



**UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA**

*La Universidad Católica de Loja*

**ÁREA BIOLÓGICA Y BIOMÉDICA**

TITULO DE MÉDICO

**Incidencia de toxicidad cardiaca en pacientes adultos con tratamiento con antraciclinas en el Hospital Oncológico SOLCA de Loja durante el periodo de 2010 a 2012**

TRABAJO DE TITULACIÓN

**AUTOR:** Vásquez Ñíguez, Jhonathan Fabián.

**DIRECTOR:** Castillo Córdova, Paúl Humberto Dr.

LOJA – ECUADOR

2018

## APROBACIÓN DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Doctor

Paúl Humberto Castillo Córdova

### DOCENTE DE LA TITULACIÓN

De mi consideración:

El presente trabajo de titulación: **“Incidencia de toxicidad cardiaca en pacientes adultos con tratamiento con antraciclinas en el Hospital Oncológico SOLCA de Loja durante el periodo de 2010 a 2012”**, realizado por Vásquez Íñiguez, Jhonathan Fabián., ha sido orientado y revisado durante su ejecución, por cuanto se aprueba la presentación del mismo.

Loja, septiembre de 2018

f).....

## DECLARACIÓN DE AUTORIA Y SESIÓN DE DERECHOS

“Yo, Vasquez Íñiguez, Jhonathan Fabián declaro ser autor del presente trabajo de fin de titulación: **“Incidencia de toxicidad cardiaca en pacientes adultos con tratamiento con antraciclinas en el Hospital Oncológico SOLCA de Loja durante el periodo de 2010 a 2012.”** De la Titulación de Medicina, siendo el Dr. Paúl Humberto Castillo Córdova director del presente trabajo; y eximo expresamente a la Universidad Técnica Particular de Loja y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones legales. Además certifico que las ideas, conceptos, procedimientos y resultados vertidos en el presente trabajo investigativo, son de mi exclusiva responsabilidad.

Adicionalmente declaro conocer y aceptar la disposición del Art. 88 del Estatuto Orgánico de la Universidad Técnica Particular de Loja que en su parte pertinente textualmente dice: “Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y tesis de grado que se realicen a través, o con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad”

f).....

Autor: Vásquez Íñiguez, Jhonathan Fabián.

Cédula: 1104594823

## DEDICATORIA

*A mi madre, Irma Esperanza.*

## **AGRADECIMIENTO**

A mi madre por haberme dado todo, sin ella no hubiese llegado donde estoy, a ella porque me enseñó a ser perseverante, a no dejarme vencer ante todos los obstáculos que se han presentado en mi vida, a ella porque es mi mayor ejemplo, mi fuerte, mis ganas, mi vida.

Al Doctor Paúl Castillo por ayudarme en los momentos que necesité un guía, para poder culminar con éxito este trabajo.

A todos las personas que de una u otra manera intervinieron para poder culminar mis estudios; mis hermanas, mis amigos y docentes universitarios.

Especialmente a Michelle Soto, por ser mi compañera, amiga, mi fuerte, mi todo, eternamente agradecido por su amor y apoyo incondicional.

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

### Contenido

<b><u>APROBACIÓN DE LA DIRECTORA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN</u></b> .....	<i>ii</i>
<b><u>DECLARACIÓN DE AUTORIA Y SESIÓN DE DERECHOS</u></b> .....	<i>iii</i>
<b><u>DEDICATORIA</u></b> .....	<i>iv</i>
<b><u>AGRADECIMIENTO</u></b> .....	<i>v</i>
<b><u>ÍNDICE DE CONTENIDOS</u></b> .....	<i>vi</i>
<b><u>RESUMEN</u></b> .....	<i>1</i>
<b><u>INTRODUCCIÓN</u></b> .....	<i>3</i>
<b><u>CAPÍTULO I</u></b> .....	<i>6</i>
<b><u>MARCO TEÓRICO</u></b> .....	<i>6</i>
<b><u>CAPÍTULO II</u></b> .....	<i>16</i>
<b><u>DISEÑO METODOLÓGICO</u></b> .....	<i>18</i>
<b><u>2.1 Tipo de estudio</u></b> .....	<i>19</i>
<b><u>2.2. Universo y muestra</u></b> .....	<i>19</i>
<b><u>2.2.1 Universo</u></b> .....	<i>19</i>
<b><u>2.2.2. Muestra</u></b> .....	<i>19</i>
<b><u>2.3 Operacionalización de variables:</u></b> .....	<i>19</i>
<b><u>2.4. Métodos e instrumentos de recolección de datos</u></b> .....	<i>20</i>
<b><u>2.4.1. Método</u></b> .....	<i>20</i>
<b><u>2.5. Procedimiento</u></b> .....	<i>20</i>
<b><u>2.6. Plan de tabulación y análisis</u></b> .....	<i>21</i>
<b><u>CAPÍTULO III</u></b> .....	<i>22</i>
<b><u>DISCUSIÓN DE RESULTADOS Y ANÁLISIS</u></b> .....	<i>223</i>
<b><u>DISCUSIÓN</u></b> .....	<i>266</i>
<b><u>CONCLUSIONES</u></b> .....	<i>29</i>
<b><u>RECOMENDACIONES</u></b> .....	<i>30</i>
<b><u>BIBLIOGRAFÍA</u></b> .....	<i>31</i>
<b><u>ANEXOS</u></b> .....	<i>35</i>

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la Incidencia de toxicidad cardiaca en pacientes adultos con tratamiento con antraciclinas en el Hospital Oncológico Solca de Loja durante el periodo de 2010 a 2012.

**Resultados:** Se analizaron los resultados de ecocardiogramas de 50 pacientes con tratamiento con antraciclinas en el periodo 2010 a 2012. De los pacientes tratados ninguno presentó toxicidad cardiaca, incluso aquellos que superaron la dosis acumulada para desarrollar la alteración mencionada. No se pudo evidenciar que la administración de Doxorubicina en dosis mayores a 300mg/m<sup>2</sup> concomitantemente con Trastuzumab aumentaba el riesgo de presentar cardiotoxicidad.

**Conclusión:** Los datos no fueron concluyentes para afirmar o negar que desarrollaron cardiotoxicidad, puesto que no existe un ecocardiograma previo al tratamiento, para comparar la fracción de eyección. De los pacientes estudiados la mayoría no tuvieron dosis acumulada para desarrollar la alteración, y de los que superaron la dosis recomendada tampoco tuvieron evidencia de alteración cardiaca. Por obvias razones tampoco influyó la interacción con el Trastuzumab, o factores de riesgo como la edad o patologías cardiacas previas.

**PALABRAS CLAVES:** tratamiento con antraciclinas, cardiotoxicidad, dosis acumulada, fracción de eyección.

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the incidence of cardiac toxicity in adult patients treated with anthracyclines at the Oncology Hospital Solca de Loja during the period from 2010 to 2012.

**Results:** The results of echocardiograms of 50 patients treated with anthracyclines in the period 2010 to 2012 were analyzed. Of the patients treated none presented cardiac toxicity, even those that exceeded the accumulated dose to develop the mentioned alteration. There was no evidence that the administration of Doxorubicin at doses greater than 300 mg / m<sup>2</sup> concomitantly with Trastuzumab increased the risk of cardiotoxicity.

**Conclusion:** The data obtained from the patients who received anthracyclines were not conclusive to affirm or deny that they developed cardiotoxicity, some did not have the accumulated dose to develop the alteration and those who exceeded the recommended dose did not present evidence of cardiac alteration. For obvious reasons, it did not influence the interaction with Trastuzumab, or risk factors such as age or previous cardiac pathologies.

**KEY WORDS:** treatment with anthracyclines, cardiotoxicity, accumulated dose, ejection fraction.



## INTRODUCCIÓN

La presente investigación se refiere a la toxicidad cardiaca derivada por el tratamiento con antraciclinas. Como objetivo primordial de esta investigación retrospectiva y descriptiva es determinar el grado de incidencia de toxicidad cardiaca en pacientes adultos con tratamiento con antraciclinas en Solca-Loja durante el periodo de 2010 a 2012, mediante la revisión de resultados de ecocardiogramas practicados a los pacientes antes mencionados.

Las antraciclinas son un grupo de citostáticos empleados para el tratamiento de cáncer, a este grupo pertenecen la Doxorubicina, Idarrubicina, Daunorrubicina y Epirubicina. El tratamiento con antraciclinas es muy eficaz para enfermedad malignas hematológicas y de tipo sólido. Sin embargo este tratamiento presenta efectos adversos, el más destacado es la cardiotoxicidad por la dosis acumulada de las antraciclinas. Esto se puede evidenciar con la valoración de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) mediante Ecocardiograma.

La cardiotoxicidad presenta cambios en la fracción de eyección ventricular izquierda, además cambios histológicos en los cardiomiocitos. Este tipo de cardiotoxicidad puede ser aguda, subaguda o crónica, cada una de ellas con sus propias complicaciones.

Éste trabajo indaga sobre la incidencia de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer tratados con antraciclinas, en SOLCA Loja, durante el periodo 2010 a 2012, donde con los datos obtenidos tener un mayor conocimiento sobre las antraciclinas y sus efectos a nivel cardiaco, para proponer la vigilancia de estos pacientes, ya que si bien se ha realizado en la mayoría de los pacientes estudiados un ecocardiograma de control, no se lo ha hecho antes o durante el tratamiento, por lo que no se puede evidenciar si hay cambios en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Por eso es importante que absolutamente todos los pacientes que son sometidos a quimioterapia con antraciclinas se realicen un ecocardiograma antes, durante y una vez concluido el tratamiento, de esta manera poder detectar y actuar de manera oportuna previniendo mayores complicaciones y asegurando una mejor calidad de vida.

La información recopila datos de historia clínicas y resultados de Ecocardiogramas de pacientes adultos que recibieron tratamiento con antraciclinas en el Hospital oncológico Solca de Loja durante el lapso 2010 a 2012, para establecer el grado de incidencia de cardiotoxicidad por el uso de estos agentes antineoplásicos. Por lo que es necesario realizar estudios en relación a los efectos secundarios que provocan los antineoplásicos, en este caso específicamente las antraciclinas.

Los datos que se obtuvieron luego de la recopilación de datos fueron un total de 50 pacientes que recibieron tratamiento con antraciclinas, y según la revisión no demostró cardiotoxicidad en los pacientes sometidos a tratamiento con antraciclinas, incluso los que superaron la dosis acumulada recomendada, o los que concomitantemente recibieron Trastuzumab.

## **OBJETIVO GENERAL**

- Determinar el grado de incidencia de toxicidad cardíaca en pacientes adultos con tratamiento con antraciclinas en Solca-Loja durante el periodo de 2010 a 2012, mediante la revisión de resultados de ecocardiogramas realizados a los pacientes antes mencionados, para así establecer la relación de incidencia entre la administración de antraciclinas y cardiotoxicidad.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Interpretar los resultados de ecocardiogramas de los pacientes tratados con antraciclinas, recopilando la información obtenida de las historias clínicas y los ecocardiogramas, en una base de datos.
- Detectar con que dosificación o ciclo de quimioterapia con antraciclinas se presenta mayor incidencia de toxicidad cardíaca, valorando las historias clínicas.
- Relacionar con qué otros fármacos antineoplásicos aumenta el riesgo de toxicidad cardíaca en los pacientes tratados con antraciclinas, valorando las historias clínicas.

**CAPÍTULO I**  
**MARCO TEÓRICO**

Las antraciclinas son un conjunto de citostáticos de alta eficacia, dichos agentes se emplean para el tratamiento de cáncer, estos son Doxorubicina, Idarrubicina, Daunorrubicina y Epirubicina. De acuerdo a indagaciones que se han realizado se considera que las antraciclinas tienen su origen en año 1950, gracias a un grupo de investigadores italianos que buscaban compuestos anticancerosos en bacterias del suelo, aislaron una cepa de *Streptomyces peuceticus*. En esas mismas fechas investigadores franceses descubrieron el mismo compuesto, y en conjunto con los investigadores italianos la llamaron daunorrubicina, los ensayos clínicos iniciaron en 1960, en la posterioridad se dio lugar a la aparición de más antibióticos que pertenecen a la familia de las antraciclinas. Se considera que en la actualidad existen aproximadamente 2000 análogos de la doxorubicina. (Weiss, 2016) (Brunton, 2012)

La familia de las antraciclinas presentan una estructura anular tetracíclica que se une a un azúcar poco habitual llamado daunosamina. Estos fármacos citotóxicos dan paso a la ganancia y pérdida de electrones, debido a que, poseen moléculas de quinona e hidroquinona en anillos contiguos. La daunorrubicina y la doxorubicina son diferentes en el uso clínico, sin embargo su estructura química es casi similar, la desigualdad se debe a un grupo hidroxilo único en C14; en cuanto a la idarrubicina es la 4-demetoxidaunorrubicina; mientras que, la epirubicina es un epímero en la posición -4' del azúcar. (Brunton, 2012) (Samaniego, 2014)

En la siguiente tabla podemos observar las estructuras químicas de las principales antraciclinas:

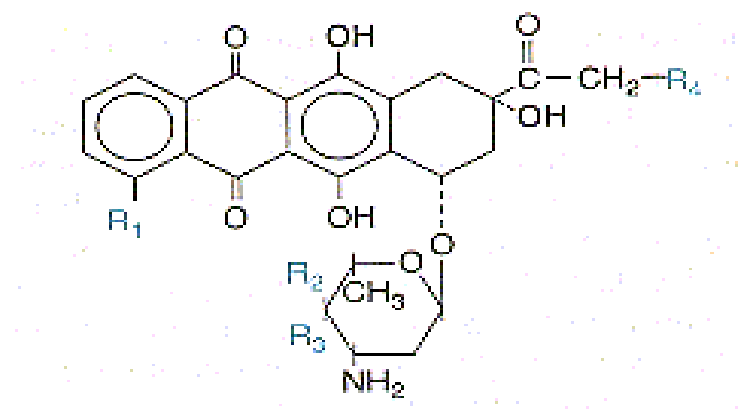


Gráfico 1. Molécula de Antraciclina  
Fuente: Bruton L.  
Elaborado: Bruton L.

Tabla 1. Estructura química de las antraciclinas

	Doxorrubicina	Daunorrubicina	Epirubicina	Idarrubicina
R1	OCH3	OCH3	OCH3	H
R2	H	H	OH	H
R3	OH	OH	H	OH
R4	OH	H	OH	H

Fuente: Jhonathan Fabián Vásquez Iñiguez  
 Elaborado: Jhonathan Fabián Vásquez Iñiguez

(Brunton, 2012)

El mecanismo de acción de las antraciclinas tiene la capacidad de intercalarse con el DNA por efectos bioquímicos, la acción más importante es formar un complejo tripartito con topoisomerasa II y DNA, realizando una función primordial para la replicación y reparación del DNA. La topoisomerasa II cuando se une al DNA produce roturas de doble cadena en la estructura básica 3'fosfato, permitiendo el paso de la cadena y el des enrollamiento del DNA, una vez pasada la cadena, la enzima topoisomerasa II une nuevamente las cadenas de DNA. Este complejo tripartita impide la reunión de las cadenas de DNA rotas lo que posteriormente produce apoptosis. Suelen generar radicales libres, ya que, en su composición tienen grupos quinona, los cuales hacen que se produzcan dichos radicales en solución y en tejidos, ya sean estos normales o malignos, además pueden formar semiquinonas que al reaccionar con oxígeno producen peróxido de hidrógeno con radicales hidroxilo que atacan el DNA oxidando sus bases. (Brunton, 2012) (Floyd, 2015)

Las antraciclinas por lo general se aplican por vía intravenosa, tienen metabolismo hepático y excreción biliar, un tercio de la dosis aplicada se excreta sin cambios por la orina. Un producto activo de las antraciclinas es un alcohol activo que desempeña una función variable en su actividad terapéutica; estos medicamentos se captan con rapidez en corazón, riñones, pulmones, hígado y bazo, pero no atraviesan la barrera hematoencefálica. (Brunton, 2012) (Samaniego, 2014) (Zhang, 2016)

Su uso es común debido a su amplio espectro, ya que, es empleado en enfermedades malignas sólidas (cáncer gástrico, cáncer de mama, carcinoma de ovario, cáncer de pulmón, carcinoma de células transicionales de vejiga neuroblastoma, carcinoma de tiroides, tumor de Wilms, carcinoma broncogénico de células pequeñas, sarcoma de Kaposi relacionado con el

SIDA) y hematológicas (Linfoma maligno, leucemia linfoblástica aguda); las de mayor aplicación son la doxorubicina en tratamientos de tumores malignos sólidos, y la idarrubicina para las enfermedades malignas hematológicas. Sin embargo, estos agentes quimioterapéuticos inducen cardiotoxicidad. (Clinical Drug Information Doxorubicina, 2016) (Hernández, Sarre-Álvarez, Rodríguez, & Weber, 2015)

El uso clínico de las principales antraciclinas está sintetizado en la siguiente tabla:

Tabla 2. Uso de las antraciclinas

Antraciclina	Uso curativo	Uso paliativo	Dosis	Vida media	Vía de administración
Doxorrubicina	-Leucemia linfoblástica aguda del adulto  -Linfoma no Hodgkin de malignidad intermedia y alta.  -Enfermedad de Hodgkin  -Cáncer de mama  -Cáncer de pulmón  Osteosarcoma  -Sarcoma de tejidos blandos	-Recidivas de leucemias agudas  -Mieloma múltiple  -Cáncer de vejiga  -Cáncer de mama avanzado  -Sarcomas metastásicos, mesotelioma, tumor carcinoide, tumores de cabeza y cuello, hígado, pulmón, páncreas, estómago y tiroides	Se emplea:  - Dosis de 50 a 70 mg/m <sup>2</sup> /día. Cada 21 a 28 días en los diferentes esquemas de quimioterapia.  - Dosis de 25 a 30 mg/m <sup>2</sup> /día. De 2 a 3 días consecutivos cada 3 o 4 semanas  La Doxorubicina liposomal se emplea en dosis de 20 mg/m <sup>2</sup> /día.  Cada 3 semanas	Vida media alfa de 6 h y beta de 16,7 h  Sus metabolitos tienen vida media alfa de 3,3 h y beta de 31,7 h	Intravenosa  De 3 a 10 minutos o mediante infusión continua.

Daunorrubicina	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Leucemia linfoblástica aguda</li> <li>-Leucemia mielocítica aguda</li> <li>-Linfomas no Hodgkin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Recidiva de leucemias linfoblástica y mielocítica agudas</li> <li>-Síndromes mielodisplásicos</li> <li>-Sarcoma de Ewing</li> <li>-Tumor de Wilms y recidiva de linfomas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-45 mg/m<sup>2</sup> /día en leucemias cada 4 semanas.</li> <li>-La Daunorrubicina liposomal se usa cada 2 semanas con dosis de 40 mg/m<sup>2</sup> /día.</li> </ul>		<p>Intravenosa</p> <p>En solución rápida en tubo de 1 a 5 minutos, o se diluye y se pasa de 15 a 30 minutos.</p>
Epirrubicina	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Leucemias agudas</li> <li>-Cáncer de mama</li> <li>-Cáncer de pulmón</li> <li>- Sarcomas de tejidos blandos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Cáncer gástrico</li> <li>-Cáncer de cabeza y cuello</li> <li>-Mesotelioma</li> <li>-Cáncer de ovario</li> <li>- Adenocarcinoma de endometrio</li> </ul>	<p>La dosis que se usa dependiendo del esquema varía entre 756 a 90 mg/m<sup>2</sup> /día cada 21 días</p>		<p>Intravenosa</p> <p>Con infusión durante 15 a 20 minutos.</p>
Idarrubicina	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Leucemia mielocítica aguda</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Recidiva de leucemias</li> <li>-Cáncer de mama</li> <li>-Linfoma no Hodgkin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Dosis de 12 mg/m<sup>2</sup> /día durante 3 días cada 3 semanas</li> </ul>	<p>Vida media de 6 a 9,4 h</p>	<p>Intravenosa</p> <p>Con aplicación lenta de 10 a 15 minutos</p>

Fuente: Samaniego E.  
Elaborado: Jhonathan Fabián Vásquez Iñiguez



(Samaniego, 2014) (Zhang, 2016) (Clinical Drug Information Doxorubicina, 2016) (Clinical Drug Information Epirubicina, 2016) (Clinical Drug Information Idarrubicina, 2016) (Clinical Drug Information Daunorubicina, 2016)

Dentro de las complicaciones de uso de las antraciclinas se incluye las células de la médula ósea generalmente los neutrófilos, la mucosa gástrica por su propiedad de rápida proliferación se afecta y produce náusea y vómito en las primeras horas después de aplicado el tratamiento, y en los días posteriores puede presentarse diarrea, mucositis y anorexia. Una complicación que depende de la administración es la extravasación que puede ocasionar lesión tisular en el sitio de la punción, incluso necrosis de la zona afectada. En cuanto a las complicaciones cardiacas se han reportado: arritmias, miocardiopatía dilatada, oclusión o espasmo de los vasos sanguíneos que desencadenarán en angina o infarto de miocardio. Netamente en lo que se refiere a toxicidad cardiaca inducida por antraciclinas se evidencian cambios en la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), y cambios histológicos en los cardiomiocitos. Además se han detectado cambios transitorios como la miocarditis y pericarditis. Se considera como cardiotoxicidad a una disminución de la fracción de eyección igual o menor al 40% o si se presentan signos y síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva. (Clinical Drug Information Doxorubicina, 2016) (Hernández, Sarre-Álvarez, Rodríguez, & Weber, 2015)

La toxicidad cardiaca derivada por antraciclinas se divide en aguda, sub-aguda y crónica. En la aguda y sub-aguda se presentan complicaciones cardiovasculares como: arritmia, bloqueo cardiaco tipo Mobitz II, bloqueo cardiaco completo, disfunción ventricular, aumento del natriurético cerebral y síndrome pericarditis-miocarditis. Estas complicaciones pueden aparecer en cualquier momento del tratamiento, incluso varias semanas después de haberlo concluido. La cardiotoxicidad aguda se ve con poca frecuencia, la subaguda se presenta en mayor medida en personas de edad avanzada y con tratamiento para linfoma. En la crónica generalmente se presenta con insuficiencia cardiaca que puede presentar signos y síntomas o puede ser asintomática, se evidencia disminución en la función miocárdica; se presenta hasta el primer año de haber terminado el tratamiento, o de manera tardía cuando ya ha transcurrido más de un año. Cabe recalcar que sin importar el tiempo en que se presente la cardiotoxicidad generalmente inicia sin sintomatología diastólica o disfunción sistólica y avanza a falla cardiaca que puede converger en la muerte. (Floyd, 2015)

Como se mencionó anteriormente por las propiedades bioquímicas de las antraciclinas que actúan tanto en su acción terapéutica como en sus efectos adversos, se explica el mecanismo

de acción de la cardiotoxicidad, el cual emprende con un daño a los miocitos debido a la producción de radicales libres de oxígeno tóxicos y a un incremento del estrés oxidativo, ocasionando la peroxidación lipídica de las membranas, originando vacuolización, daño irreversible, y el reemplazo de los miocitos por tejido fibroso. Cabe recalcar que datos más recientes relacionan a la enzima topoisomerasa-II Top2 con la cardiotoxicidad, ya que, al unirse con la doxirribucina y el ADN forma el complejo tripartito, produciendo muerte celular. Particularmente en el caso de la idarrubicina que es una de las antraciclinas más empleadas, también reacciona con la enzima Top2 en el DNA, sin embargo la formación de radicales libres es mucho menor que la de la doxorubicina o daunorrubicina, por ello, la cardiotoxicidad con esta antraciclina es observada con menor frecuencia, pero los pacientes que reciben este tratamiento suelen presentar toxicidad gastrointestinal. (Floyd, 2015) (Isik, Zaim, Yildiz, & Negis, 2015)

La facultad de generar radicales libres que causan cardiomiopatía generalmente irreversible, se debe a que en su composición tienen grupos quinona los cuales hacen que se produzcan dichos radicales en solución y en tejidos, ya sean estos normales o malignos, esto depende directamente de la dosis total del medicamento. (Floyd, 2015)

En lo que respecta a los factores de riesgo para incrementar la toxicidad cardíaca en los pacientes tratados con antraciclinas se ha identificado a la dosis acumulada como el mayor predictor, pero también se menciona la edad del paciente, la administración conjunta con otros quimioterapéuticos en particular con el trastuzumab y una cardiomiopatía de base. Según el estudio realizado por el Doctor Von Hoff acerca de la dosis efecto y las relaciones estructurales y funcionales en la miocardiopatía producida por la doxorubicina, donde de los 3941 pacientes tratados con antraciclinas, 88 desarrollaron insuficiencia cardíaca sintomática durante el seguimiento, y la incidencia varió de 0,14 por ciento en aquellos que recibieron <400 mg / m<sup>2</sup>, y 7 por ciento de los que recibieron 550 mg / m<sup>2</sup>, y 18 por ciento más allá de 700 mg / m<sup>2</sup>.

De acuerdo con otro informe por parte del departamento de farmacología de la escuela de medicina Robert Wood Johnson se expresa que hasta un 26% de un total de 630 pacientes que recibieron doxorubicina con dosis acumulada de 550mg/m<sup>2</sup> podrían desarrollar insuficiencia cardíaca. (Floyd, 2015) (Clinical Drog Information Doxorubicina, 2016) (Isik, Zaim, Yildiz, & Negis, 2015) (Morgan, 2016)

En el siguiente cuadro se aprecian las dosis acumulativas de las antraciclinas

Tabla 3. Dosis acumulativa

Antraciclina	Dosis acumulada
Doxorrubicina	400mg/m <sub>2</sub>
Daunorrubicina	550mg/m <sub>2</sub>
Epirubicina	700mg/m <sub>2</sub>
Idarrubicina	Oral de 540 mg/m <sub>2</sub> y 150 mg/m <sub>2</sub> IV

Fuente: Jhonathan Fabián Vásquez Iñiguez  
 Elaborado: Jhonathan Fabián Vásquez Iñiguez

(Brunton, 2012) (Samaniego, 2014) (Clinical Drug Information Idarrubicina, 2016) (Clinical Drug Information Doxorrubicina, 2016) (Clinical Drug Information Epirubicina, 2016) (Clinical Drug Information Daunorrubicina, 2016) (Velásquez, González, & M., 2016)

Se ha determinado que la aplicación conjunta de antraciclinas con trastuzumab aumenta el riesgo para desarrollo de cardiotoxicidad, al igual que aumenta el riesgo al ser aplicada luego del tratamiento con antraciclinas. De esto depende la incidencia de toxicidad cardiaca. Se disponen datos en los cuales se demuestra que el trastuzumab se asocia con una tasa de cardiotoxicidad por encima de 27% si es aplicada concomitantemente con dosis acumuladas superiores a 300 mg/m<sup>2</sup> de doxorrubicina, frente a un 8% de doxorrubicina sola.

En 2012 se realizó un meta-análisis de algunos ensayos donde se recolectó un número de 11.991 mujeres con cáncer de mama y se demostró que había un aumento del riesgo de insuficiencia cardiaca severa, 2,5% si se usa antraciclina mas trastuzumab frente a un 0,4% si se usa sola, y una reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda. (Morgan, 2016) (Tanaka, Ikari, & Nitta, 2017), (Balduzzi, Mantarro, & Guarneri, 2014) (Gianni, Wolfgang, Semiglazov, Lluch, & otros., 2014) (Kim, Allen, Gonzalez-Angulo, & Woodward, 2013) (Spielmann, 2013)

Al existir este problema de cardiotoxicidad, los pacientes sometidos a quimioterapia con antraciclinas tienen que realizarse un meticuloso estudio de la función cardiaca, dentro de estos el examen físico, un pilar necesario para constatar la presencia de signos de insuficiencia cardiaca. Es aconsejable la monitorización frecuente de los signos vitales mientras se administra los agentes quimioterapéuticos; además es indispensable la aplicación

de un electrocardiograma para la detección de alteraciones en la conducción o de signos de miocardiopatía.

La ecocardiografía un examen que evalúa de manera completa y precoz los efectos cardiotóxicos que tienen las antraciclinas, además de tratarse un estudio no invasivo, ausente de radiación y de bajo costo y que se lo puede realizar a demanda, el estudio trasciende ya que se lo emplea incluso con pacientes asintomáticos.

Netamente el ecocardiograma mostrará si hay cambios en la FEVI, de manera que se basa en la medición de la FEVI ya sea durante el ciclo quimioterapéutico o luego de que haya finalizado el mismo; con el objeto de determinar si es pertinente adicionar o aumentar la dosis de las antraciclinas. Esto según las recomendaciones para la evaluación de la función diastólica del ventrículo izquierdo por ecocardiografía, según una actualización de la sociedad Americana de Ecocardiografía y asociación Europea de imagen cardiovascular.

En la siguiente tabla, se enlista las recomendaciones cardio-oncológicas del ecocardiograma. Seguin American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging

Table 4. Protocolo de ecocardiograma

<b>PROTOCOLO DE ECOCARDIOGRAMA CARDIO-ONCOLÓGICO RECOMENDADO</b>	
<b>Ecocardiografía transtorácica estándar</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• De acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía, la Sociedad Europea de Ecocardiografía o según las guías para Ecocardiograma en adultos</li></ul>

<p><b>Obtener alteraciones en imágenes 2D</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tres o cuatro visiones apicales y de dos cámaras <ul style="list-style-type: none"> <li>○ * obtenerla en más de 3 ciclos cardiacos.</li> </ul> </li> <li>• Obtener las imágenes simultáneamente manteniendo la misma velocidad de fotogramas 2D y profundidad de imagen <ul style="list-style-type: none"> <li>○ * Frecuencia de fotogramas entre 40 y 90 fotogramas por segundo o mayor al 40% de la frecuencia cardiaca.</li> </ul> </li> <li>• Tiempo de eyección aórtica</li> </ul>
<p><b>Análisis de las alteraciones en 2D</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuantificar la tensión segmentaria y global</li> <li>• Visualizar las curvas de deformación segmentarias desde vistas apicales en un formato cuádruple.</li> <li>• Mostrar la deformación global en una representación gráfica.</li> </ul>
<p><b>Dificultades de obtener alteraciones en 2D</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ectopia</li> <li>• Anomalías respiratorias.</li> </ul>
<p><b>Obtener alteraciones en imágenes 3D</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Volumen apical de cuatro cámaras para evaluar volúmenes del ventrículo izquierdo y cálculo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo</li> <li>• Ritmos o pulsaciones simples o múltiples que optimizan la resolución temporal</li> </ul>

<p><b>Informes</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sincronización de la ecocardiografía con respecto a la infusión IV (número de días, se sincroniza antes o después)</li> <li>• Signos vitales (presión arterial, frecuencia cardiaca)</li> <li>• Usar 3D para definir el FEVI o el método de Simpson</li> <li>• Tensión general o segmentaria (depende del ecocardiógrafo, el software y la versión utilizada)</li> <li>• En ausencia de tensión general o segmentaria se usará medición medial y lateral.</li> </ul>
------------------------	---

Fuente: Plana J.  
 Elaborado: Plana J.  
 (Plana, 2014)

Se usan ecocardiogramas 2D y 3D; el de mayor uso es el de dos dimensiones por la capacidad no solo de evaluar la FEVI sino también la disfunción miocárdica o lesiones valvulares. En cuanto al ecocardiograma 3D cuando sea posible de usarlo aportará con mayor reproducción que las técnicas con el ecocardiograma 2D, incluso produce valores de FEVI similares a los que se obtienen con la ventriculografía con radionúclidos y la resonancia magnética cardíaca. (Floyd, 2015) (Lax, 2013) (Plana, 2014) (Nagueh, 2016)

En cuanto a las recomendaciones que brindan las Guías de Práctica Clínica de la ESMO sobre la evaluación a los pacientes antes del tratamiento con agentes anticancerígenos se enfocan en: evaluación clínica de los factores de riesgo cardiovasculares o comorbilidades, junto con la monitorización de los signos vitales durante la aplicación de la quimioterapia, electrocardiograma y en lo que concierne a las técnicas de imagen se sugiere el ecocardiograma Doppler basal con el que se evalúa la función cardíaca sobretodo en pacientes con factores de riesgo como la edad, mayores de 60 años y enfermedad cardiovascular previa. Como también se mencionó anteriormente el uso de la resonancia magnética es recomendada para la evaluación de la perfusión cardíaca y la características de los tejidos, pero su limitante es la calidad de imagen, que contrasta con la tomografía cardíaca que aporta una mejor imagen, pero es descartada por el grado de radiación a la que se somete a los pacientes. (Curigliano, Cardinale, Suter, & Plataniotis, 2012)

**CAPITULO II**  
**DISEÑO METODOLÓGICO**



## 2.1 Tipo de estudio

El presente trabajo consistió en un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal.

## 2.2. Universo y muestra

### 2.2.1 Universo.

Pacientes con cáncer atendidos en SOLCA Loja en el periodo entre 2010 a 2012 tratados con antraciclinas.

### 2.2.2. Muestra.

- a. Estuvo conformada por los pacientes que fueron tratados con antraciclinas entre el periodo 2010 a 2012 en el Instituto del Cáncer SOLCA Loja.
- b. Tipo de muestreo: No probabilístico, por conveniencia.
- c. Criterios de inclusión:
  - i. Pacientes adultos con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda del adulto, Linfoma no Hodgkin de malignidad intermedia y alta, Enfermedad de Hodgkin, Leucemia mielocítica aguda, Cáncer de mama, Cáncer de pulmón, Osteosarcoma, Sarcoma de tejidos blandos, Sarcomas de tejidos blandos.
  - ii. Pacientes adultos con tratamiento con antraciclinas.
- d. Criterios de exclusión:
  - i. Pacientes sin tratamiento con antraciclinas.
  - ii. Pacientes sin ecocardiogramas.

### 2.3 Operacionalización de variables:

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DIMENSION	INDICADOR	ESCALA
<b>Ecocardiograma</b>	Es una técnica de imagen que usa las propiedades del ultrasonido para producir imágenes en 2 y 3 dimensiones. (Texas, 2016)	Evaluar la función cardiaca	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. FEVI	Normal: >50% Leve: 45 a 50%. Moderada: del 35 al 45%. Severa: < al 35%
<b>Dosis acumulada de antraciclinas.</b>	Dosis acumulada es la cantidad total de un medicamento o radiación que se	Determinar la cantidad de Antraciclina para que	Dosis acumuladas	Doxorrubicina SI o NO Daunorrubicina SI o NO

	administra a un paciente en un tiempo determinado. (American Cancer Society, 2016)	produzca cardiotoxicidad por dosis acumulada	de antraciclinas. Doxorrubicina 400mg/m <sup>2</sup> Daunorrubicina 550mg/m <sup>2</sup> Epirrubicina 700mg/m <sup>2</sup> Idarrubicina Oral de 540 mg/m <sup>2</sup> y 150 mg/m <sup>2</sup> IV	Epirrubicina SI o NO Idarrubicina SI o NO
<b>Trastuzumab</b>	El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). (Spielmann, 2013)	Junto con las antraciclinas o aplicadas después de un tratamiento con antraciclinas producen mayor riesgo de cardiotoxicidad	Dosis mayores de 300mg/m <sup>2</sup> de Doxorrubicina más trastuzumab	SI o NO

## 2.4. Métodos e instrumentos de recolección de datos

### 2.4.1. Método.

a. **Métodos:** Observación.

b. **Instrumentos:** Ficha de observación. Anexo numero 1

## 2.5. Procedimiento

El presente trabajo de fin de titulación se realizó para cumplir con los objetivos planteados, por lo que fue necesaria la revisión bibliográfica concerniente al tema y los objetivos para así poder redactar el proyecto, además se necesitó la elaboración de una lista de chequeo como parte de los instrumentos de recolección de datos. Luego de aprobado el proyecto se procedió a:

- Se solicitó autorización para la recolección de datos a las autoridades institucionales correspondientes.

- Se coordinó con el personal responsable del Hospital Oncológico SOLCA de la ciudad de Loja para la recolección de la información.
- Se procedió a la observación de las historias clínicas y resultados de ecocardiogramas
- Se recopiló y analizó los pacientes con tratamiento con antraciclinas mediante revisión de la epicrisis, evolución diaria y datos informativos de la historia clínica.
- Se recopiló y analizó los pacientes con tratamiento con antraciclinas y no se determinó cardiotoxicidad por el uso de estos medicamentos antineoplásicos
- Se ingresó la información de las historias clínicas en la ficha de observación elaborada específicamente
- Una vez recolectada la información se procedió a elaborar una base de datos en Excel.
- Se realizó vigilancia de la privacidad de la información obtenida.
- Las dificultades para poder desarrollar el proyecto fueron: retardo en la autorización por parte de los directivos de Solca-Loja, para poder acceder a la base de datos del hospital, otro inconveniente fue que la oficina que se emplea para los estudiantes, donde se podía conectar a la red de internet del Hospital solo funcionaba en horario de 7 am hasta 3pm. Horario que interfería con mis actividades de externado y clases en la universidad. Por lo que fue necesaria la autorización de los médicos residentes para poder acceder desde las computadoras de la institución, en los momentos que ellos no las ocupaban, por lo que se hizo más ardua la tarea de recolectar datos.

## **2.6. Plan de tabulación y análisis**

Para la base de datos se utilizó el software Microsoft Office Excel del 2013, poniendo en las columnas cada uno de los indicadores de las variables y las filas corresponderán a las dosis acumuladas de antraciclinas, el tipo de cáncer por el que se usó dicho tratamiento y la interacción con otros medicamentos, posterior a eso se realizará la tabulación con estadística descriptiva utilizando frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas.

**CAPITULO III**  
**DISCUSIÓN DE RESULTADOS Y ANÁLISIS**

## RESULTADOS GENERALES.

Tabla 1. Sexo y rangos de edad de los pacientes estudiados.

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	5	10
Femenino	45	90
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100</b>
Rangos de Edad	Frecuencia	Porcentaje
21-30	4	8
31-40	3	6
41-50	15	30
51-60	11	22
61-70	9	18
71-81	8	16
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>100</b>

Fuente: Ficha de recolección de datos

Elaboracion: Jhonathan Fabián Vásquez Íñiguez

En la tabla 1, encontramos los porcentajes de pacientes tratados con antraciclinas donde se observa que el 90% (n=45) fueron pacientes femeninas y el 10% (n=5) restante representan a los pacientes masculinos. Con una edad Media de 52,8 años, una Mediana de 53,5 y una Moda de 72. El mayor grupo de edad fue en el rango de 41 a 50 años con el 30% y el rango menor de 31 a 40 años con el 6%.

## RESULTADO 1: RESULTADOS DE ECOCARDIOGRAMAS DE LOS PACIENTES TRATADOS CON ANTRACICLINAS.

Tabla 2. Fracción de eyección.

Fracción de Eyección	Frecuencia	Porcentaje	ECC. durante el tratamiento	ECC. 6 meses después del tratamiento
Normal >50%	41	82	41	1
Disfunción Leve 45 a 50%	0	0	0	0
Disfunción Moderada 35 al 45%	0	0	0	0
Disfunción Severa < al 35%	0	0	0	0
No Realizado	9	18	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>41</b>	<b>1</b>

Fuente: Ficha de recolección de datos

Elaboracion: Jhonathan Fabián Vásquez Íñiguez

Del total de pacientes (n=50) tratados con antraciclinas el 98% (n=40) se le realizó un ecocardiograma de control durante el tratamiento y el 2% (n=1) se realizó un ecocardiograma durante y 6 meses después del tratamiento, mientras que el 18% (n=9) no se realizó. De este

resultado, los pacientes que se realizaron el examen, el 100% (n=41) obtuvieron una fracción de eyección del ventrículo izquierdo normal o mayor a 50%. De esta manera la incidencia de cardiotoxicidad es del 0% en los pacientes estudiados, tratados con antraciclinas.

## RESULTADO 2: TIPO DE CÁNCER DONDE SE EMPLEA TRATAMIENTO CON ANTRACICLINAS.

Tabla 3. Tipos de cáncer en tratamiento con antraciclinas en Solca-Loja y el porcentaje de toxicidad.

Tipo de Cáncer	Frecuencia	Porcentaje	Toxicidad
CA de mama	38	76	0
Leucemia	7	14	0
CA de Estómago	2	4	0
Linfoma	3	6	0
<b>TOTAL</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	<b>0</b>

Fuente: Ficha de recolección de datos

Elaboración: Jhonathan Fabián Vásquez Íñiguez

En la tabla 3. Se aprecia que de los pacientes tratados con antraciclinas 100% (n=50), el 76% (n=38) con diagnóstico de cáncer de mama, seguidos por el 14% (n=7) con leucemia, mientras que los casos de linfomas representan el 3% (n=3), y por último con el 4% (n=2) con diagnóstico de cáncer de estómago. De estos, 100% (n=50) pacientes no se pudo evidenciar cardiotoxicidad por antraciclinas; por lo que no se puede comparar en qué tipo de cáncer es más común desarrollar este tipo de alteración.

## RESULTADO 3: DOSIS DE ANTRACICLINAS

Tabla 4. Antraciclinas y dosis acumuladas.

Antraciclinas y Frecuencia de uso	Dosis	Frecuencia	Porcentaje
Doxorrubicina 80%	<400 mg/m <sup>2</sup>	23	57,50%
	400-450 m/m <sup>2</sup>	10	25%
	>450mg/m <sup>2</sup>	7	17,70%
	<b>TOTAL</b>	<b>40</b>	<b>100%</b>
Daunorrubicina 6%	<550 mg/m <sup>2</sup>	5	83,30%
	>550 mg/m <sup>2</sup>	1	17%
	<b>TOTAL</b>	<b>6</b>	<b>100%</b>
Epirubicina 2%	<700 mg/m <sup>2</sup>	2	100%
	>700mg/m <sup>2</sup>	0	0%
	<b>TOTAL</b>	<b>2</b>	<b>100%</b>
Idarrubicina 2%	<150 mg/m <sup>2</sup>	2	100%
	> 150mg/m <sup>2</sup>	0	0%
	<b>TOTAL</b>	<b>2</b>	<b>100%</b>

Fuente: Ficha de recolección de datos

Elaboración: Jhonathan Fabián Vásquez Íñiguez

En la tabla 4 se observa que los pacientes en tratamiento con antraciclinas (n=50), el 80% (n=40) recibieron dosis de Doxorubicina, el 12% (n=6) dosis de Daunorrubicina, seguido del Epirubicina como de Idarrubicina con el 4% (n=2) cada una. También se observa que del total (n=40) de pacientes que recibieron Doxorubicina, el 57,5% tuvieron dosis acumulada menor a 400mg/m<sup>2</sup>, el 25% (n=10) dosis entre 400 y 450mg/m<sup>2</sup> y un 17,5% (n=7) recibieron una dosis acumulada mayor a 450mg/m<sup>2</sup>. De la misma manera vemos los datos sobre la daunorrubicina que demuestra que el 83,35 (n=5) recibieron dosis menores a 550mg/m<sup>2</sup> y el 17% (n=1) dosis acumulada mayor a 550mg/m<sup>2</sup>. En cuanto a la Epirubicina se observa que el 100% (n= 2) de pacientes que recibieron epirubicina, no superaron la dosis de 700mg/m<sup>2</sup>.y por último los datos sobre la Idarrubicina donde se evidencia que el 100% (n=2) de los pacientes no superaron la dosis de 150mg/m<sup>2</sup>.

Tabla 5. Antraciclina conjuntamente con Trastuzumab

	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
Antraciclina más Trastuzumab	8	100
Antraciclina sin Trastuzumab	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>8</b>	<b>100</b>

Fuente: Ficha de recolección de datos

Elaboración: Jhonathan Fabián Vásquez Íñiguez

Del total de pacientes que recibieron antraciclinas (n=50), el 16% (n=8) recibieron concomitantemente Trastuzumab. Y de estos el 100% (n=8) no presentó aumento de riesgo para desarrollar cardiotoxicidad.

## DISCUSIÓN

Las antraciclinas son potentes y eficaces fármacos citostáticos. Debido a su alta efectividad en la inhibición del crecimiento tumoral se emplean tanto para tumores sólidos como hematológicos, no obstante su uso se ve limitado por la dosis acumulada y su efecto agudo o crónico sobre los cardiomiocitos, lo que provoca cardiotoxicidad. Los resultados de la presente investigación sobre los pacientes que fueron sometidos a tratamiento con antraciclinas, el 98%(n=40) se realizó el ecocardiograma de control durante el tratamiento y el 2% (n=1) un ecocardiograma durante el tratamiento y 6 meses después de la última dosis de antraciclina y no presentaron alteración de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo FEVI. Y del único caso donde se realizó 2 ecocardiogramas de control la reducción de la fracción de eyección con respecto a la basal fue de 6 puntos. (Velásquez, González, & M., 2016) (Vargas, Castelán, & Estrada, 2015)

La cardiotoxicidad no se demostró en los pacientes atendidos en Solca-Loja, incluso en los pacientes que tenían factores de riesgo como edad avanzada o patología cardíaca previa. En cuanto a los pacientes que recibieron dosis acumulada que representan el 36% (n=18) no tuvieron alteraciones cardíacas que demuestren lesión miocárdica. Por consiguiente no se pudo evidenciar cardiotoxicidad por la administración de antraciclinas en los pacientes atendidos en Solca-Loja en el periodo 2010 a 2012.

El estudio realizado por Cedré, en el Hospital "José Luis Miranda" de Cuba, en la donde revela que la cardiotoxicidad es infrecuente en los pacientes que recibieron antraciclinas, y que por lo general presentan alteraciones subclínicas, sus hallazgos concuerdan con los resultados de los estudios de Hequet donde la cardiotoxicidad se presentó en el 0.7% (n=1) de un total de 141 pacientes y una ligera alteración en la fracción de eyección en el 28% (n=39); y el estudio de Chen y colaboradores se encontró cardiotoxicidad en el 2% (n=4) de un total de 168 pacientes estudiados. Al igual que los resultados del estudio hecho por Yaylali y colaboradores, mostraron que ningún paciente de los 95 estudiados mostró complicaciones cardíacas. (Cedré, Cárdenas, & García, 2013) (Yaylali, 2016)

El estudio realizado por el Doctor Van Hoff acerca de las dosis-efecto y las relaciones estructurales y funcionales en la miocardiopatía producida por la doxorubicina, donde de los 3941 pacientes tratados con antraciclinas, el 2% (n=88) desarrollaron insuficiencia cardíaca sintomática durante el seguimiento, y la incidencia varió de 0,14 % en aquellos que recibieron dosis menores a 400mg/m<sup>2</sup>, y 7% de los que recibieron 550mg/m<sup>2</sup> y de 18% de aquellos que recibieron dosis superiores a 700mg/m<sup>2</sup>, este estudio concuerda con el que se realizó por parte del departamento de farmacología de la Escuela de Medicina Robert Wood Johnson



donde se manifiesta que hasta un 26% de un total de 630 pacientes que recibieron doxorubicina con dosis acumulada de 550mg/m<sup>2</sup> desarrollaron insuficiencia cardíaca. Según Rodríguez-Veiga de los 57 pacientes incluidos en su estudio, la dosis media acumulativa de doxorubicina fue de 650 mg/m<sup>2</sup>, 7 de los 57 pacientes que se pudieron hacer el control por medio de resonancia magnética no mostraron signos de cardiotoxicidad. (Floyd, 2015) (Clinical Drug Information Doxorubicina, 2016) (Isik, Zaim, Yildiz, & Negis, 2015) (Morgan, 2016) (Rodríguez, Begoña, Montesinos, & otros, 2017)

Según Puppe y colaboradores, en su estudio que evaluó los efectos de la epirubicina aplicada en 10 pacientes con cáncer de mama temprano, se apreció una prolongación significativamente del segmento QT, mediante electrocardiograma, pero no se observó efecto clínicamente relevante sobre la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. (Puppe, Van-Ooyen, Neise, & Thangarajah, 2017)

En el estudio de Cedré de los 82 pacientes estudiados el 9.7% (n=8) presentaron cardiotoxicidad tardía posterior a la administración de Doxorubicina o Daunorrubicina. En la evaluación clínica solo se encontró taquicardia en un paciente, constatada en el electrocardiograma, mientras que aparecieron alteraciones ecocardiográficas como expresión de cardiotoxicidad subclínica en siete enfermos. Al relacionar la cardiotoxicidad tardía con la dosis acumulativa de antraciclinas se encontró que seis pacientes (75%) habían recibido una dosis inferior a los 300mg/m<sup>2</sup> y solo dos habían sido tratados con dosis superiores. (Cedré, Cárdenas, & García, 2013)

El Consorcio Canadiense de Farmacogenética analizó casi 3.000 polimorfismos genéticos, sobre la incidencia de cardiotoxicidad por factores genéticos predisponentes. Con un análisis retrospectivo, indicó que el 36% de los pacientes clasificados por el modelo como de “alto riesgo” desarrollaron cardiotoxicidad después de un año de iniciada la terapia con antraciclinas. En contraste, solamente el 4% de los pacientes clasificados como de “bajo riesgo” desarrolló cardiotoxicidad después de un año. (Blanco, 2014)

Según Morgan la administración de doxorubicina conjuntamente con Trastuzumab aumentaba el riesgo de desarrollar cardiotoxicidad, al igual que Balduzzi y colaboradores encontraron en su estudio que la tasa de cardiotoxicidad estaba por encima de 27% si se administra concomitantemente con dosis acumuladas superiores a 300 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina, frente a un 8% de doxorubicina sola. En 2012 se realizó un meta-análisis de algunos ensayos donde se recolectó un número de 11.991 mujeres con cáncer de mama y se demostró que había un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca severa, 2,5% si se usa antraciclina mas trastuzumab frente a un 0,4% si se usa sola, y una reducción de la fracción

de eyección ventricular izquierda. (Morgan, 2016) (Tanaka, Ikari, & Nitta, 2017), (Balduzzi, Mantarro, & Guarneri, 2014) (Gianni, Wolfgang, Semiglazov, Lluch, & otros., 2014) (Kim, Allen, Gonzalez-Angulo, & Woodward, 2013) (Spielmann, 2013) (Moja, y otros, 2012)

## CONCLUSIONES

1. En los pacientes tratados en el Hospital Oncológico Solca-Loja durante el periodo 2010 a 2012 no se encontraron datos de cardiotoxicidad, sin embargo no se cuenta con los datos suficientes para demostrar ausencia de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas, según la información de los ecocardiogramas analizados; incluso pacientes con factores de riesgo, como edad avanzada o patología cardíaca previa.
2. De 41 pacientes estudiados, 40 se realizaron un ecocardiograma de control durante el tratamiento, por lo que no se pudo determinar cardiotoxicidad, ya que no se contó con valores previos de la fracción de eyección para poder determinar alteración de ésta; solamente un caso se realizó un ecocardiograma durante el tratamiento y posterior al tratamiento con antraciclina, el cual no mostró lesión cardíaca.
3. En el Hospital de Solca, un índice muy bajo, el 2% de pacientes tratados con antraciclinas tuvo un ecocardiograma previo y posterior al tratamiento.
4. De los casos revisados, se observó dosis acumulada por encima de los rangos establecidos en 18 pacientes.
5. El trastuzumab al ser conjuntamente administrado con doxorubicina no incrementó el riesgo de cardiotoxicidad en los pacientes.

## RECOMENDACIONES

1. Si bien, siendo las antraciclinas citostáticos ampliamente usados por su eficacia, es importante que el médico tenga los conocimientos pertinentes sobre los efectos secundarios que pueden provocar, para que con esto puedan hacer un mejor seguimiento de los pacientes durante y después del tratamiento.
2. Es primordial que a los pacientes que se les administra antraciclinas se les realice un ecocardiograma antes de la terapia y luego de esta, para poder tener evidencia más fidedigna que pueda demostrar si hay algún tipo de alteración con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
3. Ya que las antraciclinas producen efectos secundarios en los cardiomiocitos sería importante la administración conjunta de un cardioprotector, aunque en el estudio no se haya presentado evidencia de la cardiotoxicidad, la administración de estos protectores evitaría futuras complicaciones, de esta manera preservando a los pacientes y mejorando su calidad de vida.
4. Se recomienda, realizar una actualización de este proyecto, en años posteriores, para poder determinar si hay o no incidencia de cardiotoxicidad por antraciclinas en el Hospital Oncológico Solca-Loja, teniendo a favor una mejor disposición de los datos que son necesarios para desarrollar este tipo de proyecto.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Cancer Society. (2016, febrero 16). *American Cancer Society*. Retrieved from <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdeprostata/guiadetallada/cancer-de-prostata-early-survival-rates>
2. Balduzzi, S., Mantarro, S., & Guarneri, V. (2014). Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane* , 1215-1221. Retrieved from <http://hdl.handle.net/2434/237345>
3. Blanco, J. (2014). Anthracycline-related cardiotoxicity: potential genetic risk. *Bitácora digital Facultad de Ciencias Químicas Córdoba*.
4. Brunton, L. C. (2012). *Las bases farmacológicas de la Terapéutica* . Mexico : McGraw-Hill Interamericana.
5. Cedré, T., Cárdenas, L., & García, M. (2013). *Revactamedicacentro*. Retrieved from Revactamedicacentro: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/viewFile/4/4>
6. Clinical Drog Information Daunorrubicina. (2016). *www.uptodate.com*. Retrieved from [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com): [https://svpn.utpl.edu.ec/+CSCO+1h756767633A2F2F6A6A6A2E68636762716E67722E70627A++/contents/daunorubicin-drug-information?source=search\\_result&search=daunorubicina&selectedTitle=1~87](https://svpn.utpl.edu.ec/+CSCO+1h756767633A2F2F6A6A6A2E68636762716E67722E70627A++/contents/daunorubicin-drug-information?source=search_result&search=daunorubicina&selectedTitle=1~87)
7. Clinical Drog Information Doxorrubicina. (2016). *www.uptodate.com*. Retrieved from [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com): [https://svpn.utpl.edu.ec/+CSCO+1h756767633A2F2F6A6A6A2E68636762716E67722E70627A++/contents/doxorubicin-conventional-drug-information?source=search\\_result&search=doxorrubicina&selectedTitle=1~150](https://svpn.utpl.edu.ec/+CSCO+1h756767633A2F2F6A6A6A2E68636762716E67722E70627A++/contents/doxorubicin-conventional-drug-information?source=search_result&search=doxorrubicina&selectedTitle=1~150)
8. Clinical Drog Information Epirubicina. (2016). *www.uptodate.com*. Retrieved from [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com): [https://svpn.utpl.edu.ec/+CSCO+1h756767633A2F2F6A6A6A2E68636762716E67722E70627A++/contents/epirubicin-drug-information?source=search\\_result&search=epirubicina&selectedTitle=1~99](https://svpn.utpl.edu.ec/+CSCO+1h756767633A2F2F6A6A6A2E68636762716E67722E70627A++/contents/epirubicin-drug-information?source=search_result&search=epirubicina&selectedTitle=1~99)
9. Clinical Drog Information Idarrubicina. (2016). *www.uptodate.com*. Retrieved from [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com): <https://svpn.utpl.edu.ec/+CSCO+1h756767633A2F2F6A6A6A2E68636762716E6772>

- 2E70627A++/contents/idarubicin-drug-information?source=search\_result&search=idarrubicina&selectedTitle=1~43
10. Curigliano, G., Cardinale, D., Suter, T., & Plataniotis, G. O. (2012). Cardiovascular Toxicity Induced by Chemotherapy, Targeted Agents and Radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *THE EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY*, vii155-vii166.
  11. Floyd, J. M. (2015, Diciembre 2). *www.UpToDate.com* . Retrieved from *www.UpToDate.com* :  
[https://svpn.utpl.edu.ec/+CSCO+1h756767633A2F2F6A6A6A2E68636762716E67722E70627A++/contents/cardiotoxicity-of-anthracycline-like-chemotherapy-agents?source=search\\_result&search=Resultados+de+b%C3%BAsqueda+Cardiotoxicity+of+anthracycline-like+chemotherapy+a](https://svpn.utpl.edu.ec/+CSCO+1h756767633A2F2F6A6A6A2E68636762716E67722E70627A++/contents/cardiotoxicity-of-anthracycline-like-chemotherapy-agents?source=search_result&search=Resultados+de+b%C3%BAsqueda+Cardiotoxicity+of+anthracycline-like+chemotherapy+a)
  12. Gianni, L., Wolfgang, E., Semiglazov, W., Lluch, A., & otros. (2014). Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *The Lancet Oncology*, 640-647.
  13. Hernández, V., Sarre-Álvarez, D., Rodríguez, & Weber, F. D.-G. (2015). Cardiotoxicidad por antraciclicos. *Medicina Interna de México*, 31:567-577.
  14. Isik, S., Zaim, M., Yildiz, M., & Negis, Y. (2015, Febrero). *Pubmed*. Retrieved from Pubmed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25217229>
  15. Kim, P., Allen, A., Gonzalez-Angulo, W., & Woodward, F. (2013, Mayo 5). *Anales de Oncología*. Retrieved from *Anales de Oncología*:  
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdt131>
  16. Lax, J. P. (2013). Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. *Revista Argentina de Cardiología*, 1-64.
  17. Moja, L., Tagliabue, L., Balduzzi, S., Parmelli, E., Pistotti, V., Guarneri, V., & D'Amico, R. (2012, Abril 18). *Department of Public Health, Microbiology and Virology, University of Milan*. Retrieved from *Department of Public Health, Microbiology and Virology, University of Milan*: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22513938>
  18. Morgan, J. (2016, Marzo 9). *www.uptodate.com*. Retrieved from *www.uptodate.com*:  
<https://svpn.utpl.edu.ec/+CSCO+1h756767633A2F2F6A6A6A2E68636762716E6772>

2E70627A++/contents/cardiotoxicity-of-trastuzumab-and-other-her2-targeted-agents?source=search\_result&search=trastuzumab&selectedTitle=4~93

19. Nagueh, S. O. (2016). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 277-314.
20. Organización Mundial de la Salud. (2015, febrero). *Organización Mundial de la Salud*. Retrieved from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
21. Plana, J. G. (2014). Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and after Cancer Therapy. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 911-939.
22. Puppe, J., Van-Ooyen, D., Neise, J., & Thangarajah, F. (2017, marzo). *Pubmed*. Retrieved from Pubmed: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28611540>
23. Rodríguez, R., Begoña, I., Montesinos, P., & otros. (2017). Assessment of late cardiomyopathy by magnetic resonance imaging in patients with acute promyelocytic leukaemia treated with all-trans retinoic acid and idarubicin. *Annals of Hematology*, 1077–1084.
24. Salud, O. M. (2017, Febrero). *Organización Mundial de la Salud*. Retrieved from Organización Mundial de la Salud: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
25. Samaniego, E. (2014). *Fundamentos de Farmacología Médica*. Quito: CCE Benjamin Carrión.
26. Spielmann, M. R. (2013). Trastuzumab for Patients With Axillary-Node–Positive Breast Cancer: Results of the FNCLCC-PACS 04 Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 27 (36): 6129-34.
27. Tanaka, S., Ikari, A., & Nitta, T. (2017). Long-term irreversible trastuzumab-induced cardiotoxicity for metastatic breast cancer in a patient without cardiac risk factors. *Oxford Medical Case Reports*, 344:783-792.
28. Texas, H. I. (2016, Agosto). *Texas Heart Institute*. Retrieved from Texas Heart Institute: [http://www.texasheart.org/HIC/Topics\\_Esp/Diag/diecho\\_sp.cfm](http://www.texasheart.org/HIC/Topics_Esp/Diag/diecho_sp.cfm)

29. Vargas, J., Castelán, O., & Estrada, M. (2015, Septiembre 25). *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. Retrieved from Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social: <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2016/im163v.pdf>
30. Velásquez, C., González, M., & M., B. (2016, Abril). *Revista Colombiana de Cardiología*. Retrieved from Revista Colombiana de Cardiología: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S012056331500220X#sec0025>
31. Weiss, R. (2016, Diciembre). *PubMed.gov*. Retrieved Agosto 22, 2016, from PubMed.gov: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1462166?dopt=Abstract>
32. Yaylali, Y. S. (2016, Noviembre). *Arquivos Brasileiros de Cardiología*. Retrieved from Arquivos Brasileiros de Cardiología: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5137385/>
33. Zhang, Y. M. (2016, Julio 5). *www.uptodate.com*. Retrieved from [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com): [https://svpn.utpl.edu.ec/+CSCO+1h756767633A2F2F6A6A6A2E68636762716E67722E70627A++/contents/cytogenetics-in-acute-myeloid-leukemia?source=search\\_result&search=Citogen%C3%A9tica+en+la+leucemia+mieloid+aguda&selectedTitle=1~150](https://svpn.utpl.edu.ec/+CSCO+1h756767633A2F2F6A6A6A2E68636762716E67722E70627A++/contents/cytogenetics-in-acute-myeloid-leukemia?source=search_result&search=Citogen%C3%A9tica+en+la+leucemia+mieloid+aguda&selectedTitle=1~150)



## **ANEXOS**

**Anexo 1: matriz de recolección de datos**

CDI	SEXO	EDAD	TIPO DE CÁNCER	LOCALIZACIÓN	TIPO DE ANTRACICLINA	DOSIS DE ANTRACICLINA	TRASTUZUMAB		ECOCARDIOGRAMA DE CONTROL		FRACCIÓN DE EYECCION	
							SI	NO	SI	NO	SI	NO
1102250915												
1102250916												
1102250917												
1102250918												
1102250919												
1102250920												
1102250921												
1102250922												
1102250923												
1102250924												
1102250925												
1102250926												
1102250927												
1102250928												
1102250929												
1102250930												
1102250931												
1102250932												

Anexo 2: Solicitud



**UTPL**  
UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA

*Comité de Investigación*  
*13-03-17*  
*1Pm*

Oficio Nº 023 – CTM – UTPL  
Loja, 10 de marzo de 2017

Dr. Claudio Burneo  
**PRESIDENTE DE SOLCA-NÚCLEO DE LOJA**  
Ciudad.-

Estimado Dr.:

La Universidad Técnica Particular de Loja, mediante el Departamento Ciencias de la Salud y la Titulación de Medicina se dirige a usted para desearle éxitos en las funciones que desempeña.

A la vez por solicitarle de la manera más comedida autorice a quien corresponda para que se brinde el acceso al Departamento de Estadística al estudiante Jonathan Fabián Vásquez Íñiguez con CI: 1104594823 con la finalidad que pueda acceder a los registros e historias clínicas de su Institución para desarrollar el proyecto de investigación denominado "INCIDENCIA DE TOXICIDAD CARDIACA EN PACIENTES ADULTOS CON TRATAMIENTO CON ANTRACICLINAS EN EL HOSPITAL ONCOLÓGICO SOLCA DE LOJA DURANTE EL PERIODO DE 2010 A 2012"

Por la atención prestada, me suscribo

Atentamente,



Dr. Víctor Hugo Vaca M.  
**COORDINADOR DE LA TITULACIÓN  
DE MEDICINA DE LA UTPL**

San Cayetano Alto s/n  
Loja-Ecuador  
Telf.: (593-7) 3 701 444 - ext -3063  
informacion@utpl.edu.ec  
Apartado Postal: 11-01-608  
www.utpl.edu.ec

*13-03-17*

Anexo 3: certificado para poder ingresar a la base de datos de SOLCA-Loja



**SOLCA NÚCLEO DE LOJA**  
PRESIDENCIA

**Lic. Silvana Sotomayor Bastidas**  
Secretaria de la Presidencia de SOLCA Núcleo de Loja

**CERTIFICA:** Que en el oficio N° 083 CTM-UTPL de 3 de octubre de 2016 suscrito por el Dr. Víctor Hugo Vaca Merino, Coordinador de la Titulación de Medicina de la UTPL, dirigido al Dr. José Molina Manzano, Director Médico Hospital SOLCA Loja, en el que señala textualmente: "...me permito agradecerle por su valiosa colaboración en la formación académica de los estudiantes de la Titulación de Medicina de la Universidad Técnica Particular de Loja. A la vez le solicito de la manera más comedida autorice a quien corresponda para que se brinde el acceso al Departamento de Estadística a los estudiantes de la carrera con la finalidad que puedan realizar la recolección de datos para desarrollar el Trabajo de Fin de Titulación aprobado", consta sumilla inserta por el Dr. José Molina Manzano dirigida al Registro de Tumores de SOLCA Núcleo de Loja, a través de la cual se dirige al Registro de Tumores de nuestra institución, autorizando se atienda la petición de la UTPL.

**Es todo cuanto puede certificar en honor a la verdad.**

Loja, 12 de abril de 2017

**Lic. Silvana Sotomayor Bastidas**  
Secretaria de la Presidencia de SOLCA Núcleo de Loja

**Autorizado**  
Lic. Claudio Burneo B.  
PRESIDENTE EJECUTIVO  
FECHA: 12.04.17