

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

Prevalencia de Insuficiencia Cardíaca diagnosticada por Ecocardiograma en pacientes oncohematológicos y su relación con valores de NT-proBNP, en el período de febrero 2018 a febrero 2019 en el Hospital Oncológico Solón Espinoza Ayala, Solca – Núcleo Quito

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

Autores de la disertación

Proaño López Natalia Elizabeth

Director de Tesis

Dra. Tricallotis Guerra Jennifer Adriana

Asesor Metodológico

Quito, 2020

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por ser mi fortaleza en cada instante de mi formación, a mi familia por forjarme con los valores éticos y morales con los que han inspirado mi andar; a mi esposo por ser un apoyo incondicional en cada momento que caminamos juntos.

DEDICATORIA

Dedico el presente trabajo a mi esposo y a mis padres, por ser mentores de vida y profesionalismo; buscando siempre la excelencia para servir a Dios.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTO	2
DEDICATORIA	3
ÍNDICE	4
RESUMEN	7
ABSTRACT	8
CAPÍTULO I	10
INTRODUCCIÓN	10
JUSTIFICACIÓN	14
PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	15
Planteamiento del Problema y Pregunta de Investigación	15
OBJETIVOS	17
Objetivo General	17
Objetivos Específicos	17
HIPÓTESIS	18
CAPITULO II	19
MARCO TEÓRICO	19
2.1. Principios y conceptos generales de ecografía	19
2.1.1. Ondas de ultrasonido	20
2.1.2. Interacción del ultrasonido con los tejidos.....	23
2.2. Epidemiología	24
2.3. Factores de riesgo	25
2.3.1. Factores de riesgo cardiovascular	26
2.3.2. Factores de riesgo genéticos	28
2.3.3. Riesgo de insuficiencia cardiaca asociado al tratamiento oncológico por quimioterapia y radioterapia.....	29
2.4. Métodos de Identificación y Diagnóstico	32
2.4.1. Uso de la ecocardiografía en la valoración de insuficiencia cardiaca en pacientes oncológicos.....	32
2.4.2. Uso de biomarcadores	35
CAPÍTULO III	38
MATERIALES Y MÉTODOS	38
3.1. Operacionalización de variables	38
3.2. Tipo y Diseño de Investigación	40
3.3. Población del Estudio y Muestra Poblacional	41

3.4. Criterios de Inclusión.....	42
3.5. Criterios de Exclusión.....	42
3.6. Técnicas e Instrumentos de Recolección de Muestra	43
3.6.1. Procedimientos para recolección de la información	43
3.6.1.1. Recolección y organización de datos.....	43
3.6.2. Procedimientos de diagnóstico e intervención.....	43
3.7. Aspectos Bioéticos	44
3.8. Plan de Análisis de Datos.....	46
3.8.1. Estadística descriptiva	46
3.8.2. Estadística inferencial.....	47
CAPÍTULO IV	49
RESULTADOS.....	49
CAPÍTULO V.....	65
DISCUSIÓN	65
CAPÍTULO VI	69
CONCLUSIONES.....	69
RECOMENDACIONES.....	72
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	74

LISTA DE TABLAS

TABLA 1. CONCEPTOS FÍSICOS IMPLÍCITOS EN LAS ONDAS DE ULTRASONIDO	22
TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS GENERALES EN PACIENTES ONCOLÓGICOS EVALUADOS CON ECOCARDIOGRAFÍA EN EL HOSPITAL ONCOLÓGICO SOLÓN ESPINOZA AYALA, EN EL PERIODO FEBRERO 2018 A FEBRERO 2019.....	50
TABLA 3. TIPOS DE CÁNCER SEGÚN DIAGNÓSTICO DE INSUFICIENCIA CARDIACA POR ECOGRAFÍA EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL SOLÓN ESPINOZA AYALA, EN EL PERIODO FEBRERO 2018 A FEBRERO 2019.....	52
TABLA 4. COMORBILIDADES Y TRATAMIENTOS NO ONCOLÓGICOS SEGÚN DIAGNÓSTICO DE INSUFICIENCIA CARDIACA EN PACIENTES EVALUADOS CON ECOCARDIOGRAFÍA EN EL HOSPITAL ONCOLÓGICO SOLÓN ESPINOZA AYALA, EN EL PERIODO FEBRERO 2018 A FEBRERO 2019.....	53
TABLA 5. AGENTES PARA EL TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA SEGÚN DIAGNÓSTICO DE INSUFICIENCIA CARDIACA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS EVALUADOS CON ECOCARDIOGRAFÍA EN EL HOSPITAL ONCOLÓGICO SOLÓN ESPINOZA AYALA, EN EL PERIODO FEBRERO 2018 A FEBRERO 2019	55
TABLA 6. PARAMÉTROS ECOGRÁFICOS Y BIOMARCADORES CARDIACOS SEGÚN DIAGNÓSTICO DE INSUFICIENCIA CARDIACA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS EVALUADOS CON ECOCARDIOGRAFÍA EN EL HOSPITAL ONCOLÓGICO SOLÓN ESPINOZA AYALA, EN EL PERIODO FEBRERO 2018 A FEBRERO 2019	59
TABLA 7. OTROS HALLAZGOS EN FUNCIÓN DEL DIAGNÓSTICO DE INSUFICIENCIA CARDIACA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS EVALUADOS CON ECOCARDIOGRAFÍA EN EL HOSPITAL SOLÓN ESPINOZA AYALA, EN EL PERIODO FEBRERO 2018 A FEBRERO 2019	61

TABLA 8. ANÁLISIS DE PREDICCIÓN DIAGNÓSTICA Y PUNTOS DE CORTE DE PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS Y BIOMARCADORES PARA EL DIAGNÓSTICO DE INSUFICIENCIA CARDIACA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS EVALUADOS EN EL HOSPITAL ONCOLÓGICO SOLÓN ESPINOZA AYALA, EN EL PERIODO FEBRERO 2018 A FEBRERO 2019.....	63
TABLA 9. UTILIDAD DIAGNÓSTICA PARA INSUFICIENCIA CARDIACA CON PUNTOS DE CORTE CORREGIDOS DE PARÁMETROS BIOQUÍMICOS Y ECOCARDIOGRÁFICOS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS	64

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1. ESQUEMA DE UNA ONDA DE ULTRASONIDO	21
GRÁFICO 2. NEOPLASIAS MÁS FRECUENTES EN PACIENTES VALORADOS CON ECOGRAFÍA CARDIACA EN EL HOSPITAL SOLÓN ESPINOZA AYALA EN EL PERIODO FEBRERO 2018 A FEBRERO 2019.....	51
GRÁFICO 3. AGENTES UTILIZADOS PARA TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS EVALUADOS CON ECOCARDIOGRAFÍA EN EL HOSPITAL SOLÓN ESPINOZA AYALA EN EL PERIODO FEBRERO 2018 A FEBRERO 2019.....	54
GRÁFICO 4. CUANTIFICACIÓN DE NT-PROBNP SEGÚN DIAGNÓSTICO DE INSUFICIENCIA CARDIACA EN PACIENTES EVALUADOS CON ECOCARDIOGRAFÍA EN EL HOSPITAL SOLÓN ESPINOZA AYALA EN EL PERIODO FEBRERO 2018 A FEBRERO 2019.	56
GRÁFICO 5. FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO SEGÚN DIAGNÓSTICO DE INSUFICIENCIA CARDIACA EN PACIENTES EVALUADOS CON ECOCARDIOGRAFÍA EN EL HOSPITAL SOLÓN ESPINOZA AYALA EN EL PERIODO FEBRERO 2018 A FEBRERO 2019.....	57
GRÁFICO 6. PRESIÓN DE SALIDA DEL VENTRÍCULO DERECHO SEGÚN DIAGNÓSTICO DE INSUFICIENCIA CARDIACA EN PACIENTES EVALUADOS CON ECOCARDIOGRAFÍA EN EL HOSPITAL SOLÓN ESPINOZA AYALA EN EL PERIODO FEBRERO 2018 A FEBRERO 2019.....	58
GRÁFICO 7. TIEMPO ENTRE CUANTIFICACIÓN DE NT-PROBNP Y EJECUCIÓN DE ECOGRAFÍA CARDIACA SEGÚN DIAGNÓSTICO DE INSUFICIENCIA CARDIACA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS EVALUADOS CON ECOCARDIOGRAFÍA EN EL HOSPITAL SOLÓN ESPINOZA AYALA EN EL PERIODO FEBRERO 2018 A FEBRERO 2019.....	60
GRÁFICO 8. CURVA ROC DE PARÁMETRO BIOQUÍMICOS Y ECOCARDIOGRÁFICOS ESENCIALES PARA EL DIAGNÓSTICO DE INSUFICIENCIA CARDIACA EN PACIENTES ONCOLÓGICO	62

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1. FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	80
--	-----------

RESUMEN

Introducción: La evaluación ecocardiográfica en el paciente oncológico es fundamental como parte del screening de insuficiencia cardiaca y cardiotoxicidad en pacientes bajo tratamiento con quimioterapia y cuyos agentes tenga especial repercusión a nivel cardiaco, por lo que, su correcta determinación es crucial para su prevención. **Objetivo:** Establecer la prevalencia de la insuficiencia cardíaca diagnosticada por ecocardiograma en pacientes oncohematológicos definidos por la fracción de eyección ventricular (FEVI) y presión sistólica del ventrículo derecho y su relación con los valores de NT- proBNP en el Hospital Oncológico Solón Espinoza Ayala – Solca Núcleo Quito en el periodo de febrero 2018 a febrero 2019. **Materiales y Métodos:** Estudio epidemiológico, analítico, transversal de corte retrospectivo. Se incluyeron un total de 265 historiales clínicos de pacientes oncológicos quienes fueron valorados con ecocardiografía entre febrero del 2018 a febrero del 2019. Las variables cualitativas de este estudio fueron analizadas con frecuencia absolutas y relativas. Las variables cuantitativas fueron analizadas con medidas de tendencia central (media, mediana) y dispersión (rango, desviación estándar, máximo y mínimo). El test de Chi Cuadrado de Pearson fue aplicado para establecer asociaciones entre variables categóricas. El test T de Student fue aplicado para establecer diferencias de medias entre los parámetros ecocardiográficos y biomarcadores en función del diagnóstico de insuficiencia cardiaca. Una curva ROC fue diseñada para determinar áreas bajo la curva para las variables de prueba, y se aplicó un cálculo de índice de Youden para establecer los puntos de corte finales. Un análisis de validez diagnóstica se realizó mediante tablas de 2 x 2, para el cálculo de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de las variables de prueba a contrastar. Un valor $p < 0.05$, se asumió para significancia estadística en todas las pruebas. **Resultados:** La media de edad de los pacientes analizados es de 61.6 años ($DE \pm 18.14$). Los pacientes mayores a 61 años presentaron mayor prevalencia de insuficiencia cardiaca ($\chi^2 = 24.952$, $p = 0.001$). La media de IMC en los pacientes con

insuficiencia cardiaca fue de 27.6 kg/m². El 12.7% de pacientes con insuficiencia cardiaca fueron sintomáticos. El cáncer de mama (16.60%), cáncer cuello uterino (13.96%) y linfoma no Hodgkin (11.32%) fueron las neoplasias más frecuentes. El 48% de pacientes con insuficiencia cardiaca presentaron hipertensión arterial, 7.8% diabetes mellitus y 4.9% síndrome metabólico y dislipidemia como antecedentes relevantes ($\chi^2= 16.405$, $p=0.003$). El 28.96% de pacientes recibieron tratamiento con agentes alquilantes, 28.39% con antimicrotúbulos, 15.41% con antimetabolitos y 14.96% con antraciclinas. La media de NT-proBNP en pacientes con insuficiencia cardiaca fue de 3189.39 pg/mL (DE \pm : 4740.64). La media de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue de 63.01% (DE \pm : 10.74). La media de la presión de salida del ventrículo derecho en pacientes con insuficiencia cardiaca fue de 24.67 mmHg (DE \pm : 4.57). El AUC de NT-proBNP fue de 0.637, de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo 0.349, de la presión de salida del ventrículo derecho de 0.285. La NT-proBNP alcanzó una sensibilidad de 71%, especificidad 60%, valor predictivo positivo de 52% y valor predictivo negativo de 76% para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca. **Conclusiones:** La edad y las comorbilidades de tipo cardiovascular y metabólico influyen significativamente en la ocurrencia de insuficiencia cardiaca. Los valores de NT-proBNP son considerablemente más elevados que los obtenidos a nivel internacional. El NT-proBNP muestra la mejor fiabilidad y validez para la predicción y diagnóstico de insuficiencia cardiaca en pacientes oncológicos.

Palabras Clave: Cáncer, Cardiotoxicity, Insuficiencia Cardiaca, Biomarcador, Ecocardiografía

ABSTRACT

Background: Echocardiography is one of the most important screening tests in oncological patients under chemotherapy due to the potential occurrence of heart failure and cardiotoxicity. A correct description of geometrical and hemodynamics parameters is crucial to prevent or treat these complications. **Aim:** To establish the prevalence diagnosed

heart failure by echocardiography in oncological-hematological patients defined by left ventricular ejection fraction and left ventricle systolic pressure and their relation with NT-proBNP values at the Solon Espinoza Ayala Oncological Hospital from February 2018 to February 2019. **Materials and Methods:** A cross-sectional, epidemiological, retrospective, and analytical study was designed. A total of 265 clinical reports of oncological patients with echocardiography results were included. Qualitative variables were analyzed with relative and absolute frequencies. Quantitative variables were analyzed with central tendency measures (media, median) and dispersion measures (maximum, minimum, range, and standard deviation). Pearson's Chi-Square test was applied to determine associations between categorical variables. Student's T-Test was used to specify media differences between echocardiographic parameters and biomarkers in patients with or without heart failure. ROC-Curve was designed to determine areas under the curve for test variables, and Youden's index was estimated to define cut-off values. A reliability and validity analysis was applied to calculate sensibility, specificity, positive predictive value, and negative predictive value for each parameter. A p-value < 0.05 was considered to determine statistical significance. **Results:** Overall, the median age was 61.6 years (SD±: 18.14). The patients over 61 years old had a higher prevalence of heart failure ($\chi^2= 24.952$, $p=0.001$). The body mass index (BMI) in patients with heart failure was 27.6 kg/m². 12.7% of patients with heart failure presented symptoms. Breast cancer (16.60%), uterine cervical cancer (13.96%), and No-Hodgkin Lymphoma (11.32%) were the most frequent neoplasia. 48% of patients with heart failure had arterial hypertension, diabetes mellitus (7.8%) and hyperlipidemia and metabolic syndrome (4.9%) ($\chi^2= 16.405$, $p=0.003$). The 28.96% of patients were treated with alkylating agents, 28.39% with antimicrotubule agents, 15.41% with antimetabolites, and 14.96% with anthracyclines. The patients with heart failure had a media quantification of NT-proBNP of 3189.39 pg/mL (SD±: 4740.64). The median of left ventricle ejection fraction in patients with heart failure was 63.01% (SD±: 10.74). The media of right ventricle systolic pressure in patients with heart failure was 24.67 mmHg (SD±: 4.57). The AUC of NT-proBNP for diagnosis of heart failure was 0.637, the AUC of left ventricle ejection fraction was 0.349, and the AUC of right ventricle systolic pressure was 0.285. NT-proBNP for diagnosis of heart failure had a sensitivity of 71%, 60% specificity, the positive predictive value of 60%, and a negative predictive value of 76%.

Conclusions: High cardiovascular impact comorbidities and age have a significant influence on the occurrence of heart failure in oncological patients. The NT-proBNP values are considerably higher than the values obtained in similar international studies. NT-proBNP shows better reliability and validity for the prediction and diagnosis of heart failure in oncological patients.

Key Words: Cancer, Cardiotoxicity, Heart Failure, Biomarker, Echocardiography

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

El cáncer y las enfermedades cardiovasculares son causas importantes de mortalidad, significando anualmente al menos 5.1 millones de muertes a nivel mundial. Se estima que la incidencia del cáncer a nivel mundial incrementa un 45% en el año 2030, y al menos un 67% en ancianos. El tratamiento con quimioterapia única o combinada ha mejorado la supervivencia estimada en 5 años en pacientes oncológicos, sin embargo, también ha aumentado la prevalencia de eventos adversos, como la insuficiencia cardíaca (O'Hare, Sharma, Murphy, Mookadam, & Lee, 2015).

Tanto la insuficiencia cardíaca y el cáncer son causas de elevada morbilidad y mortalidad a nivel mundial, siendo su aparición conjunta una de las principales causas de mortalidad en pacientes sobrevivientes de cáncer a nivel mundial con una tasa de incidencia de 16 muertes por cada 1000 sobrevivientes cuya causa principal se asocia a insuficiencia cardíaca derivado del tratamiento previo para el cáncer de base (Sakamoto et al., 2017).

La incidencia de insuficiencia cardíaca en pacientes con cáncer se estima en un 2.27%, siendo mayor en el género femenino en donde la incidencia ajustada indica un 2.40%, en tanto que, en el género masculino la incidencia de insuficiencia cardíaca se ubica en 2.12%. Se ha descrito que hay tendencia a un mayor número de casos en pacientes con cáncer de estómago, pulmón, próstata, mama y colon, siendo en su mayoría asociado a los tratamientos relacionados al cáncer, donde la exposición a la radioterapia, antraciclinas,

agentes alquilantes y trastuzumab son determinantes para su aparición (Sakamoto et al., 2017).

En los pacientes con cáncer que desarrollan insuficiencia cardiaca se ha establecido una relación dosis dependiente en relación al tratamiento quimioterápico como uno de los factores de riesgo más importantes. La exposición a las antraciclinas durante el tratamiento con cáncer aumenta en 4 veces el riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva, dada su acción desfavorable sobre la función ventricular izquierda. Además de la exposición a las antraciclinas, los antimetabolitos, los agentes alquilantes, agentes antimicrotúbulos pueden incrementar la probabilidad en un rango de 2 a 3.4 veces el desarrollo de insuficiencia cardiaca por los efectos tóxicos en el miocardio. La presencia de factores de riesgo cardiovascular como la obesidad y la diabetes mellitus incrementa la probabilidad de insuficiencia cardiaca en un rango de 21 a 38% en pacientes oncológicos (Jain, Russell, Schwartz, Panjra, & Aronow, 2017).

Se ha determinado que en los pacientes oncológicos bajo tratamiento radioterápico y quimioterápico especialmente, se debe realizar una evaluación serial de la función ventricular izquierda con la finalidad de establecer signos tempranos de fallo cardiaco. En general, se ha descrito a la ecocardiografía como el examen de elección para el seguimiento y diagnóstico de la insuficiencia cardiaca en este grupo poblacional, estableciendo que un descenso en la fracción de eyección mayor al 10% o presencia de una fracción de eyección ventricular izquierda menor del 50% es compatible con el diagnóstico de fallo cardiaco, y por tanto, indica la necesidad de reconsideraciones en el tratamiento en pacientes oncológicos (Jain et al., 2017).

Para la valoración cardiológica en pacientes oncohematológicos se ha descrito el uso de la ecocardiografía, como una de las herramientas diagnósticas de elección en este grupo de pacientes. Algunos criterios se han explicado en relación a la determinación de insuficiencia cardiaca por ecografía en pacientes bajo tratamiento quimioterápico o de radioterapia, siendo inicialmente concebido que en pacientes con sintomatología de bajo gasto cardiaco una reducción del 5% en la fracción de eyección ventricular izquierda de

base y una fracción de eyección global menor a 55% es suficiente para establecer el diagnóstico (Paaladinesh Thavendiranathan et al., 2014).

Actualmente se ha propuesto que la reducción del 5% y 10% de la fracción de eyección ventricular izquierda de base en pacientes asintomáticos y asintomáticos respectivamente, con una fracción de eyección final bajo 50% son suficientes para establecer el diagnóstico de insuficiencia cardiaca en este grupo de pacientes, criterio que además permite identificar a pacientes en fases tempranas de insuficiencia (Paaladinesh Thavendiranathan et al., 2014).

En relación a la ecocardiografía para la valoración cardiológica en pacientes oncológicos también se han descritos nuevas técnicas entre las que destacan la medición y estimación de la deformidad o *strain* del ventrículo izquierdo como indicador inicial de lesión miocárdica y predicción posterior del fallo cardiaco. Una de las medidas utilizadas en la deformidad global longitudinal sistólica del ventrículo izquierdo, misma que se aplica en la modalidad 2D, donde una reducción del 9 a 19% en esta medición parece estimar con una exactitud del 87.1% la presencia de lesión ventricular inicial y predecir en un 51% de los casos el desarrollo de insuficiencia cardiaca, sin embargo, la aplicación técnica de esta estimación a menudo es compleja dada la inexperiencia de los cardiólogos en esta medición o en su defecto dificultades técnicas en su aplicación, por lo que, se han de combinar estas estimaciones con la cuantificación de biomarcadores (Paaladinesh Thavendiranathan et al., 2014)

La cuantificación de biomarcadores para la evaluación y seguimiento de la falla cardiaca en pacientes oncohematológicos, parece complementar la detección temprana de lesión miocárdica en pacientes con tratamiento quimioterápico (Moudgil & Parekh, 2018).

Las troponinas I y T, tienen utilidad descrita para la evaluación del síndrome coronario agudo y otras lesiones miocárdicas, sin embargo, existen discrepancias en su utilidad como biomarcador para la evaluación de la insuficiencia cardiaca en pacientes oncológicos, dado el caso que, en amplios estudios de correlación, se ha descrito que la

relación entre la reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda por debajo del 50% y niveles elevados de troponinas I y T es menor al 12% acorde a los estudios de Dodos et al, los cuales se relacionan a los hallazgos determinados por Cardinale et. al., en donde la correlación no es mayor al 7%, por lo cual, este biomarcador no parece predecir o presentar relaciones viables para establecer insuficiencia cardiaca en pacientes bajo tratamiento quimioterápico (Moudgil & Parekh, 2018).

A parte de las troponinas I y T, se ha descrito el uso del biomarcador NT-pro BNP (propéptido natriurético cerebral n-terminal) como herramientas de seguimiento y predicción de la insuficiencia cardiaca en pacientes oncológicos (Moudgil & Parekh, 2018).

Acorde a los estudio ejecutados por Suzuki et al., determinaron que los niveles elevados de este biomarcador presenta una correlación superior al 78% con respecto a la disfunción diastólica en pacientes bajo tratamiento quimioterápico. Skovgaard et al., ejecutó un estudio con dos cohortes con diversas exposiciones a agentes quimioterápicos, probando que los niveles elevados de NT-pro BNP es superior a las troponinas para la predicción y determinación de insuficiencia cardiaca y su correlación con la disminución de la fracción de eyección ventricular es superior al 89%, por tanto, se lo ha considerado como el biomarcador de elección para la evaluación y seguimiento de la insuficiencia cardiaca en pacientes oncológicos (Moudgil & Parekh, 2018).

JUSTIFICACIÓN

La insuficiencia cardiaca es uno de los diagnósticos con mayor morbimortalidad a nivel de la población general, sin embargo, la prevalencia en pacientes oncológicos puede ser mayor debido a los factores de riesgo propios de la condición patológica y el tratamiento quimioterápico recibido que aumentan por tanto el riesgo falla cardiaca en este grupo de pacientes (Ameri et al., 2018).

Se estima que la presencia de insuficiencia cardiaca en pacientes oncológicos oscila entre el 3 a 7.1% en sobrevivientes, de los cuales, al menos del 15% fallecerá por consecuencia de complicaciones de dicha condición (Mamas et al., 2017). El tipo de cáncer presentado y el esquema quimioterápico aplicado puede incrementar el riesgo entre 2 a 4.6 veces de padecerlo de forma precoz y entre el 3 a 7.1 veces de presentarlo de forma tardía.

La forma de valoración de esta condición se relaciona con la determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo como uno de los principales criterios diagnósticos. La valoración y seguimiento con biomarcadores como NT-proBNP son prometedores para la categorización y pronóstico (Mamas et al., 2017).

Este estudio busca determinar la prevalencia de pacientes oncohematológicos con diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca por método ecocardiográfico, y así determinar el perfil epidemiológico de dicha patología en este grupo poblacional y su relación con los niveles de NT-proBNP, estableciendo así los puntos de corte de dicho marcador en un análisis multivariado con la prevalencia de la enfermedad y su relación con el estándar de oro ecocardiográfico.

Este trabajo de investigación, ayudará a determinar los puntos de corte en los que el biomarcador NT-proBNP se correlaciona con la ecocardiografía en los pacientes evaluados y su relación con el diagnóstico presentado, además de establecer los factores relacionados y descripción epidemiológica la insuficiencia cardiaca en pacientes oncohematológicos.

Actualmente, son escasos los estudios que determinen el perfil epidemiológico de la insuficiencia cardiaca en pacientes oncohematológicos, y dado el caso que la medición del biomarcador de NT-proBNP no es protocolizada como indicador de diagnóstico y seguimiento no se disponen de los puntos de corte necesarios para su uso en diagnóstico precoz o seguimiento.

En cuanto a los aspectos metodológicos, se estableció la descripción epidemiológica de los pacientes oncohematológicos con insuficiencia cardiaca, así como las variables ecocardiográficas encontradas en cada uno de los evaluados. Para el establecimiento de puntos de corte, se diseñarán curvas ROC para establecer sensibilidad y perfil de falsos positivos para determinar el mejor punto de corte por diagnóstico y condición base.

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

Planteamiento del Problema y Pregunta de Investigación

El cáncer es uno de los problemas de salud pública de mayor relevancia en América Latina, encontrándose en la región una tasa de incidencia de 163 por cada 100000 habitantes, siendo así la tercera causa de mortalidad en el continente, y junto a la insuficiencia cardiaca son ambas patologías de amplia morbimortalidad en la población general (Yera, Ludmila, Pérez, & Díaz, 2018).

La insuficiencia cardiaca es uno de los efectos más severos del tratamiento quimioterápico en pacientes oncológicos, estableciéndose una prevalencia de la enfermedad entre 3.1 a 7.4% en esta población, lo que ha significado un incremento en el riesgo de la mortalidad en sobrevivientes. El tratamiento con antraciclinas, trastuzumab y agentes

alquilantes se han visto implicados en el desarrollo de esta patología, sin embargo, no se ha establecido una prevalencia específica por tipo de cáncer (P. Thavendiranathan & Nolan, 2016)

La ecocardiografía es el estándar de oro para la evaluación y diagnóstico de la insuficiencia cardiaca, mismo que se valora con los cambios en la función ventricular izquierda, y por tanto se utiliza para el seguimiento y diagnóstico en pacientes oncológicos, sin embargo, en casos asintomáticos, la ecocardiografía podría fallar en la estimación inicial de esta condición, por lo que, el uso de biomarcadores como el péptido natriurético cerebral N terminal (NT pro-BNP) permiten una evaluación precoz del daño miocárdico y disfunción de cámaras cardiacas aunque su fiabilidad aún no se ha determinado por completo como predictores (Witteles, 2016).

En Ecuador, los estudios relacionados a los efectos cardiacos de la quimioterapia se han volcado a la descripción y aplicación de la ecocardiografía para la detección temprana de daño miocárdico por quimioterapia. Castilla y Del Castillo (2016), describen que la ecografía es sensible y específica en un 91% y 78% respectivamente, sin embargo, no ha establecido un perfil epidemiológico correspondiente al tipo de cáncer presentado, sino que se ha descrito el aumento de casos al relacionarlo al uso de antraciclinas, por tanto, no se ha establecido un perfil epidemiológico y correlación diagnóstica del estándar de oro con otros indicadores como los biomarcadores (Fassio & Castillo, 2017).

Es así, que se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la prevalencia de insuficiencia cardíaca por ecocardiograma en pacientes oncohematológicos y su relación con valores de NT-proBNP en el periodo de febrero 2018 a febrero 2019 en el Hospital Oncológico Solón Espinoza Ayala – Solca Núcleo Quito?

OBJETIVOS

Objetivo General

- Establecer la prevalencia de la insuficiencia cardíaca diagnosticada por ecocardiograma en pacientes oncohematológicos definidos por la fracción de eyección ventricular (FEVI) y presión sistólica del ventrículo derecho y su relación con los valores de NT- proBNP en el Hospital Oncológico Solón Espinoza Ayala – Solca Núcleo Quito en el periodo de febrero 2018 a febrero 2019.

Objetivos Específicos

- Definir las características demográficas y epidemiológicas de los pacientes oncohematológicos diagnosticados de insuficiencia cardíaca.
- Describir las variantes de medición ecocardiográfica (fracción de eyección ventricular izquierda –FEVI- y presión sistólica del ventrículo derecho –PSVD-) en pacientes oncohematológicos con insuficiencia cardíaca establecida.
- Precisar los puntos de corte de NT-proBNP, a través del diseño de curvas ROC donde se establecerá sensibilidad, especificidad e influencia de los falsos positivos del biomarcador en relación al estándar de oro (ecocardiografía).
- Determinar la correlación de los valores de corte del biomarcador NT-proBNP y el diagnóstico de insuficiencia cardíaca en pacientes oncohematológicos.

HIPÓTESIS

El presente estudio no determina relación causa-efecto, sino la descripción epidemiológica de la insuficiencia cardiaca en pacientes oncohematológicos, motivo por el cual, no se determinó una hipótesis de trabajo.

CAPITULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. Principios y conceptos generales de ecografía

Una comprensión de los principios básicos de la ecografía y la ecocardiografía doppler son esenciales tanto durante la adquisición de datos y la correcta interpretación de la información de este examen. Aunque a veces los instrumentos actuales proporcionan imágenes instantáneas tan claras y detalladas que parece que podemos observar casi directamente el corazón y su circulación, en realidad siempre se observarán imágenes y datos de flujo generados por análisis complejos de ondas de ultrasonido reflejadas y retrodispersadas desde el cuerpo del paciente (Otto, Schwaegler, & Freeman, 2013)(Sun, Merlino, & Felner, 2010).

Es importante destacar que las limitaciones de la ecocardiografía son críticas para un correcto diagnóstico clínico y manejo del paciente con alteraciones cardiovasculares. Por un lado la ecocardiografía se puede utilizar para toma de decisiones con un alto grado de precisión en una variedad de entornos clínicos. Por otro lado, los artefactos del ultrasonido son confundidos con una anomalía anatómica de un paciente, lo cual, puede conllevar a un tratamiento innecesario, costoso y otras pruebas de diagnóstico o intervenciones terapéuticas potencialmente riesgosas, por lo cual, es indispensable conocer la terminología y fundamentos de esta técnica diagnóstico (Otto et al., 2013).

2.1.1. Ondas de ultrasonido

Las ondas sonoras son vibraciones mecánicas que inducen refracción y compresión de cualquier medio físico, por donde atraviesan o penetran. Para un mejor entendimiento del concepto, las ondas sonoras se describen y analizan en los siguientes términos (Szabo, 2004):

- Frecuencia: cuyas unidades son los ciclos por segundo o Hertz.
- Velocidad de propagación.
- Longitud de onda: establecido en milímetros (mm)
- Amplitud: la cual se cuantifica por decibelios (dB)

En relación a la **frecuencia** (f), se puede definir como el número de ondas de ultrasonido en un intervalo de 1 segundo. Las unidades de medición son Hertz, que significa ciclos por segundo. Una frecuencia de 1000 ciclos/segundo es equivalente a 1 kilohertzio (KHz) y 1 millón de ciclos/segundo es equivalente a 1 megahertzio (MHz) (Figura 1) (Otto et al., 2013).

Por otro lado, la **velocidad de propagación** es la velocidad en la que las ondas sonoras se mueven a través del organismo y es diferente por cada tipo de tejido (Figura 1). Por ejemplo, la velocidad de propagación de un hueso es mucho más veloz (aproximadamente 3000 m/s) que el tejido pulmonar (aproximadamente 700m/s). Sin embargo la velocidad de propagación en tejidos blandos -incluyendo el miocardio, válvulas, vasos sanguíneos y sangre- es relativamente uniforme promediando una velocidad de 1540 m/s (Otto et al., 2013)(Sun et al., 2010).

La **longitud de onda** es la distancia medida entre cada uno de los picos o elevaciones máximas de una onda de ultrasonido (Figura 1). La longitud de onda puede calcularse dividiendo la velocidad de propagación (c en m/s) con la frecuencia (f en Hz) con la velocidad de propagación (c en m/s), cuya expresión matemática es $\lambda = c/f$. Dada esta

expresión y lo antes mencionado en relación a la velocidad de propagación a nivel cardiovascular, la velocidad de onda de un transductor estándar de 5 MHz es de 0.308 mm (Otto et al., 2013).

La longitud de onda es principalmente importante para los propósitos diagnósticos por las siguientes dos razones (Sun et al., 2010):

- Resolución de imagen: esta en general no es mayor a 1 o 2 longitudes de onda (alrededor de 1 mm)
- La profundidad de penetración de la onda de ultrasonido en el organismos es directamente relacionado con la longitud de onda, por lo cual, las ondas más cortas tendrán menor distancia de penetración en los tejidos.

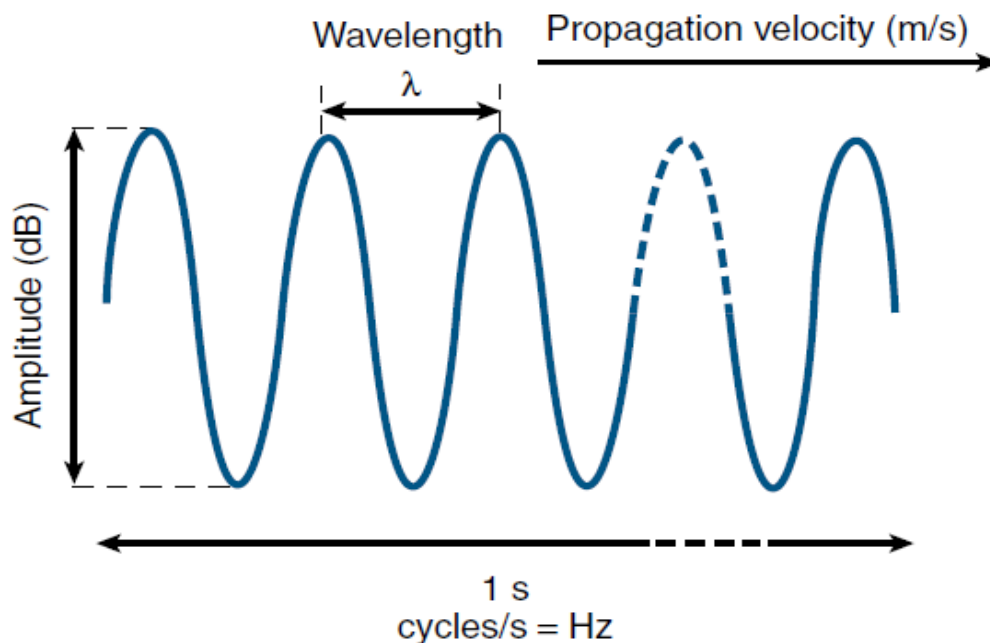


Gráfico 1. Esquema de una onda de ultrasonido

Se muestra en este esquema una onda de ultrasonido, donde se muestra la amplitud en dB (superior a los 20 KHz), ciclos de transmisión, velocidad de propagación y la cinemática de medición de longitud de onda.

Tomado de: Otto, C., Schwaegler, R., & Freeman, R. (2013). Text Book of Clinical Echocardiography. (Elsevier Saunders, Ed.) (Fifth Edit). Washington: Elsevier Saunders.

En la Tabla 1, se resumen los principales conceptos relacionados a los fundamentos físicos del ultrasonido:

Tabla 1. Conceptos físicos implícitos en las ondas de ultrasonido

Parámetro	Definición	Ejemplo	Implicación en la clínica
Frecuencia (f)	Es el número de ciclos por segundo en una onda de ultrasonido. $f = \text{ciclos/segundo (Hz)}$	Las frecuencias de un transductor se miden en MHz (1.000.000 ciclos/s) Las frecuencias de señal Doppler se miden en Khz (1000 ciclos/s)	Diferentes frecuencias de onda se utilizan para aplicaciones clínicas específicas, porque la frecuencia transmitida es afectada por la penetración del ultrasonido por el tejido, resolución de imagen y la señal Doppler.
Velocidad de propagación (c)	Se refiere a la velocidad con la que la onda de ultrasonido viaja a través de un tejido	La velocidad promedio de propagación en un tejido blando es de 1340 m/s	La velocidad de propagación es similar en diferentes tejidos blandos (sangre, miocardio, hígado, grasa, entre otros), pero, es mucho más bajo en el pulmón y mucho más alto en hueso
Longitud de onda (λ)	Se refiere a la distancia entre los picos o elevaciones de una onda sonora	La longitud de onda es más corta cuando el transductor es de alta frecuencia, en tanto que, la longitud de onda es más larga con transductores de frecuencia baja	La resolución de la imagen es mayor (alrededor de 1 mm) con una longitud de onda más corta (obtenido con un transductor de alta frecuencia). La penetración a tejidos profundos es mayor con una longitud de onda más larga (obtenida con transductores de baja frecuencia).

Parámetro	Definición	Ejemplo	Implicación en la clínica
<i>Amplitud (dB)</i>	Es la altura o intensidad de la onda, medida en decibelios (dB)	<p>Un espectro de frecuencias logarítmicas se utiliza para el establecimiento de los decibelios (dB) con o sin atenuación.</p> <p>En una escala de dB, 80 dB representa un incremento de la amplitud en 10000 veces, en tanto que, 40 dB indica un incremento de la amplitud en 100 veces</p>	Un amplio rango de amplitudes pueden ser mostrados usando un escalímetro de Gray, tanto para las imágenes Doppler como para un espectro Doppler

Tomado y adaptado de: Otto, C., Schwaegler, R., & Freeman, R. (2013). Text Book of Clinical Echocardiography. (Elsevier Saunders, Ed.) (Fifth Edit). Washington: Elsevier Saunders.

2.1.2. Interacción del ultrasonido con los tejidos

La propagación de las ondas de ultrasonido en el cuerpo para generar imágenes y datos doppler depende de una propiedad tisular llamada **impedancia acústica**. La **impedancia acústica** (z), depende de la densidad del tejido (p) y la velocidad de propagación de la onda de ultrasonido en cada uno de los tejidos (c). La expresión matemática de la impedancia acústica es $Z= pc$ (Otto et al., 2013).

Aunque la velocidad de propagación difiere entre los diversos tejidos, la densidad de cada uno de ellos es un determinante primario de la impedancia acústica por el diagnóstico ecográfico. El tejido pulmonar tiene una densidad menor en comparación con la gran densidad del tejido óseo. Los tejidos blandos, tales como: sangre y miocardio, tienen muy pequeñas diferencias en su densidad tisular y por tanto, en su impedancia acústica (Otto et al., 2013).

La impedancia acústica determina en el contexto diagnóstico, la transmisión de las ondas de ultrasonido a través de un tejido, por lo cual, las diferencias en la impedancia acústica entre los tejidos resulta en la reflexión de dichas ondas en los límites de cada encuadre anatómico (Otto et al., 2013).

La interacción de las ondas de ultrasonido con órganos y tejidos, pueden describirse con la siguiente terminología (Sun et al., 2010):

- Reflexión
- Dispersión
- Refracción
- Atenuación

2.2. Epidemiología

La insuficiencia cardiaca y el cáncer son dos de las principales causas de muerte a nivel mundial, mismas que incrementan en frecuencia conforme se presentan factores de riesgo como la edad, tratamiento quimioterápico, diabetes mellitus, hipertensión entre otras (Farmakis, Stafylas, Giamouzis, Maniadakis, & Parissis, 2016).

A nivel mundial la mortalidad relacionada al cáncer alcanza los 8.2 millones de personas, siendo el cáncer pulmonar, prostático y mama, los que con más frecuencia se hallan relacionadas a dicha estadística, mientras que la mortalidad debida a complicaciones de la insuficiencia cardiaca alcanza los 23 a 26 millones de personas a nivel mundial, por lo que, se ha establecido que la concomitancia de ambas condiciones incrementa el riesgo de mortalidad en un 19.4% en pacientes oncológicos (Farmakis et al., 2016).

En un estudio europeo, se ha descrito una incidencia de al menos 188.9 nuevos casos de insuficiencia cardiaca por cada 1000 pacientes bajo tratamiento quimioterápico por cáncer, siendo el género femenino más afectado en los análisis de regresión (Banke et al., 2016).

El riesgo de presentar insuficiencia cardiaca con diagnóstico base de cáncer se ha estimado con un OR: 1.24 (IC95% 1.15 – 1.33) que incide directamente en el incremento

en la prevalencia de fallo cardiaco en este grupo de pacientes hasta un 8.9%, mismo que puede alcanzar una prevalencia del 15.1% si además se presenta diabetes mellitus, o 22.1% si existen alteraciones del ritmo durante el tratamiento quimioterápico en pacientes oncológicos. El pronóstico es menos favorable en pacientes mayores a 65 años, en donde el riesgo de mortalidad asociado a complicaciones de la insuficiencia cardiaca alcanza el 19.1% (Banke et al., 2016)

En estudios realizados en los Estados Unidos, donde el INTERMACS es uno de los más sobresalientes en cuanto a la descripción epidemiológica de las complicaciones cardiovasculares en pacientes oncológicos, describe que la incidencia de insuficiencia cardiaca incrementa a partir de los 48 años de edad en pacientes bajo tratamiento con quimioterápicos, alcanzando una prevalencia ajustada del 11.7%, alcanzando un máximo cuando la edad del paciente es mayor a 74 años de edad, cuya prevalencia es del 16.1% (Bianco, Al-Kindi, & Oliveira, 2017).

Los pacientes bajo tratamiento con antraciclinas, trastuzumab y agentes alquilantes son los grupos farmacológicos que con frecuencia incrementan la prevalencia de insuficiencia cardiaca en pacientes oncológicos alcanzando una prevalencia ajustada del 9.8% (Bianco et al., 2017).

La prevalencia acumulada de insuficiencia cardiaca debida a tratamientos con quimioterapia luego de 10 años de finalización es del 38% con antraciclinas, 32.5% con agentes no antraciclínicos y del 29% en pacientes sin quimioterapia. Se ha determinado también que la prevalencia de insuficiencia cardiaca y disfunción ventricular izquierda ocurre en un 7 a 28% en esquemas con ciclofosfamida, 2.3 a 8% con docetaxel. 1.7 a 3% con bevacizumab y 4 a 11% con sunitinib. En el caso particular de trastuzumab, se ha descrito que la adición de dicho agente al esquema principal de quimioterapia aumenta en un 3.9% el riesgo de presentar insuficiencia cardiaca (Curigliano et al., 2016).

2.3. Factores de riesgo

2.3.1. Factores de riesgo cardiovascular

Uno de los mayores factores de riesgo descritos es la diabetes mellitus. La diabetes mellitus, incrementa el riesgo de desarrollar cáncer de hígado, páncreas, uterino, colon, recto, mama y vejiga, y además aumenta la morbilidad en pacientes oncológicos que además presentan obesidad, sedentarismo, edad sobre 65 años, u otros factores de riesgo cardiovasculares de forma concomitante. Se ha propuesto que los efectos cardiovasculares de la diabetes mellitus se deben principalmente a los estados de hiperglicemia, hiperinsulinemia y estados pro-inflamatorios, aumentando así el riesgo potencial de fallo cardiaco (Giovannucci et al., 2010).

Acorde a estudios de seguimiento, la diabetes mellitus con frecuencia se halla relacionada con el aumento de la probabilidad de desarrollar insuficiencia cardiaca durante el tratamiento con quimioterápicos. Se ha descrito que la presencia de diabetes mellitus aumenta la prevalencia de insuficiencia cardiaca congestiva en un 16.4%, cuando la HbA1c se encuentra sobre de 7.1% (Van Boxtel et al., 2015).

De forma específica se ha descrito que el riesgo de insuficiencia cardiaca aumenta cuando el paciente oncológico presenta diabetes mellitus con un OR: 3.34 (IC 95% 1.01 – 11.1, p=0.049), en tanto que, para el desarrollo de cardiopatía isquémica y enfermedad vascular periférica presenta un HR de 1.74 y HR de 1.32 respectivamente (Curigliano et al., 2016)(Yu & Ky, 2016).

Otro de los factores de riesgo modificable relacionados al desarrollo de enfermedad cardiovascular en el paciente oncológico es la obesidad. Se conoce que aproximadamente el 20% de los cánceres se relacionan a la obesidad como una de sus factores determinantes. Acorde a la American Institute of Cancer Research y World Cancer Research Fund, ha relacionado el desarrollo de enfermedad cardiovascular (insuficiencia cardiaca) en pacientes oncológicos con obesidad, donde el cáncer de esófago, mama, páncreas, hígado, colon y recto son los que con más frecuencia se relacionan a fallo cardiaco temprano (Koene, Prizment, Blaes, & Konety, 2016).

En pacientes cuyo índice de masa corporal (IMC) se halla entre 27.5 a 29.9 kg/m², el riesgo de desarrollar disfunción ventricular izquierda es del 12%, en tanto, que los pacientes con índice de masa corporal sobre de 40 kg/m², este riesgo se incrementa a un 65%, en relación a los pacientes oncológicos con índice de masa corporal normal (Blaes, Prizment, Koene, & Konety, 2017). El riesgo establecido de fallo cardiaco en pacientes oncológicos con sobrepeso se estima con un RR: 1.21 (IC95% 1.05 – 1.40) en hombres y un RR: 1.20 (IC95% 1.03 – 1.41), en cambio, el riesgo establecido en pacientes oncológicos con obesidad tiene un RR: 1.46 (IC95% 1.20-1.77) en hombre y RR: 1.64 (IC95% 1.37 – 1.98) en mujeres. La obesidad y sobrepeso en general incrementan el riesgo de circulación hiperdinámica, cambios estructurales en el miocardio, apnea obstructiva del sueño, aumento de la precarga, los cuales, en consecuencia, permiten el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda concéntrica y por tanto el desarrollo de insuficiencia cardiaca (Koene et al., 2016).

La hiperlipidemia es un factor modificable que incrementa el riesgo de falla en la recuperación miocárdica luego del tratamiento quimioterápico en un 21% (Cardinale et al., 2015). La presencia de hiperlipidemia con valores de colesterol LDL superiores a 150 mg/dL, colesterol HDL bajo de 30 mg/dL, triglicéridos superiores a 300 mg/dL, aumenta la probabilidad de insuficiencia cardiaca OR: 1.24 (IC 95: 0.67 – 2.29, p=0.04), siendo los niveles elevados de colesterol el factor que con más frecuencia se asocia con el aumento del riesgo de eventos adversos cardiacos en pacientes oncológicos (Reinbolt et al., 2016).

La hipertensión arterial aumenta la probabilidad de disfunción ventricular izquierda sintomática, cardiopatía isquémica e ictus, en pacientes sometidos a tratamiento con quimioterapia en un 31.1% y una reducción en la recuperación miocárdica luego del tratamiento del 18.1% (Cardinale et al., 2015).

Se ha descrito que la hipertensión arterial aumenta la probabilidad de fallo cardiaco en especial con el tratamiento a base de antraciclina y trastuzumab con un OR: 1.96 (IC 95% 0.90 – 4.27), en especial para el desarrollo de lesiones irreversibles a nivel de

ventrículo izquierdo y cardiopatía isquémica (Reinbolt et al., 2016). La hipertensión arterial incrementa el riesgo de insuficiencia cardiaca en pacientes oncológicos debido a alteraciones hemodinámicas relacionadas, influencia autonómica, estrés oxidativo, activación neurohumoral y estado pro-inflamatorio que incrementa incluso al uso de terapias con antraciclinas (Blaes et al., 2017)

La presencia de enfermedad periférica o coronaria previo al tratamiento con agentes quimioterápicos aumenta el riesgo de ictus y disfunción ventricular izquierda asintomática en un 32.7%, y reducción en la recuperación miocárdica luego de tratamiento con quimioterápicos en un 29.6% (Cardinale et al., 2015). Es conocido, que la enfermedad vascular periférica y coronariopatías aumentan la probabilidad de toxicidad con antraciclinas con un HR: 1.31 y HR 1.58 respectivamente (Curigliano et al., 2016).

La historia familiar de enfermedades cardiacas, especialmente hipertensión arterial, síndrome coronario agudo y cardiopatías arritmogénicas reducen la probabilidad de recuperación miocárdica en un 19.3% (Cardinale et al., 2015). Se conoce que la historia familiar tiene influencia en pacientes sobre de 35 años de edad, y es especialmente observado en el tratamiento con antraciclinas y agentes alquilantes con un OR: 1.45 (IC 95%: 0.69 – 3.02) (Curigliano et al., 2016).

Otros factores de riesgo como el enfisema pulmonar o la bronquitis crónica aumentan la probabilidad de cardiotoxicidad con antraciclinas con un HR 1.68, en tanto que, el consumo de alcohol de alto riesgo aumenta la posibilidad de insuficiencia cardiaca inducida por agente quimioterápicos con un OR: 2.39 (IC95%: 0.62 – 9.25), en relación a un consumo de bajo riesgo en donde el OR: 0.49 (IC 95%: 0.24 – 0.99) (Reinbolt et al., 2016).

2.3.2. Factores de riesgo genéticos

Se ha evidenciado una amplia variabilidad entre pacientes oncológicos y el desarrollo de cardiotoxicidad, lo que hace suponer que además de las condiciones propias del tratamiento y factores idiosincráticos del paciente, puede existir una predisposición

genética para esto, y en general, se piensa se refieren a los genes que determinan los procesos de farmacodinamia y farmacocinética del agente, mecanismos de desactivación de radicales libres o genes involucrados en los procesos de recuperación miocárdica (Mele et al., 2016).

Los polimorfismos del gen NADPH oxidasa y la proteína de resistencia a multidroga (MRP 1-2), estarían relacionados con el aumento del riesgo de toxicidad por antraciclinas. El gen MRP 1-2, codifica e interviene en los procesos de polimerización de los elementos de eflujo de drogas a nivel celular, por lo que, disfunción ocasiona mayor acumulación de la droga, en especial doxorubicina, y por tanto, aumenta el daño por dosis acumulada a nivel miocárdico, aumentando por tanto la prevalencia de arritmias, miopericarditis e insuficiencia cardiaca (Mele et al., 2016).

Autores como Blanco, establecen que los polimorfismos en la CRB citoplasmática podría ser responsable de los daños a corto plazo de las antraciclinas a nivel miocárdico, lo que provoca daños temprano incluso a dosis de 150 mg/m². La variante de CRB-3 es posiblemente el gen que con mayor frecuencia aumenta el riesgo de toxicidad cardiaca en pacientes sometidos a tratamiento con antraciclinas, aumentando la susceptibilidad por aumento de producción de alcoholes derivados de las moléculas de antraciclinas. Este polimorfismo se halla relacionado a insuficiencia cardiaca sintomática, reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda bajo del 40% de forma temprana (Mele et al., 2016).

2.3.3. Riesgo de insuficiencia cardiaca asociado al tratamiento oncológico por quimioterapia y radioterapia

Se conoce que el tratamiento quimioterápico incrementa el riesgo de insuficiencia cardiaca debido a los efectos adversos que diversos grupos farmacológicos tienen sobre el miocardio. El grupo de agentes quimioterápicos que con más frecuencia se relaciona con el desarrollo de insuficiencia cardiaca son las antraciclinas, seguido por los agentes relacionados a trastuzumab principalmente (Bianco et al., 2017).

El tratamiento con antraciclinas aumenta el riesgo de insuficiencia cardiaca conforme incrementa su dosis acumulativa en el paciente oncológico, pudiendo causar fallo cardiaco sintomático o asintomático. En sobrevivientes que recibieron tratamiento con antraciclinas se describió una fracción de eyección tras 5 años de seguimiento menor al 40% en al menos 23 a 27% de los pacientes evaluados, en tanto que, pacientes con seguimiento similar, pero, no expuestos al tratamiento con antraciclinas en los que la fracción de eyección era mayor al 50%, en al menos el 78.1% de pacientes. La incidencia ajustada de insuficiencia cardiaca en pacientes que recibieron tratamiento con antraciclinas es estima en un 2.7 a 4.1% (Bianco et al., 2017).

La relación entre el desarrollo de insuficiencia cardiaca y el tratamiento con antraciclinas se ha descrito acorde a la dosis acumulativa en pacientes oncológicos. En un meta-análisis post-hoc en pacientes con tratamiento basado en doxorubicina, se encontró que el riesgo de presentar insuficiencia cardiaca aumenta en un 2% cuando la dosis acumulada es de 300 mg/m², de 5% cuando la dosis es de 400 mg/m², 16% cuando la dosis acumulada es de 550 mg/m², y 48% cuando la dosis es mayor a 700 mg/m², por tanto, se recomienda que el monitoreo cardiológico en pacientes bajo tratamiento con antraciclinas se realice a partir de una dosis acumulada de 250 mg/m² (Bianco et al., 2017).

Uno de los mecanismos por la que las antraciclinas inducen cardiotoxicidad se relacionan a la intercalación de un anillo de carbono entre los pares de base adjuntos de su target principal, hecho que provoca la inhibición de la síntesis de proteínas y replicación de ADN, además de interferir en la actividad efectiva de la helicasa (Mele et al., 2016) (Li et al., 2017).

Otro de los agentes quimioterápicos con mayor asociación en el desarrollo de insuficiencia cardiaca en pacientes oncológicos es el trastuzumab, un anticuerpo monoclonal. Estudios de seguimiento y meta-análisis en pacientes con cáncer de mama bajo tratamiento con trastuzumab describen una prevalencia de insuficiencia cardiaca de 3 a 7%, de los cuales, al menos el 50% presentó una clase III-IV acorde a la clasificación de la New York Heart Association (NYHA), sin embargo, la prevalencia de insuficiencia

cardiaca incrementa dramáticamente si este agente está asociado con antraciclina, alcanzando un 27% (Bianco et al., 2017).

El riesgo acumulado relacionado a insuficiencia cardiaca mediado por trastuzumab fue descrito en un análisis longitudinal realizado por Surveillance, Epidemiology and End Results-Medicare, describiendo que la presencia de fallo ventricular izquierdo e insuficiencia cardiaca fue del 32.1% en pacientes oncológicos luego de 3 años de tratamiento con trastuzumab (Bianco et al., 2017).

Los mecanismos relacionados al desarrollo de insuficiencia cardiaca mediada por trastuzumab, puede relacionarse a la unión del dicho anticuerpo al receptor ERBB2 (HER-2) a nivel del miocardio, y por tanto, causa la sobre-expresión de la proteína HER-2 y por consiguiente a la muerte celular por apoptosis (Finet, 2017).

Un grupo que recientemente se ha descrito como parte de los fármacos relacionados a la insuficiencia cardiaca en pacientes oncológicos son los inhibidores de la vía de señalización VEGF. En estudio realizados como seguimiento a pacientes que fueron tratados con sunitinib, al menos el 13% desarrollo disfunción ventricular izquierda y se encontró una prevalencia bruta de 3% de insuficiencia cardiaca en sobrevivientes, sin embargo, hay una prevalencia mayor en pacientes con cáncer gástrico cuya prevalencia ajustada llegó incluso hasta el 11%, describiendo así, que el tratamiento con sunitinib incrementa en un 8.5% el riesgo de desarrollo de insuficiencia cardiaca en este grupo (Bianco et al., 2017).

En relación a la influencia de radioterapia y el desarrollo de insuficiencia cardiaca en pacientes oncológicos, se ha descrito una prevalencia ajustada del 5.8% de dicha complicación en pacientes con irradiación torácica, luego de 18 años del tratamiento, siendo principalmente el daño valvular y alteraciones del ritmo los efectos base más frecuentemente encontrados en este grupo de pacientes. La terapia con radiación incrementa en un 4.9% el riesgo de insuficiencia cardiaca en pacientes oncológicos (Bianco et al., 2017).

2.4. Métodos de Identificación y Diagnóstico

2.4.1. Uso de la ecocardiografía en la valoración de insuficiencia cardiaca en pacientes oncológicos

La ecocardiografía se mantiene como uno de los métodos de identificación y diagnóstico de la insuficiencia en pacientes oncológicos relacionado a quimioterapia. Las nuevas modalidades de ecocardiografía usando contraste y tecnología 3D ha mejorado significativamente la fiabilidad para la valoración de la función de eyección ventricular izquierda. En general, el uso de esta técnica de imagen es ampliamente accesible, fácil de utilizar, y establece el pronóstico cardiovascular del paciente en relación a la valoración de la función ventricular izquierda. Sin embargo, alguna de las limitaciones que presenta el uso de la ecocardiografía se encuentra la variabilidad inter e intraobservador, valor predictivo negativo limítrofe, no identificación de daño miocárdico subclínico y la limitada calidad de imagen (Yu & Ky, 2016).

La aparición de nuevas técnicas y criterios como por ejemplo, la determinación del strain global longitudinal, puede detectar daños cardiacos tempranos, incluso antes de la reducción de la función ventricular izquierda. Sin embargo, las limitaciones de la misma es la limitada disponibilidad de dicha técnica, la poca experticia en la medición, y la fiabilidad no establecida de dicha medición, la hacen aún difícil de implementar en centros oncológicos (Yu & Ky, 2016).

Se ha establecido como criterio de insuficiencia cardiaca en pacientes oncológicos a la disminución del 10% en la fracción de eyección ventricular izquierda en relación al valor basal y una fracción de eyección ventricular (FEVI) final menor al 50% (Piper & McDonagh, 2015). Recientemente, este criterio se ha revisado por la American Society of Echocardiography y la European Association of Cardiovascular Imaging, estableciendo que la insuficiencia cardiaca y disfunción ventricular izquierda por ecografía se define con una caída del 10% en la fracción de eyección ventricular con respecto al basal y una FEVI final

menor al 50% y por lo tanto es el criterio actualmente descrito para el seguimiento cardiológico en pacientes oncológicos (Cardinale, Biasillo, Salvatici, Sandri, & Cipolla, 2017)

La ecografía no puede aplicarse para la detección de enfermedad coronariopatías, fibrosis miocárdica, miocarditis o diagnóstico diferencial entre miocardio viable/no viable, pues, no muestra ventajas ante otros métodos diagnóstico como la cardio-resonancia magnética o tomografía cardiaca, pero si, puede aplicarse con buena fiabilidad para valorar la función ventricular sistólica, función ventricular diastólica, enfermedad valvular, afectación pericárdica (Rosa et al., 2016).

Para la evaluación de la función sistólica, valvulopatía y enfermedad pericárdica, la ecografía transtorácica ha sido ampliamente utilizada. El uso de ecocardiograma Doppler es particularmente importante en pacientes con factores de riesgo cardiovascular (por ejemplo: mayores de 60 años, enfermedad cardiovascular previa, radiación mediastínica previa). El principal parámetro de evaluación es como se ha explicado previamente la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (Rosa et al., 2016).

En general, la valoración de la función del ventrículo izquierdo se ha de programar de forma periódica y se debe obtener un valor de base, si el tratamiento utilizará agentes quimioterápicos de base. En el caso de las antraciclinas, se ha recomendado la realización de evaluaciones ecocardiográficas a dosis de 300 mg/m² de doxorubicina o bien a una dosis acumulativa de 200 mg/m² de doxorubicina (Rosa et al., 2016).

La medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo por ecocardiografía rutinariamente utiliza un modelo de 16 segmentos para establecer los datos de medición de la movilidad de la pared ventricular, lo cual, optimiza la detección de alteraciones secundarias a tratamiento con quimioterápicos. La técnica que con más frecuencia se recomienda es la ecocardiografía 2D, para la cuantificación de la función ventricular en dos planos, la cual, puede optimizarse utilizando contraste, siendo esta última recomendada

cuando no se visualizan más de dos segmentos ventriculares contiguos (Venneri, Zoppellaro, & Khattar, 2018).

Las principales mediciones que se realizan durante la ecocardiografía son: desplazamiento (distancia obtenida por la cinética cardiaca entre dos segmentos consecutivos), velocidad (desplazamiento por unidad de tiempo), strain (medición de la deformidad miocárdica, la cual, describe el porcentaje de cambio en la longitud de un segmento miocárdico), strain global (porcentaje de deformidad de todos los segmentos miocárdicos), tasa de strain (tasa de cambio en la deformidad miocárdica), rotación (rotación del miocardio alrededor del eje longitudinal del ventrículo izquierdo), giro (diferencia de la rotación entre la base y el ápex cardiaco y obtención del ángulo de giro del ventrículo izquierdo), torsión (gradiente normalizada base/ápex del ventrículo izquierdo a lo largo del eje longitudinal (Venneri et al., 2018).

La evaluación de la función diastólica, es un parámetro relevante la evaluación integral del paciente oncológico en tratamiento con potencial de efectos adversos cardiacos, en especial, en aquello en los que se sospecha insuficiencia cardiaca. La imagen tisular Doppler, es una de las técnicas de mayor uso para la determinación de la función diastólica, misma que evalúa la velocidad del tejido miocárdico, permitiendo la evaluación cuantitativa global y regional de la función cardiaca. En pacientes bajo tratamiento con antraciclinas, la evaluación tisular Doppler puede ser muy sensible para detectar alteraciones de ventrículo izquierdo (Venneri et al., 2018).

Los índices de deformación miocárdico también se han descrito para la identificación temprana de daños miocárdicos y por ende en la función ventricular global. Los índices de deformación miocárdica incluyen el Strain y Tasa de Strain, ambos valoran la deformidad final del miocardio ventricular en porcentaje, durante un ciclo cardiaco. Ambos índices son medidos de forma longitudinal, radial y circunferencial, diferenciando en cada uno de ellos los movimientos pasivos y activos del miocardio ventricular, permitiendo así su análisis regional (Narayan et al., 2017).

2.4.2. Uso de biomarcadores

2.4.2.1. Troponinas

Se ha reconocido actualmente la cuantificación de troponinas como indicador temprano de daño miocárdico. Las isoenzimas específicas del músculo cardiaco son las troponinas I y T, que son liberadas cuando el miocardio sufre lesiones o daños en una amplia variedad de condiciones clínicas, tales como: síndrome coronario agudo, insuficiencia cardiaca, embolismo pulmonar, efectos tóxicos de drogas (Singh, Thakur, & Tang, 2015).

El rol de este biomarcador para la detección de cardiotoxicidad inducida por quimioterapia ha sido demostrado en estudios de seguimiento. En general, se ha descrito que la elevación de las troponinas cardiacas T y la presencia de alteraciones ecocardiográficas no son del todo correlativas entre sí. En un estudio de 78 pacientes bajo tratamiento con antraciclinas se demostró una reducción superior a los 12% en la función ventricular izquierda en pacientes con troponinas T elevadas, en relación a la función ventricular preservada en pacientes con otro régimen quimioterápico. Además la cuantificación de troponinas, pueden ayudar a la categorización de pacientes y la predicción de recuperación miocárdica (Singh et al., 2015)(Stevens & Lenihan, 2015).

La cuantificación de troponina I parece ser ligeramente superior a la cuantificación de troponina T, para la detección de cambios cardiovasculares inducidos por antraciclinas, mostrando mejor sensibilidad en pacientes bajo esquemas de dosis elevadas, sin embargo, la cuantificación de troponina T se muestra más promisorio para la identificación de lesiones cardiacas en pacientes bajo esquema con quimioterápicos no antraciclínicos (Christenson, James, Agrawal, & Park, 2015)

En un estudio llevado a cabo en pacientes bajo tratamiento con antraciclinas, se les asignó aleatoriamente a cuantificación de troponina I a los 3 días y 1 mes luego de completado el tratamiento (Salvatici & Sandri, 2015).

Los pacientes que no mostraron elevación de troponinas, presentaron un buen pronóstico cardiaco e incluso recuperación de la función ventricular izquierda basal, en tanto que, aquellos con elevación persistente de las troponinas I sobre de 0.08 ng/mL se predijeron eventos cardiacos adversos, con un valor predictivo negativo de 99%, y un valor predictivo positivo de 84%, sin embargo, no se ha logrado demostrar que la sola cuantificación de troponina I y T se correlacione con los resultados de ecografía, pues, únicamente alcanza en grandes series de seguimiento una correlación no mayor al 19.5%, y por tanto, no es superior al péptido natriurético cerebral para la evaluación de la insuficiencia cardiaca en pacientes oncológico (Salvatici & Sandri, 2015).

2.4.2.2. Péptido Natriurético Cerebral

Los péptidos natriuréticos cerebrales (BNP) son sintetizados y liberados por los cardiomiocitos del ventrículo izquierdo de forma secundaria a estrés en la pared y sirve como promotor para la natriuresis, diuresis, vasodilatación y supresión de la activación simpática. Previo a su liberación, se forma el propéptido (pro-BNP), mismo que posteriormente se une a N-Terminal, formando NT-pro BNP. Estos biomarcadores están descritos como coadyuvantes de diagnóstico y pronóstico en pacientes con insuficiencia cardiaca (Singh et al., 2015).

Las funciones fisiológicas de los péptidos natriuréticos cerebrales incluyen la disminución de la precarga a través de la disminución del volumen circulante, reducción de la presión arterial, y reducción del gasto cardiaco, y en general se elevan en miocardiopatías, insuficiencia cardiaca congestiva, y en menor proporción en casos de síndrome coronario agudo (Cao, Zhu, Wagar, & Meng, 2017)

En un estudio de 62 personas con neoplasias en estado avanzado, se obtuvieron las cuantificaciones base de pro-BNP y entre las 72 horas luego del ciclo de quimioterapia. Los pacientes con niveles de pro-BNP bajo el punto de corte (100 pg/mL) en todos los puntos de muestreo, regresaron a su función cardiaca normal luego de 72 horas del tratamiento, en tanto que, aquellos con valores sobre el punto de corte presentaron insuficiencia cardiaca y

fallo ventricular moderado-severo, de este último grupo solamente el 33% de pacientes desarrollaron lesión irreversible luego de 1 año de seguimiento (Salvatici & Sandri, 2015).

Sin embargo, no se ha demostrado que las elevaciones transitorias de pro-BNP presenten lesiones posteriores en el ecocardiograma luego de 6 y 12 meses de seguimiento, esto último fue demostrado en un estudio con 100 pacientes a quienes se cuantificó los valores de pro-BNP en el lapso de 12 meses (Salvatici & Sandri, 2015).

En el seguimiento, los pacientes que ecográficamente mostraron lesión miocárdica irreversible, mostraron elevaciones francas del biomarcador, hallazgos que han sido uniformes en estudios subsecuentes, por lo que, este marcador puede ayudar a la predicción y seguimiento de la insuficiencia cardíaca y eventos adversos cardíacos posteriores, cuando su elevación y persistencia se mantuvieron luego de terminado el tratamiento, por lo que, la intervención multimodal con biomarcadores puede ser una buena medida para la prevención de lesiones cardíacas asociado a tratamiento con quimioterapia en pacientes oncológicos (Salvatici & Sandri, 2015).

Acorde a New York Heart Association, la cuantificación de NT-proBNP se correlaciona en un 89% con los hallazgos ecográficos en pacientes con insuficiencia cardíaca y permite establecer correlación con la clase funcional cuando el valor es mayor a 100 pg/mL. En un meta-análisis se describe que la cuantificación de NT-proBNP sobre 100 pg/mL tiene un OR: 29.60 (IC95%: 17.75 – 49.37) para la predicción y seguimiento de la insuficiencia cardíaca, siendo estadísticamente significativo superior a las troponinas I y T en pacientes oncológicos, por lo que, se establece que la cuantificación de este biomarcador es el gold estándar para la valoración, seguimiento y estadificación de pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca (Gaggin & Januzzi, 2013).

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Operacionalización de variables

Variables	Definición	Definición operacional	Dimensión	Tipo de Variable	Escala/categoría	Fuente
Tipo de Cáncer	Se refiere al grupo diagnóstico, órgano o tejido afectado por una neoplasia y por la cual se iniciará tratamiento quimioterápico	Se describirá el subtipo de cáncer en relación al órgano o tejido afectado para la descripción	Órgano o tejido afectado por una neoplasia	Cualitativa (Nominal)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tipo de cáncer descrito como diagnóstico principal 	<p>Hoja de recolección de datos</p> <p>Historias clínicas seleccionadas</p>
Agente Quimioterápico	Son sustancias químicas cuya farmacodinamia permite la remisión de una neoplasia o reducción de tumores	Grupo o grupos farmacológicos utilizados en el paciente seleccionado acorde al tipo de cáncer presentado	Grupo o grupos farmacológicos indicados para el tratamiento adyuvante o neoadyuvante en el paciente seleccionado	Cualitativa (Nominal)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antraciclinas ▪ Agentes Alquilantes ▪ Anticuerpos monoclonales ▪ Antimetabolitos ▪ Inhibidores de tirosina kinasa ▪ Antimicrotúbulos ▪ Otros 	<p>Hoja de recolección de datos</p> <p>Historias clínicas seleccionadas</p>

Variables	Definición	Definición operacional	Dimensión	Tipo de Variable	Escala/categoría	Fuente
Edad	Tiempo cronológico transcurrido entre la fecha de nacimiento y la fecha de evaluación o fecha actual de referencia	Edad en años del paciente, analizado de la historia clínica	Edad del paciente especificado en la historia clínica	Cuantitativa (Discreta) transformada a categórica	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18 a 35 años ▪ 36 a 55 años ▪ Mayores a 55 años 	Hoja de recolección de datos Historias clínicas seleccionadas
Género	Fenotipo expresado por el individuo en relación a sus características sexuales	Fenotipo observado en el paciente		Cualitativa (Nominal)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Masculino ▪ Femenino 	Hoja de recolección de datos Historias clínicas seleccionadas
Índice de Masa Corporal	Se refiere a la relación cuadrática entre el peso y la estatura en metros al cuadrado que define la proporción corporal	Índice de masa corporal establecido en kg/m ²		Cuantitativa (Continua)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ IMC en kg/m² 	Hoja de recolección de datos Historias clínicas seleccionadas
Medicación Cardioprotectora	Son sustancias químicas, cuya farmacodinamia interacciona con el sistema cardiovascular reduciendo el riesgo de eventos adversos a través de la modificación de uno o varios aspectos fisiológicos	Medicación habitual o iniciada para la prevención de eventos adversos cardiovasculares en pacientes oncológicos	Medicación cardioprotectora de base o de inicio temprano	Cualitativa (Nominal)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ IECA ▪ ARA II ▪ Betabloqueantes ▪ Estatinas ▪ Otros 	Hoja de recolección de datos Historias clínicas seleccionadas
Comorbilidad	Presencia de una o más condiciones patológicas además del trastorno primario o base	Presencia de enfermedad o condiciones que aumenten el riesgo de cardiotoxicidad	Antecedente patológico personal en historia clínica	Cualitativa (Nominal)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabetes Mellitus ▪ Hipertensión Arterial ▪ Hiperlipidemia ▪ Síndrome Metabólico ▪ Otros 	Hoja de recolección de datos Historias clínicas seleccionadas
Cuantificación de pro-BNP	Medición de NT-proBNP en suero por quimioluminiscencia	Cuantificación de NT pro-BNP por quimioluminiscencia luego de	Determinación de NT-pro-BNP luego del ciclo de quimioterapia o en seguimiento del paciente	Cuantitativa (Continua)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Valor de NT-pro-BNP en pg/mL 	Hoja de recolección de datos Historias

Variables	Definición	Definición operacional	Dimensión	Tipo de Variable	Escala/categoría	Fuente
		terminado el ciclo de quimioterapia o en el seguimiento de caso	con insuficiencia cardiaca.			clínicas seleccionadas (resultados de laboratorio)
Evaluación Ecocardiográfica	Valoración de los parámetros anatómicos, funcionales y hemodinámicos a nivel cardiaco y sus anexos	Valoración de la función ventricular izquierda, hemodinámica y ventricular derecha	<p>Criterios de Insuficiencia Cardiaca:</p> <p>Para este estudio, los puntos de base para determinar insuficiencia cardiaca será:</p> <p>FEVI: < 50%</p> <p>PSVD: > 35 mmHg.</p> <p>Nota 1: Se analizará las mediciones de FEVI y PSVD en pacientes con y sin insuficiencia cardiaca para la determinación de medidas de tendencia central (promedio y desviación estándar).</p> <p>Nota 2: La variable se transformará a categórica, cuando se cumplan los criterios de insuficiencia cardiaca, cuya dicotomía será Si/No (es decir, presencia o no de insuficiencia cardiaca). Esta transformación es necesaria para establecer puntos de corte de NT-proBNP y el diseño de curvas ROC</p>	Cuantitativa (Discreta)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ FEVI en % ▪ PSVD en mmHg 	Hoja de recolección de datos Historias clínicas seleccionadas (informe ecográfico)
				Cualitativa (Nominal)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Si ▪ No 	

3.2. Tipo y Diseño de Investigación

Estudio epidemiológico, analítico, transversal de corte retrospectivo

3.3. Población del Estudio y Muestra Poblacional

Acorde a los datos proporcionados por el Servicio de Cardiología del Hospital Oncológico Solón Espinoza Ayala – Solca Núcleo Quito, se indican que mensualmente se realiza un promedio de 26 ecocardiogramas en pacientes con cáncer. La prevalencia establecida internacionalmente de insuficiencia cardiaca en pacientes con cáncer es de 11.2% como rango superior

De acuerdo a lo antes descrito, se obtiene un universo finito homogéneo, para lo cual se aplicó un muestreo aleatorio estratificado para universo finito, cuyo cálculo se explica a continuación:

$$n = \frac{N[Z_{(1-\alpha)}]^2 * p * q}{(d^2 * (N - 1)) + [Z_{(1-\alpha)}]^2 * p * q}$$

Donde:

Muestra	n	?
Error alfa	d	0.05
Nivel de confianza	$1-\alpha$	0.95
Constante de nivel de confianza	Z	1.96
Prevalencia Insuficiencia Cardiaca	P	0.11
Complemento de p	$1-p (q)$	0.89
Tamaño del universo	N	26

$$n = \frac{1.96^2 * 0.11 * 0.89 * 26}{(0.05^2 * (26 - 1)) + 1.96^2 * 0.11 * 0.89}$$

$$n = \frac{9.77}{0.438}$$

$$\mathbf{n=22}$$

Se revisaron un total de 22 registros de pacientes por cada mes en el periodo de estudio, lo cual, da como resultado un total de 265 pacientes, que fueron incluidos en la muestra final.

3.4. Criterios de Inclusión

- Pacientes mayores de 18 años de edad y menores de 65 años con diagnóstico de cáncer
- Pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca luego de la realización de ecocardiograma
- Pacientes a quienes se les haya cuantificado NT-proBNP como parte del seguimiento posterior al diagnóstico de insuficiencia cardíaca por ecocardiografía

3.5. Criterios de Exclusión

- Pacientes mayores de 18 años de edad y menores de 65 años sin cáncer.
- Pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca por ecocardiograma previo a febrero del 2018.
- Pacientes con criterios de sepsis, choque séptico, choque distributivo o hipertensión pulmonar no controlada
- Pacientes con comorbilidades que afecten la función cardíaca tales como insuficiencia renal crónica, insuficiencia hepática o metástasis.
- Pacientes con antecedentes de miocardiopatía dilatada, amiloidosis, infarto agudo de miocardio o antecedentes de radiación torácica.

3.6. Técnicas e Instrumentos de Recolección de Muestra

3.6.1. Procedimientos para recolección de la información

3.6.1.1. Recolección y organización de datos

Con la finalidad de facilitar la recolección de datos, se estructuró un formulario con las variables establecidas para este estudio (Anexo 1) en la que se registraron los datos revisiones de las historias clínicas seleccionadas para este estudio. Se revisaron aproximadamente 24 resultados de ecocardiografía e historiales clínicos diariamente, por lo cual, la recolección de datos tuvo una duración de 11 días.

Toda la información contenida en los formularios de recolección de datos fueron organizados en una matriz de datos en Microsoft Excel 2013, mismas que se codificaron mediante asignación de categorías por números y cualificación de variables unificadas que permitió homogenizar los datos para su análisis estadístico.

Los datos finalmente fueron ingresados al software estadístico RStudio IDE 1.3 para el análisis de las variables de estudio y generación de gráficas. También, los resultados derivados de la medición de fracción de eyección de ventrículo izquierdo, presión de salida de ventrículo derecho y cuantificación de NT-proBNP se ingresaron al software IBM SPSS Statistics 23.0 para la generación de curvas ROC.

3.6.2. Procedimientos de diagnóstico e intervención

El presente estudio únicamente ejecutó revisión de historias clínicas de forma retrospectiva, por lo cual, no se realizó tanto de forma directa o indirecta, procedimientos diagnósticos o de intervención alguna, por lo cual, no amerita descripción alguna en este apartado.

3.7. Aspectos Bioéticos

Propósito

Este estudio tuvo como propósito describir la prevalencia de insuficiencia cardiaca en pacientes sometidos a tratamiento con quimioterapia y su relación con biomarcadores como el NT-proBNP, con la finalidad de establecer una correlación entre ambos y establecer su real utilidad en este tipo de pacientes. En ningún momento este estudio busca beneficiarse económicamente, tampoco, beneficiar económicamente a la unidad operativa que ha permitido este estudio, menos aún disgregar establecer un marco de reclamos o de crítica diagnóstica. Todo esto bajo los preceptos de la Declaración de Helsinki, respecto a la investigación en seres humanos.

Riesgos, Costos y Beneficios

Los riesgos de este estudio son principalmente relacionados a la confidencialidad de los resultados y anonimización de los participantes de este estudio, lo cual, ha sido por completo mitigado al codificar todos los resultados y excluir información crucial de información de los pacientes cuyos historiales fueron considerados para este proyecto.

Los beneficios de este estudio es el establecimiento de puntos de corte en la valoración de la insuficiencia cardiaca (tanto ecográfica como en biomarcadores), de tal manera, se optimice la captación y tratamiento de este tipo de pacientes en el contexto cardio-oncológico, por tanto, los beneficios de este estudio es de carácter asistencial y científico principalmente.

Los costos de este estudio fueron asumidos en su totalidad por la investigadora, sin perjuicio para el Hospital Oncológico Solón Espinoza Ayala.

Grupos y personas vulnerables

En este estudio, se protegió principalmente los derechos de confidencialidad de todos los pacientes oncológicos incluidos en este estudio (grupo vulnerable), y se evitó realizar conjeturas y deducciones de cualquiera de los resultados, que no estén en el marco de la interpretación de resultados finales.

Privacidad y confidencialidad

En todas las fases de este estudio y en especial en la recolección de datos y construcción de base de datos, no se consideró información sensible de los participantes como: número de cédula de identidad o pasaporte, nombres y apellidos, direcciones de correo electrónico, dirección de domicilio, número de historia clínica, códigos de resultados de laboratorio, asegurando así el anonimato la identidad de los pacientes.

Únicamente la investigadora principal tuvo acceso a los datos de investigación y a la revisión directa de los historiales clínicos.

Consentimiento Informado

Este estudio es de carácter retrospectivo, por lo cual, no se justifica la redacción y aprobación de un consentimiento informado, sin embargo, dentro de los procesos de aceptación de este proyecto, se envió el mismo a evaluación por el Subcomité de Ética en Investigación en Seres Humanos de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador y del Hospital Oncológico Solón Espinoza Ayala, en la que se especificó la exención de este requisito, de acuerdo a las características de este estudio.

3.8. Plan de Análisis de Datos

3.8.1. Estadística descriptiva

Para el análisis de los datos obtenidos por cada variable de estudio se aplicó estadística descriptiva e inferencial, y se determinaron agrupaciones de variables, las cuales se explican a continuación.

Se agrupó, la variable <<edad>> en:

- 18 a 30 años
- 31 a 45 años
- 46 a 60 años
- 61 a 75 años
- Mayor a 75 años

Se agrupará, la variable <<índice de masa corporal>> en:

- Menor a 18.5 kg/m² (Peso Bajo)
- 18.5 a 24.9 kg/m² (Peso Normal)
- 25 a 29.9 kg/m² (Sobrepeso)
- Mayor o igual a 30kg/m² (Obesidad)

Para las variables cuantitativas discretas y continuas <<edad>>, <<índice de masa corporal>>, <<cuantificación de pro-BNP>> y <<evaluación ecocardiográfica>> se aplicaron las siguientes medidas:

- Tendencia central: media, mediana
- Dispersión: desviación estándar, rango, valor máximo y mínimo

Para las variables cualitativas nominales <<tipo de cáncer>>, <<agente quimioterápico>>, <<sexo>>, <<medicación cardioprotectora>>, <<comorbilidad>>, se analizaron con:

- Frecuencia relativa y absolutas

3.8.2. Estadística inferencial

Valoración de insuficiencia cardiaca en relación de los agentes quimioterápicos

Se hará una relación entre los grupos de pacientes de casos y controles tomando a <<agente quimioterápico>> <<tipo de cáncer>>, y la variable <<diagnóstico ecocardiográfico de ICC>> por separado, en la cual se aplicaron los siguientes test estadísticos:

- Chi Cuadrado de Pearson

Para los test estadísticos de relación se tomará el valor de $p < 0.05$, para determinar significancia estadística en cada una de las relaciones bivariadas.

Puntos de corte NT-proBNP

Para el análisis de los puntos de corte, se tomaron las variables <<evaluación ecocardiográfica>> y <<cuantificación de pro-BNP>>. La insuficiencia cardiaca es positiva cuando la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es menor del 50% y la presión sistólica del ventrículo derecho superior a 25 mmHg, en tanto que, se considera al punto de corte de 125 pg/mL para establecer como positivo al biomarcador NT-proBNP. Una vez determinado esto se calculó sensibilidad y especificidad.

Para determinar la influencia de falsos positivos en el comportamiento del biomarcador se diseñarán curvas ROC (Receiver Operating Characteristic), tomando un corte de área de 0.5 para establecer que el biomarcador tiene correlación con el diagnóstico ecográfico de insuficiencia cardíaca. Se usó el estándar de oro de ecocardiografía para la construcción de tablas de datos (positivos y negativos para insuficiencia cardíaca) y los valores obtenidos de NT-proBNP para la determinación de los cortes y relación en cuanto a sensibilidad y especificidad y se diseñó la curva ROC con su interpretación final.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

En este estudio se incluyeron un total de 265 historiales clínicos de pacientes bajo tratamiento de quimioterapia en quienes se realizó una evaluación ecocardiográfica. El 66.8% de los pacientes incluidos son del sexo femenino (n=177) y el 33.2% del sexo masculino (n=88). La media general de edad en los pacientes incluidos es de 61.6 años (DE±: 18.14).

De todos los pacientes analizados, el 38.5% fueron diagnosticados mediante ecocardiografía con insuficiencia cardiaca (n=102), de los cuales, el 60.8% son pacientes del sexo femenino y el 39.2% del sexo masculino. En similar proporción, el 70.6% de los pacientes sin diagnóstico de insuficiencia cardiaca son del sexo femenino y el 29.4% del sexo masculino ($\chi^2= 2.699$, p=0.100) (Tabla 2).

La media de edad entre los pacientes con insuficiencia cardiaca es de 69.7 años (DE±: 14.8) y de 56.7 años (DE±: 18.3) en aquellos sin esta complicación. De acuerdo a lo antes mencionado, el 78.4% de los pacientes con insuficiencia cardiaca tuvieron un rango de edad superior a los 61 años de edad, en tanto que, el 71.9% de los pacientes que no presentaron insuficiencia cardiaca tuvieron un rango de edad inferior a los 61 años ($\chi^2= 24.952$, p=0.001) (Tabla 2).

La media en el índice de masa corporal en pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca fue de 27.26 Kg/m² y de 26.24 Kg/m² en pacientes sin diagnóstico establecido de insuficiencia cardiaca. El 57.8% de los pacientes con insuficiencia cardiaca presentó sobrepeso u obesidad, en tanto que, el 52.8% de pacientes sin este diagnóstico presentaron sobrepeso y obesidad ($\chi^2= 1.203$, p=0.752) (Tabla 2).

El 12.7% de los pacientes con insuficiencia cardiaca fueron sintomáticos en su presentación, mientras que, el 3.1% de los pacientes sin este diagnóstico presentaron síntomas sugestivos de insuficiencia cardiaca ($\chi^2= 9.281$, $p=0.002$) (Tabla 2).

Tabla 2. Características demográficas y clínicas generales en pacientes oncológicos evaluados con ecocardiografía en el Hospital Oncológico Solón Espinoza Ayala, en el periodo febrero 2018 a febrero 2019

Variable	Diagnóstico de insuficiencia cardiaca				p*
	Si		No		
	n	%	n	%	
Sexo					
Masculino	40	39,2%	48	29,4%	0,100
Femenino	62	60,8%	115	70,6%	
Edad					
De 18 a 30 años	3	2,9%	22	13,5%	0,001
De 31 a 45 años	4	3,9%	23	14,1%	
De 46 a 60 años	15	14,7%	36	22,1%	
De 61 a 75 años	40	39,2%	48	29,4%	
Mayor a 75 años	40	39,2%	34	20,9%	
Categoría (Índice de masa corporal)					
Bajo Peso	1	1,0%	2	1,2%	0,752
Peso Normal	42	41,2%	75	46,0%	
Sobrepeso	30	29,4%	49	30,1%	
Obesidad	29	28,4%	37	22,7%	
Síntomas y signos de insuficiencia cardiaca					
Si	13	12,7%	5	3,1%	0,002
No	89	87,3%	158	96,9%	

*Chi Cuadrado de Pearson

Fuente: Servicio de ecocardiografía, Hospital Solca Quito

Elaborado por: Proaño, N. (2020)

Por otra parte, los tipos de cáncer que con más frecuencia se presentaron en los pacientes incluidos en este estudio son: cáncer de mama (16.60%), cáncer de cuello uterino (13.96%) y linfoma no Hodgkin (11.32%) (Gráfico 2).

Al disgregar los tipos de cáncer en función del diagnóstico de insuficiencia cardiaca, tanto en aquellos con esta patología como en aquellos que no, el tipo de neoplasia más frecuente es el cáncer de mama (14.7% y 17.8% respectivamente), cáncer de cuello uterino (13.7% vs 14.1% respectivamente), linfoma no Hodgkin (11,8% y 11% respectivamente), linfoma de Hodgkin (6.9% vs 11.7% respectivamente) y cáncer gástrico (7.8% vs 7.4% respectivamente) ($\chi^2= 41.718$, $p=0.046$) (Tabla 3).

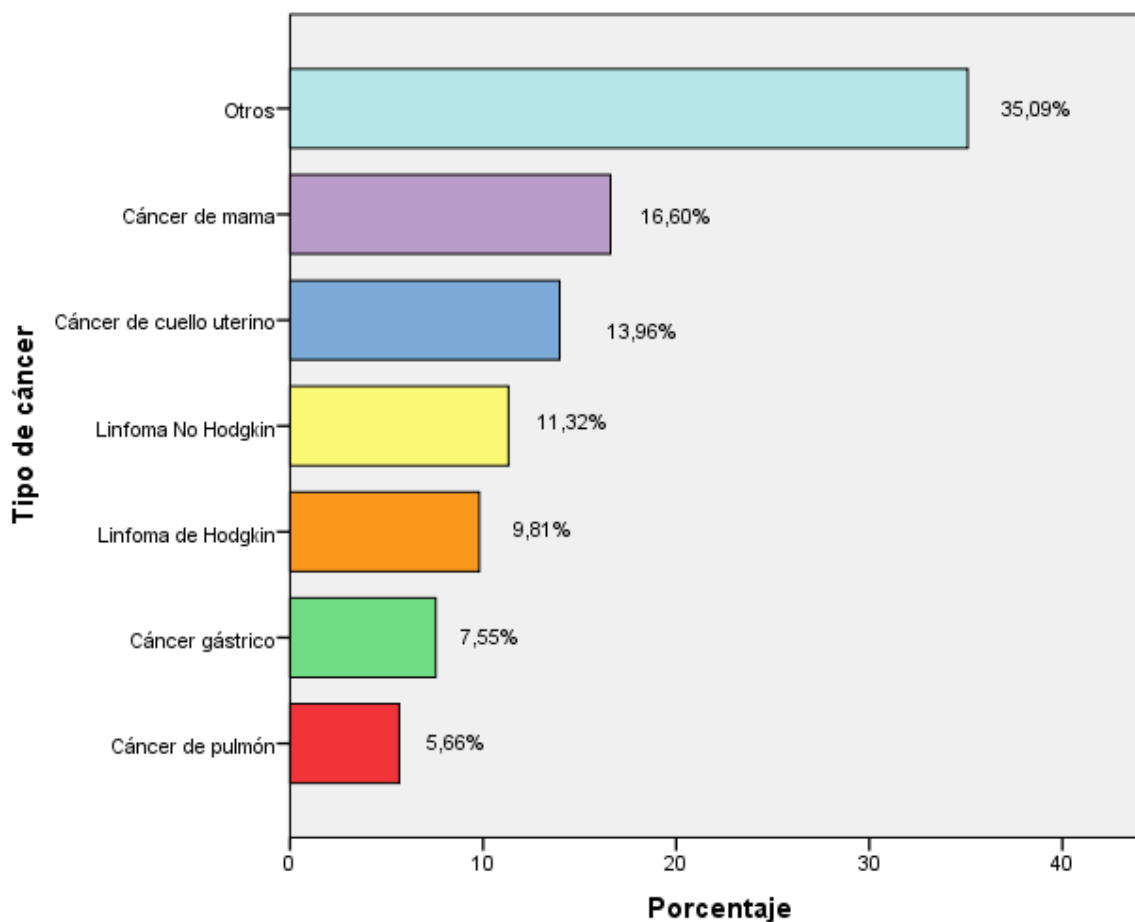


Gráfico 2. Neoplasias más frecuentes en pacientes valorados con ecografía cardiaca en el Hospital Solón Espinoza Ayala en el periodo febrero 2018 a febrero 2019

Fuente: Servicio de ecocardiografía, Hospital Solca Quito

Elaborado por: Proaño, N. (2020)

Tabla 3. Tipos de cáncer según diagnóstico de insuficiencia cardiaca por ecografía en pacientes atendidos en el Hospital Solón Espinoza Ayala, en el periodo febrero 2018 a febrero 2019

Tipo de cáncer	Diagnóstico de insuficiencia cardiaca				p*
	Si		No		
	n	%	n	%	
Cáncer de mama	15	14,7%	29	17,8%	0,046
Cáncer de cuello uterino	14	13,7%	23	14,1%	
Linfoma No Hodgkin	12	11,8%	18	11,0%	
Linfoma de Hodgkin	7	6,9%	19	11,7%	
Cáncer gástrico	8	7,8%	12	7,4%	
Cáncer de pulmón	3	2,9%	12	7,4%	
Leucemia mieloide aguda	4	3,9%	8	4,9%	
Cáncer de ovario	5	4,9%	5	3,1%	
Osteosarcoma	1	1,0%	9	5,5%	
Cáncer de próstata	7	6,9%	3	1,8%	
Mieloma múltiple	7	6,9%	1	,6%	
Cáncer de endometrio	0	0,0%	5	3,1%	
Cáncer de tiroides	1	1,0%	4	2,5%	
Cáncer de colon	3	2,9%	1	,6%	
Melanoma	2	2,0%	2	1,2%	
Cáncer nasofaríngeo	2	2,0%	1	,6%	
Linfoma de manto	2	2,0%	1	,6%	
Cáncer de recto	2	2,0%	1	,6%	
Cáncer de vejiga	2	2,0%	1	,6%	
Sarcoma	0	0,0%	3	1,8%	
Tricoleucemia	1	1,0%	1	,6%	
Cáncer de timo	0	0,0%	1	,6%	
Cáncer de páncreas	0	0,0%	1	,6%	
Tumor de vaina nerviosa	1	1,0%	0	0,0%	
Cáncer de laringe	1	1,0%	0	0,0%	
Cáncer urotelial	1	1,0%	0	0,0%	
Teratoma	0	0,0%	1	,6%	
Cáncer de parótida	1	1,0%	0	0,0%	
Cordoma	0	0,0%	1	,6%	

*Chi Cuadrado de Pearson
 Fuente: Servicio de Ecocardiografía, Hospital Solca Quito
 Elaborado por: Proaño, N. (2020)

Con relación a los antecedentes patológicos personales de los pacientes valorados, el 48% de aquellos con diagnóstico de insuficiencia cardiaca presentaba hipertensión arterial y el 4.9% síndrome metabólico o dislipidemia. Los pacientes sin diagnóstico establecido de insuficiencia cardiaca presentaron en menor frecuencia hipertensión arterial (30.7%) y apenas el 0.6% presentó síndrome metabólico ($\chi^2= 16.405$, $p=0.003$) (Tabla 4).

Asociado a las comorbilidades antes descritas, el 25.5% de los pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca reciben tratamiento con ARA-II, en tanto que, el 18.4% de aquellos sin este diagnóstico recibieron dicho tratamiento. Tanto pacientes con insuficiencia cardiaca, como sin diagnóstico de insuficiencia cardiaca recibieron tratamiento con betabloqueantes (10.8% versus 8% respectivamente), asimismo tratamiento con IECA (5.9% versus 3.1% respectivamente) y estatinas (6.9% y 3% respectivamente) ($\chi^2= 10.087$, $p=0.121$) (Tabla 4).

Tabla 4. Comorbilidades y tratamientos no oncológicos según diagnóstico de insuficiencia cardiaca en pacientes evaluados con ecocardiografía en el Hospital Oncológico Solón Espinoza Ayala, en el periodo febrero 2018 a febrero 2019

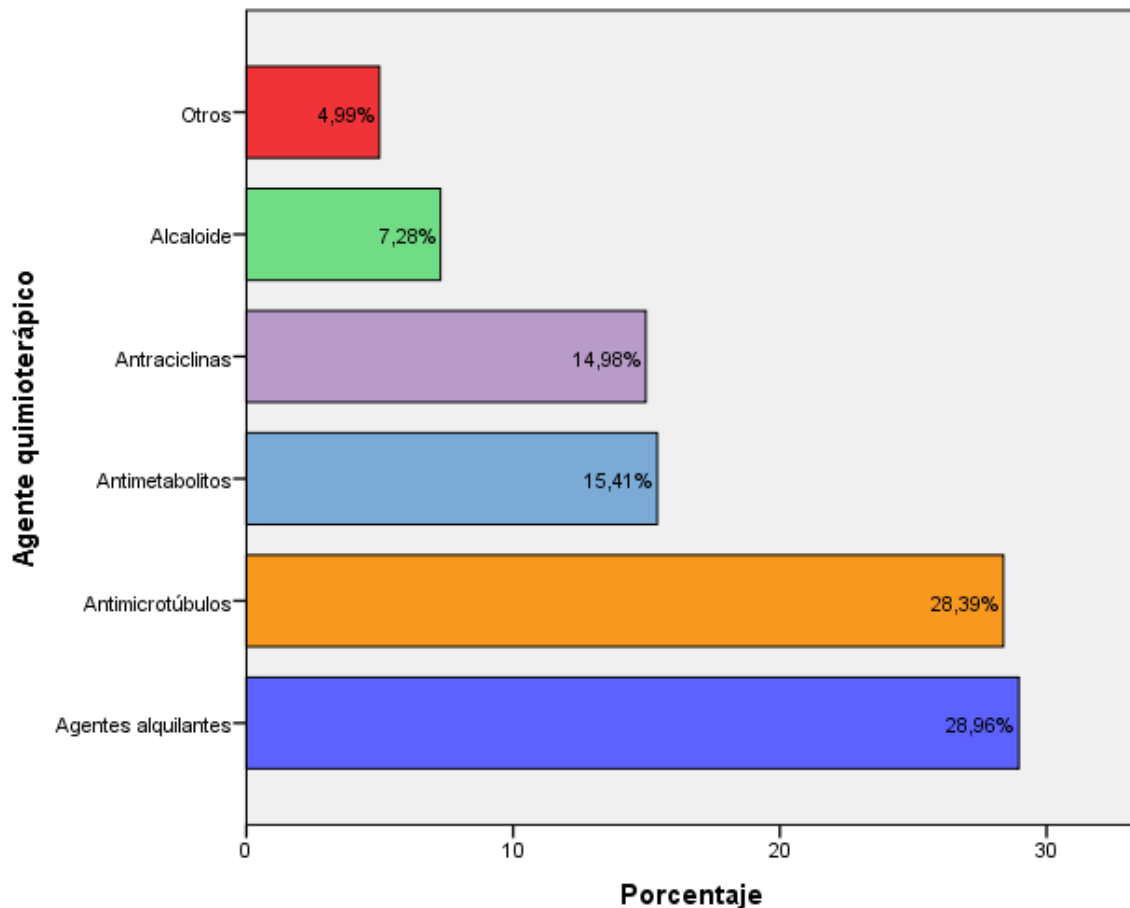
Variables	Diagnóstico de insuficiencia cardiaca				p***
	Si		No		
	n	%	n	%	
Comorbilidades					
Ninguno	40	39,2%	99	60,7%	0,003
Hipertensión arterial	49	48,0%	50	30,7%	
Diabetes Mellitus	8	7,8%	13	8,0%	
Síndrome Metabólico	2	2,0%	1	,6%	
Hiperlipidemia	3	2,9%	0	0,0%	
Medicación protectora					
Ninguno	52	51,0%	110	67,5%	0,121

ARA-II*	26	25,5%	30	18,4%
Betabloqueantes	11	10,8%	13	8,0%
IECA**	6	5,9%	5	3,1%
Estatinas	7	6,9%	5	3,0%

*ARA-II: Antagonistas de los receptores de angiotensina II, **IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, ***Chi Cuadrado de Pearson
Fuente: Servicio de Ecocardiografía, Hospital Solca Quito
Elaborado por: Proaño, N. (2020)

Con respecto al tratamiento de quimioterapia, los agentes alquilantes fueron utilizados en el 28.96% de pacientes, los antimicrotúbulos en el 28.39%, antimetabolitos en el 15.41% y antraciclinas en el 14.98% (Gráfico 3).

Tanto en los pacientes con diagnóstico ecográfico de insuficiencia cardiaca como en aquellos sin dicha patología, se utilizaron agentes alquilantes como tratamiento principal (29.4% y 30.7% respectivamente), los antimicrotúbulos fueron utilizados en el 26.4% de pacientes sin insuficiencia cardiaca y los antimetabolitos en el 22.5% de los pacientes con insuficiencia cardiaca ($\chi^2= 8.896$, $p=0.351$) (Tabla 5).



Fuente: Servicio de ecocardiografía, Hospital Solca Quito

Elaborado por: Proaño, N. (2020)

Tabla 5. Agentes para el tratamiento de quimioterapia según diagnóstico de insuficiencia cardiaca en pacientes oncológicos evaluados con ecocardiografía en el Hospital Oncológico Solón Espinoza Ayala, en el periodo febrero 2018 a febrero 2019

Agente quimioterápico	Diagnóstico de insuficiencia cardiaca				p*
	Si		No		
	n	%	No	%	
Agentes alquilantes	30	29,4%	50	30,7%	0,351
Antimicrotúbulos	21	20,6%	43	26,4%	
Antimetabolitos	23	22,5%	28	17,2%	
Antraciclínas	10	9,8%	24	14,7%	
Ninguno	6	5,9%	7	4,3%	
Anticuerpos monoclonales	4	3,9%	4	2,5%	
Alcaloide	2	2,0%	5	3,1%	
Inhibidores de la tirosina kinasa	5	4,9%	2	1,2%	
Inhibidores de proteosoma	1	1,0%	0	0,0%	

*Chi Cuadrado de Pearson

Fuente: Servicio de Ecocardiografía, Hospital Solca Quito

Elaborado por: Proaño, N. (2020)

En cuanto a los parámetros de diagnóstico, la media obtenida en la cuantificación de NT-proBNP fue de 3189.39 pg/mL (DE±: 4740.64) en pacientes con insuficiencia cardiaca y de 2968.58 pg/mL (DE±: 6761.93) (t=0.288, p=0.773) en pacientes sin esta condición (Gráfico 4).

En ambos casos, las medias superan los 125 pg/mL, sin embargo, el 90.2% de los pacientes con insuficiencia cardiaca presentaron un valor superior a dicho corte, y el 73% de los pacientes no diagnosticados con insuficiencia cardiaca presentaron un valor superior al corte antes determinado ($\chi^2= 11.426$, p=0.001) (Tabla 6).

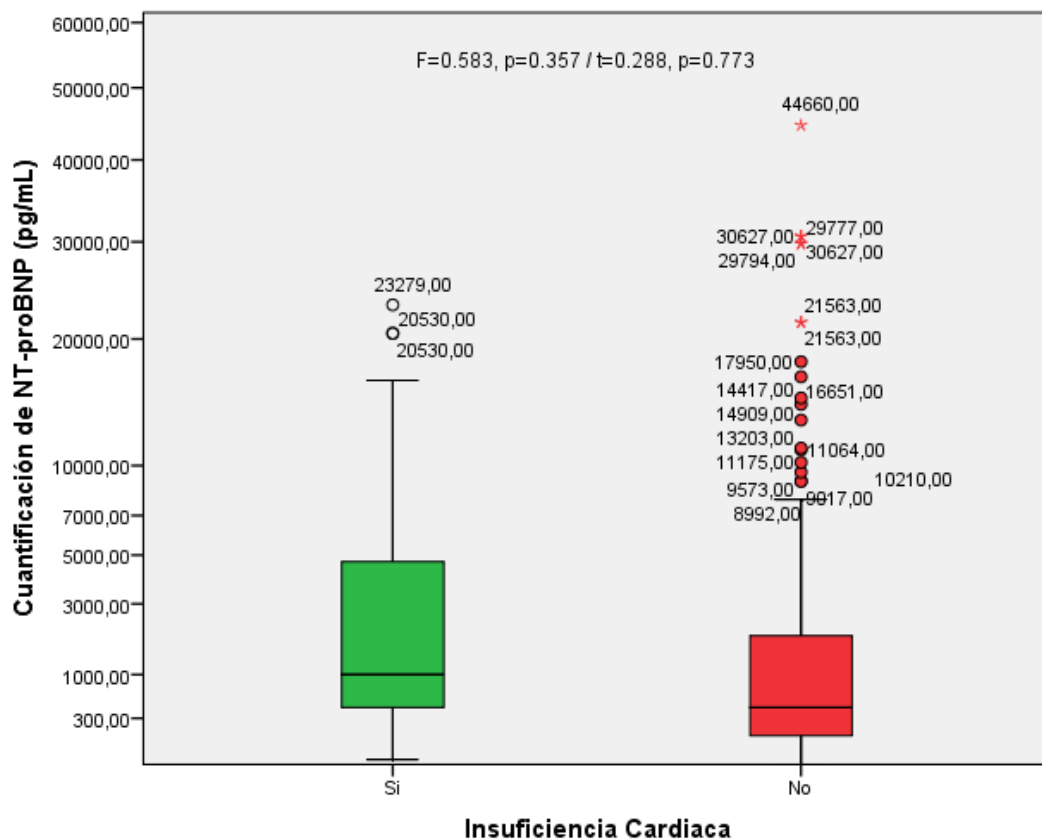


Gráfico 4. Cuantificación de NT-proBNP según diagnóstico de insuficiencia cardiaca en pacientes evaluados con ecocardiografía en el Hospital Solón Espinoza Ayala en el periodo febrero 2018 a febrero 2019.

El rango intercuartil en los pacientes con insuficiencia cardiaca oscila entre 375 a 5000 pg/mL, con la mediana a nivel de 1000 pg/mL. En el caso de los pacientes sin insuficiencia cardiaca el rango intercuartil se encuentra entre 270 a 2100 pg/mL, y la mediana en 320 pg/mL. En ambos casos la mediana se ubica cerca al percentil 25, lo cual, indica una distribución dextrocúrtica de los datos. En ambos casos, aunque con mayor frecuencia en pacientes sin insuficiencia cardiaca hay valores outliers importantes, que inciden directamente en la media de dicho parámetro. El test de Levene (F) no muestra diferencias entre las varianzas y el test T de Student no demuestra diferencias entre medias (t).

Fuente: Servicio de ecocardiografía, Hospital Solca Quito

Elaborado por: Proaño, N. (2020)

En cuanto a los hallazgos ecocardiográficos, la media obtenida en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en los pacientes con insuficiencia cardiaca es de 63.01% (DE±: 10.74) y de 68.3% (DE±: 6.28) en pacientes sin insuficiencia cardiaca ($t=-4.517$, $p=0.001$) (Gráfico 5).

Considerando un corte del 50% en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, el 9.8% de los pacientes con insuficiencia cardiaca presentaron un valor inferior al 50% en el parámetro antes mencionado, mientras que, solamente el 1.8% de los pacientes no diagnosticados con insuficiencia cardiaca presentaron un valor inferior al 50% en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo ($\chi^2= 8.529$, $p=0.003$) (Tabla 6).

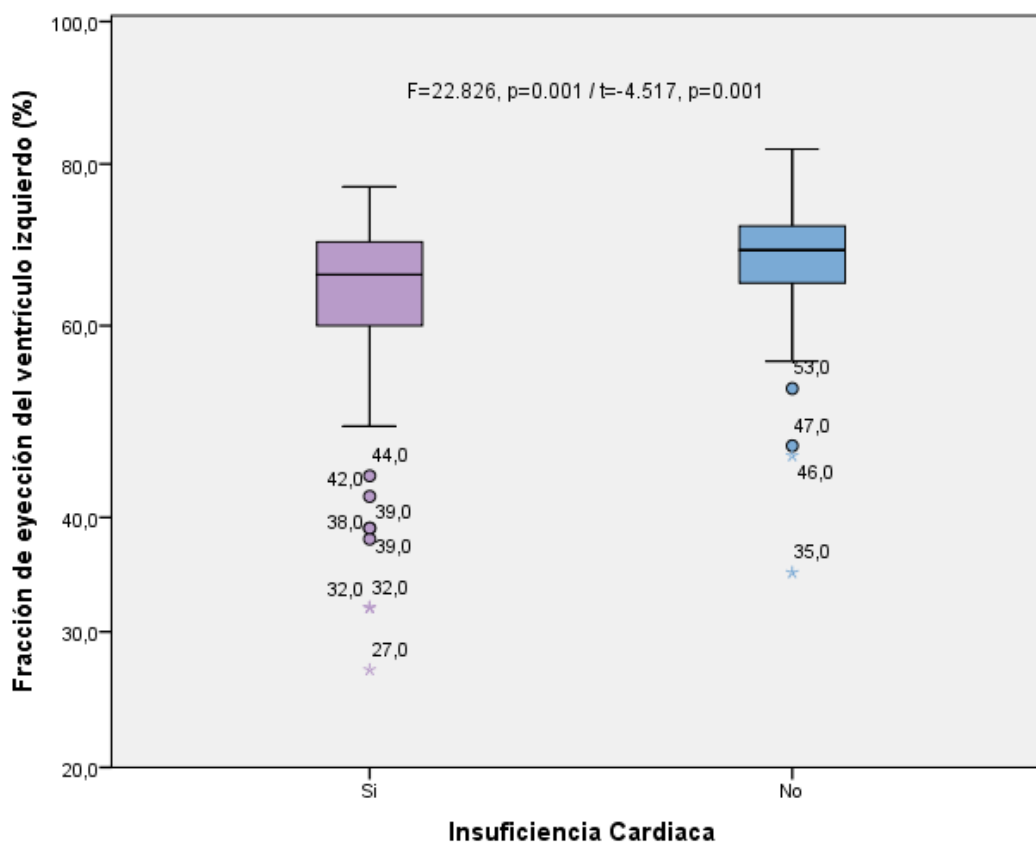


Gráfico 5. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo según diagnóstico de insuficiencia cardiaca en pacientes evaluados con ecocardiografía en el Hospital Solón Espinoza Ayala en el periodo febrero 2018 a febrero 2019.

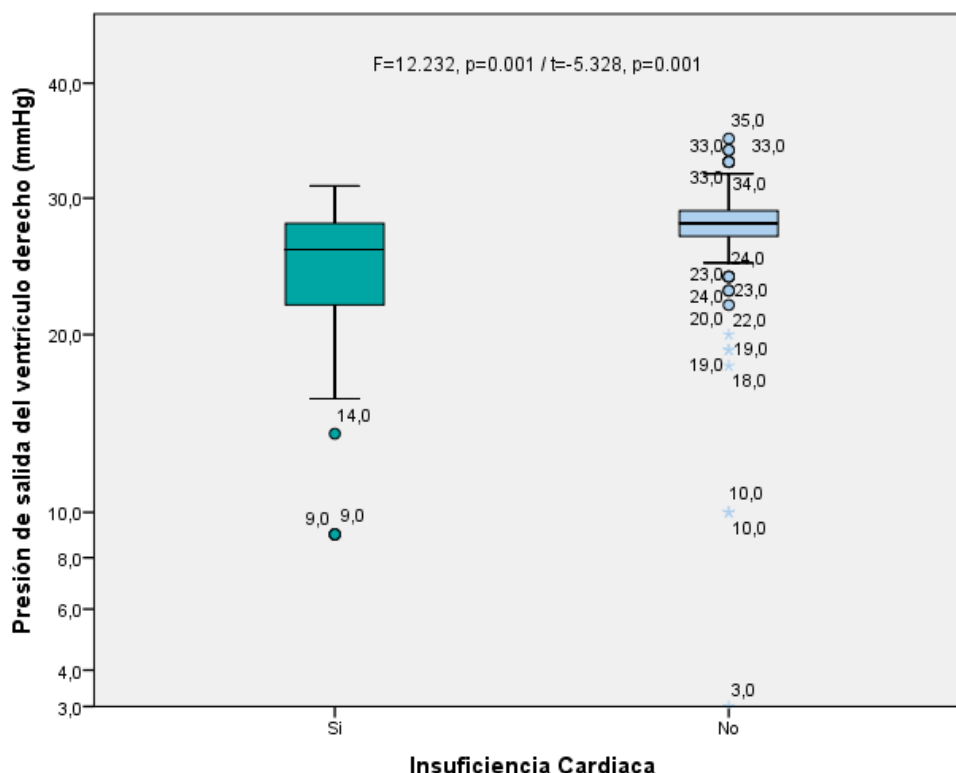
La distribución de datos en ambos casos es leptocúrtica dada la cercanía de la mediana al percentil 75. El rango intercuartil en el caso de los pacientes con insuficiencia cardiaca es de 59 a 71%, mientras que, el rango intercuartil en el caso de los pacientes sin insuficiencia cardiaca es de 66% a 77%. La mediana en pacientes con insuficiencia cardiaca es de 64% y de 68% en pacientes sin insuficiencia cardiaca. Los outliers negativos son más frecuentes en pacientes con insuficiencia cardiaca, lo cual, incide en la media y es lo esperado en este grupo de pacientes. El test de Levene (F) evidencia diferencias significativas entre las varianzas, y el test T de Student (t) muestra diferencias significativas en las medias de ambos grupos.

Fuente: Servicio de ecocardiografía, Hospital Solca Quito

Elaborado por: Proaño, N. (2020)

La media en la presión de salida del ventrículo derecho es de 24.67 mmHg (DE±: 4.57) en pacientes diagnosticados con insuficiencia cardiaca y de 27.56 mmHg (DE±: 3.80) en pacientes sin el diagnóstico antes mencionado ($t=-5.328$, $p=0.001$) (Gráfico 6).

Considerando un corte de 25 mmHg, el 45.1% de pacientes con insuficiencia cardiaca presentaron un valor superior al corte antes establecido en la presión de salida del ventrículo derecho, mientras que, el 12.3% de los pacientes no diagnosticados presentaron valores superiores a 25 mmHg en el parámetro antes descrito ($\chi^2= 36.152$, $p=0.001$) (Tabla 6).



cardiaca en pacientes evaluados con ecocardiografía en el Hospital Solca Espinosa Ayud en el periodo febrero 2018 a febrero 2019.

La distribución de datos en el caso de los pacientes sin insuficiencia cardiaca es simétrica aunque con un rango intercuartil estrecho (26 a 29 mmHg), con una amplia cantidad de outliers negativos y positivos que influyen en la extensión de sus cuartiles 25 y 75. La mediana en este grupo de pacientes es de 28 mmHg. En el caso de los pacientes con insuficiencia cardiaca muestran una mediana de 26 mmHg, y escasos outliers negativos. El rango intercuartil en este grupo oscila de 22 a 29 mmHg. El test de Levene (F) muestra diferencias entre varianzas y el test de Student (t) evidencia diferencias significativas entre ambas medias.

Fuente: Servicio de ecocardiografía, Hospital Solca Quito

Elaborado por: Proaño, N. (2020)

La presencia de derrame pericárdico fue observado en el 10.8% de pacientes con insuficiencia cardiaca y en el 22.7% de pacientes en los que no se diagnosticó esta condición ($\chi^2= 6.005$, $p=0.014$). Hipertensión pulmonar fue determinado en el 49% de los pacientes con insuficiencia cardiaca y en el 21.5% de pacientes sin insuficiencia cardiaca ($\chi^2= 21.852$, $p=0.001$) (Tabla 6).

Tabla 6. Parámetros ecográficos y biomarcadores cardiacos según diagnóstico de insuficiencia cardiaca en pacientes oncológicos evaluados con ecocardiografía en el Hospital Oncológico Solón Espinoza Ayala, en el periodo febrero 2018 a febrero 2019

Variable	Diagnóstico de insuficiencia cardiaca				p**
	Si		No		
	n	%	No	%	
Cuantificación de pro-BNP*					
Menor a 125 pg/mL	10	9,8%	44	27,0%	0,001
Mayor a 125 pg/mL	92	90,2%	119	73,0%	
Fración de eyección del ventrículo izquierdo (%)					
Menor a 50%	10	9,8%	3	1,8%	0,003
Mayor a 50%	92	90,2%	160	98,2%	
Presión de salida del ventrículo derecho					
Mayor a 25 mmHg	46	45,1%	20	12,3%	0,001
Menor a 25 mmHg	56	54,9%	143	87,7%	
Hallazgos ecográficos de derrame pericárdico					
Si	11	10,8%	37	22,7%	0,014
No	91	89,2%	126	77,3%	
Hallazgos ecográficos de hipertensión pulmonar					
Si	50	49,0%	35	21,5%	0,001
No	52	51,0%	128	78,5%	

*BNP: péptido natriurético cerebral, **Chi Cuadrado de Pearson

Fuente: Servicio de Ecocardiografía, Hospital Solca Quito

Elaborado por: Proaño, N. (2020)

Es importante establecer que, el tiempo transcurrido entre la evaluación ecográfica cardiaca y la cuantificación de NT-proBNP en los pacientes incluidos en este estudio fue de

57.7 días (DE±: 78.21) en aquellos diagnosticados con insuficiencia cardiaca y de 80.38 días (DE±: 90.4) en el caso de los pacientes sin diagnóstico de insuficiencia cardiaca ($t=-2.157$, $p=0.032$) (Gráfico 7).

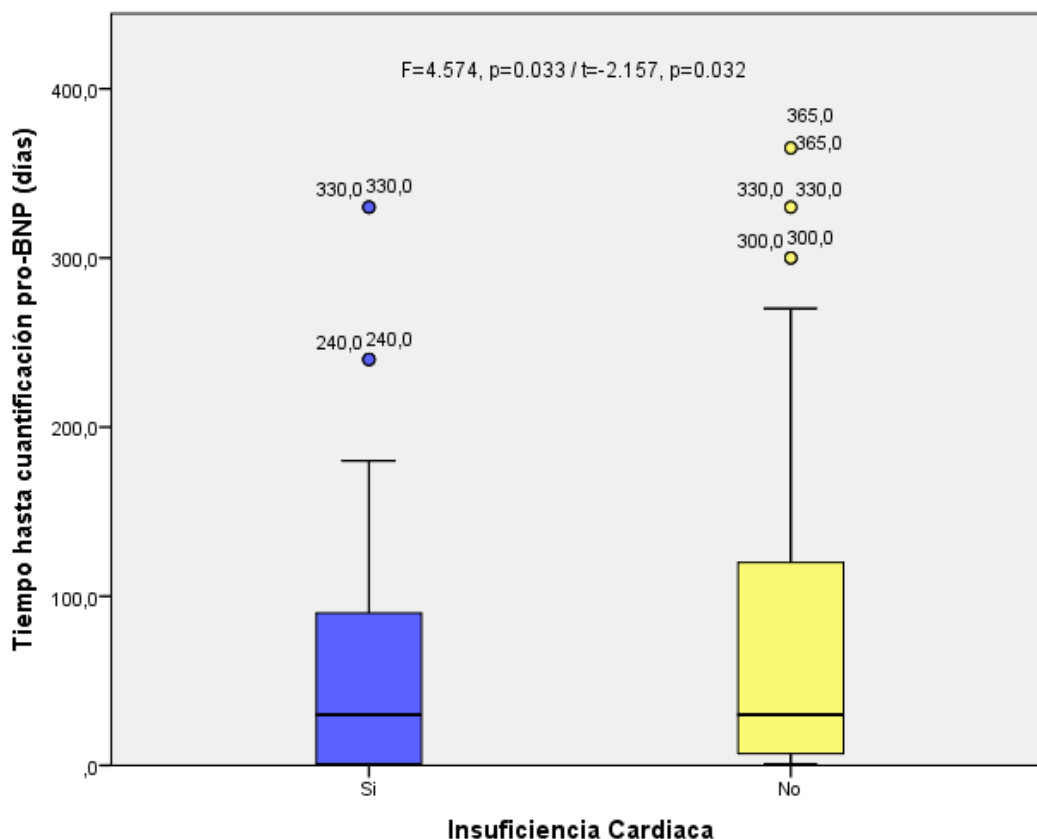


Gráfico 7. Tiempo entre cuantificación de NT-proBNP y ejecución de ecografía cardiaca según diagnóstico de insuficiencia cardiaca en pacientes oncológicos evaluados con ecocardiografía en el Hospital Solón Espinoza Ayala en el periodo febrero 2018 a febrero 2019.

Fuente: Servicio de ecocardiografía, Hospital Solca Quito

Elaborado por: Proaño, N. (2020)

Otros hallazgos encontrados en la ecografía cardiaca en pacientes oncológicos fue la dilatación de la aurícula izquierda (16.4% de las observaciones en reportes de ecocardiografía), cuya ocurrencia fue en su totalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca. La hipocinesia, disfunción o dilatación del ventrículo izquierdo y derecho

representaron el 12.7% y 13.3% de las observaciones encontradas respectivamente. La insuficiencia aórtica representó el 9.7% de los hallazgos relacionados a insuficiencia cardiaca en los pacientes evaluados (Tabla 7).

Tabla 7. Otros hallazgos en función del diagnóstico de insuficiencia cardiaca en pacientes oncológicos evaluados con ecocardiografía en el Hospital Solón Espinoza Ayala, en el periodo febrero 2018 a febrero 2019

Observaciones		Diagnóstico de insuficiencia cardiaca			
		Si		No	
		n	%	n	%
Aurículas	Dilatación de aurícula izquierda	27	16,4%	0	0,0%
	Dilatación de aurícula derecha	6	3,6%	0	0,0%
Ventrículos	Hipocinesia, disfunción, hipertrofia o dilatación en ventrículo izquierdo	21	12,7%	2	1,2%
	Hipocinesia, disfunción, hipertrofia o dilatación en ventrículo derecho	22	13,3%	1	,6%
Arterias y Válvulas	Hipertensión pulmonar	5	3,0%	26	15,8%
	Insuficiencia aórtica	16	9,7%	0	0,0%
	Insuficiencia mitral	2	1,2%	0	0,0%
Pericardio	Derrame pericárdico	2	1,2%	35	21,2%

*Fuente: Servicio de Ecocardiografía, Hospital Solca Quito
Elaborado por: Proaño, N. (2020)*

Al disgregar los parámetros definitorios de insuficiencia cardiaca en pacientes oncológicos, se encontró una influencia importante en los falsos positivos al utilizar únicamente la presión de salida de ventrículo derecho o la fracción de eyección del ventrículo izquierdo para el diagnóstico (Gráfico 8). El área bajo la curva de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es de 0.349 (IC95%: 0.280- 0.418, p=0.003), que implica un 34% de probabilidad de diagnosticar insuficiencia cardiaca en un paciente oncológico, según la interpretación de Hanley y Mcneil, únicamente con este parámetro (Tabla 8).

El área bajo la curva de la presión de salida del ventrículo derecho es de 0.285 (IC95%: 0.220 – 0.349, $p=0.003$), que implica un 28% de probabilidad de diagnóstico de insuficiencia cardiaca. El área bajo la curva del biomarcador NT-proBNP es de 0.637 (IC95%: 0.57 – 0.704, $p=0.001$), lo cual, indica al menos un 63% de probabilidad de diagnosticarse insuficiencia cardiaca con este tipo de parámetro (Tabla 8).

Al ejecutar un análisis mediante obtención de índice de Youden, se obtiene un punto de corte del biomarcador NT-proBNP de 589.9 pg/mL para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca, en tanto que, los cortes obtenidos para la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es de 67.5% y de la presión de salida del ventrículo derecho de 26.5 mmHg (Tabla 8).

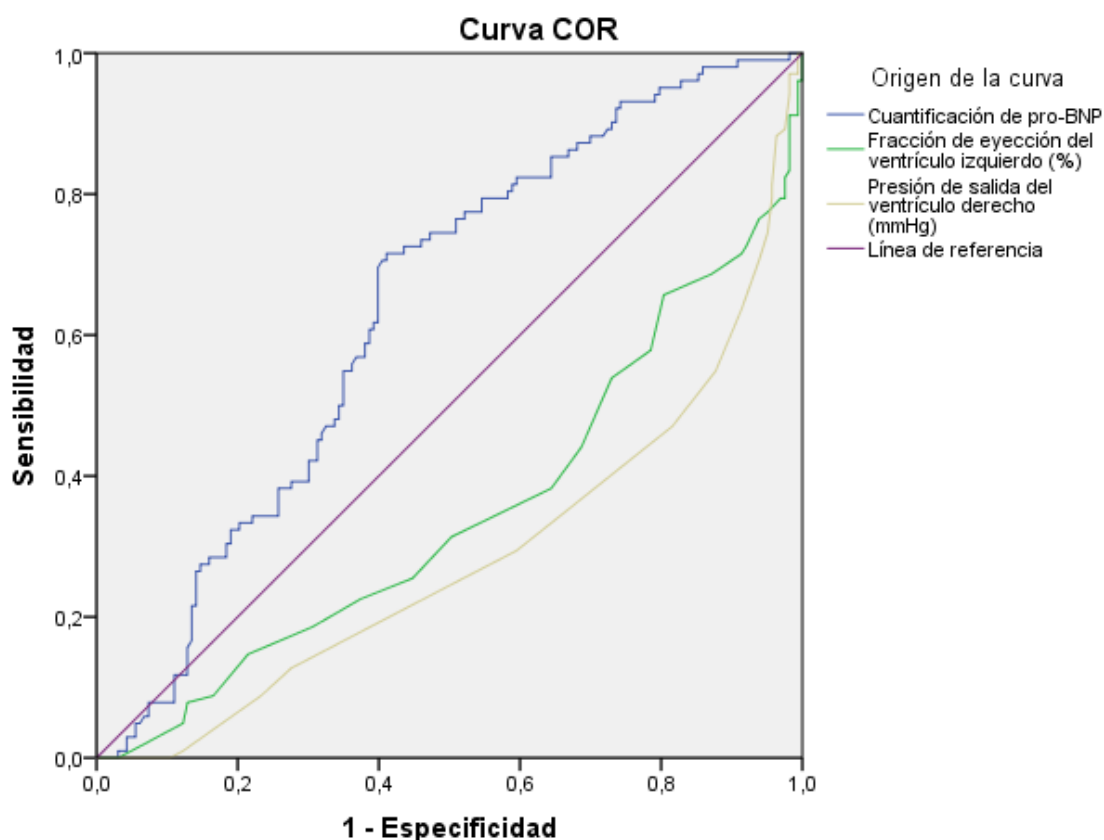


Gráfico 8. Curva ROC de parámetro bioquímicos y ecocardiográficos esenciales para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca en pacientes oncológico

Fuente: Servicio de ecocardiografía, Hospital Solca Quito

Elaborado por: Proaño, N. (2020)

Tabla 8. Análisis de predicción diagnóstica y puntos de corte de parámetros ecocardiográficos y biomarcadores para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca en pacientes oncológicos evaluados en el Hospital Oncológico Solón Espinoza Ayala, en el periodo febrero 2018 a febrero 2019

Variables de resultado de prueba	Punto de corte	AUC*	IC 95%		p
			Límite inferior	Límite superior	
Cuantificación de pro-BNP**	589,90	,637	,570	,704	0,001
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (%)	67,50	,349	,280	,418	0,003
Presión de salida del ventrículo derecho (mmHg)	26,50	,285	,220	,349	0,003

*AUC: area under the curve, **BNP: péptido natriurético cerebral

Fuente: Servicio de Ecocardiografía, Hospital Solca Quito

Elaborado por: Proaño, N. (2020)

Con los puntos de corte obtenidos, un valor superior a 589.9 pg/mL en el biomarcador NT-proBNP muestra un sensibilidad del 71%, especificidad del 60%, valor predictivo negativo del 76% y valor predictivo positivo del 52% para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca (Tabla 9).

Por otra parte, un valor inferior a 67.5% en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en pacientes oncológicos muestra una sensibilidad del 62%, especificidad del 64%, valor predictivo positivo del 52% y valor predictivo negativo del 73% para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca (Tabla 9).

Finalmente, un valor en la presión de salida del ventrículo derecho superior a 26.5 mmHg, muestra una sensibilidad del 47%, especificidad del 18%, valor predictivo positivo del 27% y valor predictivo negativo del 36%, para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca en pacientes oncológicos (Tabla 9).

Tabla 9. Utilidad diagnóstica para insuficiencia cardiaca con puntos de corte corregidos de parámetros bioquímicos y ecocardiográficos en pacientes oncológicos

Parámetro de evaluación	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP(%)****	VPN(%)****
NT-proBNP > 589.90 pg/mL*	71	60	52	76
FEVI < 67.5%**	62	64	52	73
PSVD > 26.5 mmHg***	47	18	27	36

BNP: péptido natriurético cerebral, **FEVI: fracción de eyección ventrículo izquierdo, *PSVD: presión de salida del ventrículo derecho, ****VPP: Valor predictivo positivo, *****VPN: Valor predictivo negativo*

Fuente: Servicio de Ecocardiografía, Hospital Solca Quito

Elaborado por: Proaño, N. (2020)

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

La población en nuestro estudio mostró una media de edad 61.6 años (DE±: 18.14), siendo mayor en los pacientes que desarrollaron insuficiencia cardiaca cuya media de edad es de 69.7 años (DE±: 14.8), lo cual, es significativamente mayor a la población de estudio, de una análisis similar ejecutado por Santoro et al., 2017, cuya media de edad descrita es de 48.6 años (DE±: 11.1), quienes además presentaron cáncer de mama como patología de base, que, en consecuencia es similar a nuestros hallazgos.

En el estudio de Santoro et al., 2017, algunos de los parámetros antropométricos como el índice de masa corporal tuvo una media de 26.3 kg/m² (DE±: 4.7), siendo similar a la media obtenida en este parámetro en nuestro pacientes, misma que fue cuantificada en 26.24 Kg/m². Tanto en el estudio de Santoro et al., 2017, como en el nuestro, no hubo relación significativa entre el sobrepeso o la obesidad y la ocurrencia de insuficiencia cardiaca.

Las comorbilidades más frecuentes en los pacientes incluidos en nuestro estudio fueron: hipertensión arterial (48% de los pacientes con insuficiencia cardiaca) y diabetes mellitus (7.8% en pacientes con insuficiencia cardiaca), lo cual, es relativamente similar a los hallazgos del estudio dirigido por Di Lisi et al., 2016, en la que el 44% de los pacientes presentaron como antecedente hipertensión arterial y el 15% diabetes mellitus, sin embargo, en este estudio, la prevalencia de dislipidemia fue de alrededor del 15% y de alrededor del 19% en antecedentes de consumo de tabaco, que en nuestro estudio no fue por completo dilucidado.

Derivado de los antecedentes patológicos personales, al menos el 25.5% de nuestros pacientes se mantenían en tratamiento con ARA-II y un 10.8% con betabloqueantes, siendo bastante diferente que las cohortes en el estudio de Di Lisi et al., 2016, en la que, el 56.1% se mantenían en tratamiento combinado con IECA + betabloqueantes, y en algunos casos incluso en tratamiento con fibratos antes que estatinas para los cuadros de dislipidemia.

Independiente del agente de quimioterapia, la prevalencia de insuficiencia cardiaca en nuestra población de estudio fue del 38.5%, lo cual, es similar a lo encontrado en el estudio de Di Lisi et al., 2016, en cuyas cohortes el rango de prevalencia de insuficiencia cardiaca establecida por ecocardiografía oscila entre el 31.7% a 43.2%, siendo en ambos casos una prevalencia elevada de la enfermedad, lo cual, podría comprobar la teoría en que los pacientes oncológicos y en tratamiento de quimioterapia.

Según un estudio ejecutado por Lenihan et al., 2016, la prevalencia cruda de insuficiencia cardiaca en pacientes bajo tratamiento oncológico es de alrededor del 30.7%, siendo menor a la encontrada en nuestros pacientes.

En las cohortes de Lenihan et al., 2016, el 28.9% de los pacientes con insuficiencia cardiaca fueron francamente sintomáticos, en tanto que, en nuestro estudio solamente el 12.7% de los pacientes con insuficiencia cardiaca fueron sintomáticos.

En el estudio de Di Lisi et al., 2016, los principales agentes de quimioterapia que se utilizaron fueron: antraciclinas (33.4%), agentes alquilantes (30.9%), antimicrotúbulos (18.7%) y anticuerpos monoclonales (10.9%), lo cual, es relativamente similar a nuestro estudio, en donde se utilizaron agentes alquilantes (28.96%), antimicrotúbulos (28.39%) y antimetabolitos (15.41%), pero, muy diferente con los esquemas descritos por De Iuliis et al., 2016, donde se utilizaron principalmente anticuerpos monoclonales y taxanos.

En el estudio de Di Lisi et al., 2016 y De Iuliis et al., 2016, coinciden en que las antraciclinas y agentes alquilantes incrementan significativamente el riesgo de insuficiencia cardiaca en las diversas cohortes de estudio debido a cardiotoxicidad, sin embargo, en nuestro estudio no se demostró una correlación significativa entre el grupo de agente quimioterápico y la ocurrencia de insuficiencia cardiaca, pero, se debe considerar que nuestro estudio no evaluó una causalidad relacionada a la dosis o la duración del tratamiento, que sí fueron valorados por los estudios antes mencionados, siendo esta una de las limitantes del estudio.

En el estudio de De Iuliis et al., 2016, realizaron una cuantificación seriada de múltiples biomarcadores cardíacos para la predicción temprana de la insuficiencia cardíaca asociada a la condición oncológica base y su tratamiento.

En general, más del 76.5% de pacientes mostraron un corte superior a 125 o 150 pg/mL, en el biomarcador NT-proBNP, que en proporción es similar a lo encontrado en nuestro estudio donde el 90.2% de los pacientes con insuficiencia cardíaca mostraron un corte superior a 125 pg/mL.

La media obtenida en el estudio de De Iuliis et al., 2016, en la cuantificación de NT-proBNP es de 327 pg/mL (249.75 – 445.0), siendo notablemente menor a la encontrada en nuestro estudio, donde los pacientes con insuficiencia cardíaca 3189.39 pg/mL (DE±: 4740.64), lo cual, si tomamos en cuenta las conclusiones del estudio mencionado en este apartado hablaríamos de un estado de cardiotoxicidad de grado 4, lo cual, es importante contrastar con las medidas utilizadas por el laboratorio clínico de nuestra unidad y cuantificar otros biomarcadores como creatinquinasa MB, troponinas I y D o mioglobina, que no fueron ejecutadas en los pacientes incluidos en nuestro estudio.

En este mismo biomarcador, el estudio ejecutado por Lenihan et al., 2016, mostraron un intervalo en la cuantificación de NT-proBNP entre 113 a 353 pg/mL, siendo notablemente menor a los valores mencionados anteriormente en nuestros pacientes, sin embargo, en las conclusiones de Lenihan et al., 2016, determina que el valor predictivo de la NT-proBNP ser incrementa conforme mayor es la dosis de agente quimioterápico y mayor es el daño agudo miocárdico, lo cual, también se ha evidenciado en nuestros pacientes.

De acuerdo con Santoro et al., 2017, la media de fracción de eyección obtenida en pacientes que, bajo tratamiento con antraciclinas y agente alquilantes desarrollaron insuficiencia cardíaca fue de 61.8% (DE±: 4.3), lo cual, es levemente menor al promedio encontrado en los pacientes incluidos en nuestro estudio, cuyo valor fue de 63.01% (DE±: 10.74). En el análisis de Santoro et al., 2017, se realizó además un strain 3D, sin embargo,

no podemos contrastar esta información ya que, una de las limitantes de nuestro estudio es la ausencia de valoración con esta técnica ecocardiográfica.

En el estudio de Di Lisi et al., 2016, la fracción de eyección en el ventrículo izquierdo es del 62%, que es relativamente similar a lo que se encontró en nuestros pacientes, además, en el estudio de Di Lisi et al., 2016, no se valoraron únicamente las constantes bidimensionales sino que se contrastaron flujos e índice por Doppler, siendo una de las limitantes de nuestro estudio.

Las constantes métricas y hemodinámicas de cámaras derechas no pudo ser contrastado en nuestros pacientes dada la variabilidad de datos ausentes en los reportes de ecocardiografía, sin embargo, la presión de salida del ventrículo derecho en el estudio antes mencionado arrojó una media de 31.4 mmHg, en tanto que, en nuestros pacientes con insuficiencia cardiaca la media obtenida fue de 24.67 mmHg.

En otros hallazgos, en el estudio de Lenihan et al., 2016, se menciona la presencia de insuficiencia aórtica leve-moderada hasta en el 17.8% de los pacientes evaluados con ecocardiografía, lo cual, es mayor a lo encontrado en nuestros pacientes en quienes al menos el 9.7% de casos presentaron este hallazgo.

Además, los hallazgos de hipertensión pulmonar, que en nuestro estudio se observó en el 49% de los pacientes con insuficiencia cardiaca, en el estudio de Di Lisi et al., 2016, este hallazgo se encontró en el 33.8% de los pacientes, por lo cual, es significativamente menor a nuestros hallazgos.

El derrame pericárdico, se encontró en el 10.8% de nuestros pacientes con insuficiencia cardiaca, siendo mayor a lo encontrado por las series de Lenihan et al., 2016 y de Di Lisi et al., 2016, quienes describieron este hallazgos en el 7.6% y 9.1% de pacientes respectivamente.

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES

1. No se evidenció influencia del sexo del paciente oncológico en la ocurrencia de insuficiencia cardiaca en la población estudiada.
2. Más de 70% de los pacientes oncológicos con insuficiencia cardiaca tienen una edad igual o mayor a 61 años, en tanto que, los pacientes que no presentaron insuficiencia cardiaca tienen con más frecuencia menos de 61 años de edad, por lo que, se evidencia una asociación significativa entre la edad y la insuficiencia cardiaca.
3. Más del 90% de pacientes incluidos en este estudio presentan sobrepeso y obesidad, sin embargo, no se evidenció una asociación significativa entre el peso y el desarrollo de insuficiencia cardiaca.
4. Sobre el 10% de los pacientes con insuficiencia cardiaca presentaron síntomas al momento de la evaluación ecocardiográfica, siendo, un porcentaje significativamente menor en pacientes similares de estudios internacionales.
5. El cáncer de mama, cuello uterino y los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin fueron las neoplasias más frecuentes en los pacientes incluidos en este estudio.
6. El cáncer de próstata, el mieloma múltiple, cáncer de colon fueron significativamente más frecuentes en pacientes con insuficiencia cardiaca, que en pacientes sin presencia de esta patología cardiaca.
7. Los pacientes que presentaron insuficiencia cardiaca presentaron antecedentes de hipertensión arterial, síndrome metabólico y dislipidemia con mucha mayor frecuencia que los pacientes sin insuficiencia cardiaca, estableciéndose así una relación significativa entre las comorbilidad con incremento del riesgo

cardiovascular e insuficiencia cardiaca, lo cual, coincide con estudios internacionales similares.

8. Los pacientes con insuficiencia cardiaca recibieron con más frecuencia tratamiento con ARA-II, IECA y betabloqueantes que los pacientes sin esta patología cardiaca, siendo similar a la tendencia en pacientes oncológicos de estudios internacionales.
9. Los agentes alquilantes, antimicrotúbulos, antimetabolitos y antraciclinas fueron los grupos de tratamiento quimioterápico que se usaron con mayor frecuencia en pacientes oncológicos, sin evidenciarse una asociación entre el tipo de agente de tratamiento y la ocurrencia de insuficiencia cardiaca.
10. La cuantificación del biomarcador NT-proBNP fue entre 10 a 23 veces más alto que los valores medios obtenidos en pacientes oncológicos en estudios internacionales, inclusive a dosis máximas de grupos cardiotoxicos como las antraciclinas.
11. Los valores medios de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fueron superiores al 60% tanto en pacientes con insuficiencia cardiaca como en pacientes sin insuficiencia cardiaca, siendo concordante con hallazgos ecocardiográficos en estudios similares a nivel internacional.
12. La presión de salida del ventrículo derecho en pacientes con insuficiencia cardiaca fue menor a 25 mmHg en la población analizada, siendo menor a lo esperado (mayor a 25 mmHg) y a valores medios en estudios similares.
13. Más de 45% de los pacientes con insuficiencia cardiaca, presentaron además hipertensión pulmonar, y cerca del 11% de estos pacientes presentaron derrame pericárdico en el estudio ecocardiográfico.
14. El tiempo transcurrido entre la ejecución de la ecocardiografía y la cuantificación de NT-proBNP fue significativamente menor en los pacientes que fueron

diagnosticados con insuficiencia cardiaca, respecto a los pacientes que no fueron diagnosticados con dicha condición.

15. La insuficiencia aórtica, dilatación de aurícula izquierda y derecha e insuficiencia mitral fueron hallazgos ecocardiográficos adicionales exclusivamente de pacientes con insuficiencia cardiaca.
16. El biomarcador NT-proBNP muestra menor influencia de falsos positivos para el establecimiento de insuficiencia cardiaca en pacientes oncológicos determinados por su área bajo la curva, en función a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y presión de salida del ventrículo derecho.
17. El NT-proBNP muestra un mejor rendimiento diagnóstico para insuficiencia cardiaca en pacientes oncológicos, en tanto que, la presión de salida del ventrículo derecho es el indicador menos fiable y confiable para la predicción o diagnóstico de insuficiencia cardiaca en este grupo de pacientes.
18. Los puntos de corte para la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, presión de salida del ventrículo derecho y NT-proBNP fueron significativamente mayores a los establecidos en guías internacionales.

RECOMENDACIONES

Estandarización de la evaluación ecocardiográfica

1. Se sugiere estandarizar los reportes de ecocardiografía según las recomendaciones y guías establecidas para el efecto por la Sociedad Europea de Cardiología y American Heart Association, con el fin de mejorar la nomenclatura de reporte y los parámetros de medición, en especial, de disfunción diastólica y cavidades derechas.
2. Se recomienda que la evaluación ecocardiográfica sea protocolizada de forma sistemática en los pacientes oncológicos, tanto antes del inicio de un ciclo de quimioterapia, hasta 6 meses después de haber recibido el ciclo de tratamiento acorde al tipo de cáncer del paciente.
3. Es importante implementar técnicas de strain miocárdico que permita estimar la geometría y constitución anatómica exacta del corazón en busca de signos tempranos de cardiotoxicidad.
4. Se recomienda dirigir un estudio en la que se analicen los valores promedio, percentiles 5, 25, 75, 95 y desviaciones estándar de los parámetros geométricos y hemodinámicos ecocardiográficos en todos los pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia.

Análisis dosis-efecto

1. Se recomienda dirigir un estudio en la que se evalúen las dosis-efecto de los diferentes tipos de agente para quimioterapia y la ocurrencia de insuficiencia cardíaca en pacientes oncológicos.
2. Se sugiere establecer como medida general la vigilancia estrecha a nivel cardíaco en todos los protocolos de quimioterapia para cáncer de seno, cuello uterino,

hematológico y digestivo con el fin de evaluar los protocolos con mayor repercusión cardíaca.

Evaluación de otros biomarcadores

1. Se recomienda la evaluación de los biomarcadores tales como mioglobina, troponinas I y D como complemento al NT-proBNP para la evaluación temprana de insuficiencia cardíaca y cardiotoxicidad en pacientes oncológicos.
2. Se sugiere revisar las unidades de reporte de NT-proBNP, dada la notoria discordancia entre los valores obtenidos en esta serie de pacientes frente a los hallazgos a nivel internacional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ameri, P., Canepa, M., Anker, M. S., Belenkov, Y., Bergler-Klein, J., Cohen-Solal, A., ... Tocchetti, C. G. (2018). Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge. *European Journal of Heart Failure*, *20*(5), 879–887. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1165>
- Banke, A., Schou, M., Videbæk, L., Møller, J. ., Torp-Pedersen, C., Gustafsson, F., ... Gislason, G. . (2016). Incidence of cancer in patients with chronic heart failure: A long-term follow-up study. *European Journal of Heart Failure*, *18*(3), 260–266. <https://doi.org/10.1002/ejhf.472>
- Bianco, C. M., Al-Kindi, S. G., & Oliveira, G. H. (2017). Advanced Heart Failure Therapies for Cancer Therapeutics–Related Cardiac Dysfunction. *Heart Failure Clinics*, *13*(2), 327–336. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2016.12.005>
- Blaes, A., Prizment, A., Koene, R. J., & Konety, S. (2017). Cardio-oncology Related to Heart Failure: Common Risk Factors Between Cancer and Cardiovascular Disease. *Heart Failure Clinics*, *13*(2), 367–380. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2016.12.006>
- Cao, L., Zhu, W., Wagar, E. A., & Meng, Q. H. (2017). Biomarkers for monitoring chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, *54*(2), 87–101. <https://doi.org/10.1080/10408363.2016.1261270>
- Cardinale, D., Biasillo, G., Salvatici, M., Sandri, M. T., & Cipolla, C. M. (2017). Using biomarkers to predict and to prevent cardiotoxicity of cancer therapy. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, *17*(3), 245–256. <https://doi.org/10.1080/14737159.2017.1283219>
- Cardinale, D., Colombo, A., Bacchiani, G., Tedeschi, I., Meroni, C. A., Veglia, F., ... Cipolla, C. M. (2015). Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*, *131*(22), 1981–1988. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777>
- Christenson, E. S., James, T., Agrawal, V., & Park, B. H. (2015). Use of biomarkers for the assessment of chemotherapy-induced cardiac toxicity. *Clinical Biochemistry*, *48*(4–5),

223–235. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.10.013>

Curigliano, G., Cardinale, D., Dent, S., Criscitiello, C., Aseyev, O., Lenihan, D., & Cipolla, C. M. (2016). Cardiotoxicity of Anticancer Treatments: Epidemiology, Detection, and Management. *Cancer Journal for Clinicians*, *66*(1), 309–325.

<https://doi.org/10.3322/caac.21341>.

De Iuliis, F., Salerno, G., Taglieri, L., De Biase, L., Lanza, R., Cardelli, P., & Scarpa, S. (2016). Serum biomarkers evaluation to predict chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Tumor Biology*, *37*(3), 3379–3387.

<https://doi.org/10.1007/s13277-015-4183-7>

Di Lisi, D., Leggio, G., Vitale, G., Arrotti, S., Iacona, R., Inciardi, R. M., ... Novo, S. (2016). Chemotherapy cardiotoxicity: Cardioprotective drugs and early identification of cardiac dysfunction. *Journal of Cardiovascular Medicine*, *17*(4), 270–275.

<https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000232>

Farmakis, D., Stafylas, P., Giamouzis, G., Maniadakis, N., & Parissis, J. (2016). The medical and socioeconomic burden of heart failure: A comparative delineation with cancer. *International Journal of Cardiology*, *203*(2016), 279–281.

<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.10.172>

Fassio, R. C. C., & Castillo, J. M. Del. (2017). Application of Echocardiography in the Early Detection of Cardiotoxicity by Chemotherapy. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia - Imagem Cardiovascular*, *30*(1), 10–14. <https://doi.org/10.5935/2318-8219.20170004>

Finet, J. E. (2017). Management of Heart Failure in Cancer Patients and Cancer Survivors. *Heart Failure Clinics*, *13*(2), 253–288. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2016.12.004>

Gaggin, H. K., & Januzzi, J. L. (2013). Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, *1832*(12), 2442–2450.

<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.12.014>

Giovannucci, E., Harlan, D. M., Archer, M. C., Bergenstal, R. M., Gapstur, S. M., Habel, L. A., ... Yee, D. (2010). Diabetes and cancer: A consensus report. *Diabetes Care*,

33(7), 1674–1685. <https://doi.org/10.2337/dc10-0666>

Jain, D., Russell, R. R., Schwartz, R. G., Panjra, G. S., & Aronow, W. (2017). Cardiac Complications of Cancer Therapy: Pathophysiology, Identification, Prevention, Treatment, and Future Directions. *Current Cardiology Reports*, 19(5).

<https://doi.org/10.1007/s11886-017-0846-x>

Koene, R. J., Prizment, A. E., Blaes, A., & Konety, S. H. (2016). Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. *Circulation*, 133(11), 1104–1114.

<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406>

Lenihan, D. J., Stevens, P. L., Massey, M., Plana, J. C., Araujo, D. M., Fanale, M. A., ... Yeh, E. T. H. (2016). The Utility of Point-of-Care Biomarkers to Detect Cardiotoxicity During Anthracycline Chemotherapy: A Feasibility Study. *Journal of Cardiac Failure*, 22(6), 433–438. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2016.04.003>

Li, X., Liu, M., Sun, R., Zeng, Y., Chen, S., & Zhang, P. (2017). Cardiac complications in cancer treatment – A review. *Hellenic Journal of Cardiology*, 58(3), 190–193.

<https://doi.org/10.1016/j.hjc.2016.12.003>

Mamas, M. A., Sperrin, M., Watson, M. C., Coutts, A., Wilde, K., Burton, C., ... Myint, P. K. (2017). Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *European Journal of Heart Failure*, 19(9), 1095–1104. <https://doi.org/10.1002/ejhf.822>

Mele, D., Nardoza, M., Spallarossa, P., Frassoldati, A., Tocchetti, C. G., Cadeddu, C., ... Mercurio, G. (2016). Current views on anthracycline cardiotoxicity. *Heart Failure Reviews*, 21(5), 621–634. <https://doi.org/10.1007/s10741-016-9564-5>

Moudgil, R., & Parekh, P. A. (2018). Biomarkers in cancer therapy related cardiac dysfunction (CTRCD). *Heart Failure Reviews*, 23(2), 255–259.

<https://doi.org/10.1007/s10741-018-9675-2>

Narayan, H. K., Finkelman, B., French, B., Plappert, T., Hyman, D., Smith, A. M., ... Ky, B. (2017). Detailed Echocardiographic Phenotyping in Breast Cancer Patients: Associations with Ejection Fraction Decline, Recovery, and Heart Failure Symptoms

- over 3 Years of Follow-Up. *Circulation*, *135*(15), 1397–1412.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023463>
- O'Hare, M., Sharma, A., Murphy, K., Mookadam, F., & Lee, H. (2015). Cardio-oncology Part I: Chemotherapy and cardiovascular toxicity. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, *13*(5), 511–518. <https://doi.org/10.1586/14779072.2015.1032940>
- Otto, C., Schwaegler, R., & Freeman, R. (2013). *Text Book of Clinical Echocardiography*. (Elsevier Saunders, Ed.) (Fifth Edit). Washington: Elsevier Saunders.
- Piper, S., & McDonagh, T. (2015). Heart failure and chemotherapeutic agents. *Future Cardiology*, *11*(4), 453–470. <https://doi.org/10.2217/fca.15.28>
- Reinbolt, R. E., Patel, R., Pan, X., Timmers, C. D., Pilarski, R., Shapiro, C. L., & Lustberg, M. B. (2016). Risk factors for anthracycline-associated cardiotoxicity. *Supportive Care in Cancer*, *24*(5), 2173–2180. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-3008-y>
- Rosa, G. M., Gigli, L., Tagliasacchi, M. I., Di Iorio, C., Carbone, F., Nencioni, A., ... Brunelli, C. (2016). Update on cardiotoxicity of anti-cancer treatments. *European Journal of Clinical Investigation*, *46*(3), 264–284. <https://doi.org/10.1111/eci.12589>
- Sakamoto, M., Hasegawa, T., Asakura, M., Kanzaki, H., Takahama, H., M., A., ... Hamasaki, T. (2017). Does the pathophysiology of heart failure prime the incidence of cancer? *Hypertension Research*, *40*(9), 831–836.
<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1038/hr.2017.45>
- Salvatici, M., & Sandri, M. T. (2015). Identifying cancer patients at risk for cardiotoxicity. *Future Oncology*, *11*(14), 2077–2091. <https://doi.org/10.2217/fon.15.69>
- Santoro, C., Arpino, G., Esposito, R., Lembo, M., Paciolla, I., Cardalesi, C., ... Galderisi, M. (2017). 2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: A balance with feasibility. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, *18*(8), 930–936. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex033>
- Singh, D., Thakur, A., & Tang, W. H. W. (2015). Utilizing Cardiac Biomarkers to Detect and Prevent Chemotherapy-Induced Cardiomyopathy. *Current Heart Failure Reports*, *12*(3), 255–262. <https://doi.org/10.1007/s11897-015-0258-4>

- Stevens, P. L., & Lenihan, D. J. (2015). Cardiotoxicity due to Chemotherapy: the Role of Biomarkers. *Current Cardiology Reports*, *17*(7). <https://doi.org/10.1007/s11886-015-0603-y>
- Sun, J. P., Merlino, J., & Felner, J. (2010). *Practical Handbook of Echocardiography*. Wiley Blackwell (First Edit). Hoboken: Blackwell Publishing.
- Szabo, T. (2004). *Diagnostic Ultrasound Imaging*. (E. A. Press, Ed.), Elsevier Academic Press (Third Edit). San Diego: Elsevier Inc.
- Thavendiranathan, P., & Nolan, M. T. (2016). An emerging epidemic: cancer and heart failure. *Clinical Science*, *131*(2), 113–121. <https://doi.org/10.1042/CS20160412>
- Thavendiranathan, Paaladinesh, Poulin, F., Lim, K. D., Plana, J. C., Woo, A., & Marwick, T. H. (2014). Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: A systematic review. *Journal of the American College of Cardiology*, *63*(25 PART A), 2751–2768. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.073>
- Van Boxtel, W., Bulten, B. F., Mavinkurve-Groothuis, A. M. C., Bellersen, L., Mandigers, C. M. P. W., Joosten, L. A. B., ... Van Laarhoven, H. W. M. (2015). New biomarkers for early detection of cardiotoxicity after treatment with docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide. *Biomarkers*, *20*(2), 143–148. <https://doi.org/10.3109/1354750X.2015.1040839>
- Venneri, L., Zoppellaro, G., & Khattar, R. S. (2018). Cardio-oncology: the role of advanced echocardiography in cancer patients. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, *16*(4), 249–258. <https://doi.org/10.1080/14779072.2018.1443394>
- Witteles, R. M. (2016). Biomarkers as Predictors of Cardiac Toxicity From Targeted Cancer Therapies. *Journal of Cardiac Failure*, *22*(6), 459–464. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2016.03.016>
- Yera, R. A. M., Ludmila, D., Pérez, S., & Díaz, T. (2018). Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. *Sociedad Cubana de Cardiología*, *10*(1), 68–77.
- Yu, A. F., & Ky, B. (2016). Roadmap for biomarkers of cancer therapy Cardiotoxicity.

Heart, 102(6), 425–430. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307894>

ANEXO 1. FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS



Prevalencia de insuficiencia cardíaca por ecocardiograma en pacientes oncohematológicos y su relación con valores de NT-proBNP en el período de febrero 2018 a febrero 2019 en el Hospital Oncológico Solón Espinoza Ayala, Solca – Núcleo Quito

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

No.

Sección 1. Datos Generales

Fecha de recolección:	
Responsable:	

Sección 2. Datos Generales y Antropométricos

Edad en años			
Género	Masculino		Femenino
Índice de Masa Corporal			kg/m ²

Sección 3. Morbilidad y Tratamiento

Tipo de Cáncer	<i>Ingrese el diagnóstico principal:</i>		
Agente Quimioterápico	Antraciclinas		Agentes Alquilantes
	Anticuerpos monoclonales		Antimetabolitos
	Inhibidores de tirosina kinasa		Antimicrotúbulos
	Otros (describa)		

Medicación Cardioprotectora	<i>IECA</i>		<i>ARA II</i>	
	<i>Betabloqueantes</i>		<i>Estatinas</i>	
	<i>Otros (describa)</i>			
Comorbilidad	<i>Diabetes Mellitus</i>		<i>Hipertensión Arterial</i>	
	<i>Hiperlipidemia</i>		<i>Síndrome Metabólico</i>	
	<i>Otros (describa)</i>			

Sección 4. Insuficiencia Cardíaca (Valorativo General y Específico)				
INSUFICIENCIA CARDIACA POR ECOGRAFÍA?	<i>SI</i>		<i>NO</i>	
Cuantificación de pro-BNP (luego de ciclo)				pg/mL
Evaluación Ecocardiográfica	<i>FEVI (%)</i>			
	<i>PSVD (mmHg)</i>			