen algún problema cardíaco subclínico o daño vascular durante el seguimiento (7).

El principal fármaco que induce esta cardiotoxicidad son las Antraciclinas, consideradas como una de las causas de morbilidad cardiovascular en pacientes con neoplasias, ya que a pesar del tratamiento médico de estas complicaciones un tercio de ellos no mejora la FEVI (Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo) por lo que la terapia oncológica se ve interrumpida y el 30 a 70% mueren por el fallo cardíaco ocasionado (8).

Un estudio retrospectivo realizado del 2012 al 2016 en Perú, evaluó a 985 pacientes en tratamiento oncológico por presentar sintomatología cardíaca, teniendo que las arritmias fue una complicación frecuente con un 41.2%, luego angina en un 18,7% e insuficiencia cardíaca de 17,7 % (9).

En Colombia se evaluó a 59 pacientes que presentaron bradicardia posquimioterapia, con una frecuencia de 46 latidos por minuto y el medicamento mayormente asociado fue la citarabina con daunorubicina, el mismo que produjo la aparición de este síntoma entre 24 a 48 horas después de su uso (10). En el caso de los anticuerpos monoclonales, se realizó un estudio en Uruguay acerca de trastuzumab, los pacientes se encontraban asintomáticos con una FEVI basal de 63%, luego del inicio del tratamiento este porcentaje bajó a 49% teniendo así un descenso del 22.6%, para que se pueda lograr una reversión de la Fracción

de Eyección del ventrículo izquierdo optaron por suspender la medicación antineoplásica y empezar el uso de fármacos cardioprotectores (11).

En el caso de Radioterapia, esta se encuentra afectando el sistema cardiovascular mayoritariamente cuando la radiación en la región torácica como neoplasia a nivel de mamas, pulmones y linfoma no Hodking, originando complicaciones como enfermedades coronarias, miocardiopatías y afecciones a nivel pericárdico (12).

Por esta razón, es necesario detectar las alteraciones cardiovasculares de manera temprana, ya que puede llegar a ser irreversible su condición, siendo necesaria la monitorización mediante electrocardiograma y ecocardiograma como primera elección debido a su bajo costo y por ser métodos no invasivos (13,14). Otras opciones diagnósticas son los marcadores cardiacos, Tomografía e inclusive puede ser usada la Biopsia del tejido en caso de ser necesario (14).

JUSTIFICACIÓN

El cáncer es actualmente un gran problema de salud pública, en el cual se indican varias fases de terapias adyuvantes o paliativas, es por ello que el desarrollo de medicamentos ha ido en aumento para mejorar las tasas de supervivencia, sin embargo, se ha visto enmascarado por la toxicidad de las mismas, siendo el sistema cardiovascular uno de los afectados (15).

Principalmente se observa un fallo cardiaco debido a la toxicidad tanto directa como indirecta de estas terapias, lo que limita la administración adecuada del tratamiento antineoplásico de manera que se descontinúa o se reduce dosis para poder controlar dichas complicaciones dando como resultado una limitación de eficacia reducida (16).

Al hablar de la acción indirecta de la terapia oncológica se hace referencia a que en un paciente con neoplasia y enfermedades cardiovasculares previamente adquiridas, al aplicar el tratamiento se aumenta el riesgo de cardiotoxicidad, se conoce que las complicaciones cardiovasculares traen consigo un gran impacto en la calidad de vida y la supervivencia de estos pacientes, por lo que su diagnóstico, además de medidas preventivas, curativas o de mantenimiento deben ser oportunamente instauradas; sobre todo se debe aplicar una atención generalizada en el paciente oncológico (17).

En los últimos años debido a los avances en el diagnóstico y tratamiento del cáncer la mortalidad por esta causa disminuye con el pasar de los años, pero simultáneamente la tasa de afección cardiovascular sigue en aumento, esto es debido a las complicaciones post terapéuticas como insuficiencia cardiaca, enfermedad coronaria y disfunción ventricular izquierda. A pesar de todo se ha logrado detectar a tiempo, lo que ha llevado a mejorar la supervivencia del paciente (18).

Ante la realidad del problema anteriormente descrito se plantea la siguiente investigación sobre las complicaciones más importantes que acarrea las terapias

oncológicas sobre el sistema cardiovascular y la terapia que más repercute sobre la misma. Es de gran importancia para los diferentes actores involucrados tanto el paciente como el especialista Oncológico, conocer estos efectos adversos es por ello la necesidad de ampliación y actualización sobre este tema.

CAPÍTULO II

OBJETIVOS

Objetivo general:

Determinar las complicaciones cardiovasculares en pacientes sometidos a terapia oncológica.

Objetivos específicos:

- Explicar la etiología de las complicaciones cardiovasculares en pacientes sometidos a terapia oncológica.
- Identificar las principales complicaciones cardiovasculares en pacientes sometidos a terapia oncológica
- Señalar el tipo de terapia oncológica que presenta mayor prevalencia de complicaciones cardiovasculares.
- Establecer los métodos diagnósticos para cardiotoxicidad por tratamiento oncológico.
- Identificar el tratamiento utilizado para contrarrestar las complicaciones cardiovasculares de la terapia oncológica.

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

Criterios de Inclusión

- Artículos relacionados con la cardiotoxicidad producida por Quimioterapia, Radioterapia y Terapia Monoclonal.
- Documentos aportados por distintas sociedades de Cardiología y Oncología.
- Estudios como meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados.

Criterios de Exclusión

- Artículos relacionados con terapia oncológica que no tengan un nivel de evidencia adecuado.
- Documentos como Tesis, Noticias, Blogs.

Estrategia de búsqueda

La metodología a seguir de la presente revisión bibliográfica es descriptiva, realizando una indagación exhaustiva en diversos artículos indexados, guías de práctica clínica, información de diversas asociaciones y sociedades médicas internacionales y ecuatorianas, teniendo como principal motor de búsqueda “Google Académico”, siguiendo de este, revistas científicas médicas como Journal Clinical Oncology, New England Journal of Medicine, National Comprehensive Cancer Network 2020 (NCCN), European Society for Medical Oncology (ESMO), Elsevier, Scielo, entre otras con ranking Q1 y Q2, Cochrane, y en la plataforma Scimago.

Para la búsqueda de información se emplearon palabras claves como: “cardiotoxicidad”, “terapia oncológica”, “complicaciones cardiovasculares por quimioterapia”, “complicaciones cardiovasculares por radioterapia”, “complicaciones cardiovasculares por terapia monoclonal” , “cardiotoxicity”, “oncological therapy”, “cardiovascular complications from chemotherapy”, “cardiovascular complications from radiotherapy”, “cardiovascular complications monoclonal therapy”, en dos idiomas: inglés y español, se limitó a esos idiomas para evitar sesgos por traducción. Los términos escogidos para la búsqueda son vocabulario controlado en los dos idiomas seleccionados. Se incluyeron los artículos publicados desde el 2015 hasta la actualidad, junto con el análisis de las bibliografías de cada artículo para rescatar información útil sobre el tema.

El proceso de selección de estudios de la presente revisión Bibliográfica se resume en el mapa PRISMA, el mismo que muestra una estratificación de pérdida de estudios aplicando los criterios de exclusión.

Para poder realizar la comparación entre los artículos seleccionados, se analizaron las mismas variables por lo que se elaboraron tres cuadros organizacionales de datos de los principales estudios seleccionados, donde se incluyeron los siguientes parámetros: autor, título, revista, año, diseño, muestra, intervención, comparación, resultado.

Síntesis y presentación de resultados

La búsqueda implementada para esta investigación fue principalmente en bases de datos científicas, realizando una exhaustiva selección de artículos, eliminando estudios por duplicación, posteriormente se revisó la información obtenida, descartando de esta manera las bibliografías que no cumplían con los criterios de elegibilidad; para llevar a cabo este proceso se ha utilizado el método PRISMA, el mismo que se basó en un cuadro sistemático para la identificación, cribado y selección de estudios adecuados para esta revisión.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS:

Se identificaron 3.560 artículos mediante la búsqueda en bases de datos, a los cuales se sumaron 1.550 estudios a partir de otras fuentes, del total de estudios se conservaron 2.063 después de realizar una eliminación por duplicación. De estos 364 fueron seleccionados, excluyendo 304 por no cumplir con el año de publicación a partir del 2015. Los artículos de texto completo evaluados para elegibilidad fueron 60 de los cuales se excluyeron 11 por no relacionarse con el tema en estudio, encontrarse incompletos y por no cumplir con los criterios de inclusión y resultados esperados. En total se eligieron 49 artículos, los mismos que se dividieron de la siguiente manera: 28 para síntesis cualitativa del estudio y 21 para síntesis cuantitativa (Anexo 1). Para poder realizar la comparación entre los artículos seleccionados, se analizaron las mismas variables por lo que se elaboraron tres cuadros organizacionales de datos de los principales estudios seleccionados, donde se incluyeron los siguientes parámetros: autor, título, revista, año, diseño, muestra, intervención, comparación, resultado (Anexo 2). En el estudio de Ruiz, Et al. (9) se incluyeron 985 pacientes que acudieron al servicio de cardiología; estos presentaron síntomas relacionados al sistema cardiovascular, tras recibir la administración de terapia oncológica, siendo estos más frecuentes en el sexo femenino en un 61,12%. Dentro de las principales complicaciones encontradas a nivel cardiovascular se presentaron con mayor frecuencia las arritmias cardíacas con el 41,2%, seguidas de angina de pecho con un 18,7%; mientras que la insuficiencia cardíaca asintomática estuvo en un 4,9% de la muestra estudiada. El tratamiento utilizado en estos pacientes fueron antraciclinas y taxanos, excluyendo del estudio a los pacientes que recibieron radioterapia concomitante o que padezcan enfermedades cardiovasculares de base.

Ruiz, Et al. (10) analizó 59 pacientes que fueron derivados de servicio de oncología al de cardiología, debido a que estos presentaron sintomatología cardíaca (bradicardia sinusal), la misma que se presentó principalmente en pacientes con diagnóstico de leucemia mielocítica aguda con el 25,42%, leucemia linfoblástica aguda con el 24,34% y cáncer de mama con un 15,25%. En el primer grupo de pacientes se administró Citarabina en combinación con daunorrubicina, en el segundo grupo se dio Vincristina con Daunorrubicina,

demostrándose que el tratamiento más usado fue a base de antraciclinas, siendo este el causante de estas arritmias cardíacas.

Mandelblatt, Et al. (19) por su parte incluyó 99 mujeres de raza blanca, es decir el 84,5% con diagnóstico de cáncer de mama invasivo grado I, tras haber recibido el diagnóstico estas recibieron Antraciclinas en un 75%, Taxanos en un 68%, por último Trastuzumab con el 27%. El 6% de las pacientes presentaron cardiotoxicidad después del tratamiento instaurado, cabe recalcar que dichas pacientes pertenecían al grupo etario mayor a 65 años.

Feijen, Et al. (20) estudió 15.815 sobrevivientes de cáncer infantil; el 32,5% ha recibido doxorubicina como parte de su tratamiento, mientras que el 14,7% recibió daunorrubicina. Alrededor de 742 pacientes (4,7%) recibieron otro tipo de antraciclinas, y 4.044 pacientes (25,6%) recibieron radioterapia en tórax a una dosis media de 30 Gy. Durante el seguimiento se registraron 271 casos de Insuficiencia Cardíaca; la incidencia fue del 3,2% a la edad de 40 años. De estos 185 pacientes (68,1%) recibieron doxorubicina, 18 pacientes (7%) recibieron daunorrubicina, 11 pacientes (4,0%) recibieron estos dos medicamentos; y 4 pacientes (1,1%) recibieron epirubicina o mitoxantrona con o sin daunorrubicina. De los pacientes restantes que presentaron insuficiencia cardíaca el 13,7% fueron tratados con radioterapia de tórax.

En la publicación de Dores, E. Et al (21) se identificaron 3.380 muertes en pacientes con diagnóstico previo de Linfoma no Hodking Clásico de los cuales 1.321 muertes, es decir 39% de la muestra fueron a causa de patologías no oncológicas, dentro de ellas se mencionan las alteraciones cardíacas; y se llega a la conclusión que dichas complicaciones cardiovasculares se presentaron como resultado del tratamiento oncológico a base de medicamentos quimioterapéuticos a base de antraciclinas.

En un estudio realizado por Fung, Ch. Et al. (22) se analizó un grupo de 15.006 pacientes con diagnóstico de cáncer testicular, de los cuales 6.909 recibieron como tratamiento inicial quimioterapia. Dentro de la investigación se observaron 429 muertes que no se encontraban relacionadas con el diagnóstico oncológico. Después del tratamiento instaurado en estos pacientes se evidenció un aumento en el 60% de los riesgos significativos de muerte, es así que, de todas las

muerres por causas no cancerígenas el 24,2% fue resultado de enfermedades cardiovasculares. Dentro de las principales se identificó la patología cerebrovascular representando un 16,3% de todas las muerres.

Wang, X. Et al. (23) incluyó 465 pacientes que fueron diagnosticados de cáncer primario a los 7 años de edad por lo que recibieron como tratamiento antraciclinas en dosis altas (319 mg/m²), del total de pacientes solo 219 (47%) se realizaron control mediante ecocardiograma, 82 (17,6%) no tuvieron ni un solo control con ecocardiograma, de los cuales 31 (37,8%) no fueron expuestos a medicación cardiotoxica, mientras que 51 (62,1%) recibieron agentes cardiotoxicos como antraciclinas solas o antraciclinas con radioterapia adyuvante.

Los pacientes que tuvieron mayor dosis de antraciclinas presentaron mayor riesgo de desarrollar cardiomiopatías, a comparación de quienes recibieron menos dosis, de la misma manera se asoció a los pacientes expuestos a radioterapia, teniendo un riesgo 3,2 veces mayor para desarrollar cardiotoxicidad en comparación con los que no tuvieron exposición.

Cheng, Y. Et al. (24) identificó 18 estudios de los cuales se obtuvo un total de 239.434 participantes, de estos solamente 11.810 presentaron eventos cardíacos, estimando así un alto riesgo de mortalidad cardíaca, es decir, las mujeres que recibieron radioterapia para cáncer de mama de lado izquierdo tuvieron mayor riesgo de mortalidad que aquellas que recibieron radioterapia de lado derecho. Con respecto a las causas de muerte se incluyeron 13 estudios de los cuales solamente se reportaron 96.725 eventos de los 534.419 participantes. Las mujeres que recibieron radioterapia de lado izquierdo a comparación de las que recibieron radioterapia en lado derecho, presentaron un mayor riesgo de muerte por infarto agudo de miocardio.

Partha, S. Et al. (25) seleccionó una muestra de 289.109 pacientes de 13 estudios observacionales en los cuales encontró que las mujeres que recibieron radioterapia en el lado izquierdo tienen mayor riesgo de mortalidad cardiovascular que aquellas en las que se aplicó este tipo de terapia en el lado derecho; con un 2,5 y 2,2% respectivamente. La incidencia de mortalidad cardiovascular entre radioterapia de lado izquierdo versus lado derecho en 15

años de seguimiento fue del 5,6 y 4,6% respectivamente; encontrándose un incremento del riesgo relativo para mortalidad cardiovascular en pacientes con radioterapia de lado izquierdo del 23% después de 5 a 10 años y del 36% después de 11 a 15 años.

En un estudio realizado por Van Den Bogaard, V. Et al. (26) se incluyeron 910 pacientes con cáncer de mama el exceso de riesgo acumulado relacionado con la radioterapia fue del 1,13% en 9 años de seguimiento, lo que indica que aproximadamente 10 pacientes de esta cohorte de estudio experimentó un evento coronario agudo que podría estar en relación directa con la radioterapia aplicada en estas pacientes debido a la dosis instaurada de la misma.

En el artículo de Chow, E. Et al (27) se analizaron 13.060 pacientes sobrevivientes de cáncer, de los cuales el 37,3% recibieron como tratamiento antraciclinas, mientras que el 25,9% recibieron radioterapia de tórax, de los cuales el 11,3% recibió más de 35 Gy. 285 participantes presentaron eventos cardíacos a los 40 años de edad; 258 recibieron medicación, 10 con trasplante cardíaco y 17 fallecieron con problemas coronarios.

Wong, K. Et al. (28) estudió un total de 1.441 sobrevivientes de tumor de Wilms, de los cuales 756 (82%) fueron expuestos a radioterapia abdominal directa; dentro de las causas específicas de muerte se encuentran las enfermedades cardíacas con un 32%, de los pacientes fallecidos 9 murieron a causa de IAM, 7 con cardiomiopatías o insuficiencia cardíaca. Del total de sobrevivientes en estudio el 21% tuvo problemas cardíacos.

Wang, K. Et al. (29) identificó 127 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas, encontró que 26 pacientes (23%) presentaron uno o más eventos cardíacos; estos incluyen derrame pericárdico sintomático (6,1%), infarto agudo de miocardio (4,42%), angina inestable (2,65%), pericarditis (1,76%), arritmia significativa (10,61%) e insuficiencia cardíaca (0,88%). La mayoría de los pacientes (72%) recibió 74 Gy. Todos los pacientes recibieron quimioterapia de inducción, el 90% recibió quimioterapia concurrente y el 25% recibió quimioterapia de consolidación. Después del tratamiento con radioterapia 40 pacientes (36%) tuvo nuevos derrames pericárdicos incluyendo derrames sintomáticos.

Gómez, A. Et al. (11) realizó un estudio de 43 pacientes que presentaban riesgo de disfunción ventricular producida por trastuzumab (DV-TTZ), de los cuales se evidencian los resultados de 8 pacientes quienes se encontraban asintomáticas. En un inicio la FEVI basal presentada era del 63%, con la presentación de DV-TTZ se reportó una FEVI del 49%, obteniendo un porcentaje de descenso del 22,5%. Todas las pacientes mencionadas dejaron temporalmente el tratamiento con TTZ y se inició tratamiento a base de enalapril (en caso de intolerancia se administró losartán), y carvedilol. La FEVI se normalizó en el total de las pacientes estudiadas, al momento de suspender el TTZ. Posteriormente se reinstauró el tratamiento con TTZ pero a este se le añadió y mantuvo el tratamiento cardioprotector, con lo que las pacientes no volvieron a presentar disminución de la FEVI.

Pituskin, E. Et al. (30) analizó 94 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en estadio temprano HER-2 positivo, basado en la prevención de cardiotoxicidad en pacientes sometidas a tratamiento con trastuzumab; la mayoría de participantes, es decir el 77% recibió tratamiento con quimioterapia sin régimen de antraciclinas, que consistió en docetaxel, carboplatino y trastuzumab, ninguna paciente presentaba factores de riesgo o ECV previa. De estas 94 pacientes, 30 se encuentran en el grupo de placebo, 33 en el grupo de perindopril, y 31 en el grupo de bisoprolol. El nivel máximo de dosis del fármaco fue del 90% en placebo, 75% en perindopril y 65% en bisoprolol. Como resultado se obtuvo que la tensión arterial había disminuido en el grupo tratado con perindopril, y la frecuencia cardíaca fue menor en el grupo tratado con bisoprolol.

En el estudio de Stroes Ch. Et al. (31) se seleccionaron 40 pacientes que terminaron su tratamiento con trastuzumab y pertuzumab. De estos pacientes 34 fueron incluidos en el análisis de seguridad cardíaca. Cinco pacientes (14%) desarrollaron disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y un paciente perdió una dosis de trastuzumab y pertuzumab por disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Guenancia, Ch. Et al. (5) en su metaanálisis incluyó 15 estudios de los cuales recolectó 8.745 pacientes con cáncer de mama tratados con antraciclinas, antraciclinas secuenciales y trastuzumab. En este estudio la obesidad fue

evaluada como un factor de riesgo potencial para cardiotoxicidad. La tasa media de cardiotoxicidad en los pacientes analizados fue del 17%. Los pacientes tratados con antraciclinas fueron 3. 898 presentaron una tasa de cardiotoxicidad del 20%, mientras que los pacientes tratados con trastuzumab con o sin antraciclinas fueron 4. 847 y presentaron una tasa de cardiotoxicidad del 16%, cabe recalcar que en el metaanálisis de 11 estudios que incluyeron pacientes tratados con trastuzumab, se encontró que el 91% de estos fueron tratados también con antraciclinas.

Piccart-Gebhart, M. Et al. (32) seleccionó 8. 381 pacientes, de los cuales al menos el 92% recibió más del 85% de la dosis planificada de trastuzumab, mientras que del 66 a 76% recibieron más del 85% de la dosis planeada de lapatinib. La incidencia de eventos cardíacos fue baja en los dos brazos de tratamiento, los eventos cardíacos primarios ocurrieron en el 0,25 – 0,97% de pacientes. Tres eventos cardíacos fatales ocurrieron en los dos brazos de tratamiento.

Rini, B. Et al (33) identificó 861 pacientes con diagnóstico previo de carcinoma de células claras renales en estadio avanzado para recibir pembrolizumab (200mg) vía intravenosa una vez cada tres semanas en combinación con axitinib (5mg) por vía oral dos veces al día (432 pacientes) o sunitinib (50mg) vía oral una vez al día por las primeras cuatro semanas de cada ciclo de 6 semanas (429 pacientes). En el grupo de pacientes tratados con sunitinib, los eventos adversos, independientemente del tipo de evento presentado, provocó la discontinuación del tratamiento en el 13,9%, interrupción en el 49,9% y la reducción de las dosis en el 30,1%. De 11 pacientes del grupo en el cual se administró la combinación de pembrolizumab – axitinib 4 (0,9%) murieron por eventos adversos relacionados con el tratamiento, entre los cuales se menciona miocarditis; 15 pacientes (3,5%) del grupo de sunitinib murieron por complicaciones relacionadas al tratamiento dentro de las cuales tenemos infarto agudo de miocardio y paro cardíaco. Entre los dos grupos estudiados se mencionan los efectos secundarios más comunes relacionados al tratamiento, que son diarrea e hipertensión.

Krop, I. Et al. (34) incluyó en su estudio 153 pacientes con cáncer de mama en estadio temprano HER-2 positivo y FEVI antes del tratamiento de 55% quienes recibieron tratamiento neoadyuvante a base de doxorubicina más ciclofosfamida o fluoracilo, y epirubicina más ciclofosfamida seguida de trastuzumab emtansina por 4 ciclos. Del total de la muestra cinco pacientes (3,4%) experimentaron efectos adversos cardíacos que el investigador sospechó estaban relacionados con trastuzumab emtansina, cuatro pacientes (2,7%) experimentaron descensos asintomáticos de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo con resultados menores al 50%. Uno de estos pacientes con una FEVI del 50% después del tratamiento con antraciclinas, interrumpió el tratamiento con trastuzumab emtansina con una FEVI del 45%; la FEVI de este paciente se recuperó al 50% inicial después de 14 meses de haber suspendido el tratamiento con trastuzumab emtansina.

En relación a quimioterapia destaca el uso de líneas de tratamiento a base de antraciclinas en gran porcentaje para cáncer de mama, linfoma de Hodgkin clásico, entre otros. Un total de 6 artículos coincidieron en la línea de tratamiento utilizada para estos pacientes como etiología para la presentación de complicaciones cardiovasculares (9,10,19,20,23); de los cuales dos mencionan eventos adversos cardíacos en los pacientes sometidos a quimioterapia que ocasionaron la muerte de los mismos (21,22).

La radioterapia se utiliza por lo general como adyuvante a tratamiento quimioterapéutico o, a otras terapias oncológicas; dependiendo del tipo de tumor y la localización del mismo, es por ello que la etiología de la toxicidad cardíaca dependerá directamente de la dosis de radiación administrada en los pacientes, el tiempo de exposición y la cercanía del corazón a la zona de aplicación de la misma. En la revisión realizada se pudo comprobar que 6 artículos corroboran la presencia de complicaciones cardiovasculares en pacientes sometidos a radioterapia, sobre todo en aquellos que recibieron la radiación directamente en tórax, principalmente en los que se aplicó radioterapia en el lado izquierdo (24–29).

La terapia monoclonal se basa en la administración de anticuerpos monoclonales aprovechando de esta manera las funciones del sistema inmunitario para atacar

las células cancerígenas. A pesar de los grandes avances de la ciencia en la búsqueda de tratamientos más efectivos para combatir esta enfermedad, se pudo comprobar en esta investigación que en 5 artículos los autores coinciden en la presentación de eventos cardiovasculares en los pacientes sometidos a este tipo de terapia, teniendo como etiología principalmente trastuzumab (5,11,30–33).

Después de realizar una búsqueda exhaustiva de diversos artículos y estudios realizados en esta rama de la medicina, se pudo comprobar que la quimioterapia es el método terapéutico más frecuente relacionado a complicaciones cardiovasculares; mismas que se dan como consecuencia directa de la dosificación y tiempo de duración del tratamiento instaurado (9,10).

En el tratamiento con quimioterapia se presentaron principalmente Arritmias Cardíacas, siendo estas las más comunes específicamente bradicardia, seguida de Insuficiencia Cardíaca, por la combinación con radioterapia de tórax, además de: angina de pecho, accidentes cerebrovasculares y cardiomiopatías (9,10).

En el caso de la radioterapia se presentó con más frecuencia daño vascular de las arterias coronarias por lo que el Infarto Agudo de Miocardio resultó ser la complicación transcendental, seguida de derrames pericárdicos (sintomáticos y asintomáticos), angina de pecho inestable, arritmia significativa e insuficiencia cardíaca (25,26,28,29).

Dentro de los eventos cardiovasculares producidos por terapia monoclonal se encontraron disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y disminución de la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI), como efectos secundarios característicos de este tipo de tratamiento; seguidos de miocarditis, Infarto Agudo de Miocardio e hipertensión (31,33).

En relación a los métodos de imagen más utilizados para el diagnóstico complicaciones cardiovasculares como efecto secundario del tratamiento oncológico tenemos ecocardiograma, mediante el cual se mide la fracción de eyección normal de los ventrículos y resonancia magnética para evaluar la disminución de la musculatura del miocardio debido a la atrofia de los miocardiocitos producida por la terapia; además se utilizan pruebas sanguíneas

como troponinas y péptido natriurético para valorar la función cardíaca durante el tratamiento aplicado a los pacientes (8,23,35).

Se encontraron coincidencias relacionadas al tratamiento adyuvante para contrarrestar las complicaciones cardiovasculares de la terapia oncológica en 2 artículos en los cuales se mencionan fármacos antihipertensivos y beta bloqueantes selectivos, usados principalmente para controlar la hipertensión y arritmias encontradas en los pacientes; dentro de estos se hace referencia a enalapril, losartán, perindopril, bisoprolol, carvedilol, respectivamente (11,30). Este tipo de medicación es común y conocida en la población general; pero existe otro fármaco llamado dexrazoxano, que es utilizado para reducir el riesgo de cardiotoxicidad producido por antraciclinas encontrando buenos resultados en los pacientes en los que ha sido administrado, debido a que este no presenta interacciones con los fármacos antitumorales (35).

Sesgos y limitaciones

En el estudio de Parta, S. Et al (25) las limitaciones presentadas fueron que la mayoría de los estudios incluidos no informaron el porcentaje de pacientes con enfermedad cardiovascular previa, lo que podía influir en la mortalidad. Además de la radioterapia algunas mujeres también recibieron otros tratamientos (como quimioterapia cardiotoxica) que pueden han influido en el resultado y no fueron controlados en el análisis.

Por otro lado, en el estudio de Guenancia, Ch. Et al (5) en primer lugar no fue posible tener en cuenta los factores de riesgo cardiaco asociados o factores de riesgo clásicos de cardiotoxicidad por antraciclinas y trastuzumab. A esto se suma otro factor de riesgo que es la obesidad lo que produce enfermedades cardiovasculares a expensas del tratamiento oncológico. El análisis estuvo limitado por la relativa falta de poder estadístico asociado a un pequeño número de estudios con detalles limitados. Además, menciona que se necesitan más estudios para establecer el valor predictivo independiente de la obesidad sobre la cardiotoxicidad.

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

Las enfermedades cardíacas y el cáncer son las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo; un aumento en la incidencia de estas ha provocado la necesidad de aplicar un conjunto de pruebas que demuestran la importancia de comprender la relación entre estas entidades patológicas, que con mucha frecuencia ocurren en conjunto en los pacientes sometidos a tratamientos antitumorales (36).

En la historia acerca de las terapias usadas contra el cáncer tenemos diversos artículos y ensayos realizados en pacientes expuestos a estas; sobre todo, en relación a quimioterapia (antraciclinas) y radioterapia, la primera se encuentra asociada con arritmias cardíacas; en el caso de la segunda tenemos alteraciones asociadas con el miocardio, válvulas cardíacas y pericardio; presentándose como causas principales la dosis administrada y la radiación directa en tórax, respectivamente (37).

Aproximadamente el 15 a 20% de cáncer de mama metastásico está caracterizado por una sobreexpresión o amplificación del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2). La primera línea de terapia recomendada para el cáncer de mama metastásico HER – 2 positivo consiste en la línea de anticuerpos monoclonales anti-HER2 basada en trastuzumab y pertuzumab en combinación con un taxano (38).

Dentro de las principales complicaciones cardiovasculares producidas por quimioterapia, radioterapia y terapia monoclonal están: disfunción ventricular izquierda, cardiomiopatías, infarto agudo de miocardio, arritmias (bradicardia), hipertensión, aterosclerosis, oclusión arterial periférica y paro cardíaco (39).

En esta rama de la medicina se utilizan distintos métodos diagnósticos para corroborar la presencia de eventos cardíacos adversos como ecocardiograma mediante el cual se evalúa el porcentaje de fracción de eyección de los ventrículos, resonancia magnética cardíaca, troponinas en sangre, péptido natriurético (40).

Existen diversos tratamientos farmacológicos que sirven de apoyo para contrarrestar o disminuir los efectos cardiotóxicos en este tipo de pacientes,

dentro de los cuales tenemos antihipertensivos, beta – bloqueantes adrenérgicos, e incluso un fármaco que se utiliza sobre todo en la población pediátrica, el dexrazoxane interfiere con la formación de radicales libres mediados por hierro e induce una rápida degradación de la topoisomerasa IIb para reducir de esta manera la cardiotoxicidad asociada a antraciclinas (41).

En los estudios realizados en América Latina (Perú), en el 2017 por Ruiz, Et al (9) se concluyó que los pacientes sometidos a quimioterapia a base de antraciclinas y taxanos presentaron arritmias cardíacas, angina de pecho e insuficiencia cardíaca asintomática. A esto se suma un estudio del 2019 de Ruiz, Et al (10) quien concluyó que la complicación cardíaca más frecuente fue la bradicardia sinusal como consecuencia de la administración de antraciclinas. Por otro lado en un estudio realizado en Alemania, en el año 2020 por Grunwald, V. Et al (42), se observó que la quimioterapia basada en Pazopanib aplicada en el grupo de pacientes en estudio provocó eventos adversos de grado III – IV principalmente hipertensión.

En Estados Unidos, en el año 2017, Cheng, Y. Et al (24) concluyó que un gran porcentaje de pacientes estudiados presentó eventos cardíacos (Infarto Agudo de Miocardio), estimando así un alto riesgo de mortalidad cardíaca; sobre todo en pacientes que recibieron radioterapia en tórax izquierdo. Al igual que el anterior, en el mismo año un estudio realizado por Van Den Bogaard, V. Et al (26) evidenció la presentación de eventos coronarios agudos, relacionados directamente con la radioterapia. Para Brunt, A. Et al (43) en el 2020, la radioterapia origina complicaciones cardiovasculares como infarto agudo de miocardio en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.

En América del Norte en el año 2019, Stroes Ch. Et al (31) encontró que los pacientes sometidos a terapia monoclonal, principalmente a base de trastuzumab y pertuzumab presentaron eventos adversos cardíacos entre los cuales tenemos disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. En cambio, en el mismo país Rini, B. Et al (33) identificó que el sunitinib, provocó la discontinuación, interrupción o reducción de las dosis del tratamiento, por efectos secundarios como hipertensión arterial, miocarditis; infarto agudo de miocardio y paro cardíaco.

Mientras que en Australia en el año 2020, Lugtenburg, J. Et al (44) observó en un porcentaje mínimo de pacientes expuestos a Rituximab la presentación de alteraciones cardíacas como causa de muerte dentro de las cuales se encuentran Infarto Agudo de Miocardio y Arritmias.

En los Estados Unidos, en el año 2017 Wang, X. Et al (23) destacó que la evaluación cardíaca para pacientes en terapia oncológica principalmente es el ecocardiograma. De igual manera, en un estudio realizado en España en el 2019, García, A. Et al (45) se menciona la importancia en un gran porcentaje de pacientes acerca de la monitorización cardíaca realizada principalmente por ecocardiografía. Por otro lado en un estudio realizado en Bélgica en el 2016, Zardavas, D. Et al (46) quien dedujo que la elevación de las troponinas I o T después de la exposición a trastuzumab está asociada directamente con el riesgo de enfermedad cardiovascular por esta terapia oncológica, encontrando además una elevación parcial del péptido natriurético (NT – PROBNP) en estos pacientes.

En Canadá en el año 2017 Pituskin, E. Et al (30) analizó diferentes líneas de tratamiento para contrarrestar o disminuir los efectos secundarios del tratamiento oncológico a nivel cardiovascular, entre los cuales presentó: perindopril, y bisoprolol. Como resultado se obtuvo la disminución de la tensión arterial con el perindopril y la regulación de la frecuencia cardíaca con el bisoprolol. De la misma forma en un estudio realizado en Iran en el año 2016, Janbabai, G. Et al (47) concluyó que el uso profiláctico de enalapril puede ser beneficioso para la preservación de las funciones sistólica y diastólica del corazón en pacientes con cáncer tratados con antraciclinas. A esto se suma un estudio de Estados Unidos del año 2016 donde Armenian, S. Et al (48) donde se analizó el uso de carvedilol, llegando a comprobar que posee un potencial para revertir los marcadores de remodelación cardíaca en pacientes expuestos a quimioterapia con antraciclinas. Reichardt, P. Et al (49) en su ensayo comprobó la eficacia del Dexrazoxane como medicamento cardioprotector, siendo administrado en conjunto con quimioterapia basada en antraciclinas corroborándose también de esta manera que no existe interacción farmacológica que produzca una reducción del mecanismo de acción de la terapia antitumoral.

Limitaciones

Durante la revisión bibliográfica realizada se pudieron encontrar diversas limitaciones que retrasaron el tiempo de elaboración de la misma, debido a que en varios de los estudios encontrados no se incluían datos estadísticos detallados acerca de las complicaciones cardiovasculares encontradas; además de los métodos diagnósticos aplicados para la detección y control de dichos eventos adversos que no fueron mencionados en algunos escritos; a esto se añade la falta de información acerca del tratamiento cardiológico administrado para disminuir la sintomatología cardiovascular en los pacientes estudiados.

CAPÍTULO VI

CONCLUSIÓN

Después de una ardua y exhaustiva búsqueda se llegó a la conclusión de que las complicaciones cardiovasculares en los pacientes sometidos a tratamiento oncológico se originan a partir de las diversas terapias aplicadas a los mismos, teniendo en primer lugar a la quimioterapia basada principalmente en antraciclinas como la mayor responsable de eventos adversos cardíacos. Las principales complicaciones cardiovasculares varían de acuerdo al tipo de terapia a la que se sometan estos pacientes, mencionando en orden de importancia a la quimioterapia como causante de arritmias cardíacas, radioterapia relacionada con una alta frecuencia de IAM y la terapia monoclonal con un índice elevado de disminución de la FEVI.

Para verificar la existencia de cardiotoxicidad por tratamiento oncológico, se establecieron distintos métodos diagnósticos, siendo uno de los más importantes la ecocardiografía, evaluando la respuesta cardíaca dependiente directamente del tipo de tratamiento oncológico instaurado. A esta técnica se suma el análisis de marcadores cardíacos en sangre como las troponinas I y T, además del péptido natriurético.

Debido al gran porcentaje de complicaciones cardiovasculares que se presentan en estos pacientes se identificó que el tratamiento utilizado para contrarrestar estas, depende totalmente de la complicación presentada y el tipo de terapia utilizada; en el caso de arritmias cardíacas el esquema a seguir son los beta bloqueantes adrenérgicos, en pacientes con tensión arterial elevada se administran antihipertensivos; e incluso se aplica como tratamiento coadyuvante el dexrazoxano en combinación con antraciclinas como cardioprotector, debido a que este no presenta interacciones farmacológicas con el tratamiento oncológico de base.

FINANCIAMIENTO

Esta revisión bibliográfica fue cubierta totalmente por el autor.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara que no tiene conflicto de intereses con el estudio realizado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5-29.
2. Bess Constantén S. Anuario_Estadístico_de_Salud_e_2016_edición_2017.pdf. 45. 2016;1-206.
3. Lugmaña G, Carrera S, Albán Fernandez A. Boletin_tecnico_EDG_2019_prov.pdf. 13. 2020;1-9.
4. Velásquez CA, González M, García-Orjuela MG, Jaramillo N. Enfermedad cardiaca inducida por radioterapia. *Rev Colomb Cardiol.* 1 de enero de 2018;25(1):74-9.
5. Guenancia C, Lefebvre A, Cardinale D, Yu AF, Ladoire S, Ghiringhelli F, et al. Obesity As a Risk Factor for Anthracyclines and Trastuzumab Cardiotoxicity in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol.* 25 de julio de 2016;34(26):3157-65.
6. Jimenez cotes E armando, Meyer Martinèz WS, Gallego González D. Biomarcadores en la detección temprana de cardiotoxicidad inducida por quimioterapia; estado actual. *Arch Med Manizales.* 30 de junio de 2015;15(1):126-37.
7. Valenzuela G, Pacheco J, Mezones E. Actualización en Cardio-Oncología para el Médico Oncólogo Clínico. :10.
8. Souza TF de, Silva TQAC, Costa FO, Shah R, Neilan TG, Velloso L, et al. Anthracycline Therapy Is Associated With Cardiomyocyte Atrophy and Preclinical Manifestations of Heart Disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 1 de agosto de 2018;11(8):1045-55.
9. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima, Perú, Ruiz-Mori E, Ayala-Bustamante L, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima, Perú, Burgos-Bustamante J, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Lima, Perú, et al. Cardiotoxicidad por quimioterapia en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2012-2016. *Horiz Méd Lima.* 30 de junio de 2017;17(3):24-8.
10. Ruiz-Mori E, Ayala-Bustamante L, Burgos-Bustamante J, Pacheco Román C. Bradicardia inducida por quimioterapia en pacientes oncológicos. *Rev Colomb Cardiol.* 1 de septiembre de 2019;26(5):272-8.
11. Gómez A, Rebollo E, Américo C, Janssen B, Pazos A, Castillo C, et al. Cardiotoxicidad por trastuzumab en pacientes con cáncer de mama. Serie de casos. 2019;8.
12. Izurieta MA, Sasovsky E, Farina JM, Iglesias RM. Cardiotoxicidad inducida por radioterapia. 2018;20:6.
13. *Cardiology | Karger Journal.* [citado 12 de octubre de 2020]; Disponible en: <https://www.karger.com/Journal/Home/223832>

14. Manrique CR, Park M, Tiwari N, Plana JC, Garcia MJ. Diagnostic Strategies for Early Recognition of Cancer Therapeutics–Related Cardiac Dysfunction. *Clin Med Insights Cardiol*. 1 de enero de 2017;11:1179546817697983.
15. Yera RAM, Pérez LS, Díaz AT. Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. *CorSalud Rev Enfermedades Cardiovasc*. 2018;10(1):68-77.
16. Velásquez CA, González M, Berrouet MC, Jaramillo N. Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. *Rev Colomb Cardiol*. marzo de 2016;23(2):104-11.
17. Nhola LF, Villarraga HR. Fundamentos de las unidades de cardio-oncología. *Rev Esp Cardiol*. 1 de julio de 2017;70(7):583-9.
18. Arévalo Guerrero E, Restrepo Molina G. Rol del strain miocárdico en cardiotoxicidad por quimioterapia. *Rev Colomb Cardiol*. 1 de julio de 2019;26:86-90.
19. Mandelblatt JS, Huang K, Makgoeng SB, Luta G, Song JX, Tallarico M, et al. Preliminary Development and Evaluation of an Algorithm to Identify Breast Cancer Chemotherapy Toxicities Using Electronic Medical Records and Administrative Data. *J Oncol Pract*. 26 de agosto de 2014;11(1):e1-8.
20. Feijen EAM, Leisenring WM, Stratton KL, Ness KK, van der Pal HJH, Caron HN, et al. Equivalence Ratio for Daunorubicin to Doxorubicin in Relation to Late Heart Failure in Survivors of Childhood Cancer. *J Clin Oncol*. 10 de noviembre de 2015;33(32):3774-80.
21. Dores GM, Curtis RE, Dalal NH, Linet MS, Morton LM. Cause-Specific Mortality Following Initial Chemotherapy in a Population-Based Cohort of Patients With Classical Hodgkin Lymphoma, 2000-2016. *J Clin Oncol*. 18 de septiembre de 2020;JCO.20.00264.
22. Fung C, Fossa SD, Milano MT, Sahasrabudhe DM, Peterson DR, Travis LB. Cardiovascular Disease Mortality After Chemotherapy or Surgery for Testicular Nonseminoma: A Population-Based Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de octubre de 2015;33(28):3105-15.
23. Wang X, Sun C-L, Quiñones-Lombraña A, Singh P, Landier W, Hageman L, et al. CELF4 Variant and Anthracycline-Related Cardiomyopathy: A Children’s Oncology Group Genome-Wide Association Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de marzo de 2016;34(8):863-70.
24. Cheng Y, Nie X, Ji C, Lin X, Liu L, Chen X, et al. Long-Term Cardiovascular Risk After Radiotherapy in Women With Breast Cancer. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis [Internet]*. 21 de mayo de 2017 [citado 18 de octubre de 2020];6(5). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5524103/>

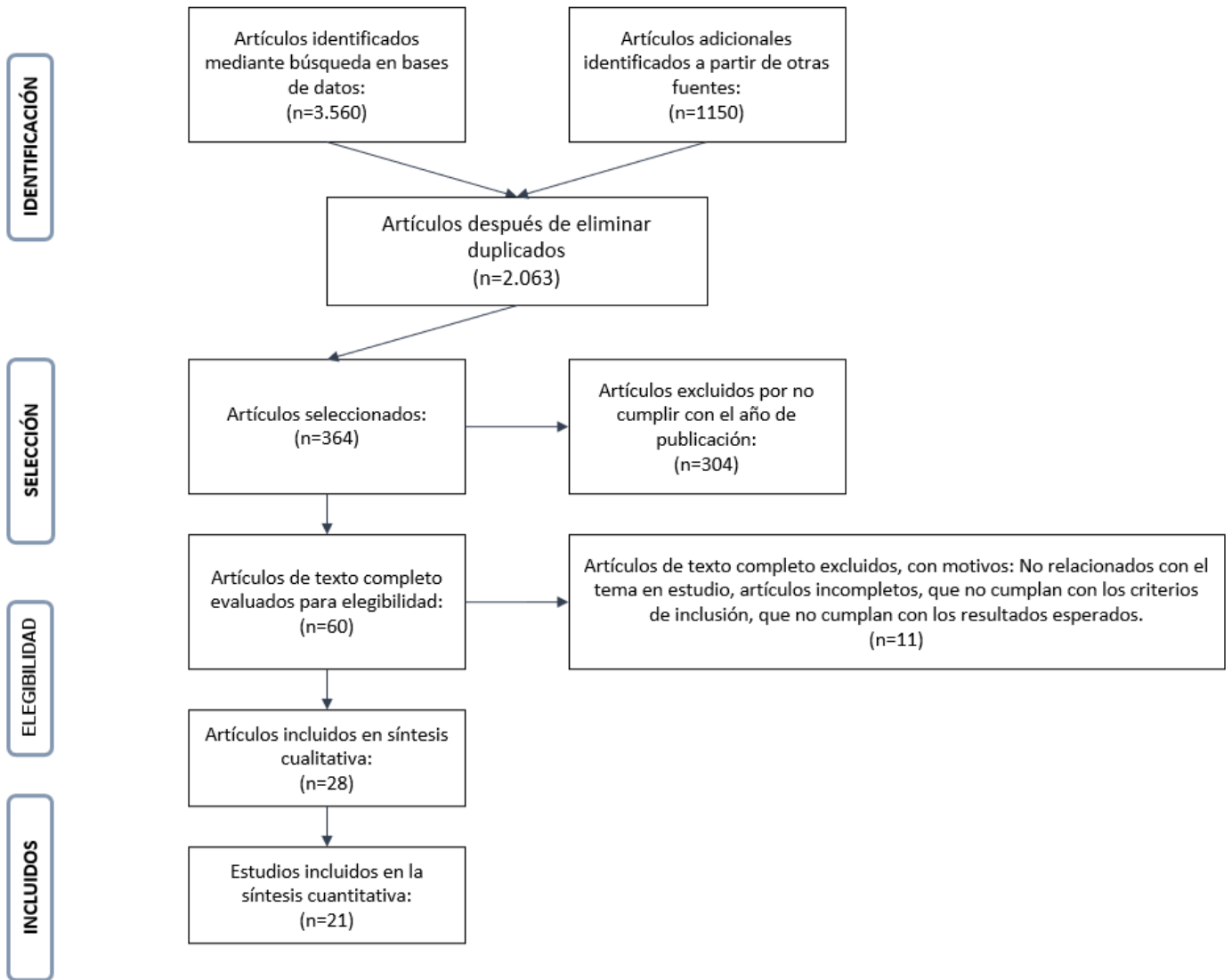
25. Sardar P, Kundu A, Chatterjee S, Nohria A, Nairooz R, Bangalore S, et al. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2 de noviembre de 2016;40(2):73-81.
26. van den Bogaard VAB, Ta BDP, van der Schaaf A, Bouma AB, Middag AMH, Bantema-Joppe EJ, et al. Validation and Modification of a Prediction Model for Acute Cardiac Events in Patients With Breast Cancer Treated With Radiotherapy Based on Three-Dimensional Dose Distributions to Cardiac Substructures. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 de abril de 2017;35(11):1171-8.
27. Chow EJ, Chen Y, Kremer LC, Breslow NE, Hudson MM, Armstrong GT, et al. Individual prediction of heart failure among childhood cancer survivors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 de febrero de 2015;33(5):394-402.
28. Wong KF, Reulen RC, Winter DL, Guha J, Fidler MM, Kelly J, et al. Risk of Adverse Health and Social Outcomes Up to 50 Years After Wilms Tumor: The British Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 de 2016;34(15):1772-9.
29. Wang K, Eblan MJ, Deal AM, Lipner M, Zagar TM, Wang Y, et al. Cardiac Toxicity After Radiotherapy for Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: Pooled Analysis of Dose-Escalation Trials Delivering 70 to 90 Gy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 de mayo de 2017;35(13):1387-94.
30. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ, et al. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 de marzo de 2017;35(8):870-7.
31. Stroes CI, Schokker S, Creemers A, Molenaar RJ, Hulshof MCCM, van der Woude SO, et al. Phase II Feasibility and Biomarker Study of Neoadjuvant Trastuzumab and Pertuzumab With Chemoradiotherapy for Resectable Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Esophageal Adenocarcinoma: TRAP Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 de 2020;38(5):462-71.
32. Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, de Azambuja E, Dueck AC, Viale G, et al. Adjuvant Lapatinib and Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 de abril de 2016;34(10):1034-42.
33. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 21 de marzo de 2019;380(12):1116-27.
34. Krop IE, Suter TM, Dang CT, Dirix L, Romieu G, Zamagni C, et al. Feasibility and cardiac safety of trastuzumab emtansine after anthracycline-based chemotherapy as (neo)adjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive

- early-stage breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de abril de 2015;33(10):1136-42.
35. Armenian S, Bhatia S. Predicting and Preventing Anthracycline-Related Cardiotoxicity. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 23 de mayo de 2018;(38):3-12.
 36. Dent SF, Kikuchi R, Kondapalli L, Ismail-Khan R, Brezden-Masley C, Barac A, et al. Optimizing Cardiovascular Health in Patients With Cancer: A Practical Review of Risk Assessment, Monitoring, and Prevention of Cancer Treatment-Related Cardiovascular Toxicity. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 26 de marzo de 2020;(40):501-15.
 37. Moslehi JJ. Cardiovascular Toxic Effects of Targeted Cancer Therapies. *N Engl J Med*. 13 de octubre de 2016;375(15):1457-67.
 38. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim S-B, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 13 de febrero de 2020;382(7):610-21.
 39. Chow EJ, Antal Z, Constine LS, Gardner R, Wallace WH, Weil BR, et al. New Agents, Emerging Late Effects, and the Development of Precision Survivorship. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de 2018;36(21):2231-40.
 40. Hodgson DC. Cardiac Screening for Childhood Cancer Survivors Can Be Improved With Existing Technology. *J Clin Oncol*. 7 de octubre de 2020;JCO.20.02374.
 41. Getz KD, Sung L, Alonzo TA, Leger KJ, Gerbing RB, Pollard JA, et al. Effect of Dexrazoxane on Left Ventricular Systolic Function and Treatment Outcomes in Patients With Acute Myeloid Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 28 de abril de 2020;38(21):2398-406.
 42. Grünwald V, Karch A, Schuler M, Schöffski P, Kopp H-G, Bauer S, et al. Randomized Comparison of Pazopanib and Doxorubicin as First-Line Treatment in Patients With Metastatic Soft Tissue Sarcoma Age 60 Years or Older: Results of a German Intergroup Study. *J Clin Oncol*. 24 de agosto de 2020;38(30):3555-64.
 43. Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, Agrawal RK, Algurafi H, Alhasso A, et al. Ten-Year Results of FAST: A Randomized Controlled Trial of 5-Fraction Whole-Breast Radiotherapy for Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 14 de julio de 2020 [citado 16 de noviembre de 2020]; Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.19.02750>
 44. Lugtenburg PJ, de Nully Brown P, van der Holt B, D'Amore FA, Koene HR, de Jongh E, et al. Rituximab-CHOP With Early Rituximab Intensification for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Randomized Phase III Trial of the HOVON and the Nordic Lymphoma Group (HOVON-84). *J Clin Oncol*. 30 de julio de 2020;38(29):3377-87.

45. Martín-García A, Mitroi C, García Sanz R, Santaballa Bertrán A, Arenas M, López-Fernández T. Situación actual de la Cardio-Oncología en España: encuesta nacional multidisciplinaria. *Rev Esp Cardiol*. 1 de enero de 2019;72(1):84-6.
46. Zardavas D, Suter TM, Veldhuisen DJV, Steinseifer J, Noe J, Lauer S, et al. Role of Troponins I and T and N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide in Monitoring Cardiac Safety of Patients With Early-Stage Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer Receiving Trastuzumab: A Herceptin Adjuvant Study Cardiac Marker Substudy. *J Clin Oncol* [Internet]. 26 de octubre de 2016 [citado 16 de noviembre de 2020]; Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2015.65.7916>
47. Janbabai G, Nabati M, Faghihinia M, Azizi S, Borhani S, Yazdani J. Effect of Enalapril on Preventing Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. *Cardiovasc Toxicol*. 1 de abril de 2017;17(2):130-9.
48. Armenian SH, Hudson MM, Chen MH, Colan SD, Lindenfeld L, Mills G, et al. Rationale and design of the Children’s Oncology Group (COG) study ALTE1621: a randomized, placebo-controlled trial to determine if low-dose carvedilol can prevent anthracycline-related left ventricular remodeling in childhood cancer survivors at high risk for developing heart failure. *BMC Cardiovasc Disord*. 4 de octubre de 2016;16(1):187.
49. Reichardt P, Tabone M-D, Mora J, Morland B, Jones RL. Risk–benefit of dexrazoxane for preventing anthracycline-related cardiotoxicity: re-evaluating the European labeling. *Future Oncol*. 11 de mayo de 2018;14(25):2663-76.

ANEXOS

ANEXO 1: Diagrama de flujo de estudios identificados, incluidos y excluidos (PRISMA)



ANEXO 2: Síntesis y presentación de resultados

AUTOR	TÍTULO	REVISTA	AÑO	DISEÑO	MUESTRA	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	RESULTADOS
Ruiz-Mori, E. Et al. (9)	Cardiotoxicidad por quimioterapia en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2012-2016.	HORIZONTE MÉDICO	2017	No experimental, descriptivo y retrospectivo.	985 evaluaciones por sintomatología cardíaca.	985 pacientes en tratamiento antineoplásico.	No aplica.	Entre las complicaciones cardiovasculares de la terapia oncológica, las que se presentaron con mayor frecuencia fueron las arritmias cardíacas (41,2%), a estas le siguen los episodios de angina de pecho con un 18,7%, además de insuficiencia cardíaca, la cual representó el 4,9% de frecuencia. Dentro de las arritmias la más común fue la bradicardia sinusal (55,9%), en segundo lugar, tenemos a la taquicardia sinusal sintomática (17,7%) y, por último, la fibrilación auricular (12,0%). (9)
Ruiz-Mori, E. Et al. (10)	Bradicardia inducida por quimioterapia en pacientes oncológicos.	REVISTA COLOMBIANA DE CARDIOLOGÍA.	2019	No experimental, descriptivo, retrospectivo.	59 pacientes.	59 pacientes, 31 hombres (52,5%) y 28 mujeres (47,5%) atendidos en un servicio de cardiología por bradicardia posquimioterapi	Leucemia mielocítica aguda y leucemia linfoblástica aguda.	La mediana de edad fue de 42 años y la mediana de frecuencia cardíaca fue de 46 latidos por minuto. La bradicardia se presentó con más frecuencia en la leucemia mielocítica aguda (25,42%), a diferencia de la leucemia linfoblástica aguda con un (20,34%). En el 88,13% de los casos, la bradicardia fue asintomática. Los fármacos utilizados en la leucemia mielocítica aguda fueron la citarabina en combinación con la daunorubicina, en el caso de la leucemia linfoblástica aguda fueron la vincristina en combinación con daunorubicina. Se evidenció un intervalo QT largo en 12 casos (20,34%). El tiempo entre la aplicación de este tipo de terapia y el inicio de la arritmia fue en 24 a 48 horas en un 35,6% de los casos, y

la recuperación de la FC fue entre 24 a 48 horas en el 61,02%. (10)

Mandelblatt, J. Et al. (19)	Preliminary Development and Evaluation of an Algorithm to Identify Breast Cancer Chemotherapy Toxicities Using Electronic Medical Records and Administrative Data.	AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY	2015	No experimental, descriptive.	Todos los pacientes de 21 años o más.	Fueron incluidos todos los pacientes de 21 años o más diagnosticados entre el 2006 y 2009 con cáncer de mama no metastásico invasivo primario.	Edades mayores a 65 años y edades menores a este límite etario.	Se desarrolla un algoritmo de toxicidad para evaluar diferentes tipos de respuestas adversas a quimioterapia. Los regímenes predominantes fueron basados en antraciclinas (75%). Debido a que el 76% de mujeres recibieron antraciclinas y hubo tasas de toxicidad más altas asociadas a estos regímenes, la sensibilidad tendió a ser más alta en estos. Aplicando el algoritmo a una muestra independiente, las tasas de toxicidad entre los que recibieron quimioterapia variaron desde 1% para nefrotoxicidad y 6% para cardiotoxicidad. (19)
Feijen, E. Et al. (20)	Equivalence ratio for Daunorubicin to doxorubicin in relation to late heart failure in survivors of childhood cancer.	JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY	2015	No experimental, descriptive.	15.815 sobrevivientes de cancer.	15.815 sobrevivientes de cancer infantil que sobrevivieron al menos 5 años.	Doxorrubicina y daunorrubicina.	En total 5. 144 pacientes (32,5%) recibieron doxorubicina como parte de su tratamiento primario de cáncer infantil, con una dosis media de 255mg/m ² . Por el contrario, 2243 pacientes (14,7%) recibieron daunorrubicina con una dosis media de 111 mg/m ² . 175 pacientes recibieron otro tipo de antraciclina. En general, 742 pacientes (4,7%) recibieron más de un tipo de antraciclina y 4044 pacientes (25,6%) recibieron radioterapia en el tórax a una dosis media de 30 Gy. La daunorrubicina fué menos tóxica que la doxorubicina entre los supervivientes de

Dores, G. Et al. (21)	Cause-specific mortality following initial chemotherapy in a population-based cohort of patients with classical hodking lymphoma, 2000-2016.	JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY.	2020	Observacional.	20.007 pacientes.	20.007 pacientes diagnosticados con Linfoma de Hodking en estadio I/II o III/IV en edades entre 20 y 74 años tratados inicialmente con quimioterapia.	No aplica	cáncer infantil, la relación de equivalencia de cardiotoxicidad entre daunorrubicina y doxorubicina estaba entre 0,4 y 0,5. (20) En este estudio se identificaron 3.380 muertes, incluidas 1.321 muertes no atribuidas a linfoma. Entre las causas de muerte de riesgo absoluto estimado (EAR) para pacientes con Linfoma de Hodking en estadio avanzado se encontraban las de enfermedad cardíaca, con un EAR de 15,1; de igual manera en los pacientes en etapa temprana se comprobó la existencia de un mayor índice de muerte no cancerosa para enfermedad cardíaca con un EAR de 6,6. (21)
Fung, Ch. Et al. (22)	Cardiovascular disease mortality after chemotherapy or surgery for testicular nonseminoma: a population-based study.	JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY.	2015	Observacional.	15.006 pacientes.	15.006 pacientes con no seminoma testicular, 8.097 inicialmente recibieron cirugía sola y 6.909 recibieron inicialmente quimioterapia.	Pacientes que inicialmente recibieron cirugía sola vs. Pacientes que recibieron inicialmente quimioterapia.	De todas las muertes no relacionadas con cáncer, el 24,2% se debió a enfermedad cardiovascular. Los riesgos significativamente mayores se restringieron a los pacientes que recibieron quimioterapia (SMR 0,81; IC del 95%, 0,60 a 1,78; n50). La mortalidad por ECV significativamente elevada después de la quimioterapia ocurrió solo durante el primer año después del diagnóstico de no seminoma (SMR 5,31; IC del 95%, 2,65 a 9,51; AER, 13,90) se incluyó enfermedad cardíaca (SMR 3,45; IC del 95% 1,27 a 7,52; AER 6,64). (22)

Wang, X. Et al. (23)	CELF4 Variant and anthracycline-related cardiomyopathy: a children's oncology group genome-wide association study.	JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY.	2016	Experimental.	430 pacientes	430 pacientes sobrevivientes al cáncer infantil que desarrollaron cardiomiopatía y que estén vivos.	No aplica.	Los casos en estudio recibieron una exposición acumulada a antraciclinas más alta (dosis media de 319 mg/m ²). Se reveló que los pacientes expuestos a altas dosis de antraciclinas tienen más probabilidades de desarrollar miocardiopatía que los expuestos a 300 mg/m ² o menos. Los pacientes que tenían el genotipo GG que recibieron antraciclinas en dosis altas tenían un riesgo 10,16 veces mayor de miocardiopatía (IC del 95%, 3,8 a 7,3 veces; P < 0,001) en comparación con aquellos que tenían el genotipo GA / AA y una exposición a dosis baja moderada. (23)
-----------------------------	--	-------------------------------	------	---------------	---------------	---	------------	--

Tabla 1: Cuadro de los estudios realizados para complicaciones cardiovasculares en pacientes sometidos a Quimioterapia.

AUTOR	TÍTULO	REVISTA	AÑO	DISEÑO	MUESTRA	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	RESULTADOS
Cheng, Y. Et al. (24)	Long-term cardiovascular risk after radiotherapy in women with breast cancer.	AMERICAN HEART ASSOCIATION.	2017	Revisión sistemática y metanálisis.	39 estudios que incluyen 1'191.371 participantes.	Se incluyeron 39 estudios de los cuales se obtuvo un total de 1'191.371 participantes que recibieron radioterapia por cáncer de mama.	Aplicación de radioterapia en tórax derecho vs. Aplicación de radioterapia en tórax izquierdo.	Los pacientes que recibieron radioterapia en el lado izquierdo, en comparación con los que recibieron radioterapia en el lado derecho, experimentaron un mayor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria (RR 1,29, IC del 95%), muerte cardíaca (RR 1,22, IC del 95%) y muerte por cualquier causa (RR 1,05, IC del 95%). La radioterapia para el cáncer de mama se asoció con un aumento del riesgo absoluto de 76,4 en casos de enfermedad coronaria, y 125,5 en casos de muerte cardíaca por cada 100.000 personas al año. El riesgo comenzó a aumentar en la primera década para enfermedad coronaria y desde la segunda década para mortalidad cardíaca. (24)
Sardar, P. Et al. (25)	Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis.	WILEY CLINICAL CARDIOLOGY.	2016	Revisión sistemática y metanálisis.	23 estudios observacionales con un total de 289.109 pacientes.	Se incluyeron 13 estudios observacionales de los cuales se obtuvo un total de 289.109 pacientes que recibieron radioterapia por cáncer de mama.	Aplicación de radioterapia en tórax izquierdo, vs. Aplicación de radioterapia en tórax derecho.	Las mujeres que recibieron radioterapia por cáncer de mama en el lado izquierdo presentaron mayor riesgo de muerte cardiovascular a comparación de quienes recibieron radioterapia en el lado derecho (RR: 1,12, 95%). La diferencia de mortalidad cardiovascular entre la radioterapia aplicada en mama izquierda o derecha fue aparentemente mayor después de 15 años de seguimiento (RR: 1,23, 95%). (25)
Veerle A.B. van	Validation and modification of a	JOURNAL OF	2017	Experimental.	910 pacientes.	910 pacientes con cáncer de	No aplica.	La mediana de la dosis cardíaca media fue de 2,37 Gy. Durante el tiempo de

den Bogaard. Et al. (26)	prediction model for acute cardiac events in patients with breast cancer treated with radiotherapy based on three-dimensional dose distributions to cardiac substructures.	CLINICAL ONCOLOGY.				mama tratadas con radioterapia.		seguimiento 30 pacientes experimentaron eventos coronarios agudos. La incidencia acumulada de los mismos aumentó en un 16,5% por Gy. El análisis mostró que el volumen del ventrículo izquierdo fue el parámetro pronóstico de dosis – volumen más importante. (26)
Chow, E. Et al. (27)	Individual prediction of heart failure among childhood cancer survivors.	JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY.	2015	Experimental.	285 pacientes.	285 pacientes del Childhood Cancer Survivor Study.	Antraciclina vs radioterapia.	Dentro de la cohorte seleccionada el 37,3% de las personas recibieron antraciclina, mientras que el 25,9% recibió radioterapia torácica, excluyendo la dispersión de 5 Gy. Con este enfoque la radioterapia de cuello y abdomen no cumplieron con los criterios para ser incluidas en ninguno de los modelos. (27)
Wong, K. Et al. (28)	Risk of adverse health and social outcomes up to 50 years after wilms tumor: The british childhood cancer survivor study.	JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY.	2016	Experimental.	1.441 pacientes.	1.441 pacientes incluidos en el estudio británico de sobrevivientes de cáncer infantil.	No aplica.	El 75% del exceso de muertes después de los 30 años desde el diagnóstico se atribuyó a enfermedades cardíacas en un 25%, la causa directa de estas muertes fue la irradiación torácica debida a metástasis pulmonares. (28)
Wang, K. Et al. (29)	Cardiac toxicity after radiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer: pooled analysis of dose-escalation trials	JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY.	2017	Experimental.	112 pacientes.	112 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón de células pequeñas estadio III.	No aplica.	El 72% de los pacientes recibieron 74 Gy. El 23% de pacientes presentaron uno o más eventos cardíacos sintomáticos en una mediana de 26 meses, estos incluyeron: derrame pericárdico sintomático (n: 7), IAM (n:5), angina

delivering 70 to 90
Gy.

inestable (n:3), pericarditis (n:2), arritmia
(n:12), insuficiencia cardiaca (n:1). (29)

Tabla 2: Cuadro de los estudios realizados para complicaciones cardiovasculares en pacientes sometidos a Radioterapia.

AUTOR	TÍTULO	REVISTA	AÑO	DISEÑO	MUESTRA	INTERVENCIÓN	COMPARACIÓN	RESULTADOS
Gómez, A. Et al. (11)	Cardiotoxicidad por trastuzumab en pacientes con cáncer de mama. Serie de casos.	REVISTA URUGUAYA DE CARDIOLOGÍA.	2019	Observacional.	43 pacientes.	43 pacientes que tengan riesgo de disfunción ventricular por trastuzumab.	No aplica.	De 43 pacientes incluidas en el estudio se muestran los resultados de un total de 8 casos que han cumplido los criterios de inclusión. Las pacientes se encontraban asintomáticas. FEVI basal: 63%, FEVI al momento de la disfunción ventricular por trastuzumab 49%. Todas las pacientes dejaron transitoriamente el trastuzumab e iniciaron tratamiento con enalapril, en caso de intolerancia se administró losartán; y carvedilol. La normalización de la FEVI ocurrió en la totalidad de las mujeres en estudio como resultado de la suspensión del tratamiento con este medicamento. Dos pacientes presentaron esta alteración cardíaca precozmente y tardaron más en volver a la normalidad; luego de comprobar la FEVI normal en las pacientes estudiadas, estas continuaron el tratamiento con trastuzumab, pero añadiendo a este un cardioprotector. (11)
Pituskin, E. Et al. (30)	Multidisciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology research (MANTICORE 101-	JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY.	2017	Experimental.	402 pacientes.	402 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en	No aplica.	En total fueron evaluadas 94 pacientes quienes fueron evaluadas con imágenes de resonancia magnética cardíaca, después del ciclo 17 de tratamiento, para comprobar los volúmenes ventriculares

breast): a randomized trial for the prevention of Trastuzumab-associated cardiotoxicity.

tratamiento con trastuzumab.

izquierdos y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, encontrando cardiotoxicidad en las mismas, pero no se presenta el porcentaje de esta complicación inducida por trastuzumab, al contrario se hace una evaluación del efecto del tratamiento preventivo para estas alteraciones entre perindopril, bisoprolol y placebo, encontrando que la disminución de la FEVI mediada por trastuzumab se atenuó en los pacientes tratados con bisoprolol (21.65%) relativo al perindopril (23.64%) y placebo (56.5%). (30)

Stroes, Ch. Et al. (31)	Phase II feasibility and biomarker study of neoadjuvant trastuzumab and pertuzumab with chemoradiotherapy for resectable human epidermal growth factor receptor 2-positive esophageal adenocarcinoma: TRAP study.	JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY.	2019	Experimental.	40 pacientes.	40 pacientes con adenocarcinoma de esófago HER2 positivo.	No aplica.	37 pacientes fueron incluidos en el análisis de seguridad cardíaca, debido a la no interrupción cardíaca temprana (n: 2) o muerte (n:1) no se realizaron mediciones posteriores al tratamiento en estos 3 pacientes. El resultado de la FEVI previa al tratamiento fue del 64%, y postratamiento fue del 59%. 5 pacientes (14%) desarrollaron disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, de los cuales un paciente fue sintomático y un paciente omitió una dosis de trastuzumab y pertuzumab debido a disminución de la FEVI. (31)
Guenancia, Ch. Et al. (5)	Obesity as a risk factor for anthracyclines and trastuzumab	JOURNAL OF CLINICAL	2016	Revisión sistemática y	15 estudios y 8.745 pacientes.	15 estudios y 8.745 pacientes con cáncer de mama que han	Antraciclina sola vs. La combinación de antraciclina	La combinación de obesidad y sobrepeso fue significativa porque a estas se les asocia el riesgo de desarrollar cardiotoxicidad. La incidencia de

cardiotoxicity in breast cancer: a systematic review and meta-analysis.

ONCOLOGY.

metanálisis.

sido tratadas con antraciclinas y secuencialmente con antraciclinas y trastuzumab.

cardiotoxicidad de los 8.745 pacientes analizados fue del 17%. Los pacientes tratados con antraciclinas tuvieron una tasa de cardiotoxicidad del 20%, mientras que los pacientes tratados con trastuzumab con o sin antraciclinas tuvieron un 16% de tasa de cardiotoxicidad. (5)

<p>Piccart-Gebhart, M. Et al. (32)</p>	<p>Adjuvant lapatinib and trastuzumab for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: Results from the randomized phase III adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization trial.</p>	<p>JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY.</p>	<p>2016</p>	<p>Experimental.</p>	<p>8.381 pacientes.</p>	<p>8.381 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.</p>	<p>No aplica.</p>	<p>La incidencia de criterios de valoración cardíacos primarios o secundarios fue baja en todos los grupos de tratamiento. Los puntos finales cardíacos primarios ocurrieron en el 0,25% a 0,97% de los pacientes. Los eventos cardíacos fatales ocurrieron en los pacientes tratados con Trastuzumab. (32)</p>
<p>Rini, B. I. Et al. (33)</p>	<p>Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma.</p>	<p>THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE.</p>	<p>2019</p>	<p>Experimental.</p>	<p>861 pacientes.</p>	<p>861 pacientes con carcinoma de células renales de células claras avanzado sin tratamiento previo.</p>	<p>Pembrolizumab 200mg por vía intravenosa, axitinib 5 mg por vía oral o sunitinib 50 mg vía oral.</p>	<p>En el grupo de sunitinib, los eventos adversos llevaron a la interrupción en el 49,5% de pacientes y la reducción de dosis en el 30,1% de pacientes, entre los efectos causantes de esto tenemos en segundo lugar la hipertensión arterial. Del grupo de 11 pacientes de pembrolizumab-axitinib que murieron por efectos adversos 4 (0,9%) murieron por efectos relacionados al tratamiento,</p>

Krop, I. Et al. (34)	Feasibility and cardiac safety of trastuzumab emtansine after anthracycline-based chemotherapy as (neo) adjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive early-stage breast cancer.	JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY.	2015	Experimental.	153 patients.	153 patients with breast cancer in early stage.	No aplica.	1 (0.22%) de ellos murió por miocarditis. Entre los 15 pacientes (3,5%) del grupo de sunitinib, 7 pacientes (1,6%) murieron por eventos adversos relacionados al tratamiento, 3 (0,68%) de ellos murieron a causa de IAM, paro cardíaco y ECV. Los eventos adversos de grado 3 que ocurrieron en los pacientes en el 10% de estos se presentó hipertensión. (33) Cuatro pacientes (2,7%) tuvieron descensos asintomáticos de la FEVI, lo que llevó a la suspensión de trastuzumab emtansina en un paciente. Durante el tratamiento con trastuzumab emtansina, el 38,5% y el 2,7% de los pacientes experimentaron eventos adversos de grados 3 y 4. Cinco pacientes (3,4%) experimentaron efectos adversos cardíacos relacionados con el tratamiento. Cuatro pacientes (2,7%) experimentaron descensos asintomáticos de la FEVI. (34)
-----------------------------	---	-------------------------------	------	---------------	---------------	---	------------	---

Tabla 3: Cuadro de los estudios realizados para complicaciones cardiovasculares en pacientes sometidos a Terapia Monoclonal.

ANEXO 3: CONFLICTO DE INTERESES:



**Universidad Católica de Cuenca
Unidad Académica de Salud y Bienestar
Facultad de Medicina**

Cuenca, 23 de agosto del 2020

Yo, **LIDIA GABRIELA IDROVO ARMIJOS**, con C.I.0105306104, alumna de la Carrera de Medicina de la Universidad Católica de Cuenca, en calidad de investigador principal y único, declaro la no existencia de conflictos de interés en relación al estudio de investigación "**COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES EN PACIENTES SOMETIDOS A TERAPIA ONCOLÓGICA**" a ser desarrollado bajo la modalidad de revisión bibliográfica; asimismo, declaro que los procedimientos de recolección de información se llevarán a cabo según lo establecido en la Declaración de Helsinki.

Atentamente,

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Lidia Idrovo Armijos'.

LIDIA GABRIELA IDROVO ARMIJOS

C.I. 0105306104

ANEXO 4: OFICIO PARA BIOÉTICA



**Universidad Católica de Cuenca
Unidad Académica de Salud y Bienestar
Facultad de Medicina**

Cuenca, 23 de agosto del 2020

A quien corresponda

Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH) de la Universidad Católica de Cuenca

Por medio del presente me permito solicitar la revisión de los aspectos éticos inherentes al estudio de investigación "Complicaciones Cardiovasculares en pacientes sometidos a Terapia Oncológica" a realizarse bajo la modalidad de revisión bibliográfica durante el periodo julio-agosto del 2020, por quien suscribe en calidad de investigador.

Cordialmente,

LIDIA GABRIELA IDROVO ARMIJOS

C.I. 0105306104

ANEXO 5: OFICIO DE ACEPTACIÓN DE DIRECTOR



Universidad Católica de Cuenca
Unidad Académica de Salud y Bienestar
Facultad de Medicina

Cuenca a 24 de agosto de 2020

CARTA DE ACEPTACIÓN COMO DIRECTOR DE TRABAJO DE TITULACIÓN

Yo **MARÍA ISABEL LEÓN PESÁNTEZ** con C.I.: 0101667277, docente de Oncología Clínica de la Carrera de Medicina de la Universidad Católica de Cuenca, acepto dirigir el trabajo de titulación "**COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES EN PACIENTES SOMETIDOS A TERAPIA ONCOLÓGICA**" perteneciente a la alumna **LIDIA GABRIELA IDROVO ARMUJOS**.

Con sentimientos de distinguida consideración.

Dra. María Isabel León

Oncóloga Clínica en el Instituto del Cáncer SOLCA
Catedrática de Oncología Clínica en la Universidad Católica de Cuenca

ANEXO 6: OFICIO DE ACEPTACIÓN DE ASESORA METODOLÓGICA



Universidad Católica de Cuenca
Unidad Académica de Salud y Bienestar
Facultad de Medicina

Cuenca a 28 de agosto de 2020

CARTA DE ACEPTACIÓN COMO ASESOR DE TRABAJO DE TITULACIÓN

Yo **CAREM FRANCELYS PRIETO FUENMAYOR** con C.I.: 0962710356, docente de Formación Investigativa de la Carrera de Medicina de la Universidad Católica de Cuenca, acepto dirigir el trabajo de titulación "**COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES EN PACIENTES SOMETIDOS A TERAPIA ONCOLÓGICA**", perteneciente a la alumna **LIDIA GABRIELA IDROVO ARMIJOS**.

Con sentimientos de distinguida consideración.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'C.P.F.'.

MSc. Carem Francelys Prieto Fuenmayor
Magister Scientiarum en Metabolismo Humano
Docente de Formación Investigativa de la Carrera de Medicina en Universidad Católica de Cuenca

ANEXO 7: CERTIFICADO DE BIOÉTICA



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN DE SERES HUMANOS (CEISH) UNIVERISDAD CATÓLICA DE CUENCA

Cuenca, 07 de octubre de 2020

CERTIFICA

Informa que ha conocido, revisado y aprobado los aspectos éticos de la revisión bibliográfica, cuyo tema es: "COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES EN PACIENTES SOMETIDOS A TERAPIA ONCOLÓGICA" de la Srta. Estudiante: Idrovo Armijos Lidia Gabriela CC: 0105306104



Dr. Carlos Flores Montesinos

CC # 0102107018

Docente de la Carrera de Medicina

Presidente del CEISH

Universidad Católica de Cuenca

ANEXO 8: AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL



AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yo, **LIDIA GABRIELA IDROVO ARMIJOS**, portador(a) de la cédula de ciudadanía No. **0105306104**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "**COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES EN PACIENTES SOMETIDOS A TERAPIA ONCOLÓGICA**" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 del Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación; reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos. Así mismo, autorizo a la Universidad para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 5 de Enero de 2021

F: 

Lidia Gabriela Idrovo Armijos
C.I.010530604

ANEXO 9: INFORME DE ANTIPLAGIO

COMPLICACIONES TERAPIA ONCOLOGICA CARDIACA

INFORME DE ORIGINALIDAD

1 %	%	%	1 %
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

ENCONTRAR COINCIDENCIAS CON TODAS LAS FUENTES (SOLO SE IMPRIMIRÁ LA FUENTE SELECCIONADA)

1%

★ Submitted to Universidad de San Martin de Porres

Trabajo del estudiante

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias

Apagado

Excluir bibliografía

Activo