

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE MEDICINA  
COMISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
CURSO DE ESPECIALIZACION EN CARDIOLOGIA  
HOSPITAL “DR. MIGUEL PEREZ CARREÑO”

ECOCARDIOGRAFIA CONVENCIONAL Y EL METODO STRAIN EN LA  
EVALUACION DE LA CARDIOTOXICIDAD POR ANTINEOPLASICOS  
Trabajo Especial de Grado que se Presenta para Optar al Título de Especialista  
en Cardiología

Eugenio Florin Ionescu Silva  
Hildemari Trini Espinosa Viamonte

Tutor:  
Juan Pérez Terán

Caracas, noviembre de 2013

Tutor

---

Juan Pérez Terán

Director del curso

---

Susana Blanco

Coordinador del curso

---

Hylse Mardomingo

## INDICE

	<b>Pagina</b>
1. Resumen	4
2. Introducción	5
3. Métodos	14
4. Resultados	20
5. Discusión	22
6. Referencias	26
7. Anexos	29

## Ecocardiografía convencional y el método strain en la evaluación de la cardiotoxicidad por antineoplásicos.

**Eugenio Florin Ionescu Silva**, C.I.: 14.116.175. Sexo: Masculino, E-mail: [dreugenioionescu@yahoo.es](mailto:dreugenioionescu@yahoo.es). Telf: 0414-6451339/0426-5104011. Dirección: Hospital

Dr. Miguel Pérez Carreño. Especialización en Cardiología

**Hildemari Trini Espinosa Viamonte**, C.I.: 15.542.413 Sexo: Femenino, E-mail:

[hildemariespinosav@gmail.com](mailto:hildemariespinosav@gmail.com). Telf: 0414-8752332. Dirección: Hospital

Dr. Miguel Pérez Carreño. Especialización en Cardiología

Tutor: **Juan Jesús Pérez Terán**, C.I.: 7.234.989. Sexo: Masculino, E-mail:

[jjperezteran@hotmail.com](mailto:jjperezteran@hotmail.com). Telf: 0414-5312888. Dirección: Hospital

Dr. Miguel Pérez Carreño. Especialización en Cardiología y Ecocardiografía

### RESUMEN

Objetivo: Establecer la utilidad del método strain en la evaluación de la cardiotoxicidad por antineoplásicos, comparándolo con métodos de ecocardiografía convencional. Método: Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal y descriptivo, en el cual se realizaron 4 evaluaciones ecocardiograficas a cada paciente con diagnósticos reciente de neoplasias de cualquier tipo que iban a recibir su primer esquema de quimioterapia en un periodo de tiempo de 3 meses. Resultados: Se incluyeron en el estudio 28 pacientes, 75% pertenecían al sexo femenino, Según el diagnóstico oncológico, el 57% de los pacientes tenían CA de mama y el 100% de los pacientes recibió antraciclinas o sus derivados. En la población estudiada, 43% de los pacientes presentaron cardiotoxicidad, con una disminución estadísticamente significativa de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo evaluado por el método de Simpson biplano del 10,29% y de estos, 50% presentaron una disminución >10% del strain longitudinal global durante su seguimiento. Con un aumento no significativo de la relación E/E' de 2,63%. Conclusiones: El Strain longitudinal global es una herramienta sensible y específica para la detección de cardiotoxicidad por antraciclinas y trastuzumab. La fracción de eyección evaluada por método Simpson biplano, es un método útil, practico y reproducible para la evaluación de función sistólica del ventrículo izquierdo y vigilancia de cardiotoxicidad por antineoplasicos.

**Palabras claves:** Strain longitudinal, cardiotoxicidad, antineoplasicos.

### ABSTRACT

Objective: To establish the usefulness of the method in evaluating strain cardiotoxicity by antineoplastic, comparing conventional echocardiography methods. Methods: We conducted a prospective, longitudinal, descriptive, in which echocardiographic assessments made 4 each patient with recent diagnoses of malignancies of any kind were to receive their first chemotherapy regimen in a time period of 3 months. Results: The study included 28 patients, 75% were female, according to the cancer diagnosis, 57% of patients had breast CA and 100% of patients received anthracyclines or their derivatives. In the study population, 43% of patients experienced cardiotoxicity, with a statistically significant decrease in the ejection fraction of the left ventricle assessed by the biplane Simpson method 10.29% and of these, 50% had a decrease > 10% the overall longitudinal strain during follow-up. With a non-significant increase of the E/E' of 2.63%. Conclusions: The overall longitudinal Strain is a sensitive and specific tool for the detection of anthracycline and trastuzumab cardiotoxicity. Ejection fraction evaluated by biplane Simpson method is a useful, practical and reproducible method for the assessment of left ventricular systolic function and monitoring of cardiotoxicity by antineoplastic agents.

**Keywords:** Longitudinal Strain, cardiotoxicity, antineoplastic agents.

## **INTRODUCCION**

La nueva era de drogas antineoplásicas, muchas de ellas altamente selectivas contra algunos tipos específicos de cáncer, a conllevado a unas crecientes tasas de éxito en el tratamiento de dicha patología, lo que por consiguiente trae consigo un numero muy elevado de sobrevivientes de cáncer por año a nivel mundial, cifra que según El Centro de Control de Enfermedades norteamericano fue de 12 millones solo en Europa y EEUU en el año 2011, en este sentido, dichos pacientes tienen que lidiar posterior a superar su enfermedad de base, con un sin numero de complicaciones producto del uso de la radioterapia y la quimioterapia, una de las mas frecuentes y considerada por muchos oncólogos la mas relevante, es la Cardiotoxicidad por Antineoplasicos, ya que está, sino se detecta y corrige a tiempo, puede llegar a ser irreversible, deteriorando sustancialmente la calidad de vida del paciente; de tal manera que es de preponderante importancia que se logre detectar de manera precoz el inicio de dichas complicaciones para poder tomar medidas correctivas oportunamente.

### **Planteamiento y delimitación del problema**

La intención del presente estudio es comparar las técnicas ecocardiograficas convencionales con el método strain bidimensional (2D) en el diagnostico y pronóstico de la cardiotoxicidad que se produce en pacientes que reciben tratamiento con antineoplásicos del tipo Antraciclinas y Trastuzumab, esto ultimo tomando en cuenta que los pacientes con diagnóstico de cáncer que reciben antineoplasicos tienen riesgo elevado de presentar cardiotoxicidad subclínica inicial inducida por los mismos, es decir, toxicidad que solo es evidenciada por pruebas paraclínicas invasivas y no invasivas. El método de strain, que se basa en la evaluación de la deformidad de la fibra miocárdica, una de las funciones que se ve alterada de manera mas temprana con el uso de cualquier medicamento cardiotoxico, puede ser útil para evaluar la lesión miocárdica que ocurre en estos pacientes, antes de evidenciarse alteraciones en parámetros ecocardiograficos convencionales como la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI).

El estudio se realizó en pacientes con diagnósticos reciente de neoplasias de cualquier tipo que recibieron su primer esquema de quimioterapia, en el cual se incluía, Antraciclinas y/o Trastuzumab, que asistieron al laboratorio de estudios no invasivos del Servicio de Cardiología

del Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño para la realización de ecocardiograma transtoracico, desde febrero hasta octubre de 2012.

### **Justificación e importancia**

La cardiotoxicidad fue definida por el Instituto Nacional de Cáncer en el 2010 como la toxicidad que afecta al corazón por las drogas antineoplásicas, incluyendo tanto el efecto directo sobre el corazón como el indirecto por alteraciones hemodinámicas y eventos tromboticos. Los antineoplásicos tienen consecuencias relevantes al mejorar significativamente la sobrevida de los pacientes con cáncer, entre estos cabe mencionar las Antraciclínas y Trastuzumab, sin embargo, los efectos adversos de estos tratamientos son importantes, específicamente sobre la función cardiaca.

La cardiotoxicidad de las Antraciclínas, que son una piedra angular en el tratamiento de múltiples neoplasias, es bien conocida, describiéndose una incidencia global de insuficiencia cardiaca sintomática de entre el 2,2 y el 5,1%. La miocardiopatía inducida por antraciclínas se ha asociado a un pronóstico especialmente desfavorable, con una mortalidad a 2 años de hasta un 60%. Mientras con Trastuzumab, droga utilizada en un subgrupo de pacientes con cáncer de mama, la insuficiencia cardiaca sintomática se da hasta en un 4% de los casos y en un 10% de los mismos, se produce una reducción asintomática de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (VI).

La cardiotoxicidad potencial de los agentes usados de rutina en el tratamiento del cáncer, exige una monitorización estricta de la función cardiaca antes, durante y después de su uso, en búsqueda de signos de deterioro de la misma; es allí donde el ecocardiograma transtoracico (ETT) se ha convertido, por su accesibilidad y valiosa información acerca de la función ventricular izquierda, tanto sistólica como diastólica, en el método de elección para valorarla.

Las técnicas ecocardiograficas clásicas usadas en la evaluación del VI, han sido ampliamente validadas, y son de uso rutinario en la valoración de los pacientes sometidos a quimioterapia. La técnica bidimensional, a través del método de Simpson modificado, permite medir la fracción de eyección, que es uno de los parámetros mas universalmente usados para valorar la función sistólica del VI; así mismo, técnicas derivadas del Doppler, como la relación E/E', nos permiten evaluar la función diastólica ventricular izquierda. A pesar de su amplia

difusión, ambos métodos, tienen limitaciones, como lo son la variabilidad intra e interobservador y más importante, es que constituyen parámetros que se alteran tardíamente, cuando la cardiotoxicidad ya está instalada y es irreversible.

Las nuevas técnicas ecocardiográficas, como el strain bidimensional, tienen la capacidad para detectar cardiotoxicidad por antineoplásicos en estadios tempranos y parece prometedora como instrumento para identificar alteraciones precoces de la función cardíaca izquierda, como las anormalidades en la deformación miocárdica, lo que constituiría una fase más temprana de cardiotoxicidad, previo a la disfunción sistólica evidenciada por los métodos convencionales, convirtiéndose en una herramienta útil, que reduciría su incidencia y la morbimortalidad asociada a su aparición.

### **Antecedentes**

Nousiainen T, et al, en el 2002, en un estudio de 28 pacientes con linfoma no Hodgkin tratados con doxorubicina describieron una reducción significativa de la FEVI a dosis acumulativas bajas que precedía la posterior aparición de cardiotoxicidad.<sup>(1)</sup>

Geoffrey J. Yoon, et al, estudiaron pacientes que recibieron tratamiento con antraciclinas y trastuzumab en la Universidad de Stanford desde octubre 2005 al 2007 con ecocardiografía antes y después de la terapia, encontrando que 40% presentaron una disminución de la FEVI menor del 50% después del tratamiento.<sup>(2)</sup>

Ruxandra Jurcut, et al, en el 2008, demostraron que en contraste a la ecocardiografía convencional y las medidas de la velocidad miocárdica, los parámetros de la deformidad miocárdica (strain) permiten detectar cambios en la función radial y longitudinal del ventrículo izquierdo posterior al uso de doxorubicina liposomal.<sup>(3)</sup>

James L. Hare, et al., en el 2009, determinaron que hay evidencia de disfunción miocárdica de forma temprana evaluada por el método de strain antes que los parámetros convencionales y secuenciales de FEVI en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con trastuzumab.<sup>(4)</sup>

Thomas H. Marwick, et al, en el 2009, demostraron que el Strain longitudinal global es un predictor superior de mortalidad y un método óptimo para seguimiento y valoración de la función sistólica global del VI.<sup>(5)</sup>

Nazanin Fallah-Rad, et al, en el 2011, concluyeron que tanto el doppler tisular como las imágenes de strain son susceptibles a determinar cambios preclínicos en la función sistólica del ventrículo izquierdo antes de los cambios convencionales en la fracción de eyección, en pacientes con cáncer de mama HER 2 tratados con trastuzumab.<sup>(6)</sup>

Heloisa Sawaya, et al, en el 2011, concluyeron que las concentraciones de Troponina en plasma y el strain longitudinal son los principales predictores de cardiotoxicidad en pacientes tratados con antraciclinas y trastuzumab.<sup>(7)</sup>

### **Marco Teórico**

La expectativa de vida para pacientes con cáncer en un seguimiento a 10 años aumento significativamente a un 70% para cáncer de mama, 80% para linfoma de Hodgkin y 90% para cáncer testicular, con el surgimiento de los nuevos antineoplásicos.<sup>(8)</sup> La supervivencia prolongada que producen los antineoplásicos permiten que la toxicidad cardiaca pueda ser el principal factor determinante de su calidad de vida y en algunos casos, de una muerte prematura.<sup>(9)</sup>

Las antraciclinas, en particular la Doxorubicina, son una clase de agentes quimioterapéuticos que han demostrado efectividad en el tratamiento de varios tipos de cáncer; y en el caso particular del cáncer de mama, la combinación de Antraciclinas con Trastuzumab, disminuye el riesgo de recaídas y la mortalidad en un 50% y 30% respectivamente, sin embargo, se ha demostrado que las dosis acumulativas del primer fármaco, causa efectos cardiotoxicos irreversibles, limitando su uso clínico; y aquellos paciente que usan Trastuzumab presentan disfunción ventricular en un 10% a 25% de los casos.<sup>(10)</sup>

El mecanismo de la toxicidad de las antraciclinas se ha basado en el papel de las especies moleculares de oxígeno reactivo, recientemente, estos conocimientos se han ampliado para incluir el papel de las topoisomerasas 2. En las células de los mamíferos hay dos isoenzimas de la topoisomerasa 2: Top2a y Top2b.<sup>(6)</sup> Está claramente establecido que la actividad antitumoral de la doxorubicina se produce a través de la formación de un complejo ternario de Top2a -doxorubicina-ADN. Se cree que la gran eficacia de la doxorubicina se debe a una expresión alta de la Top2a en las células cancerosas. A diferencia de la Top2a, que solamente se expresa en células en fase de proliferación y en células tumorales, la Top2b se expresa en el corazón del adulto.<sup>(11,12)</sup>



Esta toxicidad es acumulativa y dosis dependiente con una incidencia de insuficiencia cardiaca en un 2.2% de los pacientes que recibieron doxorubicina a dosis de 390 mg/m<sup>2</sup>. Estudios prospectivos han observado una disminución de la fracción de eyección relacionados a doxorubicina en un 16%, 38%, y un 65% de los pacientes que recibieron dosis acumulativas de doxorubicina de 300 mg/m<sup>2</sup>, 450 mg/m<sup>2</sup>, y 550 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente.<sup>(2)</sup>

El Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG, dirigido contra la proteína HER2; se plantea que los pacientes con amplificación o sobreexpresión del gen que codifica para esta proteína, constituye un subgrupo con canceres de mama más agresivos.<sup>(13)</sup> Una serie de estudios a gran escala han demostrado de manera concluyente que el trastuzumab puede reducir sustancialmente el riesgo de recurrencia y de muerte temprana en las mujeres con cáncer de mama HER2-positivo. La insuficiencia cardiaca sintomática, se da en hasta un 4% de los casos tratados con el anticuerpo y en un 10% de los casos se produce una reducción asintomática de la fracción de eyección del VI.<sup>(14)</sup>

En el caso del uso de la combinación de Doxorubicina y Trastuzumab, en el cáncer de mama metastásico, fue observada una incidencia del 27% de disfunción cardiaca sintomática; la cardiotoxicidad del Trastuzumab a diferencia de las antraciclinas no es dosis dependiente.<sup>(13)</sup> En estudios consecutivos de pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos, tratados secuencialmente con esquemas con Antraciclinas y Trastuzumab, se demostró que presentaron insuficiencia cardiaca sintomática solo un 4%, mientras que un 14% presentaron disminución de FEVI asintomática. Por lo tanto se recomienda un seguimiento de la FEVI, con determinaciones basales y cada 3 meses durante y posterior a la terapia.<sup>(2)</sup>

La monitorización secuencial de la función cardiaca mediante la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) durante la quimioterapia es de capital importancia para la detección precoz de la disfunción del VI.<sup>(15)</sup> La definición más aceptada de cardiotoxicidad, es decir, disminución de la FEVI, en la comunidad oncológica y en la guías de práctica clínica actuales, es una reducción de la FEVI > 5% hasta llegar a un valor < 55% junto con síntomas de insuficiencia cardiaca o una reducción asintomática de la FEVI > 10% hasta llegar a un valor de < 55% con respecto al valor basal.<sup>(6,8)</sup>

El método ecocardiográfico utilizado más ampliamente en la práctica clínica diaria para estimar la FEVI, es el método de Simpson biplano, sin embargo, la variabilidad del cálculo de la FE con este método (interobservador e intraobservador), puede llevar a que el oncólogo

tome la decisión de suspender el régimen de tratamiento con Antraciclinas y/o Trastuzumab preocupado por la posible toxicidad en un paciente que de hecho no la sufre.<sup>(11)</sup>

En la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia, como ocurre en otros trastornos cardiacos, las alteraciones de la función diastólica pueden preceder a la disfunción sistólica. Las anomalías de los parámetros diastólicos parecen corresponder a un signo temprano de disfunción del VI en los pacientes tratados con quimioterapia, por ello es importante la monitorización de los mismos, como parte de la evaluación ecocardiográfica.<sup>(16)</sup>

El estudio de la función ventricular ha evolucionado vertiginosamente en las últimas 2 décadas, pasando de la simple evaluación de la función sistólica y diastólica por métodos convencionales, al análisis cualitativo y cuantitativo de las funciones de la pared miocárdica; el principal avance en este sentido, es la evaluación de la deformación de las diferentes fibras musculares que componen la arquitectura del miocardio.

El análisis de la deformación aporta parámetros de función sistólica y diastólica de cada uno de los segmentos miocárdicos en las tres direcciones del espacio, es decir, longitudinal, radial y circunferencial, contando en la actualidad con software que calculan la deformación en los 3 sentidos: Base-ápex, endocardio-epicardio y tangencial.

En condiciones normales, el tejido miocárdico es incompresible, es decir, el volumen de la pared ventricular permanece constante durante todo el ciclo cardiaco; durante la sístole ventricular, las fibras longitudinales se acortan hacia el ápex y engruesan en sentido radial, mientras que las fibras circunferenciales convergen hacia el centro reduciendo su eje de contracción.

La deformidad miocárdica (*strain*, término que traduce la medida de deformación de un material), es definida como la diferencia entre la longitud final ( $l$ ) y la longitud original ( $l_0$ ), dividida por la longitud original  $((l - l_0)/l_0) \times 100\%$ ; <sup>(17)</sup>; es decir, es el cambio total que sufre el miocardio durante el ciclo cardiaco en relación a su dimensión inicial. El miocardio puede deformarse en acortamiento (deformación negativa) o elongación (deformación positiva); el strain se expresa como porcentaje (%) de cambio de longitud y se le representa con la letra  $\epsilon$ . La deformación regional representa la fracción de eyección regional, mientras que la medición integrada, es decir, la deformación global de fin de sístole, refleja la FE de VI, esto cuando se correlaciona la fracción de eyección ventricular izquierda, obtenida por resonancia magnética (MRI), con el strain global pico sistólico obtenida desde la vista apical de 4 cámaras; como el

strain es relacionado con la longitud basal, el final de la diástole es considerado el strain cero; dicho lo anterior se puede entender porque este método es afectado por la precarga ventricular.

Existen 2 metodologías para analizar la deformación miocárdica: El Doppler tisular y el speckle tracking derivado de la ecocardiografía bidimensional; en la primera metodología mencionada (Doppler tisular), existen muchas limitantes, entre las que cabe mencionar, la dependencia del ángulo de incidencia del haz de ultrasonido, la incapacidad de realizar mediciones en mas de una dimensión, el requerimiento de mucho tiempo para la adquisición de las imágenes, todo esto hace que los resultados tengan alta variabilidad interobservador (10% a 25%), lo que ha hecho que esta técnica no se haya difundido ampliamente.

La segunda metodología utilizada se basa en el principio de análisis del movimiento o desplazamiento (tracking) de los pequeños gránulos (speckles) producidos por la interacción del ultrasonido con la estructura del miocardio (marcas acústicas naturales); la deformación miocárdica bidimensional estudia el movimiento miocárdico en relación al miocardio adyacente; estas espículas están uniformemente distribuidas en el miocardio; cada espícula puede ser identificada, lo que permite ver el cambio de su posición cuadro a cuadro durante un ciclo cardiaco.

Su gran ventaja, comparado con el Doppler tisular, es que no depende del ángulo del ultrasonido ni del movimiento de traslación cardiaca, consume menos tiempo, es mas fácil, exacta y permite analizar el ápex del ventrículo izquierdo; además obtiene de manera simultanea los componentes longitudinal, radial y circunferencial de la deformación en todos los segmentos miocárdicos;<sup>(17)</sup> en este último orden de ideas, la deformación miocárdica derivada del speckle tracking permite medir desde las vistas apicales la deformación longitudinal y transversal y desde el eje menor paraesternal izquierdo la deformación radial y circunferencial.

El análisis de la deformación miocárdica longitudinal se grafica con una curva negativa; con un pico máximo cercano al cierre de la válvula aortica; esta curva representa el acortamiento longitudinal miocárdico máximo durante la contracción, que en hombres sanos varia entre -17% y -21%; las curvas de deformación circunferencial también son negativas y alcanzan su pico cerca del cierre aórtico, su valor normal varia entre -16% y -23%; algunos software miden automáticamente la deformación global pico sistólica de cada una de las tres vistas apicales y las promedia; esta deformación global pico sistólica promedio tiene buena correlación en los estudios clínicos con la fracción de eyección (FE).<sup>(17)</sup>

Para un adecuado análisis de la deformación miocárdica, se debe obtener un ecocardiograma de alta calidad técnica y emplearse un rango de frecuencias entre 40 y 80 cuadros/segundos (lo ideal es que sea el 80% de la frecuencia cardiaca).

El speckle tracking aporta únicamente valores transmurales indirectos, divididos por segmento; esta tecnología utiliza una región de interés (ROI) de aproximadamente 40 píxeles y solo proporciona datos transmurales promediados, sin poder separar endocardio y epicardio.

La adquisición de la deformación miocárdica bidimensional (strain) es rápida y en pocos minutos puede obtenerse toda la información; para que los resultados puedan procesarse y sean representativos se requiere que la duración del ciclo no varía mucho, así los mismos serán consistentes en las tres vistas; la visión del ojo humano experimentado solo es capaz de analizar la excursión y el engrosamiento (radial y transversal) hasta treinta cuadros por segundo, mientras que el software de los equipos permite un análisis con más del doble de cuadros por segundo y cuantifica la deformación en todos sus ejes (longitudinal, radial, circunferencial y transversal), lo que lo convierte en una herramienta muy sensible a cambios sutiles en la contractilidad miocárdica.

Las imágenes de strain miocárdico proveen unas mediciones muy sensibles y reproducibles de la función ventricular izquierda, con una variabilidad intraobservador e interobservador baja (3,6% a 5,3% y 7% a 11,8% respectivamente).<sup>(17)</sup> Este método no solo hace estimaciones de la función sistólica con altísima sensibilidad, como lo han demostrado los estudios que lo comparan con estimación de la FEVI por resonancia cardiaca, sino que también ha demostrado ser un predictor superior de alteraciones en la relajación del VI cuando se le compara con la relación E/E', estándar dorado actual para la evaluación de la función diastólica.<sup>(13)</sup>

Actualmente no se han establecidos los valores de strain (punto de corte) en los cuales se debe sospechar cardiotoxicidad por antineoplásicos, sin embargo, se visualizan como un método que ayudara a mejorar la toma de decisiones clínicas en cuanto a la cesación de los quimioterápicos y en cuanto a la necesidad de establecer de manera oportuna un tratamiento de soporte cardiaco, como lo son los IECAs o los beta Bloqueadores.<sup>(18)</sup>

## **Objetivos**

### **General**

- Establecer la utilidad del método strain en la evaluación de la cardiotoxicidad por antineoplásicos, comparándolo con métodos de ecocardiografía convencional, en pacientes que asisten al Laboratorio de Estudios No Invasivos del Servicio de Cardiología del Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño para la realización de ecocardiograma transtoracico.

### **Específicos**

- Determinar la utilidad del strain en la detección de cardiotoxicidad temprana por antineoplasicos, comparado con Simpson biplano.
- Determinar la utilidad del strain en la detección de cardiotoxicidad temprana por antineoplasicos, comparado con la relación E/E' método usado en evaluación de función diastólica.

### **Aspectos éticos**

La realización del presente estudio, fue aprobada por el comité de ética del Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, y todos los pacientes incluidos en este protocolo firmaron un consentimiento voluntario informado para la realización del estudio.

## **METODOS**

### **Tipo de estudio**

Se trata de un estudio prospectivo, longitudinal y descriptivo, con un grupo único, auto-comparable, en el cual se realizaron 4 evaluaciones ecocardiograficas a cada paciente en un periodo de tiempo de 3 meses.

### **Población y muestra**

Pacientes con diagnósticos reciente de neoplasias de cualquier tipo que recibieron su primer esquema de quimioterapia que incluía antraciclinas y/o trastuzumab que asistieron al laboratorio de estudios no invasivos del Servicio de Cardiología del Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño para la realización de ecocardiograma transtoracico, durante febrero- octubre 2012.

### **Variables**

<b>Nombre</b>	<b>Descripción</b>	<b>Tipo</b>	<b>Escala</b>	<b>Valores posibles</b>
<b>Sexo</b>	<b>Genero de cada paciente que recibirá quimioterapia</b>	<b>Cualitativas</b>	<b>Nominal</b>	<b>Masculino y Femenino</b>
<b>Edad</b>	<b>Edad de cada paciente que recibirá quimioterapia en años</b>	<b>Cuantitativas</b>	<b>De Razón</b>	<b>Menores de 45 años y de 45 años o mas</b>
<b>Strain</b>	<b>Grado de deformidad miocárdica en el ciclo cardiaco en relación a su</b>	<b>Cuantitativa</b>	<b>De razón</b>	<b>Valores arrojados por el equipo</b>

	<b>dimensión inicial</b>			
<b>Relación E/E´; Función diastólica del ventrículo izquierdo</b>	<b>Relación de la onda E del flujo transmitral con la onda E´ del Doppler tisular</b>	<b>Cuantitativa</b>	<b>De razón</b>	<b>Valores arrojados por el equipo</b>
<b>Método de Simpson biplano para estimar Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo</b>	<b>Calculo de volúmenes (diastólico y sistólico) del VI a través de la suma de una serie de discos paralelos desde el ápex hasta la base; realizado en 4 y 2 cámaras</b>	<b>Cuantitativa</b>	<b>De razón</b>	<b>Valores arrojados por el equipo</b>
<b>Tipo de Cáncer</b>	<b>Localización y diagnostico anatomopatológico de la neoplasia del paciente</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Ordinal</b>	<b>Cáncer de Mama, Linfoma de Hodgkin, Linfoma No Hodgkin, Leucemias</b>
<b>Tipo de Quimioterapia</b>	<b>Nombre del fármaco utilizado para la quimioterapia del paciente</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Nominal</b>	<b>Antraciclinas, Trastuzumab o ambas (Antraciclinas + Trastuzumab)</b>

<b>Uso de dexrazoxane (Cardioxane)</b>	<b>Uso conjunto del medicamento Cardioxane como parte del esquema de medicamentos</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Nominal</b>	<b>Si o No</b>
<b>Uso de IECAs o BB</b>	<b>Utilización de cualquier fármaco de las clases de Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina o Beta Bloqueantes</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Nominal</b>	<b>IECAs: Captopril, Enalapril, Ramipril, Lisinopril; BB: Carvedilol, Atenolol, Bisoprolol, Metoprolol, Propranolol</b>
<b>Factores de Riesgo para Enfermedad Coronaria</b>	<b>Presencia de 3 o mas factores relacionados en estudios clínicos a la aparición de Enfermedad Coronaria</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Nominal</b>	<b>Genero masculino, Hipertensión arterial sistémica, Diabetes Mellitus, Dislipidemia, Tabaquismo, Condición postmenopáusica</b>



## **Procedimientos**

Para la realización del presente estudio se incluyeron a todos los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión, a los mismos se les explico el protocolo de investigación y se les solicito la firma del consentimiento voluntario informado, así mismo se recolectaron todos los datos en una tabla de registro, la cual fue luego trasladada a la tabla general de datos para realizar el procesamiento estadístico.

### **Criterio de Inclusión**

- Todos los pacientes con diagnóstico de neoplasias de cualquier tipo, mayores de 15 años, que asistieron al laboratorio de estudios no invasivos del Servicio de Cardiología del Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño para la realización de ecocardiograma transtoracico, previo al inicio de quimioterapia con Antraciclinas y/o Trastuzumab, en el periodo febrero- noviembre 2012.

### **Criterio de Exclusión**

- Pacientes con diagnósticos establecidos de cardiopatía estructural.
- Paciente con fracción de eyección <50%, evidenciada en el eco basal.
- Paciente que recibían de manera regular fármacos con cardiotoxicidad demostrada.

### **Tratamiento estadístico adecuado**

Se realizaron los siguientes análisis:

Para descripción de las variables

- Análisis descriptivo:
  - Distribución de frecuencias absolutas y porcentuales
  - Tablas de contingencia de doble entrada
  - Comparación de medias, medianas y dispersión por grupos en evaluación
- Análisis gráfico:
  - Diagramas de sectores
  - Gráficos de dispersión
  - Histogramas de frecuencias

- Gráficos de barra
- Polígonos de frecuencia
- Análisis de significación
  - Contrastes propuestos:
    - Diferencia de medias
    - Diferencia de proporciones
  - Significación (*según el caso del contraste*) basada en :
    - T-student
    - Mann Whitney
    - Chicuadrado
    - Normal

Todos los contrastes de hipótesis se realizarán con un  $\alpha = 0,05$ , es decir, una confianza del 95%; los contrastes serán significativos cuando  $p < 0,05$  <sup>(21, 21, 23, 24, 25, 26)</sup>.

## **ASPECTOS ADMINISTRATIVOS**

### **Recursos humanos y materiales**

Los ecocardiogramas transtoracicos se realizaron en el Laboratorio de Estudios No Invasivos del Servicio de Cardiología del Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, para ello se utilizó un equipo Vivid 7 (GE Healthcare), perteneciente a la institución, la misma maquina se utilizo para todos los pacientes; la FEVI fue calculada por el método de Simpson Biplano (4 y 2 cámaras), la Relación E/E' fue calculada a través de la relación de la onda E del flujo transmitral con la onda E' del Doppler tisular (velocidad del anillo) medida en la porción basal del septum interventricular, para las mediciones del strain miocárdico longitudinal se obtuvieron imágenes en escala de grises en 2D en la vistas apical 3 cámaras (eje longitudinal largo del VI), 4 cámaras y 2 cámaras, el tiempo del cierre de la válvula aortica se obtuvo a través del trazo de la onda del Doppler continuo en la válvula aortica, el pico sistólico global del strain longitudinal fue calculado a través del promedio de los valores del strain sistólico pico de los segmentos en eje longitudinal largo, 4 y 2 cámaras.

La evaluación y calculo de la FE por el método de Simpson biplano fue revisada por un ecocardiografista experto y las determinaciones del strain longitudinal fueron realizadas y analizadas por el equipo investigador.

## RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 28 pacientes, de los cuales el 50% completaron el seguimiento de tres meses, el 39% de los mismos no lograron completar el seguimiento en el tiempo establecido y el 11% de los pacientes fallecieron antes de concluir el estudio. De los 28 pacientes, 75% pertenecían al sexo femenino y 25% al sexo masculino (ver cuadro 1); el 11% de estos tenían menos de 30 años, el 21% entre 30 y 39 años, el 29% entre 40 y 49 años, el 21% entre 50 y 59 años y el 18% 60 años o más (ver cuadro 2).

El 29% de los pacientes eran hipertensos y el 64% no tenían factores de riesgos para desarrollar enfermedad cardiovascular (ver cuadro 3). Dentro del grupo de los pacientes hipertensos 67% recibían tratamiento con antagonista de receptores de angiotensina II (ARA II), 16% con inhibidores de enzima convertidora de angiotensina y 17% la combinación de ARA II con betabloqueantes. (ver cuadro 4).

Según el diagnóstico oncológico, el 57% de los pacientes tenían Ca de mama, 19% linfomas, 8% leucemias mieloides agudas (M3), 7% mieloma múltiple y 7% adenocarcinoma gástrico (ver cuadro 5). En base al tratamiento antineoplásico, el 100% de los pacientes recibió antraciclinas o sus derivados y solo un 7% la combinación de antraciclinas con trastuzumab. (ver cuadro 6). Dentro del grupo de paciente que recibió antraciclinas solo un 4% de los pacientes recibió durante todo su esquema de tratamiento cardioxane (ver cuadro 7).

Durante el seguimiento de la evolución de la FE en el tiempo establecido de 3 meses el 43% de los pacientes que recibían antineoplásicos, presentó cardiotoxicidad, definida como una disminución de más del 10% de la FEVI independientemente de la presencia de síntomas de insuficiencia cardiaca, evidenciándose un descenso promedio de 10,29% con respecto a la FE basal. (ver cuadro 8 y 14). Así mismo, durante el seguimiento se evidencio una disminución de la relación E/E' de 2,63%. (ver cuadro 9).

En cuanto a la evaluación del strain, 50% de los pacientes presentaron una disminución >10% a los 3 meses comparado con su valor basal. (ver cuadro 15). Con una variación porcentual de 0,94% del strain longitudinal promedio de todos los segmentos que conforman el eje apical de 4 cámaras. (ver cuadro 10); del 4,4% de los segmentos que conforman el eje apical de 3 cámaras (APLAX). (ver cuadro 11); 11,87% del apical de 2 cámaras (ver cuadro

12) y del 5,98% cuando se comparó el strain longitudinal global basal con el control a los 3 meses posterior al inicio de quimioterapia. (ver cuadro 13).

## DISCUSION

En el presente estudio se pudo concluir el seguimiento al 50% de los pacientes incluidos en el mismo, esto posiblemente motivado a que un grupo de los pacientes que iniciaron el protocolo eran de localidades foráneas al centro de investigación, lo cual dificultaba el traslado y cumplimiento a cabalidad de los ecocardiogramas en el tiempo establecido. Otra de las causas fue la presencia de complicaciones inherentes a su enfermedad de base, que ameritaron hospitalizaciones en otros centros durante el seguimiento (Hospital Universitario de Caracas, Hospital Oncológico Padre Machado), 3 de los pacientes fallecieron después de iniciar el protocolo de estudio, posterior a recibir el primer ciclo de quimioterapia, no lográndose obtener información precisa sobre la causa del fallecimiento por lo cual no se puede descartar la posibilidad de complicaciones cardiovasculares secundarias al uso de antineoplásicos.

Se evidencio un porcentaje significativamente mayor de pacientes del sexo femenino (75%), esto relacionado al número significativamente mayor de paciente con el diagnóstico inicial de CA de mama y se observó una distribución homogénea en los pacientes según el grupo etario. La mayoría de los pacientes (64%) no presentaban factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular previo al inicio del estudio, lo cual elimina el sesgo de la presencia de enfermedades que pudieran muy bien contribuir a causar deterioro de la función ventricular izquierda y alteraciones en el strain; el 36% de los pacientes padecían hipertensión arterial sistémica, sin embargo, se encontraban en control regular con tratamiento a base de IECA, ARA II o la combinación de ARA II mas betabloqueantes, medicamentos que han demostrado su efectividad en la prevención de la disfunción ventricular izquierda inducida por quimioterapia.(22). El porcentaje más significativo de los pacientes dentro de la población estudiada tenían el diagnóstico de cáncer de mama, a pesar de este hecho solo el 13% del grupo recibieron tratamiento con trastuzumab, lo que representa el 7% del total de la población, esto puede estar relacionado a una baja prevalencia de CA de mama con HER2 positivo en la población estudiada, sin embargo, pudiera estar asociado con la poca disponibilidad de la prueba para determinar el mismo en nuestro medio. La totalidad de los pacientes incluidos recibió en el esquema de tratamiento antineoplásico antraciclinas o sus derivados, lo que hace que el estudio tenga mayor influencia en las recomendaciones sobre

este grupo de medicamentos. No se pudo confirmar el uso regular del medicamento dexrazoxane (cardioxane) en el 86% de los pacientes, fármaco que ha demostrado ser beneficioso en la prevención de la toxicidad por antraciclinas.

En el presente estudio 43% de los pacientes presentaron cardiotoxicidad, con una disminución estadísticamente significativa del 10,29% (p: 0,014) en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo por el método de Simpson biplano en la evaluación ecocardiografica al final de los tres meses de seguimiento, valor que se encuentra por encima del punto de corte para definir cardiotoxicidad por antineoplásicos, según las guías actuales. <sup>(6,8)</sup> como se puede evidenciar el porcentaje de paciente que presentaron cardiotoxicidad fue significativamente mayor que lo reportado por otras series <sup>(1,2,3,7)</sup>, sin embargo, en el presente estudio no se tomó en cuenta la dosis acumulada de Antraciclinas en la cual los paciente comenzaban a presentar disminución de la FE, correlación que ya se encuentra establecida y que pudiera explicar porque se evidencio tanta cardiotoxicidad.

Se evidencio que el 50% de los pacientes que presentaron cardiotoxicidad, tuvieron una disminución >10% del strain longitudinal global durante su seguimiento a los 3 meses, punto de cohorte reconocido como significativo para definir disfunción ventricular izquierda en el uso de antineoplasicos <sup>(3,4,6,7)</sup>. Estableciéndose una sensibilidad del 83% y especificidad del 75% para el método. Con un valor predictivo positivo del 71% y un valor predictivo negativo del 86% (ver cuadro 16), valores comparables a los descritos en la literatura <sup>(7)</sup>. Dentro de los múltiples factores que pueden explicar la mayor sensibilidad del strain comparado con la determinación de la fracción de eyección por Simpson, se encuentra que la disfunción de algunos segmentos miocárdicos pudieran ser compensada por otros, conllevando esto a una preservación de la fracción de eyección global. Otro factor que contribuiría sería la variabilidad del método, esto debido a que las mediciones del strain, envuelven el promedio de las medidas semiautomatizadas de los 17 segmentos establecidos, mientras que la fracción de eyección evalúa solo el trazado de la cavidad ventricular en dos planos ortogonales; en este sentido la variabilidad del strain longitudinal pudiera ser menor.

Las fallas en la definición del borde endocárdico, la carencia de medios de contraste en nuestros países latinoamericanos, la conocida subestimación de los segmentos del ápex en el método bidimensional, la afectación de zonas “silentes” para el método de Simpson biplano

como son las que conforman el plano apical de 3 cámaras, (el septo anterior y la cara inferolateral), que no son tomadas en cuenta en éste método a la hora del cálculo de la fracción de eyección y que en nuestro estudio mostraron un descenso del strain del 4.4% y finalmente una mejor y más fisiológica evaluación de la mecánica ventricular y del movimiento de la banda muscular helicoidal que conforma ambos ventrículos, podrían explicar las ventajas demostradas por el strain bidimensional, particularmente en los casos de uso de fármacos con conocido potencial cardiotoxico, donde la determinación de cambios sutiles y precoces de la función ventricular, son de suprema importancia a la hora de la toma de decisiones.

No se evidencio un aumento significativo en la evolución ecocardiografica final de la relación E/E' (p: 0,842), parámetro utilizado en la evaluación inicial de la función diastólica del ventrículo izquierdo, pudiendo estar éste hallazgo, en relación con el corto periodo de seguimiento de los pacientes, a pesar de que Dores y colaboradores han reportado aumento significativo de la relación E/E' en periodos de seguimiento corto a 3 meses, principalmente por disminución de los valores de la velocidad tisular diastólica temprana<sup>(27)</sup>.

Un hallazgo que da un valor agregado a éste trabajo, es que en la población estudiada el 60% de los pacientes que recibían tratamiento con betabloqueantes y/o IECA, fármacos utilizados en el tratamiento de la cardiotoxicidad ya establecida, no presentaron criterios de la misma dentro del periodo de seguimiento (ver cuadro 17) y que pudiera estar en relación con un efecto “protector” derivado de su administración previa y que podría constituir motivo de estudios subsiguientes.

El presente estudio tiene limitaciones, como fueron la de ser un estudio piloto, con una cantidad relativamente pequeña de pacientes y con un seguimiento corto, además no se incluyeron otros parámetros para establecer el diagnóstico definitivo de cardiotoxicidad, tales como biopsia endomiocárdica, resonancia magnética y biomarcadores cardiacos, ya que en nuestro centro no se encuentran dichos recursos. A pesar de ello consideramos que el modelo de nuestro estudio de detección temprana de cardiotoxicidad subclínica, es altamente atractivo y promisorio, ya que permitiría identificar, intervenir precozmente y posiblemente prevenir los desenlaces cardiacos adversos que ocurren en los pacientes que reciben drogas antineoplásicas y las conocidas complicaciones cardiacas crónicas que se derivan del deterioro de la función sistólica cardíaca.



Futuras direcciones: En nuestro trabajo evidenciamos que el strain bidimensional no se afecta homogéneamente en todo el ventrículo, ya que no todos los segmentos ecocardiográficos se alteran en la misma magnitud, observando un mayor deterioro en los segmentos correspondientes al plano apical de 2 cámaras (11.87%). Así mismo observamos que la cardiotoxicidad subclínica fue menos frecuente en aquellos pacientes que recibían previamente IECA o betabloqueantes, estos hallazgos observacionales constituyen el punto de partida para estudios futuros que valoren la utilidad del strain regional en la valoración de cardiotoxicidad y el uso de medicamentos para prevenirla.

## **CONCLUSIONES**

El Strain longitudinal global bidimensional es una herramienta sensible y específica para la detección de cardiotoxicidad por antraciclina y trastuzumab, mejorando el seguimiento de la función sistólica ventricular izquierda, al permitir una mejor y más exacta valoración de la misma.

La fracción de eyección evaluada por método Simpson biplano, sigue siendo un método útil, práctico y reproducible para la evaluación de función sistólica del ventrículo izquierdo y vigilancia de cardiotoxicidad por antineoplásicos.

No se evidenciaron alteraciones tempranas de la función diastólica inducida por antraciclina y trastuzumab durante el periodo de seguimiento, cuando se utilizó para evaluarla la relación  $E/E'$ .

En la cardiotoxicidad por antineoplásicos, el estudio del strain bidimensional regional y el uso de fármacos para prevenirla, constituyen un tema de estudio a futuro.

## REFERENCIAS

1. Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E y Hartikainen J. British Journal of Cancer. **Early decline in left ventricular ejection fraction predicts doxorubicin cardiotoxicity in lymphoma patients.** 2002; 86, 1697 -1700.
2. Geoffrey J. Yoon, Melinda L. Telli, David P. Kao, Kelly Y. Matsuda, Robert W. Carlson, Ronald M. Witteles. J Am Coll Cardiol. **Left Ventricular Dysfunction in Patients Receiving Cardiotoxic Cancer Therapies Are Clinicians Responding Optimally?** 2010; 56: 1644-1650.
3. Ruxandra Jurcut, Hans Wildiers, Javier Ganame, Jan D'hooge, Julie De Backer, Hannelore Denys, et al. J Am Soc echocardiogr. **Strain Rate Imaging Detects Early Cardiac Effects of Pegylated Liposomal Doxorubicin as Adjuvant Therapy in Elderly Patients with Breast Cancer.**2008; 21:1283-1289.
4. James L. Hare, Joseph K. Brown, Rodel Leano, Carly Jenkins, Natasha Woodward, y Thomas H. Marwick. Am Heart J. **Use of myocardial deformation imaging to detect preclinical myocardial dysfunction before conventional measures in patients undergoing breast cancer treatment with Trastuzumab.** 2009; 158: 294-301.
5. Thomas H. Marwick, Tony Stanton, Rodel Leano. Circ Cardiovasc Imaging. **Prediction of All-Cause Mortality From Global Longitudinal Speckle Strain Comparison With Ejection Fraction and Wall Motion Scoring.** 2009;2:356-364
6. Nazanin Fallah-rad, Jonathan R. Walker, Anthony Wassef, Matthew Lytwyn, Sheena Bohonis, Tielan Fang, et al. J Am Coll Cardiol. **The Utility of Cardiac Biomarkers, Tissue Velocity and Strain Imaging, and Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Predicting Early Left Ventricular Dysfunction in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor II-Positive Breast Cancer Treated With Adjuvant Trastuzumab Therapy.** 2011; 57: 2263-2270.
7. Heloisa Sawaya, Igal A. Sebag, Juan C. Planas, James L. Januzzi, Bonnie Ky, Víctor Cohen, Sucheta Gosavi. Am J Cardiol. **Early Detection and Prediction of Cardiotoxicity in Chemotherapy-Treated Patients.** 2011; 107:1375-1380.

8. Renske Altena, Patrick J Perik, Dirk J van Veldhuisen, Elisabeth G de Vries, Jourik A Gietema. *Lancet Oncol.* **Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection.** 2009; 10: 391–99.
9. Pudil R, Horacek JM, Strasova A, L. Jebavy, J.Vojacek. *Exp Oncol.* **Monitoring of the very early changes of left ventricular diastolic function in patients with acute leukemia treated with anthracyclines.** 2008; 30:160–2.
10. Davinder S. Jassal, Song-Yee Han, Cecilia Hans, Anita Sharma, Tielan Fang, Roien Ahmadie, et al. *J Am Soc echocardiogr.* **Utility of Tissue Doppler and Strain Rate Imaging in the Early Detection of Trastuzumab and Anthracycline Mediated Cardiomyopathy.** 2009; 22: 418-424.
11. Juan C. Plana, *Rev Esp Cardiol.* **La quimioterapia y el corazón.** 2011; 64(5): 409-415.
12. I. Brana, J. Tabernero. *Annals of Oncology.* **Cardiotoxicity.** 2010; 21: 73-79.
13. Paul W. Stoodley, David A. V. Richards, Steve R. Meikle, Jillian Clarke, Rina Hui, y Liza Thomas. *Heart, lung and circulation.* **The potential role of echocardiographic strain imaging for evaluating cardiotoxicity due to cancer therapy.** 2011; 20:3–9.
14. Mann DL, Krone RJ, Piet Claus, Anne Uytte Piet Claus, Anne Uyttebroeck, Marleen Renard broeck, et al. **Cardiac disease in cancer patients: An overview.** *Prog Cardiovasc Dis.* 2010; 53: 80–7.
15. Suaide Silva Carlos. **Ecocardiografía principios y aplicaciones clínicas.** Amolca. 2010.
16. Catherine M. Otto, **Textbook of Clinical Echocardiography.**, Saunders – Elsevier; 4ta edición, 2009.
17. Tomas, C., Horacio, P., Jorge, Lax. **Nuevas técnicas en ecocardiografía.** Ediciones Journal S.A., 1era edición, 2012.
18. Xavier Bosch, Jordi Steve, Arta Sitges, Teresa M. de Caralt, Ariadna Dom\_enech, Jose T. Ortiz, et al. *J Cardiac Fail.* **Prevention of Chemotherapy-Induced Left Ventricular Dysfunction with Enalapril and Carvedilol: Rationale and Design of the OVERCOME Trial.** 2011; 1-6.
19. Daniela Cardinale, Alessandro Colombo, Giuseppina Lamantia, Nicola Colombo, Maurizio Civelli, Gaia De Giacomi, et al. *J Am Coll Cardiol.* **Anthracycline-Induced**

- Cardiomyopathy: Clinical Relevance and Response to Pharmacologic Therapy.** 2010; 55: 213-220.
20. George R. Sutherland, Giovanni Di Salvo, et al. J Am Soc echocardiogr. **Strain and strain rate imaging: a new clinical approach to quantifying regional myocardial function.** 2004; 17: 788-802.
  21. Rothman KJ, Greenland S. **Modern epidemiology.** 2a. edition. East Washington Square, PA: Lippincott-Raven Publishers, 1998
  22. Miettinen OS. **Theoretical epidemiology. Principles of occurrence research medicine.** Nueva York: A Wiley Medical Publication, 1985
  23. Baron, F. y Rius F. **Bioestadística.** Thomson, 2006. ISBN 8497323416, 9788497323413
  24. Abaira, V. y Pérez, A. **Métodos multivariantes en bioestadística,** Editorial Ramón Areces, 1996, ISBN 8480042036, 9788480042031
  25. Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P. **Epidemiología clínica. Una ciencia básica para la medicina clínica.** Madrid: Díaz Santos S.A., 1989.
  26. Thompson WD. **Statistical criteria in the interpretation of epidemiologic data.** Am J Pub Health 1987.
  27. Dores H, Abecasis J, Correia MJ, Gandara F, Fonseca C, Azevedo Jet al, Arq Bras Cardiol. **Detection of early sub-clinical trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients.** 2013;100(4):328-332.

## **ANEXOS**



## CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA REALIZACIÓN DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

El ecocardiograma es una prueba diagnóstica para pacientes con enfermedades del corazón, con sospecha de esta o con enfermedades sistémicas, que pueden afectar el corazón. Permite conocer el tipo y gravedad de las enfermedades cardíacas, en algunos casos el lugar de donde se origina y los trastornos que producen. Por ta motivo, el ecocardiograma es una herramienta para la toma de decisiones y así indicar el tratamiento mas adecuado. Es un estudio no invasivo, que no pone en riesgo la vida del paciente.

Se realizará un estudio de investigación, en el cual usted foramará parte, que consiste en determinar a traves del ecocardiograma, si existe afectación cardíaca secundaria al uso de antineoplasicos o quimioterapia. El estudio se realiza estando el paciente conciente, acostado de lado izquierdo. Se utiliza un traductor sobre la piel del tórax que envia ondas de ultrasonido, que no afectan la salud. Este permite adquirir las imágenes del corazón. No desencadenara ningún sintoma. La duración del estudio es variable (aproximadamente veinte minutos) y se realiza de manera ambulatoria. Puede haber molestias en la zona de colocación del trasductor, no existiendo complicaciones durante el mismo. En su actual estado clínico, estan demostrados los beneficios derivados de la realización de este procedimiento, po lo que se indica la conveniencia de que le sea practicado.

Antes de firmar este formulario, no dude en pedir cualquier aclaración adicional que desee. Al firmar esta autorizacion, usted, formará parate del estudio.

### DECLARACIONES Y FIRMAS

#### PACIENTE

El personal médico de esta institución ha explicado de forma clara que es, como se realiza y para qué sirve el ECOCARDIOGRAMA TRANSTORACICO. También, me ha explicado los riesgos existentes, las posibles molestias o complicaciones, y que es el procedimiento más adecuado para mi situación clínica actual.

He comprendido perfectamente todo lo anterior y doy mi consentimiento para que el personal de investigación me realice el estudio referido, pudiendo retirar este consentimiento cuando lo desee.

Firmado:.....

Nombre.....

CI.....

He informado a este paciente, y/o su representante legal, del propósito y naturaleza del procedimiento de ECOCARDIOGRAMA, ELECTROCARDIOGRAMA CARDIACO Y TOMA DE MUESTRA SANGUÍNEA, así como de sus riesgos y alternativas.

Firma del médico responsable .....

Caracas, de

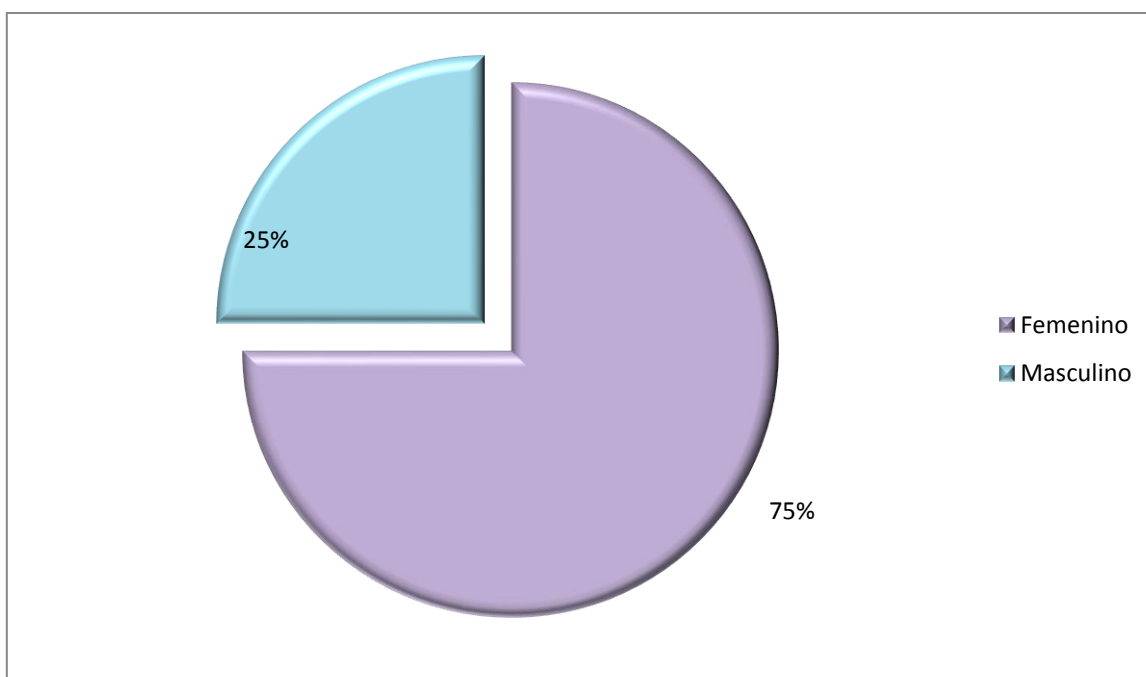
de 2012

Cuadro 1: Distribución de pacientes según Género

Género	Casos	Porcentajes
Femenino	21	75%
Masculino	7	25%
Total casos	28	100%

Fuente: Tabla general de datos

Gráfico 1: Distribución de pacientes según Género



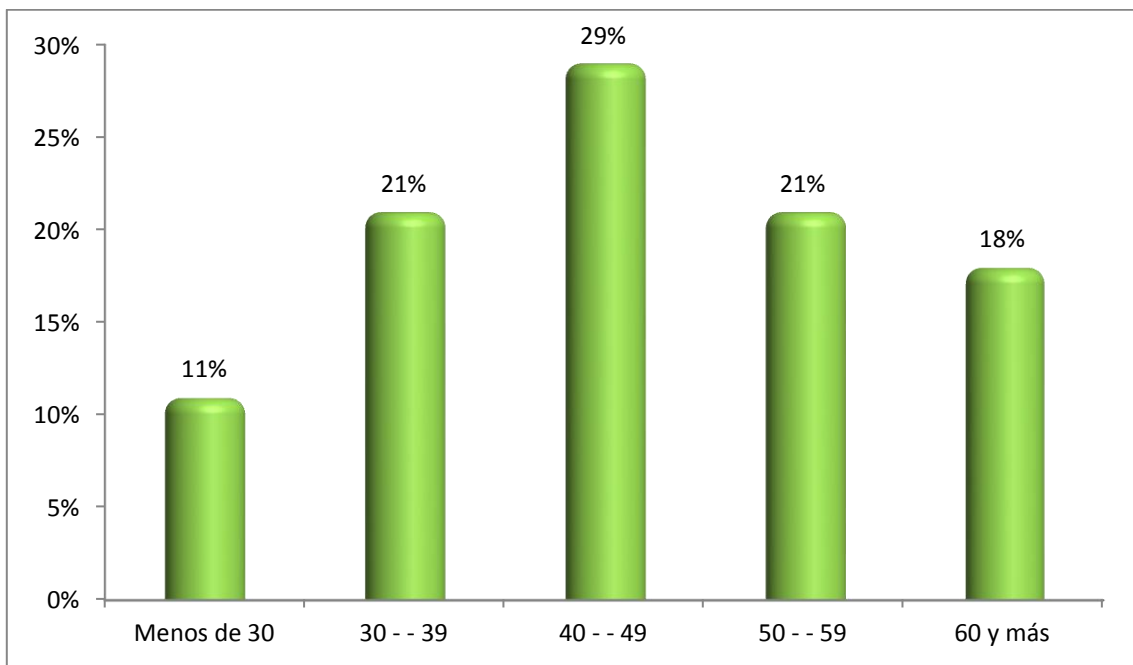
Fuente: Cuadro 1

Cuadro 2: Distribución de pacientes según Grupos de edad

Grupos de edad	Casos	Porcentajes
Menos de 30	3	11%
30 -- 39	6	21%
40 -- 49	8	29%
50 -- 59	6	21%
60 y más	5	18%
Total casos	28	100%

Fuente: Tabla general de datos

Gráfico 2: Distribución de pacientes según Grupos de edad



Fuente: Cuadro 2

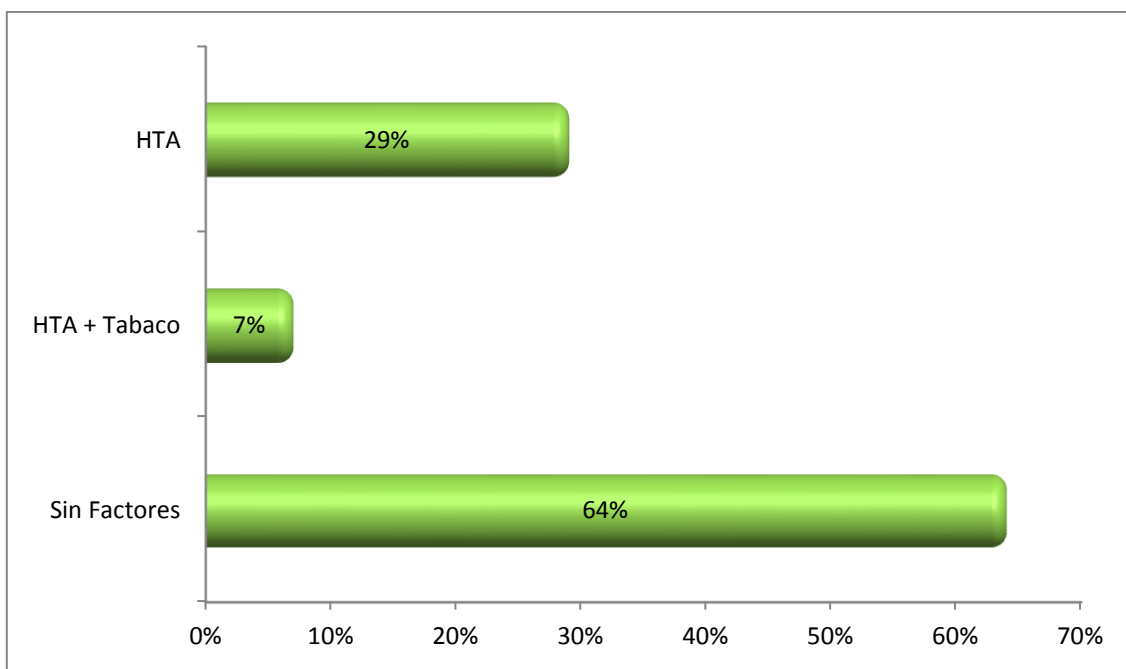


Cuadro 3: Distribución de pacientes según presencia de factores de riesgo para EAC

Factores de Riesgo	Casos	Porcentajes
HTA	8	29%
HTA + Tabaco	2	7%
Si Factores	18	64%
Total casos	28	100%

Fuente: Tabla general de datos

Gráfico 3: Distribución de pacientes según presencia de factores de riesgo para EAC



Fuente: Cuadro 3

Cuadro 4: Distribución de pacientes según medicación para HTA

Medicación	Casos	Porcentajes
ARA II	4	67%
ARA II + BB	1	17%
IECA	1	16%
<b>Total casos</b>	<b>6</b>	<b>100%</b>

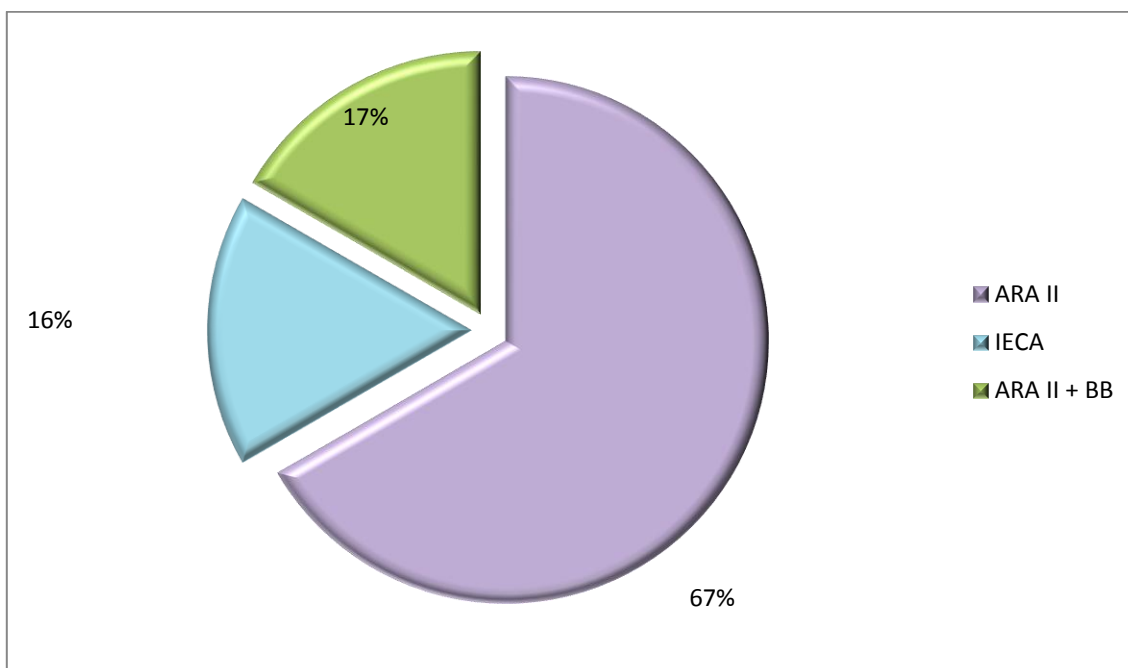
ARA II: Antagonista de receptores de angiotensina 2

BB: Betabloqueantes

IECA: Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina

Fuente: Tabla general de datos

Gráfico 4: Distribución de pacientes según medicación para HTA



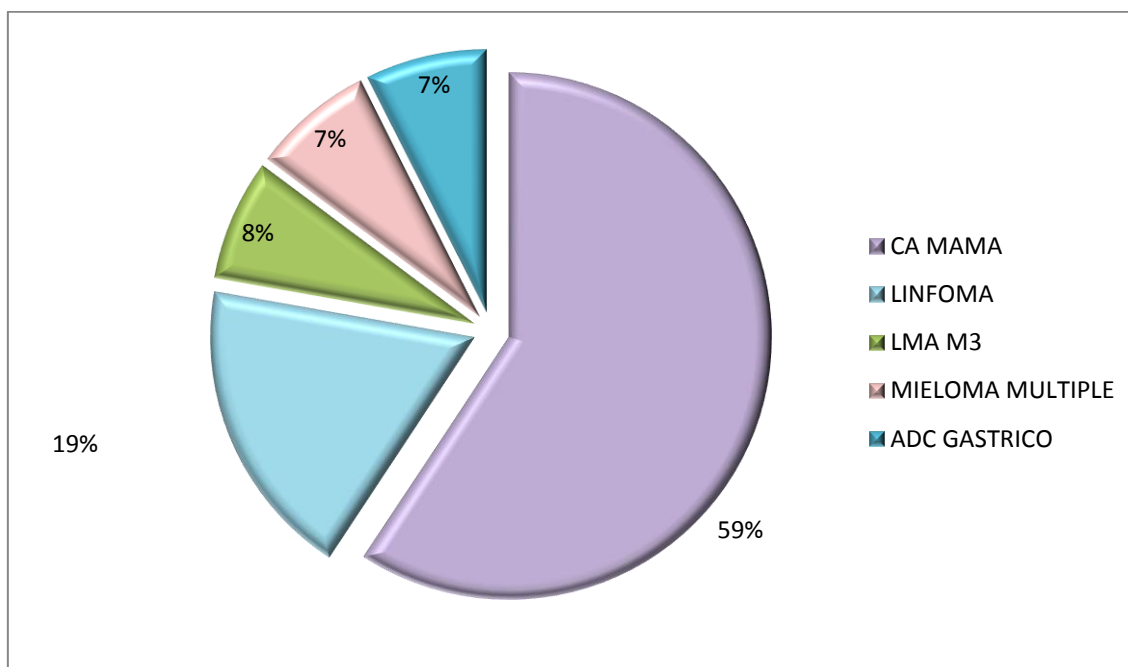
Fuente: Cuadro 4

Cuadro 5: Distribución de pacientes según Diagnóstico Oncológico

DX	Casos	Porcentajes
CA MAMA	16	57%
LINFOMA	5	18%
LMA M3	2	7%
MIELOMA MULTIPLE	2	7%
ADC GASTRICO	2	7%
<b>Total casos</b>	<b>28</b>	<b>100%</b>

Fuente: Tabla general de datos

Gráfico 5: Distribución de pacientes según Diagnóstico Oncológico



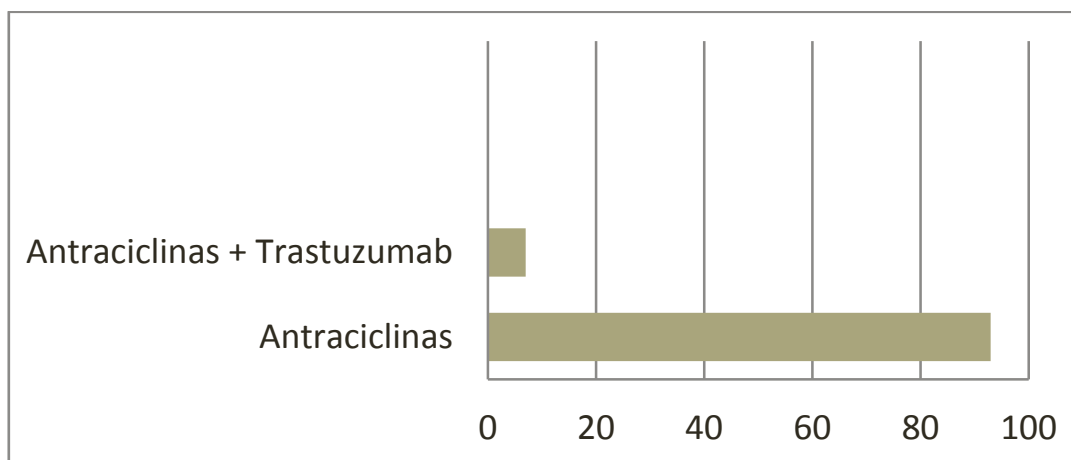
Fuente: Cuadro 5

Cuadro 6: Distribución de pacientes según medicación oncológica

Medicación	Casos	Porcentajes
ADRIAMICINA Y TRASTUZUMAB	2	7%
IDARRUBICINA	2	7%
ANTRACICLINA	23	82%
EPIRUBICINA	1	4%
<b>Total casos</b>	<b>28</b>	<b>100%</b>

Fuente: Tabla general de datos

Gráfico 6: Distribución de pacientes según medicación Oncológica



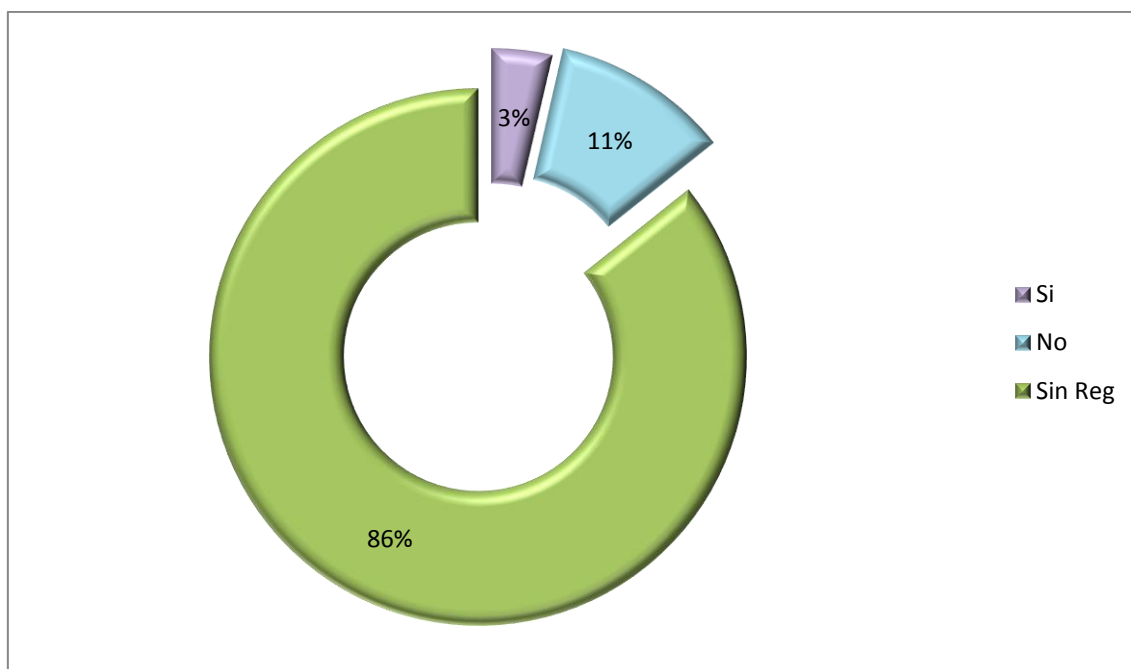
Fuente: Cuadro 6

Cuadro 7: Distribución de pacientes según Uso de Cardioxane

Uso de Cardioxane	Casos	Porcentajes
Si	1	4%
No	3	11%
Sin Reg.	24	86%
Total casos	28	100%

Fuente: Tabla general de datos

Gráfico 7: Distribución de pacientes según Uso de Cardioxane



Fuente: Cuadro 7

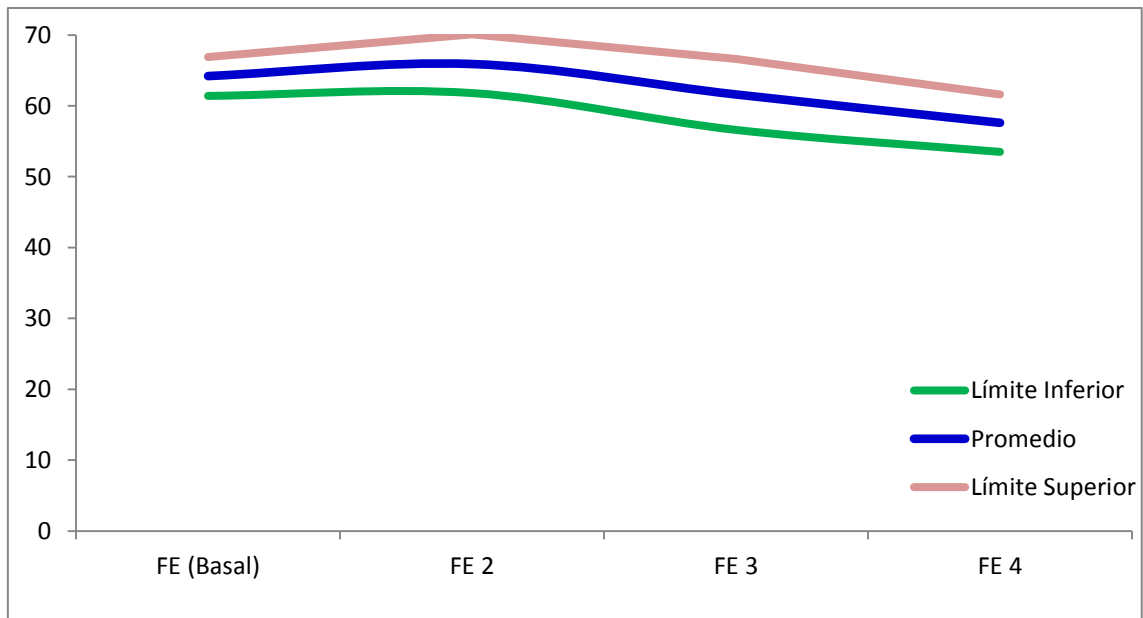
Cuadro 8: Evolución de la fracción de eyección

	FE (Basal)	FE 2	FE 3	FE 4
Límite Inferior 95%	61,4	61,8	56,6	53,5
Promedio	64,2	65,9	61,6	57,6
Límite Superior 95%	66,9	70,1	66,6	61,6
Variación Porcentual Seguimiento vs Basal		<b>-2,72%</b>	<b>3,96%</b>	<b>10,29%</b>

Fuente: Tabla general de datos

Análisis de varianza de una vía (Anova) 95% de Confianza, p-valor= 0,014

Gráfico 8: Evolución de la fracción de eyección



Fuente: Cuadro 8

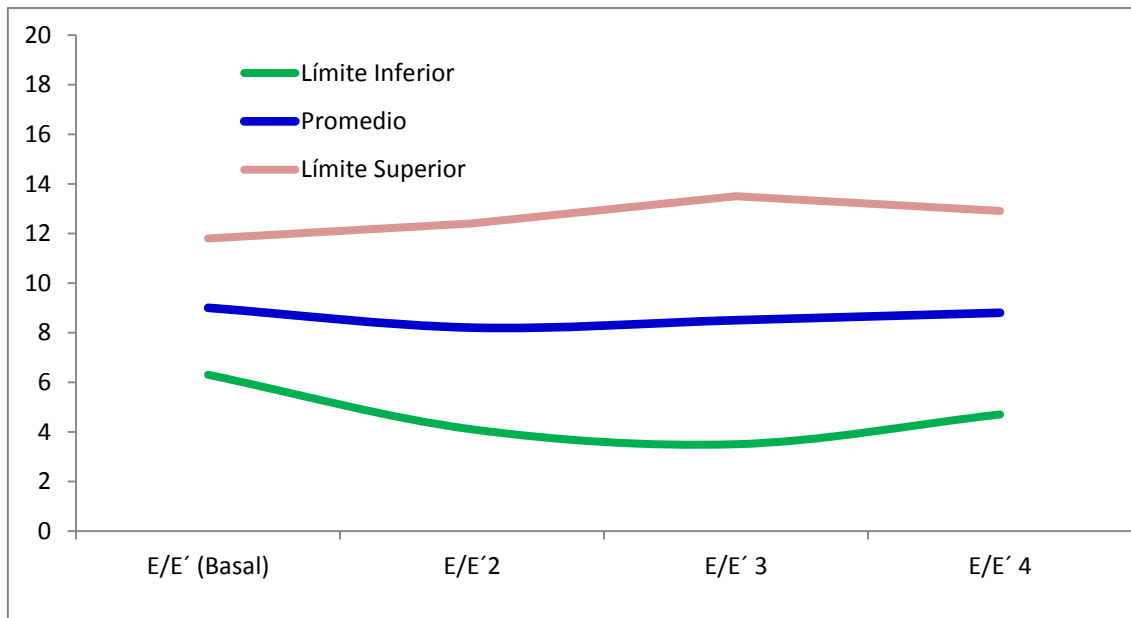
Cuadro 9: Evolución de la E/E'

	E/E' (Basal)	E/E' 2	E/E' 3	E/E' 4
Límite Inferior 95%	6,3	4,1	3,5	4,7
Promedio	9,0	8,2	8,5	8,8
Límite Superior 95%	11,8	12,4	13,5	12,9
Variación Porcentual Seguimiento vs Basal		<b>9,01%</b>	<b>5,53%</b>	<b>2,63%</b>

Fuente: Tabla general de datos

Análisis de varianza de una vía (Anova) 95% de Confianza, p-valor= 0,842

Gráfico 9: Evolución de la E/E'



Fuente: Cuadro 9

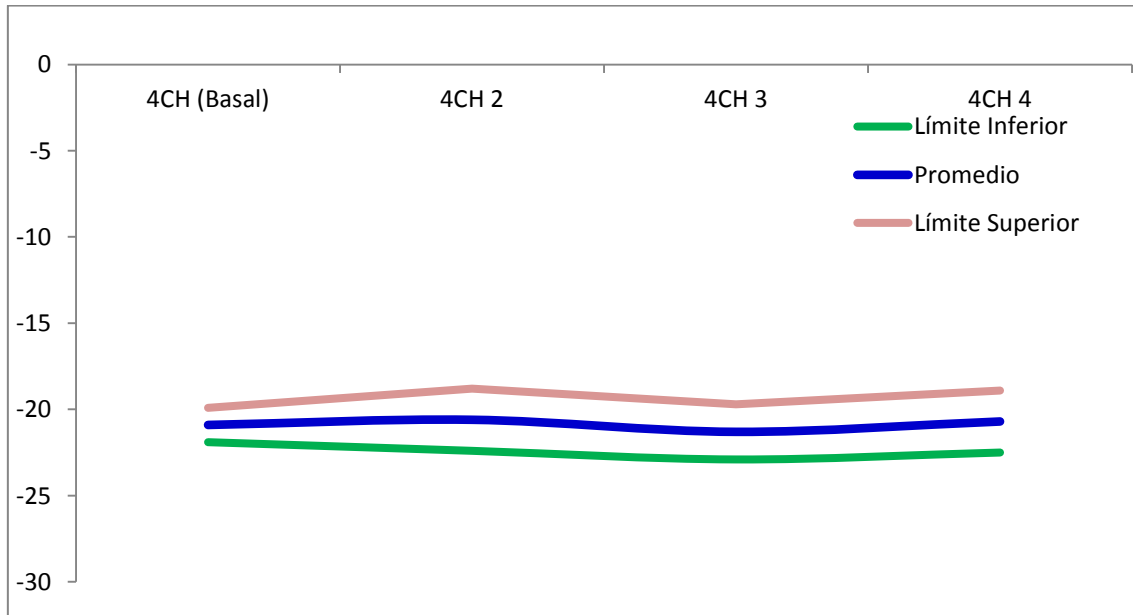
Cuadro 10: Evolución de 4CH

	4CH (Basal)	4CH 2	4CH 3	4CH 4
Límite Inferior 95%	-21,9	-22,4	-22,9	-22,5
Promedio	-20,9	-20,6	-21,3	-20,7
Límite Superior 95%	-19,9	-18,8	-19,7	-18,9
Variación Porcentual				
Seguimiento vs Basal		<b>1,49%</b>	<b>-1,98%</b>	<b>0,94%</b>

4CH: eje de cuatro cámaras.  
Fuente: Tabla general de datos

Análisis de varianza de una vía (Anova) 95% de Confianza, p-valor= 0,919

Gráfico 10: Evolución de la 4CH



Fuente: Cuadro 10



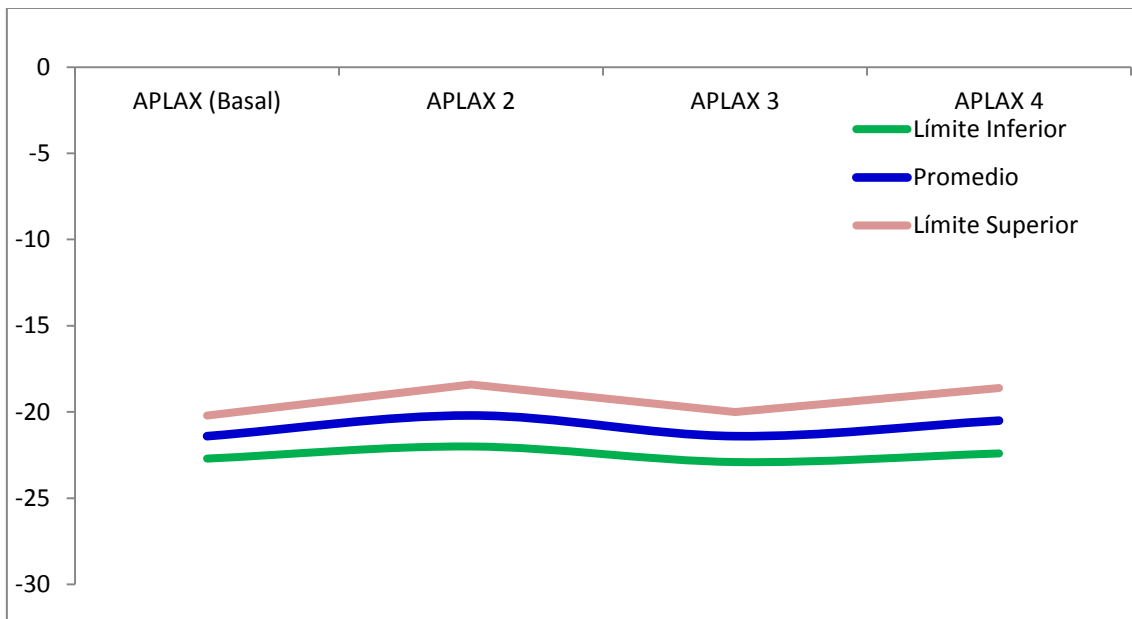
Cuadro 11: Evolución de APLAX

	APLAX (Basal)	APLAX 2	APLAX 3	APLAX 4
Límite Inferior 95%	-22,7	-22	-22,9	-22,4
Promedio	-21,4	-20,2	-21,4	-20,5
Límite Superior 95%	-20,2	-18,4	-20	-18,6
Variación Porcentual				
Seguimiento vs Basal		<b>6,1%</b>	<b>0%</b>	<b>4,4%</b>

APLAX: eje longitudinal mayor  
 Fuente: Tabla general de datos

Análisis de varianza de una vía (Anova) 95% de Confianza, p-valor= 0,814

Gráfico 11: Evolución de APLAX



Fuente: Cuadro 11

Cuadro 12: Evolución de 2CH

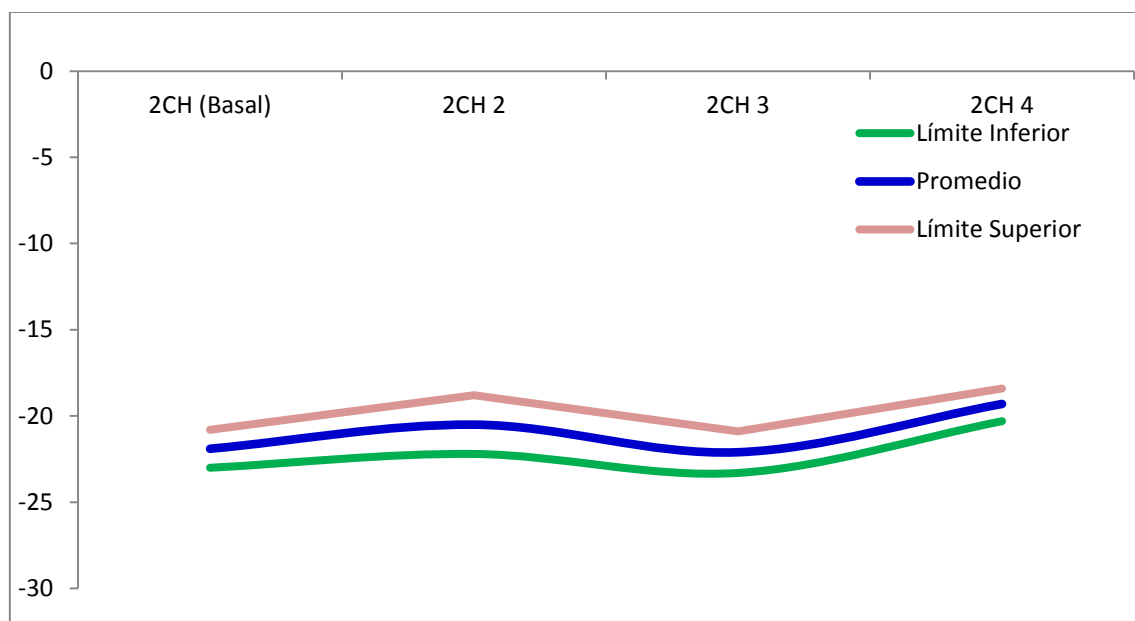
	2CH (Basal)	2CH 2	2CH 3	2CH 4
Límite Inferior 95%	-23,0	-22,2	-23,3	-20,3
Promedio	-21,9	-20,5	-22,1	-19,3
Límite superior 95%	-20,8	-18,8	-20,9	-18,4
Variación Porcentual				
Seguimiento vs Basal		<b>6,56%</b>	<b>-0,60%</b>	<b>11,87%</b>

2CH: 2 cámaras

Fuente: Tabla general de datos

Análisis de varianza de una vía (Anova) 95% de Confianza, p-valor= 0,009

Gráfico 12: Evolución de la 2CH



Fuente: Cuadro 12

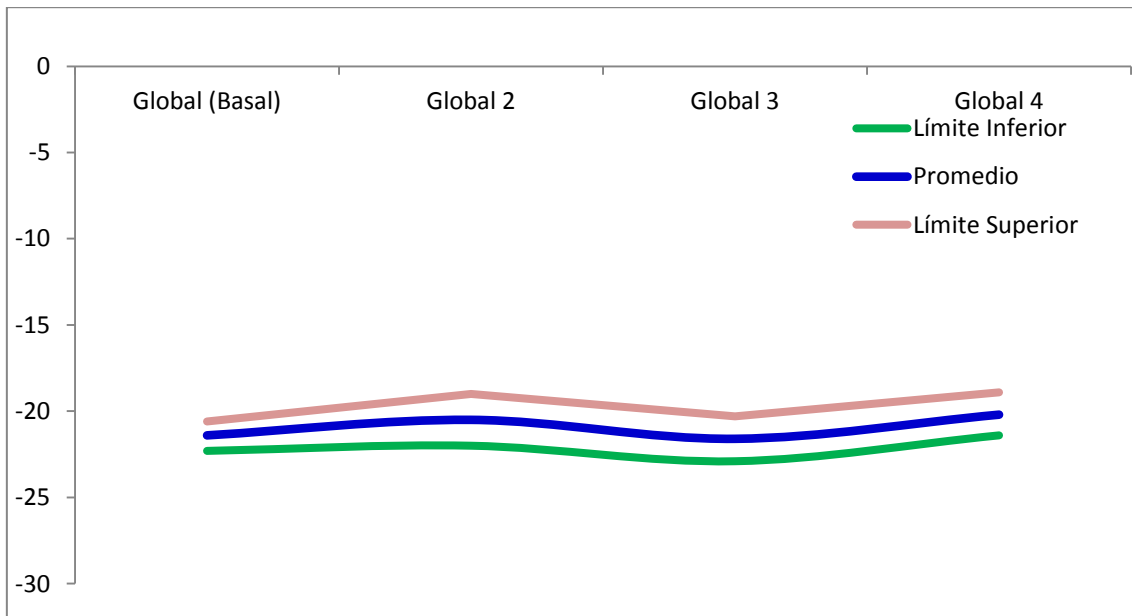
Cuadro 13: Evolución de Global

	Global (Basal)	Global 2	Global 3	Global 4
Límite Inferior 95%	-22,3	-22,0	-22,9	-21,4
Promedio	-21,4	-20,5	-21,6	-20,2
Límite Superior 95%	-20,6	-19,0	-20,3	-18,9
Variación Porcentual				
Seguimiento vs Basal		<b>4,49%</b>	<b>-0,75%</b>	<b>5,98%</b>

Global: Evaluación promedio de los ejes de 4CH, 2CH y APLAX  
 Fuente: Tabla general de datos

Análisis de varianza de una vía (Anova) 95% de Confianza, p-valor= 0,227

Gráfico 13: Evolución Global



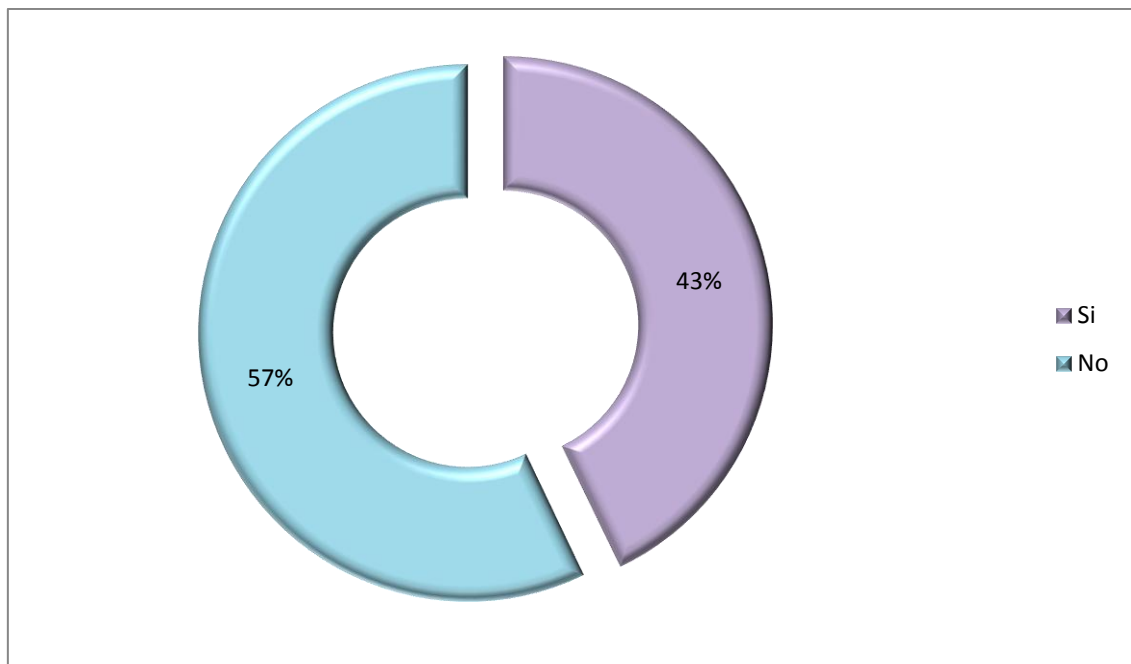
Fuente: Cuadro 13

Cuadro 14: Distribución de pacientes según presencia de cardiotoxicidad

Cardiotoxicidad ( $\Delta$ FE 10%)	Casos	Porcentajes
Si	6	43%
No	8	57%
Total casos	14	100%

Fuente: Tabla general de datos

Gráfico 14: Distribución de pacientes según presencia de cardiotoxicidad



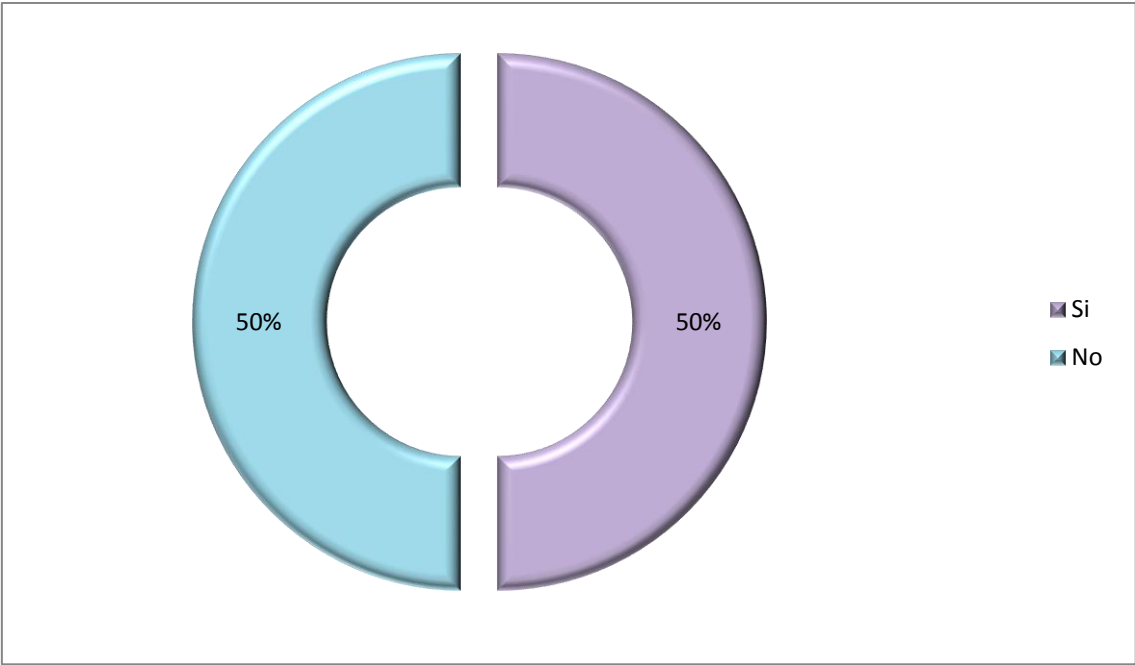
Fuente: Cuadro 14

Cuadro 15: Distribución de pacientes según disminución del STRAIN longitudinal global

Global	Casos	50
Si	7	43%
No	7	50%
Total casos	14	100%

Fuente: Tabla general de datos

Gráfico 15: Distribución de pacientes según disminución del STRAIN longitudinal global



Fuente: Cuadro 15

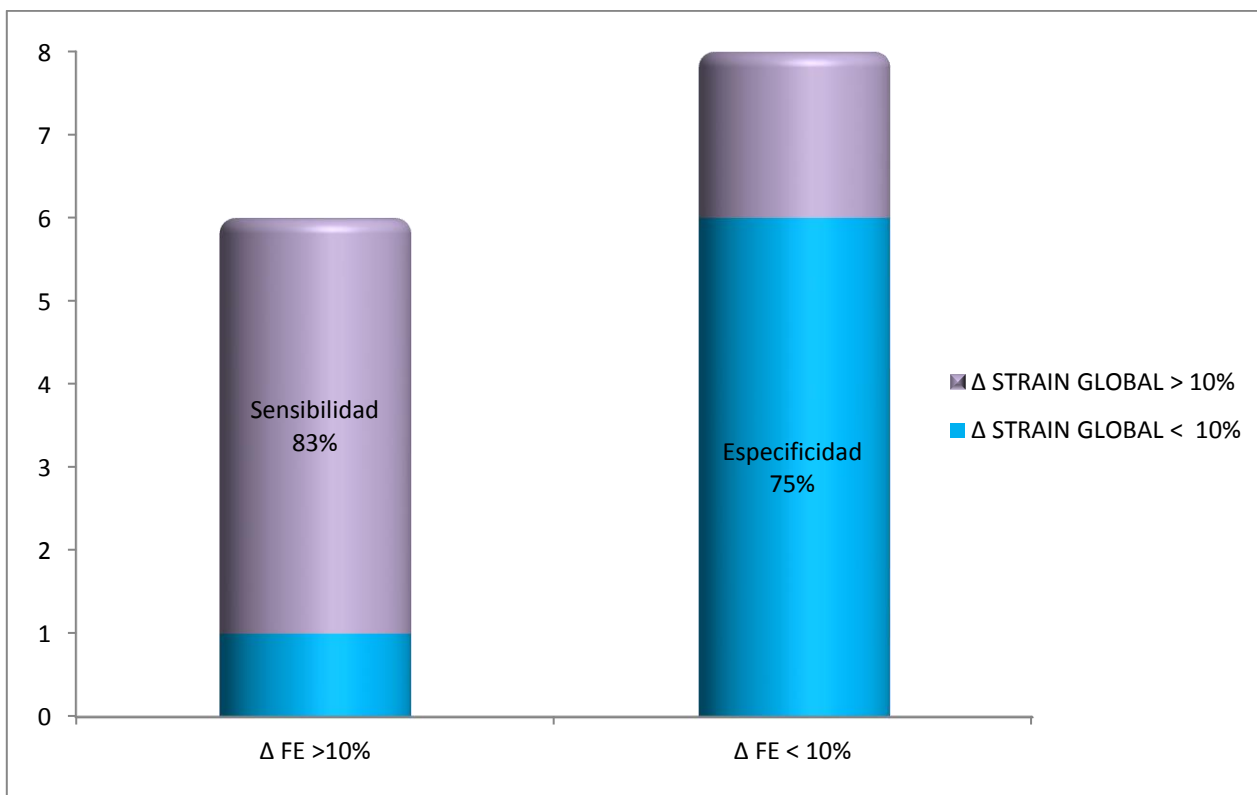
Cuadro 16: Comparación de FE < 10% con STRAIN GLOBAL < 10%

<b>Δ FE</b>	<b>Δ STRAIN GLOBAL</b>		<b>Total general</b>
	<b>&gt;10%</b>	<b>&lt;10%</b>	
>10%	5	1	6
<10%	2	6	8
<b>Total general</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>14</b>

Fuente: Tabla general de datos

<b>Predictor</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
STRAIN GLOBAL < 10%	5/6 (83%)	6/8 (75%)	5/7 (71%)	6/7 (86%)

Gráfico 16: Comparación cantidad de pacientes con FE < 10% y STRAIN GLOBAL < 10%



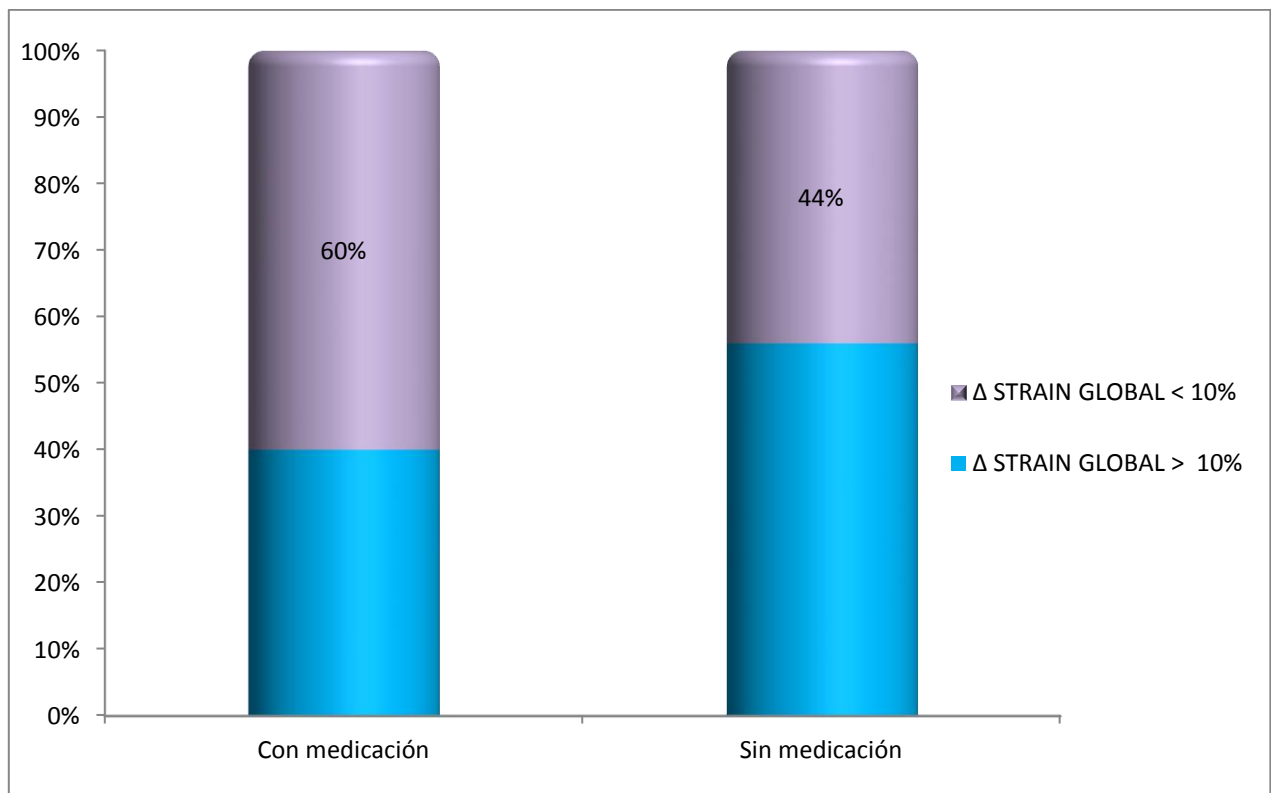
Fuente: Cuadro 16

Cuadro 17: Comparación de USO DE MEDICACIÓN con STRAIN GLOBAL < 10%

Uso de medicación	$\Delta$ STRAIN GLOBAL		Total general
	>10%	<10%	
SI	2 (40%)	3 (60%)	5 (100%)
NO	5 (56%)	4 (44%)	9 (100%)
<b>Total general</b>	<b>7 (50%)</b>	<b>7 (50%)</b>	<b>14 (100%)</b>

Fuente: Tabla general de datos

Gráfico 17: Comparación de USO DE MEDICACIÓN con STRAIN GLOBAL < 10%



Fuente: Cuadro 17