



Artículo original

# Evolución ecocardiográfica de la cardiotoxicidad por doxorubicina en pacientes oncológicos

## Echocardiographic Evolution of Doxorubicin Cardiotoxicity in Oncologic Patients

Rosalía Maestre Rodríguez<sup>1</sup>, Myder Hernández Navas<sup>2</sup>, Ángel Abreu Cruz<sup>1</sup>, Eduardo Plasencia Díaz<sup>1</sup>, Liudmila Nápoles Martínez<sup>3</sup>, Ana Merly Moreno García<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Instituto de Medicina Deportiva. La Habana, Cuba.

<sup>3</sup>Hospital Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

### Resumen

**Introducción:** La cardiotoxicidad es una complicación grave en terapias oncológicas, por lo que la exposición a la doxorubicina debe ser monitorizada de forma adecuada.

**Objetivo:** Determinar la evolución ecocardiográfica de la cardiotoxicidad por doxorubicina en pacientes oncológicos.

**Métodos:** Estudio observacional, analítico y prospectivo, realizado en el Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas de La Habana, Cuba entre el 2020 y el 2023. Se incluyeron 36 pacientes oncológicos tratados con doxorubicina. Se realizó un seguimiento ecocardiográfico al inicio del estudio y de forma periódica durante tres años. Los pacientes se dividieron en dos grupos, según la presencia de cardiotoxicidad. Para el análisis estadístico se utilizaron las frecuencias absolutas y relativas en variables cualitativas y la media con la desviación estándar en variables cuantitativas. Se utilizó el riesgo relativo con intervalo de confianza 95 %; los valores  $p < 0,05$  se consideraron significativos.

**Resultados:** Las mujeres y el cáncer de mama tuvieron mayor frecuencia (80 y 58 %, respectivamente). La edad media fue de  $57 \pm 9,6$  años. El 22 % de los pacientes desarrolló cardiotoxicidad; esta se relacionó con la presencia de dislipidemia ( $p = 0,04$  [RR 6,1 IC: 1,1 RR 33,2]) y la dosis media de doxorubicina ( $p < 0,01$ ). Las variables ecocardiográficas más afectadas a los tres años fueron la fracción de eyección ( $p < 0,02$ ) y la deformidad longitudinal global ( $p < 0,04$ ).

**Conclusiones:** La cardiotoxicidad por doxorubicina es frecuente y las principales afectaciones se evidencian en la fracción de eyección y la deformación longitudinal global del ventrículo izquierdo.

**Palabras clave:** cardiotoxicidad; doxorubicina; ecocardiografía.

### Abstract

**Introduction:** Cardiotoxicity is a serious complication in oncologic therapies, so exposure to doxorubicin should be adequately monitored.

**Objective:** To determine the echocardiographic evolution of doxorubicin cardiotoxicity in oncologic patients.

**Methods:** Observational, analytical and prospective study was performed at the Medical-Surgical Research Center of Havana, Cuba between 2020 and 2023. Thirty-six oncologic patients treated with doxorubicin were included. Echocardiographic follow-up was performed at the beginning of the study and periodically for three years. Patients were divided into two groups, according to the presence of cardiotoxicity. For statistical analysis, absolute and relative frequencies were used for qualitative variables and the mean with standard deviation for quantitative variables. Relative risk with 95% confidence interval was used;  $p$  values  $< 0.05$  were considered significant.

**Results:** Women and breast cancer were more frequent (80 and 58 %, respectively). The average age was  $57 \pm 9.6$  years. Twenty-two percent of patients developed cardiotoxicity; this was related to the presence of dyslipidemia ( $p = 0.04$  [RR 6.1 CI: 1.1 RR 33.2]) and mean dose of doxorubicin ( $p < 0.01$ ). The most affected echocardiographic variables at 3 years were ejection fraction ( $p < 0.02$ ) and global longitudinal deformity ( $p < 0.04$ ).

**Conclusions:** Doxorubicin cardiotoxicity is frequent and the main affectations are evidenced in ejection fraction and global longitudinal deformity of the left ventricle.

**Keywords:** cardiotoxicity; doxorubicin; echocardiography.

## Introducción

A nivel mundial la incidencia del cáncer está aumentando y se espera que esta tendencia continúe, en parte debido al envejecimiento de la población. Gracias a los avances en el tratamiento, la *American Cancer Society* estima que para 2030 habrá más de 22,1 millones de sobrevivientes de cáncer, cinco millones más que en el año 2019. Esta creciente población de sobrevivientes de cáncer se enfrenta a las

complicaciones a largo plazo de la terapia contra este. Algunas de estas terapias pueden aumentar la mortalidad como consecuencia de afecciones cardiovasculares.<sup>(1)</sup>

En el Anuario Estadístico de Salud de Cuba, publicado de forma electrónica en el 2021, se reporta que en el período 2020 los tumores

malignos fueron la segunda causa de muerte luego de las enfermedades cardiovasculares con 26 056 defunciones en el país, superior en 749 casos al año anterior. Este informe sostiene que las enfermedades del corazón fueron las responsables del fallecimiento de casi 30 000 personas en el mismo tiempo en Cuba.<sup>(2)</sup> Sin embargo, estos datos no permiten conocer la relación entre estos dos grupos de enfermedades; en lo fundamental, no es posible explorar cuántos pacientes con tumores tuvieron una complicación cardíaca fatal secundaria a los efectos adversos de la quimioterapia.

La cardiotoxicidad, referida al daño cardíaco y la disfunción, es una causa grave de comorbilidad y mortalidad en terapias oncológicas con la gama de terapias asociadas con la cardiotoxicidad que incluyen: doxorubicina, trastuzumab, sunitinib, imatinib, ponatinib y radioterapia.<sup>(1,3)</sup>

La doxorubicina (adriamicina), la daunorrubicina, la epirrubina y la mitoxantrona se encuentran entre las drogas quimioterápicas de uso más frecuente en diferentes tipos de tumores. Son las drogas mejor estudiadas por los años de experiencia en su uso.<sup>(4)</sup>

Aunque la doxorubicina se asocia con una serie de complicaciones cardiovasculares agudas, estas son generalmente menores y transitorias. Sin embargo, la disfunción del ventrículo izquierdo (VI) y la insuficiencia cardíaca (IC), inducida por la doxorubicina, tienen una incidencia global de un 5 al 15 % y del 0 al 5 %, respectivamente, lo que puede alcanzar hasta un 40 % a los tres años de exposición.<sup>(5)</sup> Mientras que, por otro lado, los trastornos cardiovasculares agudos, inducidos por la doxorubicina pueden afectar de forma seria la eficacia óptima de los regímenes antineoplásicos y la elegibilidad del paciente para los tratamientos secuenciales.<sup>(1)</sup>

Existen varios problemas que justifican una investigación de este tema de actualidad, entre ellos se encuentran: el incremento sostenido en las tasas de morbimortalidad por enfermedades del corazón y tumores malignos en nuestra población; las limitaciones para adquirir o producir antineoplásicos eficaces y menos agresivos que las antraciclinas; la cada vez más cuestionada utilización de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) como variable aislada para detectar y monitorear la cardiotoxicidad de estos fármacos, así como la disponibilidad de ecocardiógrafos capaces de cuantificar la motilidad segmentaria y global con mayor precisión. Estos fundamentos inducen a realizar esta investigación con el objetivo de identificar la evolución ecocardiográfica de la cardiotoxicidad por doxorubicina en pacientes oncológicos.

## Métodos

Se realizó un estudio observacional, analítico y prospectivo en el Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas de La Habana, Cuba en el período comprendido entre enero de 2020 y enero de 2023.

### Universo y/o Muestra

El universo se constituyó por 58 pacientes, atendidos en el Centro en la especialidad de Oncología, que acudieron a consulta de Cardiología para evaluación inicial, previo a recibir tratamiento con doxorubicina.

Criterio de inclusión: Pacientes mayores de 18 años de edad que dieron su consentimiento para participar en la investigación.

Criterios de exclusión:

- ✓ Cardiopatía previa, FEVI < 55 %.
- ✓ Mala ventana ecocardiográfica.
- ✓ Tratamiento con otros fármacos citostáticos.
- ✓ Fibrilación auricular permanente.

- ✓ Insuficiencia renal.
- ✓ Tratamiento previo con antraciclinas.
- ✓ Patología subyacente con expectativa de vida menor a 1 año.

La población de estudio quedó constituida por 36 personas que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Durante el seguimiento se perdieron dos personas, debido a que no continuaron su tratamiento en el centro.

### VARIABLES

Se estudiaron las siguientes variables: edad, sexo, obesidad, tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes *mellitus*, dislipidemia, diagnóstico oncológico, dosis de doxorubicina, FEVI y deformación longitudinal global (DLG) del VI.

### Técnicas y procedimientos

A los pacientes que accedieron participar en el estudio se les realizó un interrogatorio exhaustivo y un examen físico en busca de evidencia de daño cardiovascular. A través del servicio de Oncología se determinó la dosis de doxorubicina que se administraría a los pacientes según el protocolo de quimioterapia del Servicio para cada tipo de neoplasia en particular. Dosis 60 a 75 mg/m<sup>2</sup>SC cada 21 días, endovenosos en cuatro ciclos con una dosis total acumulativa promedio de hasta 550 mg.

A todas las personas se les realizó un ecocardiograma transtorácico con un equipo ecocardiógrafo Epiq 7 de Philips, provisto de transductores matriciales multifrecuencias; se les examinó el corazón a partir de las proyecciones convencionales (eje paraesternal corto y largo y vistas apicales en 2, 4 y 5 cámaras). La FEVI se midió a partir de las vistas apicales con el empleo del método de área-longitud. Se consideró FEVI normal si  $\geq 53$  %.<sup>(6)</sup>

Para la valoración de la deformidad miocárdica se utilizó el *Doppler* tisular color con el volumen-muestra colocado en el septum medioapical, luego de adquirir al menos tres ciclos (con óptima señal electrocardiográfica); se colocó una línea M virtual en el espesor de la pared y se reajustó su anchura para evitar el registro del volumen sanguíneo y, de ese modo, optimizar la relación señal-ruido. Se promediaron 17 segmentos para obtener la DLG. Las tres vistas apicales (3, 4 y 2 cámaras) fueron adquiridas en escala de grises con una velocidad de fotogramas alta, entre 50-70 imágenes por segundo, al promediar dos ciclos cardíacos, mediante el uso del *software* del equipo; aquellos segmentos inadecuadamente evaluados se excluyeron del análisis. Se consideraron normales valores superiores  $\geq -18$  %.<sup>(7)</sup> Para la evaluación de la DLG se calculó la media del por ciento de descenso de los valores iniciales considerados normales.

Los pacientes se siguieron de manera prospectiva, mediante ecocardiografía, de la siguiente forma:

- ✓ Tiempo 0: estudio basal previo al inicio del tratamiento.
- ✓ Tiempo 1: estudio antes del tercer ciclo.
- ✓ Tiempo 2: estudio antes del cuarto ciclo.
- ✓ Tiempo 3: estudio a los seis meses del primer ciclo.
- ✓ Tiempo 4: estudio al año del primer ciclo.
- ✓ Tiempo 5: estudio a los 3 años del primer ciclo.

Los estudios se realizaron por dos especialistas quienes al final de la investigación reevaluaron el 30 % de los estudios de forma individual y cruzada para detectar la variabilidad intra- e interobservador, la cual se fijó en un 10 %. Durante esos estudios se registró la incidencia de cambios en los valores de la FEVI y de la DLG. La cardiotoxicidad se diagnosticó, si se observó una disminución de la FEVI superior a

10 %, hasta un valor < 53 %.<sup>(7)</sup> Los pacientes se dividieron en dos grupos de estudio en dependencia de si se constató (grupo A) o no se constató (grupo B), alteraciones compatibles con cardiotoxicidad.

En los pacientes donde se observó afectación de la estructura y función cardíaca se comenzó a realizar, o se optimizó si era posible, un tratamiento cardioprotector con betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y espironolactona. Los fármacos cardioprotectores utilizados fueron: enalapril 10 miligramos (mg) cada 12 horas hasta dosis máxima de 20 mg cada 12 horas; carvedilol 6,25 mg cada 12 horas hasta dosis máxima de 25 mg cada 12 horas y espironolactona 25 mg cada 12 horas. La optimización de la dosis de estas drogas dependió de la tolerancia de cada paciente en particular.

El programa *Statistical Package Scientific System* (SPSS) versión 25.0 se utilizó como el instrumento estadístico. En el estudio descriptivo general se utilizó la media aritmética y desviación estándar en el caso de variables cuantitativas y simétricas y las distribuciones de frecuencias para variables cualitativas. Las variables cualitativas se compararon entre sí mediante el *test* de ji al cuadrado con las correcciones de Yates o Fisher en los casos indicados. Las variables cuantitativas se analizaron a través de la prueba T para muestras independientes. Se calculó el riesgo relativo (RR) y se tomó como intervalo de confianza el 95 %, con una  $p < 0,05$  para la aceptación e interpretación de los resultados.

**Aspectos éticos**

Se cumplieron los principios estipulados en la Declaración de Helsinki.<sup>(8)</sup> A todos los pacientes se les solicitó su consentimiento informado, después de explicárseles las características del estudio. Se guardó la confiabilidad debida en los casos personales que se estudiaron. No se empleó la información obtenida para otros fines que no hayan sido los propios de la investigación realizada ni se divulgó la información en un plano que no se corresponda con el científico.

**Resultados**

Se incluyeron 36 personas en el estudio que concluyó con 34 a los tres años de seguimiento. Se observó que el 80 % eran mujeres mientras que la edad media fue de 57 años. El grupo de edades entre 45 y 65 años fue el de mayor presencia (tabla 1).

**Tabla 1** - Demografía de la población de estudio

Demografía	n = 36 (%)
<b>Grupo de edades</b>	
< 45	8 (22,2)
45 a 65	23 (63,9)
> 65	5 (13,9)
(Media ± DE)	57 ± 10,5
<b>Sexo</b>	
Masculino	7 (19,4)
Femenino	29 (80,6)

*Leyenda:* DE: desviación estándar.

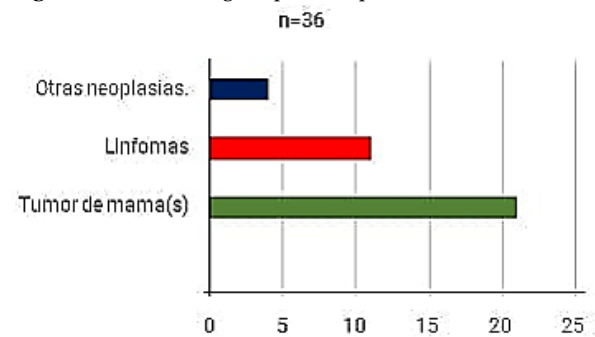
*Fuente:* Elaboración propia.

El cáncer más observado fue el de mama, mientras los linfomas son los segundos en frecuencia. Otros tumores como las leucemias fueron menos comunes (fig. 1).

Ocho personas desarrollaron cardiotoxicidad para un 22,2 % del total de casos. La mayoría de los pacientes no tenían tratamiento cardiovascular asociado. Se encontró una elevada presencia de factores de riesgo para el cáncer. El hábito de fumar fue el más frecuente de todos.

Al observarse la relación entre los factores de riesgo y la presencia de cardiotoxicidad se comprobó que la cardiotoxicidad fue más frecuente entre fumadores, seguido de la dislipidemia; no obstante, solo esta última se asoció de forma significativa con un riesgo hasta seis veces superior de desarrollar cardiotoxicidad durante el seguimiento. Los pacientes con cardiotoxicidad recibieron mayor dosis de doxorubicina que los que no se afectaron. Esta diferencia fue significativa (tabla 2).

**Fig. 1** – Distribución según tipo de neoplasia.



*Fuente:* Elaboración propia.

**Tabla 2** - Factores de riesgo según grupos

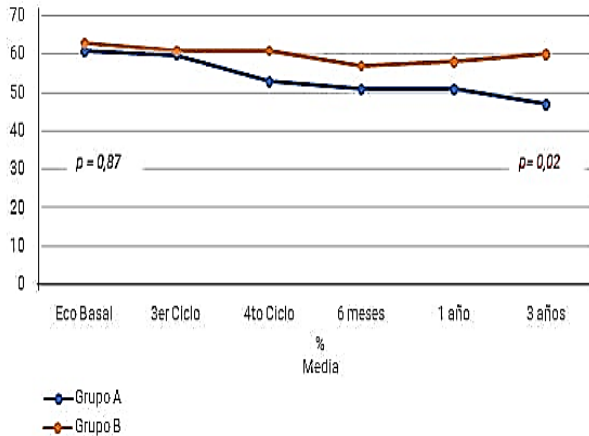
Factores de Riesgo	Grupo A n= 8 (22,2 %)	Grupo B n= 28 (77,8 %)	p*	RR IC 95 %
Hipertensión arterial n = 18	4 (50)	14 (50)	1,00 0,10	1,0 (0,2 RR 4,8)
Diabetes mellitus n = 6	3 (37,5)	3 (10,7) 6 (21,4)	0,04 1,00	5,0 (0,7 RR 32,3)
Dislipidemia n = 11	5 (62,5)	21 (75) 7 (25)	0,21 0,30	6,1 (1,1 RR 33,2)
Tabaquismo n = 27	6 (75)	3 (10,7)		1,0 (0,1 RR 6,1)
Obesidad n = 14	4 (50)			3,0 (0,5 RR 15,2)
Edad > 65 años n = 5	2 (25)			2,7 (0,3 RR 20,5)
Dosis de doxorubicina	550 ± 7.5	412 ± 48,1	< 0,01	
Media (media ± DE) mg/m <sup>2</sup> SC				

*Leyenda:* \*Prueba exacta de Fisher.

*Fuente:* Elaboración propia.

En la figura 2 se observa la relación entre la FEVI y los grupos estudiados según la presencia de cardiotoxicidad. A pesar de que en ambos grupos la función sistólica basal era similar y se constató su deterioro progresivo a partir del tercer ciclo, en el grupo de pacientes donde se determinó la presencia de cardiotoxicidad esta afectación era mayor de forma significativa ( $p = 0,02$ ), con una disminución de los valores medios en la fracción eyección de cerca de un 15 %.

**Fig. 2** – Fracción de eyección del ventrículo izquierdo en el seguimiento según grupos.



*Leyenda:* Eco = ecocardiograma.

*Fuente:* Elaboración propia.

La determinación de la DLG permitió evaluar la diferencia en la afectación de la función ventricular a lo largo del seguimiento entre los grupos de estudio. Al estudiar los valores medios del porcentaje de descenso de la DLG en el tiempo se constata que no había diferencias significativas en los valores iniciales de deformación entre los dos grupos.

En un primer grupo de pacientes (grupo A) estos valores aumentaron de forma directa durante los tres años de estudio y fue significativo a partir de los seis meses del tratamiento, con una pequeña recuperación final sin alcanzar los valores iniciales. Mientras en el segundo grupo (grupo B) los valores medios del descenso sufrieron una menor modificación para recuperar los valores basales a los tres años de evolución. Estos hallazgos fueron significativos desde el punto de vista estadístico ( $p = 0,04$ ) y confirmaron la presencia de cardiotoxicidad en el primer grupo (fig. 3).

## Discusión

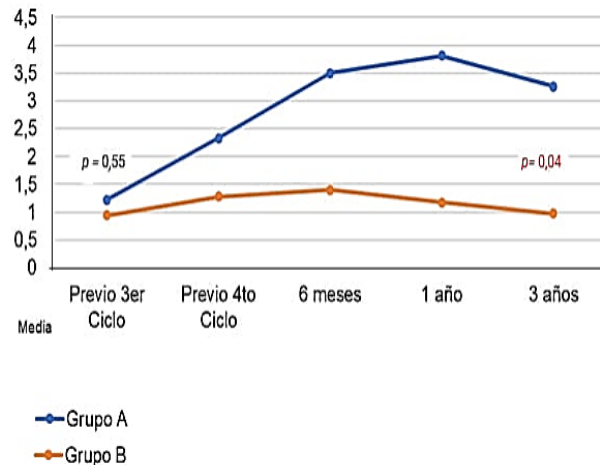
De forma semejante a otras investigaciones, se observó una mayor frecuencia de mujeres debido a que el estudio se centró en los efectos cardiotoxicos de la doxorubicina, la cual constituye un pilar esencial en el manejo de la neoplasia más observada que fue el cáncer de mama. Es conocido que la cardiotoxicidad no es una complicación exclusiva en el tratamiento de las mujeres con cáncer, pero los agentes que más se relacionan con esta condición se usan en el tratamiento del cáncer de mama.<sup>(9)</sup> Por esta razón, existe un gran número de estudios que, al evaluar el efecto cardiotoxicó de los antineoplásicos, se han centrado en esta población.

Los resultados descritos en el presente trabajo coinciden con lo expuesto por otros autores cubanos. En un estudio,<sup>(10)</sup> realizado en Las Tunas, se constató un predominio en la edad de 61 o más (62,3

%) y el sexo femenino (91,3 %). El medicamento más indicado era la doxorubicina (37,6 %) y el tipo de cáncer más común fue el de mama con un 47,8 %. En otra investigación realizada en La Habana<sup>(11)</sup> se observó que la localización más frecuente del tumor fue en la mama para un 70,5 % del total de casos, seguido del linfoma; mientras que la doxorubicina se utilizó en casi la totalidad de los pacientes.

Se constató que los factores de riesgo cardiovasculares habituales no se relacionaron con la cardiotoxicidad, excepto la dislipidemia. La hipertensión arterial, reportada en la mitad de los pacientes del estudio, ha sido señalada por diferentes autores como el factor de riesgo más asociado al daño miocárdico.<sup>(12)</sup>

**Fig. 3** – Porcentaje de descenso de la deformación longitudinal global.



*Fuente:* Elaboración propia.

Por otro lado, similar a lo encontrado en el presente estudio, Houbois y otros<sup>(13)</sup> reportan que el tabaquismo fue el factor de riesgo más común entre las mujeres con cáncer de mama; a pesar de esto, la dislipidemia fue el único de estos factores asociado con la cardiotoxicidad ( $p = 0,04$ ), aunque estos autores no brindan explicación para este fenómeno. López y otros<sup>(14)</sup> en su registro señalan a la dislipidemia como uno de los principales factores de riesgo presentes en los pacientes con cardiotoxicidad.

Es posible que un enfoque más adecuado sobre esta observación no sea la evaluación de la repercusión para la cardiotoxicidad de cada uno de estos factores de riesgo de forma individual, sino el riesgo global de la sumatoria de estos. Un indicio de que la valoración del riesgo a través de la suma de estos factores es la más correcta se observa en las guías estadounidenses de prevención y monitorización de la función cardíaca en pacientes con cáncer, donde se recomienda evaluar la presencia de dos o más factores de riesgo cardiovasculares, incluida la dislipidemia, para realizar una labor preventiva mediante su control.<sup>(15)</sup>

Aunque no hay datos aleatorizados disponibles para demostrar que la detección y el manejo agresivo de los factores de riesgo cardiovascular (por ejemplo, el tabaquismo, la hipertensión, la diabetes, la dislipidemia, la inactividad física, la obesidad) puede resultar en mejores resultados cardíacos a largo plazo en sobrevivientes de cáncer, estudios en poblaciones sin cáncer destacan la importancia de la vigilancia y el tratamiento de estos factores de riesgo modificables, una estrategia muy defendida en las

recomendaciones actuales. Se debe discutir un estilo de vida saludable para el corazón, incluyendo el papel de la dieta (calorías saludables) y el ejercicio, como parte de la atención de seguimiento a largo plazo en sobrevivientes de cáncer en riesgo.<sup>(15)</sup>

La frecuencia de cardiotoxicidad observada en la presente investigación fue menor a la reportada por otros autores del país. Esto pudiera estar en relación con el tamaño de la población estudiada, el tiempo de seguimiento, el método diagnóstico o el uso de medicamentos cardioprotectores, pero los autores consideran que quizás la dosis acumulada de doxorubicina pudiera ser la causa de este hallazgo. La dosis media de doxorubicina constatada fue inferior a la referida en otros ensayos. Chibuzor y otros<sup>(16)</sup> observaron que la cardiotoxicidad fue mucho más frecuente en pacientes que recibieron dosis superiores a 550 mg/m<sup>2</sup>SC.

Torres y otros<sup>(10)</sup> plantean que en Cuba, aunque algunos pacientes reciben altas dosis de antraciclinas, no se observa una mayor incidencia de cardiotoxicidad como cabría esperar, según la relación dosis-riesgo, debido a la labor preventiva de los tratamientos cardioprotectores. En concordancia con este planteamiento, se encuentra el hallazgo de que, a pesar de constatarse una disminución significativa de la función del VI en los pacientes estudiados, este descenso, que comenzó a ser más marcado a partir del tercer ciclo de tratamiento, presentó luego una disminución de esa tendencia e incluso una ligera recuperación (a través de la DLG) a los tres años del tratamiento. Este fenómeno se puede explicar debido a la detección precoz de la cardiotoxicidad y al uso de medidas preventivas para evitar un mayor daño al miocardio.

Esto último se logró ajustando la dosis de doxorubicina, orientando sobre la importancia de una dieta saludable, la realización de actividad física, el control de factores de riesgo y el tratamiento con betabloqueadores, IECA y espironolactona en todos los pacientes donde se comenzó a observar la disminución de la función ventricular, sobre todo en aquellos con mayor dosis de doxorubicina. De hecho, en el grupo de pacientes con cardiotoxicidad el uso de betabloqueadores e IECAS aumentó desde menos de un 30 %, al inicio del estudio, a más de un 95 % al final de este. De igual forma, la espironolactona, que no la utilizaba ningún paciente al comenzar la investigación, se añadió al 100 % de los casos con cardiotoxicidad.

El uso profiláctico de IECA, betabloqueadores para la prevención de la cardiotoxicidad inducida por antraciclina, es un área en curso de investigación activa. Georgakopoulos y otros<sup>(17)</sup> en un estudio que incluyó 125 pacientes bajo tratamiento con antraciclinas y aleatorizados en tres grupos (control, tratamiento con metoprolol y tratamiento con enalapril) observan que ninguno de estos desarrolló IC después del cuarto año desde el inicio de la terapia. Sin embargo, en un ensayo realizado en Cuba<sup>(18)</sup> se reportó que el uso de enalapril y carvedilol se asoció con una menor incidencia de cardiotoxicidad, respecto a los que no realizaron tratamiento preventivo con estas drogas, resultado significativo (3,2 % vs. 25,7 %,  $p < 0,01$ ).

El monitoreo estricto de la función ventricular con las técnicas adecuadas es de gran importancia. El hecho de haber utilizado la DLG en el eco 2D para evaluar la presencia de disfunción ventricular permitió constatar la afectación cardíaca en etapas tempranas del tratamiento.

En la bibliografía revisada solo dos estudios cubanos utilizaron la DLG como complemento a la FEVI. Torres y otros<sup>(10)</sup> constatan que la DLG permitió discriminar mejor la afectación cardíaca que otras

variables ecocardiográficas tales como la FEVI, el volumen auricular y la  $e'$  lateral. Chibuzor y otros<sup>(16)</sup> constatan una afectación de la DLG al mes de tratamiento. Este hallazgo ocurrió antes de cualquier cambio en la FEVI y fue superior a la valoración de relación al volumen/presión de la aurícula izquierda.

La valoración de la DLG antes del tratamiento con antraciclina no solo ha demostrado superioridad en comparación con la FEVI en la predicción de IC.<sup>(19)</sup> En un estudio reciente que desarrolló un modelo de puntaje de riesgo para predecir IC en pacientes con leucemia después del tratamiento con antraciclina, la DLG se asoció de forma independiente con la mortalidad por todas las causas después de ajustar por la edad y el tipo de leucemia.<sup>(20)</sup>

Una población en la que la deformidad puede ser especialmente útil son los pacientes con FEVI en los límites más bajos de lo normal. La deformidad anormalmente baja entre los pacientes con función sistólica normal del VI requiere una investigación adicional para identificar causas potenciales tales como amiloidosis cardíaca, procesos infiltrantes o miocardiopatía hipertensiva. La decisión de iniciar el tratamiento del cáncer en pacientes con deformidad basal reducida depende de la etiología subyacente, que a su vez impulsará un debate multidisciplinar personalizado sobre las posibles opciones de tratamiento y la terapia óptima contra el cáncer.<sup>(21)</sup>

Se puede resumir que el resultado del presente estudio coincidió con informes anteriores que mostraban la evolución de la cardiotoxicidad en pacientes con quimioterapia mediante técnicas de ecocardiografía 2D y su utilidad en la detección precoz del daño miocárdico. A pesar de los informes recientes y de la posición internacional aprobada por la técnica de ecocardiografía de *speckle tracking* para ayudar a la prevención de la cardiotoxicidad, la utilización de la metodología sigue siendo escasa en nuestro procedimiento diario. Los resultados de este estudio están alineados con estudios previos y enfatizan el uso de la DLG lo antes posible, quizás después de cada ciclo, para evaluar la disfunción del VI subclínica y reconocer el inicio de la cardiotoxicidad.

La principal limitación del presente trabajo es la de ser un estudio unicéntrico y con un grupo pequeño de pacientes por lo que los resultados deben ser interpretados con cautela y tener precaución al momento de extrapolarlos a otras poblaciones.

## Conclusiones

Se concluye que la cardiotoxicidad por doxorubicina es frecuente y las principales afectaciones se evidencian en los parámetros de función sistólica del VI, en específico la fracción de eyección y la DLG.

## Referencias bibliográficas

1. Choksey A, Timm KN. Cancer Therapy-Induced Cardiotoxicity-A Metabolic Perspective on Pathogenesis, Diagnosis and Therapy. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec [acceso 11/12/2022];23(1):441. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8745714/pdf/ijm-s-23-00441.pdf>
2. MINSAP. Anuario Estadístico de Salud de Cuba 2020 [acceso 11/12/2022]. Disponible en: <https://files.sld.cu/bvscuba/files/2021/08/Anuario-Estadistico-Espa%c3%b1ol-2020-Definitivo.pdf>
3. Heck SL, Mecinaj A, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al. Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy (PRADA): Extended Follow-Up of a 2x2 Factorial, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind

- Clinical Trial of Candesartan and Metoprolol. *Circulation*. 2021 Jun [acceso 23/01/2023];143(25):2431-40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8212877/pdf/cir-143-2431.pdf>
4. Consenso de Cardio-oncología. Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. *Rev Argent Cardiol*. 2019 Dic [acceso 27/12/2022];8(5):[aprox. 93 pp.]. Disponible en: <http://www.old2.sac.org.ar/wp-content/uploads/2019/12/consenso-87-5.pdf>
5. Negishi T, Thavendiranathan P, Negishi K, Marwick TH; SUCCOUR investigators. Rationale and Design of the Strain Surveillance of Chemotherapy for Improving Cardiovascular Outcomes: The SUCCOUR Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Aug [acceso 22/03/2023];11(8):1098-105. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936878X18303024?via%3Dihub>
6. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015 Jan [acceso 11/12/2022];28(1):1-39.e14. Disponible en: <https://asecho.org/wp-content/uploads/2015/01/ChamberQuantification2015.pdf>
7. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014 Sep [acceso 11/12/2022];27(9):911-39. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0894731714005343>
8. WMA. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64ª Asamblea General; 2013 octubre; Fortaleza, Brasil [acceso 23/12/2022]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
9. Swain SM, Ewer MS, Viale G, Delaloge S, Ferrero JM, Verrill M, et al; BERENICE Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): a phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol*. 2018 Mar [acceso 23/01/2023];29(3):646-53. Disponible en: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)35495-X/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)35495-X/fulltext)
10. Torres S, Hechavarría S, Fernández JA, Álvarez R, González SC, Milán D. Valor del *strain* longitudinal global en la detección precoz de cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. *CorSalud*. 2021 Mar [acceso 23/01/2023];13(1):32-43. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/cs/v13n1/2078-7170-cs-13-01-32.pdf>
11. Benítez LC, María E, Vázquez LA. Caracterización de pacientes oncológicos con alteraciones electrocardiográficas durante el tratamiento con citostáticos. *Las Tunas*. 2021. I Jornada Científica de Farmacología y Salud. Fármaco Salud Artemisa, 2021 [acceso 11/12/2022]. Disponible en: <https://farmasalud2021.sld.cu/index.php/farmasalud/2021/paper/viewFile/10/63>
12. Pedraza EM, González VE, Rodríguez LL. Factores asociados a la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas en pacientes con cáncer de mama. *Univ Méd Pinareña*. 2020 [acceso 23/01/2023];1(1):e383. Disponible en: <http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/383>
13. Houbois CP, Nolan M, Somerset E, Shalmon T, Esmailzadeh M, Lamacie MM, et al. Serial Cardiovascular Magnetic Resonance Strain Measurements to Identify Cardiotoxicity in Breast Cancer: Comparison With Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021 May [acceso 23/01/2023];14(5):962-74. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1936878X20309372?token=D3D5C81FAE47A42153960EDA4FF2427127C9D6CF48E5480CC65514E19EFD4EF9E5C7DFF95E10E03730A6DB5EA41CD23B&originRegion=us-east-1&originCreation=20220822214158>
14. López J, Álvarez C, Zamora P, Buño A, Lyon AR, Farmakis D, et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. *Eur Heart J*. 2020 May [acceso 23/01/2023];41(18):1720-9. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehaa006>
15. Armenian SH, Lachetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):893-911. DOI: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2016.70.5400>
16. Chibuzor G, Prohías JA, Castro AM, Mérida O, Brooks J, García RA. Detección precoz de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. *CorSalud*. 2014 [acceso 23/01/2023];6(3):[aprox. 6p.]. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/159/371>
17. Georgakopoulos P, Kyriakidis M, Perpinia A, Karavidas A, Zimeras S, Mamalis N, et al. The Role of Metoprolol and Enalapril in the Prevention of Doxorubicin-induced Cardiotoxicity in Lymphoma Patients. *Anticancer Res*. 2019 [acceso 23/01/2023];39(10):5703-07. Disponible en: <https://ar.ijarjournals.org/content/anticancer/39/10/5703.full.pdf>
18. Luperon D, Prohías JA, Matos S, Gutiérrez A, Rodríguez S, Claro R. Enalapril más Carvedilol en la prevención de la cardiotoxicidad por antraciclinas y/o trastuzumab. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc*. 2020 [acceso 09/03/2023];26(3):1-7. Disponible en: <https://www.medigraphics.com/pdfs/cubcar/ccc-2020/ccc203b.pdf>
19. Ali MT, Yucel E, Bouras S, Wang L, Fei HW, Halpern EF, et al. Myocardial Strain Is Associated with Adverse Clinical Cardiac Events in Patients Treated with Anthracyclines [abstract]. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016 Jun [acceso 23/01/2023];29(6):522-7.e3. Disponible en: [https://www.onlinejase.com/article/S0894-7317\(16\)00166-8/fulltext](https://www.onlinejase.com/article/S0894-7317(16)00166-8/fulltext)
20. Kang Y, Assuncao BL, Denduluri S, McCurdy S, Luger S, Lefebvre B, et al. Symptomatic Heart Failure in Acute Leukemia Patients Treated with Anthracyclines. *JACC CardioOncol*. 2019 [acceso 27/12/2022];1(2):208-17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7472996/pdf/main.pdf>
21. Liu J, Banchs J, Mousavi N, Plana JC, Scherrer-Crosbie M, Thavendiranathan P, et al. Contemporary Role of Echocardiography for Clinical Decision Making in Patients During and After Cancer Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Aug [acceso 22/12/2022];11(8):1122-31. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1936878X18304595?token=32999CF3B2BD2620B77CC4A73DD0147F0155FBF446D4474DEA43A1FC9A16FCCB07BF48D353116E1C66D1F24B6B7CCC89&originRegion=us-east-1&originCreation=20220903212051>

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

### **Contribuciones de los autores**

*Conceptualización:* Rosalía Maestre Rodríguez, Ángel Abreu Cruz

*Curación de datos:* Myder Hernández Navas, Eduardo Plasencia Díaz

*Análisis formal:* Rosalía Maestre Rodríguez, Myder Hernández Navas, Ángel Abreu Cruz

*Supervisión:* Rosalía Maestre Rodríguez, Myder Hernández Navas

*Recursos:* Liudmila Nápoles Martínez, Ana Merly Moreno García

*Investigación:* Rosalía Maestre Rodríguez, Ángel Abreu Cruz, Myder Hernández Navas, Ana Merly Moreno García, Liudmila Nápoles Martínez, Eduardo Plasencia Díaz.

*Metodología:* Myder Hernández Navas.

*Administración del proyecto:* Rosalía Maestre Rodríguez, Myder Hernández Navas.

*Redacción – borrador original:* Ana Merly Moreno García, Liudmila Nápoles Martínez, Eduardo Plasencia Díaz.

*Redacción – revisión y edición:* Rosalía Maestre Rodríguez, Ángel Abreu Cruz, Myder Hernández Navas.

---

DIRECCION PARA CORRESPONDENCIA: Myder Hernández Navas, Instituto de Medicina Deportiva. La Habana, Cuba. E-mail: [myderhdez@gmail.com](mailto:myderhdez@gmail.com)



**Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-No Comercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).**