



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

CARDIOTOXICIDAD ASOCIADA A QUIMIOTERAPIA

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

AUTOR: VICTOR HUGO VILLAVICENCIO CALERO

DIRECTOR: DR. JUAN PABLO GARCÉS ORTEGA

AZOGUES – ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

CARDIOTOXICIDAD ASOCIADA A QUIMIOTERAPIA

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

AUTOR: VICTOR HUGO VILLAVICENCIO CALERO

DIRECTOR: DR. JUAN PABLO GARCÉS ORTEGA

AZOGUES – ECUADOR

2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Victor Hugo Villavicencio Calero portador de la cédula de ciudadanía N° **0105520449**. Declaro ser el autor de la obra: “**Cardiotoxicidad Asociado a Quimioterapia**”, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, **10 de Agosto de 2023**

Victor Hugo Villavicencio Calero

C.I. **0105520449**

CERTIFICACION DEL TUTOR
MEDICINA

Dr. Juan Pablo Garcés Ortega

DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA AZOGUES

De mi consideración:

El presente trabajo de titulación denominado **“Cardiotoxicidad inducido por quimioterapia”**, realizado por Victor Hugo Villavicencio Calero, ha sido revisado y orientado durante su ejecución, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación, por lo que esta expedito para su sustentación.

Azogues, 4 de agosto de 2023



.....
TUTOR

Dr. Juan Pablo Garcés

www.ucacue.edu.ec

DEDICATORIA

A mis queridos padres Victor y Pilar que siempre me apoyaron en todo momento y me han inculcado para seguir adelante a pesar de todas las adversidades que se presentan en la vida.

A mi esposa e hijo que me han motivado para seguir luchando día a día hasta lograr mis sueños.

A mi hermano y familia.

Sin ustedes no hubiese podido hacer realidad este sueño.

AGRADECIMIENTO

Al Dr. Juan Pablo Garcés Ortega quien con paciencia y conocimiento me ha guiado en el transcurso y elaboración de este trabajo.

A mis catedráticos que durante toda mi formación profesional aportaron con conocimientos que me ayudaran para toda la vida.

A mis padres y mi familia que quienes estuvieron ahí en todo momento un millón de gracias.

Cardiotoxicidad asociado a quimioterapia

Victor Hugo Villavicencio Calero, Juan Pablo Garcés Ortega

Universidad Católica de Cuenca, vhvillavicencio49@est.ucacue.edu.ec

RESUMEN

Introducción: la quimioterapia es un procedimiento utilizado en el tratamiento del cáncer. Se basa esencialmente en el uso de fármacos con el fin de eliminar células cancerígenas. Uno de los efectos nocivos de dicho tratamiento es la denominada cardiotoxicidad inducida por dicho tratamiento.

Objetivo: Describir la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia, mediante la revisión de artículos científicos con la finalidad de tener un amplio conocimiento del tema

Metodología: revisión bibliográfica. Se utilizaron diferentes bases de datos para las búsquedas de los artículos: Elsevier, SpringerLink, PubMed, Dialnet, etc.. Se determinaron las palabras clave para dichas búsquedas. Se hizo uso de operadores booleanos como “AND” y “OR”. Se trabajó con artículos científicos de manera exclusiva que fueron objeto de algunos criterios de elegibilidad como artículos que tenían las principales cardiopatías ocasionadas por el tratamiento con quimioterapia, artículos que mencionaban los principales fármacos causantes de cardiotoxicidad y aquellos que relacionaban la cardiotoxicidad con el tratamiento de quimioterapia

Resultados: Los principales agentes quimioterapéuticos causantes de cardiotoxicidad fueron las antraciclinas, trastuzumab, ciclofosfamida y mitomicina, siendo los principales factores de riesgo la frecuencia del uso, la dosis y su mecanismo de acción. La cardiotoxicidad es alta en los pacientes estudiados alcanzando hasta un 42% de incidencia.

Conclusiones: La prevención de los factores de riesgo, de la insuficiencia cardíaca relacionada con la quimioterapia, la calidad de vida y la sobrevida del paciente, deben ser pautas a seguir en futuras investigaciones cardioncológicas, teniendo en cuenta que los avances científicos requieren más estudios para la comprensión de los mecanismos de la cardiotoxicidad.

Palabras clave: cardiotoxicidad, cardiotoxicidad por quimioterapia, sistema cardiovascular, insuficiencia cardíaca

Cardiotoxicity Associated by Chemotherapy

ABSTRACT

Introduction: Chemotherapy is essentially based on using drugs to eliminate cancer cells. One of the harmful effects of such treatment is the so-called chemotherapy-induced cardiotoxicity. Cardiotoxicity is the myocardial affection caused by exposure to chemotherapeutic agents.

Objective: To describe chemotherapy-induced cardiotoxicity by reviewing scientific articles to have a concise concept.

Methodology: This research was conducted through a bibliographic review; the ScienceDirect, PubMed, and Elsevier databases were used to search for articles. keywords for these were determined in English and Spanish, and Boolean operators such as "AND" and "OR" were utilized. This study was conducted exclusively with scientific articles subject to eligibility criteria, such as articles that have the main heart diseases caused by chemotherapy treatment, articles that mention the main drugs that cause cardiotoxicity and those that relate cardiotoxicity to chemotherapy treatment

Results: The main chemotherapeutic agents causing cardiotoxicity were anthracyclines, trastuzumab, cyclophosphamide, and mitomycin; the primary risk factors were cumulative doses and radiotherapy. Cardiotoxicity is high in the patients studied, reaching up to 42% incidence.

Conclusions: Prevention of risk factors, chemotherapy-related heart failure, quality of life, and patient survival, should be guidelines to be followed in future cardioncological research, taking into account that scientific advances require further studies to understand the cardiotoxicity mechanisms.

Keywords: cardiotoxicity, chemotherapy cardiotoxicity, cardiovascular system, heart failure

INDICE

CONTENIDO

RESUMEN	V
INTRODUCCIÓN	1
Planteamiento del problema	2
Pregunta de investigación	3
JUSTIFICACIÓN	3
OBJETIVOS	4
Objetivo General	4
Objetivos específicos	4
MARCO TEÓRICO	5
Cáncer	5
Diagnóstico	8
METODOLOGÍA	9
Diseño de estudio	9
Estrategias de búsqueda	9
Tabla 1 Estrategia PICO.	9
Tabla 2.Estrategia de búsqueda en las bases de datos.	10
Criterios de elegibilidad	10
Criterios de inclusión	10
Criterios de exclusión	10
☐ artículos con errores de contenido	10
Organización de la Información	11
Análisis de información	11
DESARROLLO	12
DISCUSIÓN	18
CONCLUSIONES	21
BIBLIOGRAFIA	22
ANEXOS	26
Anexo 1 Diagrama de Flujo	26
DIAGRAMA PRISMA	26

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una patología en la cual las células comienzan un proceso de multiplicación descontrolada. Teniendo presente, que el proceso de multiplicación de células es un proceso fisiológico, sin embargo, cuando las células comienzan a multiplicarse desordenadamente y sin control, es el momento en que aparecen los primeros casos de tumores. Dichos tumores pueden ser benignos o malignos. La formación de tumores malignos suele ser en forma sólida, salvo en el caso de los tumores en la sangre, que por lo general, no forman tumores sólidos.(1)

Para el tratamiento del cáncer existen dos pilares fundamentales la quimioterapia y la radioterapia. Para ello se utilizan una serie de fármacos que pueden variar en dependencia del tipo de tumor. La quimioterapia puede ser estándar, tradicional o citotóxica. El uso de la quimioterapia puede tener varios fines, entre ellos la eliminación total del cáncer o la ralentización de su crecimiento. La gravedad y estadio del cáncer conlleva al uso de fármacos, algunos de ellos con efectos secundarios, lógicamente.(2)

La frecuencia del uso, la dosis y en mecanismo de acción, pueden generar efectos adversos en el paciente dentro de estas la mas preocupante es la cardiotoxicidad. Teniendo presente que uno de los principales síntomas es el fallo cardiaco, secundario a un daño a nivel del miocardio por la toxicidad directa o indirecta de las terapias antineoplásicas. Debido a esto la función cardiaca es una de las variables de dosis limitantes durante el tratamiento oncológico.(2)

El termino cardiotoxicidad hace referencia a diversas manifestaciones patológicas a nivel cardiaco como resultado del tratamiento oncológico, la más frecuente es la insuficiencia cardiaca que puede variar su grado llegando a ser avanzado y de alta mortalidad, como sucede con el uso de antraciclínicos. Suele presentarse como disfunción cardíaca, enfermedad valvular o pericárdica, arritmias, hipertensión pulmonar entre otras anomalías vasculares. Algunos fármacos, por ejemplo, la doxorubicina es la causa más frecuente de insuficiencia cardíaca.(3)

La siguiente investigación es una revisión bibliográfica que pretende caracterizar los efectos secundarios producidos por el tratamiento de quimioterapia, en especial los vinculados a daños

cardiovasculares.

Planteamiento del problema

El tratamiento del cáncer es una prioridad fundamental en las áreas de salud desde hace muchos años. Por todo a lo que se exponen los pacientes con cáncer. Otra razón es porque con el envejecimiento poblacional y otros factores medio ambientales, los casos de cáncer han ido en aumento en las últimas décadas. El cáncer es la segunda causa de mortalidad en los Estados Unidos, se estima que para el 2025-2030 sería la primera causa de muerte seguido de enfermedades cardíacas. En América Latina su incidencia es un poco menor según una tasa estandarizada 163 de cada 100000 habitantes padecen cáncer, en comparación con Europa 264 de cada 100000 o con los EEUU 300 de cada 100000 padecen adenocarcinoma. Con estos datos mencionados en América Latina sería la tercera causa de muerte.(4)

Sin embargo, el cáncer no solo es un problema por su carácter mortal, también las consecuencias que conlleva por algunas de las complicaciones asociadas al tratamiento. El uso de quimioterapia ha sido generalizado, y sus beneficios en etapas tempranas, ha demostrado probada eficacia. No obstante, la utilización de fármacos para tratar diferentes tipos de cáncer, acarrea una serie de complicaciones al sistema cardiovascular, conocido como cardiotoxicidad(1).

Uno de esos fármacos son las antraciclinas, que son utilizados en neoplasias sólidas hematológicas, de las más comunes están la daunorrubicina y la doxorrubicina. Sus efectos adversos pueden ser cardiotoxicidad, entre otros. Se suele encontrar en cifras de alrededor del 2,2% de prevalencia y trombosis en pacientes con cáncer de mama (5).

Varios estudios argumentan que dicho tratamiento con antraciclina conlleva cardiotoxicidad aguda, temprana y crónica. Los efectos secundarios agudos incluyen arritmia supraventricular, disfunción transitoria del ventrículo izquierdo y cambios electrocardiográficos, que se producen inmediatamente después del tratamiento(6). Por ejemplo, la doxorrubicina, que es un tipo de antraciclina, tiene una incidencia de cardiotoxicidad de hasta el 3,3% de los pacientes que recibieron una dosis acumulada de al menos 450 mg/m, según la investigación de Park et al (7).

Yooder et al. (8), por su parte, alegan que el uso de las antraciclinas se asocia con insuficiencia cardíaca, en al menos un 3,3% de su población analizada. Mientras que Kaboré et al.(9), encuentran relación estadísticamente significativa para el uso de trastuzumab y la presencia de cardiotoxicidad ($p < 0,001$).

Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características principales de la cardiotoxicidad asociada al tratamiento de quimioterapia?

JUSTIFICACIÓN

La quimioterapia, como tratamiento ha sido exitoso, sin embargo, el hecho de eliminar células cancerígenas también afecta a las células normales. La cardiotoxicidad es un efecto secundario ampliamente conocido de los tratamientos contra el cáncer, al cual se le atribuyen una tasa importante de complicaciones y mortalidad.

La siguiente investigación es un aporte teórico a las complicaciones del uso de la quimioterapia, en especial, las vinculadas a cardiotoxicidad. En esta área del conocimiento, es de suma importancia conocer los efectos que conlleva este tratamiento ya que es una enfermedad que cada día aumenta su incidencia en la población.

La importancia de las cardiopatías con el uso de la quimioterapia es un aspecto importante a tener en cuenta por parte de todo el personal de salud. En especial cuando se trata de pacientes con antecedentes patológicos cardiovasculares, en adultos mayores, en personas con hipertensión, diabéticos, entre otros padecimientos de tipo crónico. La información que pueda otorgar esta revisión bibliográfica, podrá estar disponible en el ámbito académico, pero también comunitario y toda persona en general, que quiera hacer uso correcto de la misma. Los más beneficiados serán aquellos interesados en conocer la temática, sean docentes y/o estudiantes de diferentes áreas del conocimiento, personas con algunos de los padecimientos antes mencionados, familiares, etc.

OBJETIVOS

Objetivo General

- Describir la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia, mediante la revisión de artículos científicos con la finalidad de tener un amplio conocimiento del tema

Objetivos específicos

- Describir las principales cardiopatías ocasionadas por el tratamiento con quimioterapia
- Identificar los fármacos cardiotoxíco o con mayor prevalencia de cardiotoxicidad
- Valorar la relación entre cardiotoxicidad y el tratamiento con quimioterapia

MARCO TEÓRICO

Cáncer

El cáncer es la multiplicación y diseminación incontrolada de formas anómalas de las células del cuerpo. Para el tratamiento del cáncer existen tres métodos específicos, el primero es quirúrgico, segundo el uso de irradiaciones y por último la farmacoterapia. La cual ha demostrado que produce efectos secundarios sobre la persona que lo este utilizando. (11)

Quimioterapia

La quimioterapia es un tratamiento al cáncer en el cual se administran medicamentos vía intravenosa u oral, con el fin de llegar a las células cancerígenas por el torrente sanguíneo. La función del tratamiento es la aniquilación de células que se multiplican descontroladamente y forman tumores. La quimioterapia utiliza medicamentos cuya función es intervenir en el momento que la célula se divide, mitigando así su reproducción y proliferación. (12)

La tipología de la quimioterapia se puede dividir en tipo de quimioterapia según: (12)

- finalidad
- modo
- vía de administración
- mecanismo de acción

En el caso de la clasificación según la finalidad, se puede encontrar las siguientes: (12)

- quimioterapia adyuvante
- neoadyuvante
- inducción o conversión
- concomitante y paliativa

En el primer caso, la adyuvante, es aquella que se administra después de un primer tratamiento, que suele ser quirúrgico. Su objetivo es evitar la diseminación de nuevas células cancerígenas. En el caso de la neoadyuvante, es todo lo contrario, es el tipo de quimioterapia previo a un tratamiento como la cirugía. Su objetivo es mejorar el estado tumoral con la intención de facilitar la cirugía. (13)

En cuanto a la inducción o conversión, es ligeramente similar a la anterior, y es que se trata de el uso de fármacos por quimio como antesala a cualquier otro tratamiento local, como el caso de cirugías, en la cual por inducción tendría como objetivo mitigar o reducir el estado tumoral. La otra variante, es la concomitante, denominada además, quimioradioterapia. La cual usa el efecto de la radiación con la finalidad de actuar sistémicamente sobre la enfermedad. (13)

Para finalizar, la quimioterapia paliativa es un tratamiento no destinado a la cura de la enfermedad. Se suele utilizar con el fin de mitigar síntomas y mejorar la calidad de vida. Es un tratamiento que muchas veces está asociado a la existencia de metástasis del cáncer. Teniendo en cuenta que la metástasis es la etapa en la cual el cáncer ha alcanzado otros órganos del cuerpo. (13)

Por otro lado, otra clasificación posible para el tratamiento de quimioterapia es aquella según el modo de administración. En este caso, existen dos variantes, la monoterapia que consiste en la utilización de un solo tipo de fármaco y la poliquimioterapia, que como se deduce, alude al uso de varios fármacos. Este último también se divide en tipo combinada y secuencial. La combinada es la administración de varios fármacos conjuntamente, mientras que la secuencial, como su nombre lo indica, es mediante la administración de fármacos secuencialmente. (13)

En cuanto a la clasificación según la vía de administración, la mayoría de los tratamientos son intravenosos, pero también los hay vía oral. Existe también el mecanismo regional, entre las cuales están intracavitaria y la intraarterial. En el caso de la vía venosa, se subdivide en intravesical, intraperitoneal, intrapleural e intradural. (14)

Para finalizar, existe otro tipo de clasificación de las quimios y responde al tipo de acción. Ahí se encuentran los fármacos de tipo citotóxicos y los citostáticos. En el caso de los citotóxicos, son muy útiles en el uso del tratamiento de neoplasias. Son consideradas de alta toxicidad con repercusiones importante en lo hepático, dérmico, sistema renal, entre otros. En el caso de los citostáticos trata, están diseñados para causar un daño celular, originalmente a las células cancerígenas, pero con repercusión importante en las células sanas también. (14)

Cardiotoxicidad

La cardiotoxicidad se le define como la afección miocárdica que esta generada por la exposición de agentes quimioterapéuticos. Según evidencia demostrada nos menciona que puede desarrollarse incluso años después del tratamiento del mismo y es bastante común en personas que recibieron tratamiento en la infancia. Cabe reseñar que ciertos tipos de tratamientos tienen más riesgo de presentar cardiotoxicidad. El riesgo de padecerlo también está asociado a pacientes con edad avanzada y antecedentes de enfermedades cardiovasculares. (14)

La quimioterapia esta indicada para varias fases del tratamiento antineoplásico, los pacientes que son sometidos a este tratamiento pueden presentar eventos cardiotóxico en cualquiera de estas fases, puede ser de forma temprana o durante el tratamiento o hasta 40 años después de finalizar la terapia. (14)

La cardiotoxicidad puede manifestarse como: (14)

- Cardiomiopatía
- Infartos de miocardio
- Enfermedad arterial coronaria
- Insuficiencia cardíaca
- Valvulopatía cardíaca
- Arritmias
- Derrame pericárdico
- Presión arterial baja o alta
- Bradicardia

Clasificación según la variable del tiempo del daño del miocardio

Agudo: cuando se desarrolla desde el inicio del tratamiento hasta dos semanas después de terminarlo.

Crónico: cuando la toxicidad aparece posterior a un año de completar la terapia antineoplásica, el estadio crónico se subdivide en dos una fase temprana la cual corresponde a la presencia

de síntomas durante el primer año posterior a la terapia y la fase tardía, que ocurre después de años de haber culminado el proceso terapéutico. (17)

Clasificación de los fármacos Antineoplásicos según el riesgo de cardiotoxicidad. (17)

Bajo riesgo: Imatinib, lapatinib, bevacizumab y dasatinib.

Moderado riesgo: Sunitinib, docetaxel, sorafenib y pertuzumab.

Alto riesgo: Ciclofosfamida, antraciclinas y trastuzumab.

Agentes quimioterapéuticos que producen cardiotoxicidad

Se clasifican en dos tipos que son los siguientes:

Tipo 1: el mecanismo de cardiotoxicidad es similar a las antraciclinas conocido como “efecto antraciclina”, su toxicidad es dosis dependiente y llega a producir un daño cardíaco irreversible. (19)

Tipo 2: el mecanismo de cardiotoxicidad es similar al trastuzumab conocido como “efecto trastuzumab”, se relaciona con un daño a nivel cardíaco reversible, esto se debe a que no existe cambios estructurales específicamente en los miocitos.

Tipo 3: otros tipos de fármacos que han mostrado asociación a cardiotoxicidad. (19)

Diagnóstico

Según el “Cardiac Review and Evaluation Committee” hace referencia la definición de cardiotoxicidad inducido por quimioterapia a los pacientes que presenten uno o mas de estos signos: (20)

- Miocardiopatía con compromiso en el funcionamiento del ventrículo izquierdo.
- Síntomas o signos de falla cardíaca unidos a la presencia del tercer ruido, taquicardia o ambos. (20)
- Disminución de al menos el 5% en la frecuencia de eyección con valores menores del 55% con signos o síntomas acompañantes, o una disminución del 10% ante valores menores del 55% en la frecuencia de eyección sin presencia de síntomas. (20)

Otra variante es la Resonancia magnética cardíaca, que para algunos autores es incluso tan importante como la primera variante. Este mecanismo utiliza imanes, ondas de radio y una computadora especial para crear imágenes detalladas de las estructuras del corazón y del fluido sanguíneo por el mismo. Sin descartar tampoco el ecocardiograma, la cual es una de las herramientas de imagen más utilizadas en el diagnóstico de la cardiotoxicidad. (22)

METODOLOGÍA

Diseño de estudio

Revisión bibliográfica con apoyo de las guía de publicación de la investigación diseñada para mejorar la integridad del informe de revisiones sistemáticas y metaanálisis “ PRISMA” versión 2020.

Estrategias de búsqueda

Se realizaron búsquedas en bases de datos de salud como Elsevier, SpringerLink, PubMed, Dialnet, etc. Se utilizo palabras clave con la idea de optimizar las búsquedas “Cardiotoxicidad”, “Neoplasias”, “Tratamiento farmacológico”, “Sistema Cardiovascular”, “Insuficiencia Cardíaca”. Igualmente, en idioma inglés “Cardiotoxicity”, “Neoplasms”, “Pharmacological treatment”, “Cardiovascular System”, “Heart Failure”. Se utilizaron operadores booleanos para mejorar las búsquedas: “AND” y “OR”.

Tabla 1 Estrategia PICO.

Pregunta de Investigación	¿Cuáles son las características principales de la cardiotoxicidad asociada al tratamiento de quimioterapia?		Palabras Clave
Estrategia PICO	P: Paciente	Con cardiotoxicidad	Cardiotoxicidad
	I: Intervención	Tratamiento con quimioterapia	Fármacos, efectos
	C: Comparación	Efectos de la quimioterapia	Quimioterapia
	O: Outcomes Resultados	Cardiotoxicidad asociada a tratamiento de quimioterapia	Cardiotoxicidad, quimioterapia

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en las bases de datos.

BASE DE DATOS	PALABRAS CLAVE	FILTROS
Dialnet/PubMed	Cardiotoxicidad, neoplasias, tratamiento farmacológico, sistema cardiovascular, insuficiencia cardíaca.	Revisiones sistemáticas, últimos 5 años, idioma español e inglés
ScienceDirect/Medline	Cardiotoxicidad, neoplasias, tratamiento farmacológico, sistema cardiovascular, insuficiencia cardíaca.	Revisiones sistemáticas, últimos 5 años, idioma español e inglés
Scielo/UptoDate	Cardiotoxicidad, neoplasias, tratamiento farmacológico, sistema cardiovascular, insuficiencia cardíaca.	Revisiones sistemáticas, últimos 5 años, idioma español e inglés
Springer Link	Cardiotoxicidad, neoplasias, tratamiento farmacológico, sistema cardiovascular, insuficiencia cardíaca.	Revisiones sistemáticas, últimos 5 años, idioma español e inglés

Criterios de elegibilidad

Los artículos seguirán los siguientes criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- artículos que tenían las principales cardiopatías ocasionadas por el tratamiento con quimioterapia
- artículos que mencionaban los principales fármacos causantes de cardiotoxicidad
- artículos que relacionaban la cardiotoxicidad con el tratamiento de quimioterapia

Criterios de exclusión

- artículos con errores de contenido
- artículos que contengan igual información
- artículos que no aporten en información necesaria

Organización de la Información

La información fue organizada según el orden de los objetivos. Las búsquedas tuvieron el mismo orden, y los artículos que arrojaron las búsquedas, fueron organizados según los objetivos predefinidos. Algunos artículos fueron útiles para más de un objetivo. En caso de el artículo disponibles en versión PDF se guardaron en carpetas digitales con el fin de poder hacer uso de la información, a medida que se desarrollaron todos los capítulos de la revisión bibliográfica.

Análisis de información

El análisis de la información que se utilizó, fue meramente gestionado por el autor en cuestión. Los criterios para descartar un artículo u otro, dependieron de su contenido. La lectura del resumen de cada artículo, fue un primer paso para considerarlo oportuno de uso. La lectura total de algunas partes de los artículos, determinó el lugar que ocuparía en la revisión. Algunos artículos fueron utilizados como complemento teórico, para introducción y/o marco teórico, por ejemplo. Otro grupo de artículos, fueron utilizados en los acápites de resultados y discusión. Estos últimos tenían información que cumplía con los objetivos específicos, de manera explícita.

DESARROLLO

Los artículos seleccionados fueron 10 para caracterizar la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. Ver tablas No.3, 4,5 y 6.

Tabla 3. Estudios incluidos en la revisión.

Autor, año	Tipo de revisión	Población	Número estudios incluidos	VARIABLES DE RESPUESTA
Gavila J, et.al. 2017	Estudio descriptivo	N=100	-	Terapias para pacientes con cáncer de mama
Tadic M,et.al. 2017	Revisión Sistemática	N=1664	-	Nuevas herramientas de imagen
Albakri A 2018	Revisión sistemática (metaanálisis)	N=811	17	Deformación miocárdica
Clark R, et.l. 2019	Estudio descriptivo	N=50	-	Terapias contra el cáncer
Chang V, et.al. 2019	Revisión sistemática	-	-	Descripción clínica, el mecanismo molecular, la genética y el tratamiento de la miocardiopatía inducida por quimioterapia
Trapani D, et.al. 2020	Estudio descriptivos, exploratorios, ensayos	-	-	Mecanismos patogenéticos claves de la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia
Santacruz M, 2020	Estudio de cohorte	-	-	Quimioterapia con antraciclina
Bisceglia I, et.al. 2021	Estudio clínico, metaanálisis, revisión sistemática	-	19-	Terapia adyuvante
Gabani M, et.al. 2021	Revisión sistemática	-	18	Nuevas terapias
Kouret C´et.al. 2022	Revisión sistemática	-	87	Factores de riesgo por quimioterapia

Tabla 4. Clasificación de los estudios según componentes de la Estrategia PICO: características del paciente (P) y características de intervención (I)

Autor, año	Características del paciente (P)			Características de intervención	
	Muestra	Sexo	Edad	Tiempo seguimiento	Otros procedimientos
Gavila J, et.al. 2017	238	Femenino	-	No define	Quimioterapia Combinación con taxanos, tratamiento con antraciclinas
Tadic M 2017	No define	Femenino	-	3, 6 y 12 meses	Tratamiento con antraciclina
Albakri A 2018	811	Femenino 69.9%	Media 40.83 años	1 a 3 meses	Ecocardiografía, modulación de la dosis y el cardioprotector adyuvantes
Clark R, et.l. 2019	50	Femenino 50%	Media 53.3 años	-	Ecocardiograma
Chang V, et.al. 2019	-	Ambos	Niños		Variantes de riesgo
Trapani D, et.al. 2020	200	Ambos	-	6-12 meses	Nuevos biomarcadores para reconocer cardiotoxicidad
Santacruz M, 2020	50	Femenino	≥18 años	12 años	Quimioterapia con antraciclinas
Bisceglia I, et.al. 2021	473-	Ambos	-	12 mees	Terapias cardioprotectoras
Gabani M, et.al. 2021	-	Ambos	Niños adultos	1 año	Terapias
Kouret C'et.al. 2022	-	Ambos	Adulto s	2 años	Terapias cardioprotectoras

Tabla 5. Clasificación de los estudios según componentes de la Estrategia PICO: Comparación (C) y Outcomes, Resultados (O)

Autor, año	Comparación	Resultados
Gavila et.al. 2017	J, Evaluación de pacientes al finalizar tratamiento con antraciclinas o trastuzumab	Fármaco antraciclina (+-80 % pacientes con cáncer de mama. Alto porcentaje de riesgo cardiovascular. Pruebas de imágenes frecuentes: ecocardiografía y la ventriculografía con menor riesgo de radiación.
Tadic M 2017	Cambios mecánicos para predecir la cardiotoxicidad	Fármaco de riesgo de enfermedad cardíaca: antraciclinas a largo plazo, disfunción, incremento de la morbilidad y mortalidad. Monoterapia: antraciclinas incidencia del 5% - 10% de miocardiopatía o insuficiencia cardíaca. Monoterapia: trastuzumab riesgo 3% al 12%. Cardiotoxicidad al 42% con antraciclinas + trastuzumab.
Albakri A 2018	Valor de cambios definidos por ecocardiografía en la tensión miocárdica para predecir cardiotoxicidad	Reportes de deformación miocárdica en 13 estudios. Miocardiopatía por quimioterapia (MCC) con disminución significativa de la FEVI >10% a <55% en pacientes con quimioterapia. Agentes causantes de CCM: antraciclinas, anticuerpos monoclonales (trastuzumab) y agentes alquilantes (ciclofosfamida y mitomicina. Factores de riesgo principales de MCC: dosis acumulada y tratamiento medicamentos +radioterapia. Clasificación Tipo I (daños irreversibles) asociado a antraciclinas y Tipo II (daños reversibles) asociados a trastuzumab. Se asocia cardiotoxicidad con antraciclinas y los polimorfismos genéticos de la NAD(P)H oxidasa y los transportadores de flujo.
Clark R, et.l. 2019	Procedimientos seguidos posterior a quimioterapia	30% cáncer de mama, 23% Linfoma no-Hodgkin, quimioterapia ciclos promedio 5.2. Quimioterapia con al menos un factor de riesgo cardiovascular modificable 85% y con más de 4 el 24%. Diagnóstico por ecocardiograma el 96%, remisión al cardiólogo 57%. Posterior a quimioterapia 48% remitidos a equipo multidisciplinario de insuficiencia cardíaca, 17% a rehabilitación cardíaca
Chang et.al. 2019	V, Efectos de cardiotoxicidad inducidos por	Estudio cohorte: n=280 cáncer infantil cardiotoxicidad por antraciclinas. Estudio de cohorte: Sobrevivientes de cáncer infantil con y sin

	quimioterapia		miocardiopatía cardiotoxicidad por antraciclina. Revisión sistemática: 40 estudios: factores de riesgo de cardiotoxicidad por antraciclinas n=9678,6. Estudios con antraciclinas y trastuzumab n=642. Los agentes quimioterapéuticos causan cardiotoxicidad por múltiples mecanismos sujetos a influencias genéticas
Trapani et.al. 2020	D, Efectos con combinación farmacológica		Estudio exploratorio: correlación entre la FEVI y dosis acumulada de doxorubicina y epirubicina antraciclinas. Estudio en cáncer de mama (n=120), tratamiento con antraciclinas con quimioterapias con o sin trastuzumab y radiación. Ensayo (n=200) cáncer de mama tratamiento antraciclina, menor incidencia de disfunción diastólica, marcador de daño cardíaco. El efecto cardiotóxico de antraciclinas, principalmente doxorubicina, parece ejercerse sobre el sistema de conducción con daño a los cardiomiocitos especializados a través del daño oxidativo. La doxorubicina incremento la respuesta a los estímulos proarritmogénicos
Santacruz M, 2020	Cardiotoxicidad aguda en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama con tratamiento de antraciclinas.		Resultados: 10.7% cardiotoxicidad subaguda y crónica, con mínima dosis de antraciclina el 24% presentó alteraciones en primeras 6 horas. Las dosis acumulativas de antraciclinas, edades extremas, vía de administración en bolo, la radioterapia, aumentan el riesgo de cardiotoxicidad. Concluye: Que la cardiotoxicidad aguda fue detectada por cambios electrocardiográficos y que en el seguimiento a largo plazo fue evidente la incidencia en un % mayor al identificado en la literatura internacional.
Bisceglia I, et.al. 2021			Ensayo. (n=120) cáncer de mama, sin comorbilidades terapia adyuvante con epirubicina, (240-400mg/m ²) sin trastuzumab, recibieron candesartán o metoprolol o placebo, interrupción de tratamiento al final de terapia adyuvante, seguimiento 10-61 semanas. Disminución en FE en candesartán (0.8%) vs placebo (2.6%) no cambios con metoprolol. Jóvenes, sin comorbilidades graves, tratados con dosis bajas a moderadas de antraciclinas riesgo bajo de la disfunción cardíaca y la terapia adyuvante es seguro en estos pacientes. Ensayo. (n=192) cáncer de mama tratamiento con antraciclinas asociación con un aumento de troponinas circulantes. Estudio. Efecto de las intervenciones neuro-hormonales durante la terapia

			con trastuzumab contradictorios. Estudio pacientes cáncer mama trastuzumab + antraciclina no efectos remodelación cardíaca en 12 meses. En estudio n=206 en 78 semanas con candesartán (32 mg/día o placebo disminución relacionada con trastuzumab en más del 15%, no significativo 3.8% más eventos cardíacos con candesartán que con placebo. Estudio: cáncer de mama, n=12468, con trastuzumab y 198 pretratados antraciclinas seguidos 2 años. Suspensión de trastuzumab mejor en pacientes que recibieron lisinopril o carvedilol. Cardiotoxicidad 30% con lisinopril, 29% carvedilol y 32% placebo. 38% cardiotoxicidad con antraciclinas.
Gabani M, et.al. 2021	Daño miocárdico posterior al tratamiento		Metaanálisis: Doxorubicina a dosis altas (500mg/m2) complicaciones cardíacas en 36% de pacientes. Trastuzumab efectos tóxicos cardiovasculares en el 5%. Revisión sistemática: n=49017 pacientes, 22815 tratados con antraciclinas. Tras 9 años cardiotoxicidad clínica evidente en el 12% y subclínica en el 24%. Antraciclinas riesgo de cardiotoxicidad administrada en dosis altas. Estudio de cohortes: niños 1-16 años cardiotoxicidad por antraciclinas alarmante. Al mes de tratamiento con doxorubicina incidencia de defunción incrementó al 15% y al año al 25%. Estudio de cohortes: n=105, cáncer de mama con antraciclina + trastuzumab. Miocardiopatía a los 4 años mayor después del primer tratamiento (6%). Antraciclinas + trastuzumab exacerbaron el daño miocárdico

Tabla No.6 Evaluación de la calidad de los estudios

Art	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Puntos
1	10Años	Si	Si	Si	S	Si	si	No	Sí	Sí	Sí	Sí	10
2	26Años	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	10
3	10-20 A	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	11
4	5 Años	Sí	-	Sí	Sí	Sí	-	-	Sí	Sí	Sí	Sí	9
5	40 Años	Sí	Si	Si	Si	Si	Si	Sí	Si	Si	Si	Si	11

6	-	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	-	No	Sí	Sí	Sí	Sí	10
7	-	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	-	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	10
8	-	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	11

SIMBOLOGIA

1. Tiempo de búsqueda

2. Proporcionó diseño a priori

3. Extracción de duplicados

4. Búsqueda exhaustiva de la literatura

5. Exclusión de literatura gris

6. Lista de inclusión y exclusión

7. Caracterización de los estudios

8. Evaluación calidad estudios

9. Utilidad de los estudios

10. Adecuación resultados

11. Sesgo

12. Conflicto intereses

Calidad de los estudios: Buena

DISCUSIÓN

El cáncer es un problema de salud a nivel global, sobre el cual se han obtenido avances en el diagnóstico y tratamiento, pero sigue siendo motivo de preocupación para los especialistas de la salud en particular de los oncólogos, teniendo en cuenta que la insuficiencia cardiaca secundaria al tratamiento de enfermedades oncológicas es una causa significativa de morbilidad y mortalidad en el paciente de oncología.(28,29)

En el tratamiento antineoplásico en sus diferentes fases está indicada la quimioterapia, y sea como terapia neoadyuvante, adyuvante o paliativa, siendo la cardiotoxicidad, un efecto secundario de gran preocupación, que es un síntoma principal en el fallo secundario al daño del miocardio ocasionado por la toxicidad tanto directa como indirecta derivada de las terapias en pacientes oncológicos.(30)

En un estudio realizado por Tadicetal.(31) en el 2017 se corroboró que los pacientes que reciben tratamiento quimioterapéutico tienen un 42% de riesgo de cardiotoxicidad con incidencia de miocardiopatía e insuficiencia cardíaca también constatado en el estudio de Clark et al.(32)

Similar es el resultado obtenido por Trapani et al.(33), en el 2020, en revisión sistemática en la cual se valoró resultados de un ensayo en pacientes con cáncer de mama con tratamiento quimioterapéutico con antraciclina se observó menor incidencia de disfunción diastólica, marcador de daño cardíaco. (33)

Los fármacos más importantes en la presencia de cardiotoxicidad que se han identificado son la antraciclina, según reporta un estudio realizado por Gavila et al.(34), en el 2017, en un estudio donde el 80% de las pacientes fueron tratadas con este fármaco con un alto por ciento de fuerte riesgo cardiovascular, a los que se administró una dosis acumulada de antraciclina C450 mg/m² y su combinación con otros medicamentos anticancerígenos. (34)

Resultados similares se obtuvieron por Tadic et. al.(31), en el 2017 en estudio que reveló que la antraciclina es de mayor riesgo para enfermedades cardíacas a largo plazo con una incidencia

del 5%-10%, así como se valoró el riesgo cuando se administra trastuzumab en un 3% al 12% así como la combinación de ambos medicamentos con una cardiotoxicidad del 42%.(34)

En el estudio de Albakri A, en el 2018 se constató que los fármacos asociados con cardiotoxicidad son antraciclinas, trastuzumab, ciclofosfamida y mitomicina, siendo los principales factores de riesgo las dosis acumuladas y la radioterapia.(35)

Resultado similar se refiere en el estudio de Chang et al.(36), en una revisión sistemática realizada en el 2019, en un estudio con niños con cáncer donde la cardiotoxicidad estuvo asociada a la antraciclina. (36)

Así como Bisceglia et al.(37), constató en un estudio clínico la administración de altas dosis de antraciclinas así como de enalapril para la prevención de la disfunción cardíaca. Los pacientes con enalapril tuvieron menor tasa de disfunción cardíaca y en ensayo clínico con pacientes de mama sin comorbilidades la terapia adyuvante con epirubicina, (240-400mg/m²) sin trastuzumab, que recibieron candesartán o metoprolol o placebo y en un metaanálisis de 16 estudios se probaron efectos protectores de terapia neurohormonal al finalizar quimioterapia. (37)

La presencia de HTA o el agravamiento de la misma en pacientes que ya la padecen es muy frecuente durante el tratamiento del cáncer. Los niveles más altos de HTA (PA sistólica ≥ 180 mmHg) se presentan con mayor frecuencia en pacientes con cáncer renal durante períodos de quimioterapia (19,54 por 100 personas/año). Diversos agentes con uso en quimioterapia tienen potencial pro hipertensivo, el incremento de la PA, puede ser un marcador de la efectividad del tratamiento oncológico .(38)

En tanto en el estudio de Gabani et al. (39), se constató en un metaanálisis que la administración de doxorubicina a dosis altas (500mg/m²) puede causar complicaciones cardíacas en el 36% de los pacientes. (39)

La cardiotoxicidad se ha asociado al tratamiento con quimioterapia como se revela en los estudios realizados por diferentes autores como Tadic et al.(31), en estudio en el cual se constató que la monoterapia con antraciclina tiene una incidencia de 5-10% de miocardiopatía o insuficiencia cardíaca, con trastuzumab un riesgo entre 3-12% y los pacientes que reciben

concomitantemente la terapia con antraciclinas y trastuzumab están en su punto más alto de riesgo de cardiotoxicidad con un 42% de incidencia.

Superior a este resultado se evidencia en los obtenidos por Gavia J, et al.(34), donde se constató que alrededor del 80% de los pacientes con cáncer de mama que son tratados con antraciclinas tienen un fuerte riesgo cardiovascular. (34)

Similar evidencia se obtuvo en el estudio de Clark et al. (32), en el cual después de recibir quimioterapia el 48% de los pacientes fueron remitidos a equipo multidisciplinario de insuficiencia cardíaca y el 17% a rehabilitación cardíaca. (32)

Otros estudios que corroboran la asociación entre la cardiotoxicidad y el tratamiento con quimioterapia son constatados por Bisceglia et al.(37), en un ensayo de cardiotoxicidad inducida (CECCY) en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo tratados con antraciclinas y taxanos, en el seguimiento de 6 meses, se constató que carvedilol no protegió contra una disminución del 10 % en la FE en el 14.5% de pacientes tratados vs. 13.5% no tratados, en comparación con placebo. La disminución de la FE fue leve en ambos grupos (1,3 en placebo y 0,9 en el grupo carvedilol). El tratamiento con antraciclinas se asoció con un aumento de las troponinas circulantes y el carvedilol provocó una reducción significativa de los valores ($p = 0,003$). (37)

Estos autores también corroboraron en un estudio de cáncer de mama en 12468 pacientes, tratadas con trastuzumab y 198 pretratados con antraciclinas por 2 años seguidos, que la suspensión de trastuzumab fue mejor en pacientes que recibieron lisinopril o carvedilol. En general la cardiotoxicidad se manifestó en el 30% que recibieron lisinopri, en el 29% carvedilol y en el 32% placebo. (37)

CONCLUSIONES

En las neoplasias malignas un enfoque de manejo bien establecido lo constituye la quimioterapia, tanto la terapia neoadyuvante, adyuvante como la paliativa, pero su eficacia clínica tiene como limitaciones el riesgo elevado de inducir cardiomiopatía y su progresión hacia la insuficiencia cardíaca.

Los principales agentes quimioterapéuticos causantes de cardiotoxicidad son las antraciclinas y trastuzumab, siendo los principales factores de riesgo las dosis acumuladas y la radioterapia. Las antraciclinas constituyen factor de riesgo de cardiotoxicidad con una incidencia del 5 % al 80%, el trastuzumab del 3%-12% y la combinación de ambos del 42%.

La administración de dosis acumulativas de antraciclina constituyen el factor de riesgo más relevante, las dosis mayores de 450-550mg/m² y del trastuzumab de inicio superior a 8 mg/kg de peso y la de mantenimiento por encima de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, producen en los pacientes frecuentemente insuficiencia cardíaca congestiva y cardiomiopatía.

La terapia neurohormonal al finalizar quimioterapia mostró efectos protectores en los pacientes ante el riesgo de cardiotoxicidad, lo cual se debe tener en cuenta en la proyección de estudios de predicción y reversibilidad de la cardiotoxicidad en pacientes de alto riesgo que reciban tratamientos cardioprotectores.

La cardiotoxicidad está asociada al tratamiento con quimioterapia, por lo cual es necesario evaluar los factores de riesgo en la determinación de las terapias contra el cáncer constituyendo esto, una forma de prevención primaria de la cardiotoxicidad en los pacientes de oncología.

BIBLIOGRAFIA

1. Galán-Arriola C, Vílchez-Tschischke JP, Lobo M, López GJ, de Molina-Iracheta A, Pérez-Martínez C, et al. Coronary microcirculation damage in anthracycline cardiotoxicity. *Cardiovasc Res* [Internet]. 29 de enero de 2022 [citado 2 de noviembre de 2022];118(2):531-41. Disponible en: <https://academic.oup.com/cardiovascres/article/118/2/531/6144931>
2. Mudd TW, Khalid M, Guddati AK. Cardiotoxicity of chemotherapy and targeted agents. *Am J Cancer Res*. 2021;11(4):1132-47.
3. Montisci A, Palmieri V, Liu JE, Vietri MT, Cirri S, Donatelli F, et al. Severe Cardiac Toxicity Induced by Cancer Therapies Requiring Intensive Care Unit Admission. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 3 de septiembre de 2021 [citado 2 de noviembre de 2022];8:713694. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.713694/full>
4. Instituto Nacional del Cáncer. Estadísticas del cáncer [Internet]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>
5. Antoniak S, Phungphong S, Cheng Z, Jensen BC. Novel Mechanisms of Anthracycline-Induced Cardiovascular Toxicity: A Focus on Thrombosis, Cardiac Atrophy, and Programmed Cell Death. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 17 de enero de 2022 [citado 2 de noviembre de 2022];8:817977. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.817977/full>
6. Huang J, Wu R, Chen L, Yang Z, Yan D, Li M. Understanding Anthracycline Cardiotoxicity From Mitochondrial Aspect. *Front Pharmacol* [Internet]. 8 de febrero de 2022 [citado 2 de noviembre de 2022];13:811406. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.811406/full>
7. Park B, Sim SH, Lee KS, Kim HJ, Park IH. Genome-wide association study of genetic variants related to anthracycline-induced cardiotoxicity in early breast cancer. *Cancer Sci* [Internet]. julio de 2020 [citado 2 de noviembre de 2022];111(7):2579-87. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cas.14446>
8. Yoodee J, Sookprasert A, Sanguanboonyaphong P, Chanthawong S, Seateaw M, Subongkot S. An Exploration of Heart Failure Risk in Breast Cancer Patients Receiving Anthracyclines with or without Trastuzumab in Thailand: A Retrospective Study. *Clin Pract* [Internet]. 2 de agosto de 2021 [citado 2 de noviembre de 2022];11(3):484-93. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2039-7283/11/3/64>
9. Kaboré EG, Guenancia C, Vaz-Luis I, Di Meglio A, Pistilli B, Coutant C, et al. Association of body mass index and cardiotoxicity related to anthracyclines and trastuzumab in early breast cancer: French CANTO cohort study. Basu S, editor. *PLOS Med* [Internet]. 23 de diciembre de 2019 [citado 2 de noviembre de 2022];16(12):e1002989. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1002989>
10. Amjad MT, Chidharla A, Kasi A. Cancer Chemotherapy. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 3 de noviembre de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564367/>
11. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 18 de marzo de 2020 [citado 3 de noviembre de 2022];7:26. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcvm.2020.00026/full>
12. Adhikari A, Asdaq SMB, Al Hawaj MA, Chakraborty M, Thapa G, Bhuyan NR, et al. Anticancer Drug-Induced Cardiotoxicity: Insights and Pharmacogenetics. *Pharmaceuticals* [Internet]. 25 de septiembre de 2021 [citado 3 de noviembre de 2022];14(10):970. Disponible

en: <https://www.mdpi.com/1424-8247/14/10/970>

13. Batra A, Kalyani Cv, Rohilla K. Incidence and severity of self-reported chemotherapy side-effects in patients with hematolymphoid malignancies: A cross-sectional study. *Cancer Res Stat Treat* [Internet]. 2020 [citado 3 de noviembre de 2022];3(4):736. Disponible en: <http://www.crstonline.com/text.asp?2020/3/4/736/305018>
14. Albano D, Benenati M, Bruno A, Bruno F, Calandri M, Caruso D, et al. Imaging side effects and complications of chemotherapy and radiation therapy: a pictorial review from head to toe. *Insights Imaging* [Internet]. diciembre de 2021 [citado 3 de noviembre de 2022];12(1):76. Disponible en: <https://insightsimaging.springeropen.com/articles/10.1186/s13244-021-01017-2>
15. Nabati M, Parsaee H. Potential Cardiotoxic Effects of Remdesivir on Cardiovascular System: A Literature Review. *Cardiovasc Toxicol* [Internet]. marzo de 2022 [citado 3 de noviembre de 2022];22(3):268-72. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s12012-021-09703-9>
16. Deac AL, Burz CC, Bocsan IC, Buzoianu AD. Fluoropyrimidine-induced cardiotoxicity. *World J Clin Oncol* [Internet]. 24 de diciembre de 2020 [citado 3 de noviembre de 2022];11(12):1008-17. Disponible en: <https://www.wjgnet.com/2218-4333/full/v11/i12/1008.htm>
17. Woldie I, Elfiki T, Kulkarni S, Springer C, McArthur E, Freeman N. Chemotherapy during the last 30 days of life and the role of palliative care referral, a single center experience. *BMC Palliat Care* [Internet]. diciembre de 2022 [citado 13 de junio de 2023];21(1):20. Disponible en: <https://bmcpalliatcare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12904-022-00910-x>
18. van den Boogaard WMC, Komninos DSJ, Vermeij WP. Chemotherapy Side-Effects: Not All DNA Damage Is Equal. *Cancers* [Internet]. 26 de enero de 2022 [citado 13 de junio de 2023];14(3):627. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/3/627>
19. Kotani D, Oki E, Nakamura Y, Yukami H, Mishima S, Bando H, et al. Molecular residual disease and efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer. *Nat Med* [Internet]. enero de 2023 [citado 13 de junio de 2023];29(1):127-34. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-022-02115-4>
20. Strang P. Palliative oncology and palliative care. *Mol Oncol* [Internet]. octubre de 2022 [citado 13 de junio de 2023];16(19):3399-409. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1878-0261.13278>
21. Chen KH, Yang YS, Chen R, Ning Z, Zhang CY, Yu HY, et al. Effects of intracavitary administration of elemene combined with nedaplatin on malignant pleural effusion. *Bull Cancer (Paris)* [Internet]. junio de 2022 [citado 13 de junio de 2023];109(6):642-7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000745512100360X>
22. Savarese T, Abate A, Basnet RM, Lorini L, Gurizzan C, Tomasoni M, et al. Cytotoxic effects of targeted agent alone or with chemotherapy in the treatment of adenoid cystic carcinoma: a preclinical study. *Sci Rep* [Internet]. 15 de junio de 2022 [citado 13 de junio de 2023];12(1):9951. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-14197-8>
23. Egea J, López-Muñoz F, Fernández-Capetillo O, Reiter RJ, Romero A. Alkylating Agent-Induced Toxicity and Melatonin-Based Therapies. *Front Pharmacol* [Internet]. 23 de marzo de 2022 [citado 13 de junio de 2023];13:873197. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.873197/full>
24. Ema SN, Khaleque MdA, Ghosh A, Piya AA, Habiba U, Shamim SUD. Surface adsorption of nitrosourea on pristine and doped (Al, Ga and In) boron nitride nanosheets as

- anticancer drug carriers: the DFT and COSMO insights. *RSC Adv* [Internet]. 2021 [citado 13 de junio de 2023];11(58):36866-83. Disponible en: <http://xlink.rsc.org/?DOI=D1RA07555A>
25. Kovalev IS, Zyryanov GV, Santra S, Majee A, Varaksin MV, Charushin VN. Folic Acid Antimetabolites (Antifolates): A Brief Review on Synthetic Strategies and Application Opportunities. *Molecules* [Internet]. 22 de septiembre de 2022 [citado 13 de junio de 2023];27(19):6229. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/19/6229>
26. Gómez A, Parma G, Soto E. Recomendaciones para el manejo de la cardiotoxicidad relacionada con el tratamiento del cáncer. Primera parte. *Rev Urug Cardiol* [Internet]. 3 de marzo de 2021 [citado 13 de junio de 2023];36(1). Disponible en: http://suc.org.uy/sites/default/files/2021-03/rcv36n1_gomez-oncologia%207.pdf
27. Mir A, Badi Y, Bugazia S, Nourelden AZ, Fathallah AH, Ragab KM, et al. Efficacy and safety of cardioprotective drugs in chemotherapy-induced cardiotoxicity: an updated systematic review & network meta-analysis. *Cardio-Oncol* [Internet]. 18 de febrero de 2023 [citado 13 de junio de 2023];9(1):10. Disponible en: <https://cardiooncologyjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40959-023-00159-0>
28. Uddin ME, Moseley A, Hu S, Sparreboom A. Contribution of membrane transporters to chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* [Internet]. enero de 2022 [citado 26 de noviembre de 2022];130(S1):36-47. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcpt.13635>
29. Madonna R. Early Diagnosis and Prediction of Anticancer Drug-induced Cardiotoxicity: From Cardiac Imaging to “Omics” Technologies. *Rev Esp Cardiol Engl Ed* [Internet]. julio de 2017 [citado 26 de noviembre de 2022];70(7):576-82. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1885585717300622>
30. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Front Cardiovasc Med*. 18 de marzo de 2020;7:26.
31. Tadic M, Cuspidi C. The Role of Echocardiography in Detection of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients. *Int J Cancer Manag* [Internet]. 11 de mayo de 2017 [citado 26 de noviembre de 2022];10(5). Disponible en: <https://brief.land/ijcm/articles/8109.html>
32. Clark RA, Marin TS, McCarthy AL, Bradley J, Grover S, Peters R, et al. Cardiotoxicity after cancer treatment: a process map of the patient treatment journey. *Cardio-Oncol*. diciembre de 2019;5(1):14.
33. Trapani D, Zagami P, Nicolò E, Pravettoni G, Curigliano G. Management of Cardiac Toxicity Induced by Chemotherapy. *J Clin Med*. 7 de septiembre de 2020;9(9):2885.
34. Gavila J, Seguí MÁ, Calvo L, López T, Alonso JJ, Farto M, et al. Evaluation and management of chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer: a Delphi study. *Clin Transl Oncol*. enero de 2017;19(1):91-104.
35. Albakri A. Chemotherapy-induced cardiomyopathy: a review of literature on clinical status and meta-analysis of echocardiographic diagnosis and the value of cardioprotection therapy. *Med Clin Arch* [Internet]. 2018 [citado 26 de noviembre de 2022];2(4). Disponible en: <https://www.oatext.com/chemotherapy-induced-cardiomyopathy-a-review-of-literature-on-clinical-status-and-meta-analysis-of-echocardiographic-diagnosis-and-the-value-of-cardioprotection-therapy.php>
36. Chang VY, Wang JJ. Pharmacogenetics of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. *Curr Oncol Rep*. julio de 2018;20(7):52.
37. Bisceglia I, Canale ML, Cartoni D, Matera S, Petrolati S. Prevention of chemotherapy-induced left ventricular dysfunction. *Eur Heart J Suppl*. 9 de octubre de

2021;23(Supplement_E):E28-32.

38. Vásquez. Hipertensión arterial y tratamiento del cáncer. Rev Urug Cardiol [Internet]. 4 de mayo de 2018 [citado 20 de junio de 2023];33(1). Disponible en:

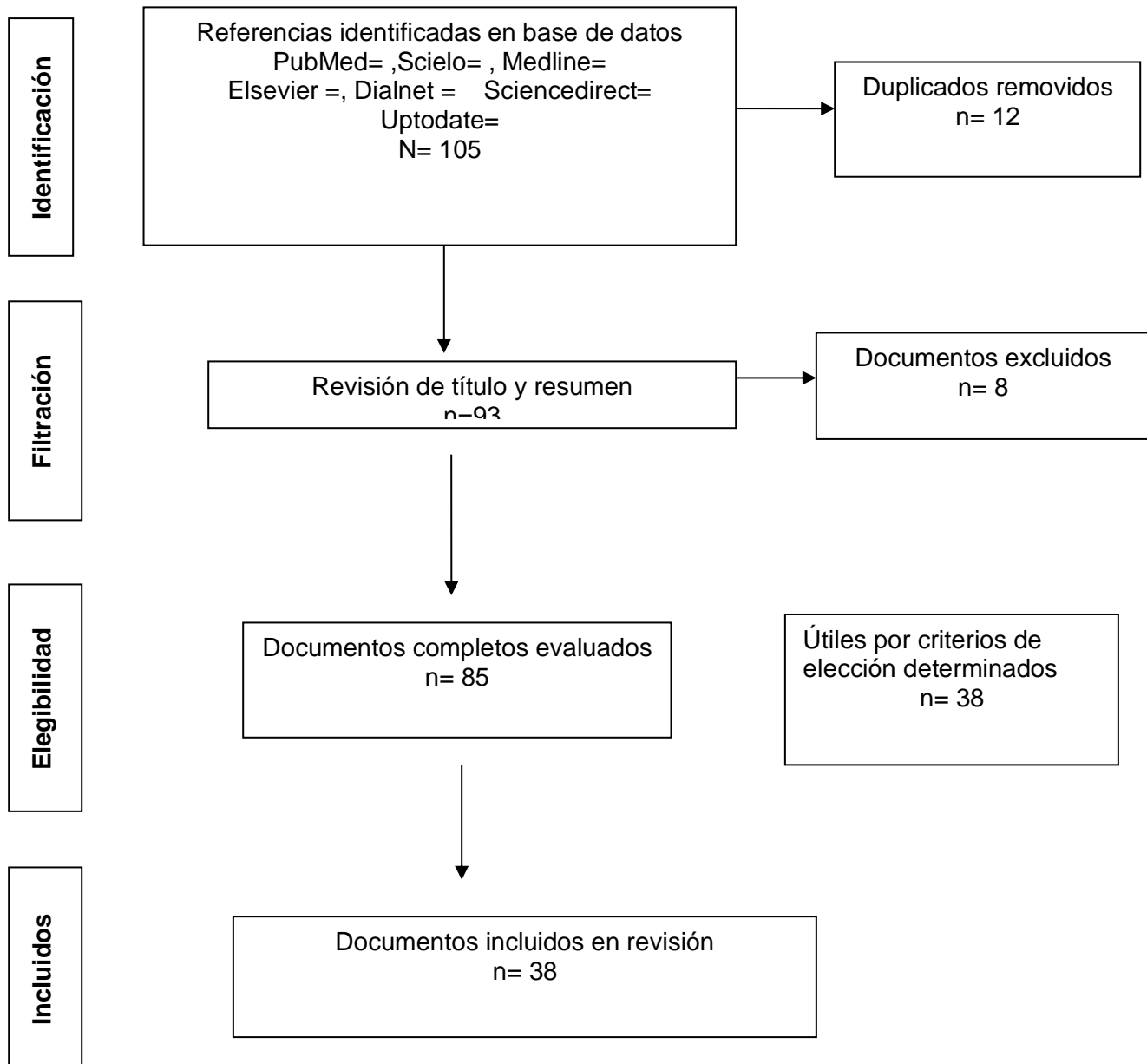
http://www.suc.org.uy/revista/v33n1/pdf/rcv33n1_vazquez-cancer.pdf

39. Gabani M, Castañeda D, Nguyen QM, Choi SK, Chen C, Mapara A, et al. Association of Cardiotoxicity With Doxorubicin and Trastuzumab: A Double-Edged Sword in Chemotherapy. Cureus. septiembre de 2021;13(9):e18194.

ANEXOS

Anexo 1 Diagrama de Flujo

DIAGRAMA PRISMA





Victor Hugo Villavicencio Calero portador de la cédula de ciudadanía N° **0105520449**. En calidad de autor y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación “**Cardiotoxicidad Asociada a Quimioterapia**” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 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 y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, **10 de agosto de 2023**



F:

Victor Hugo Villavicencio Calero

C.I. 0105520449