



DIRECCIÓN ACADÉMICA
VICERRECTORADO ACADÉMICO

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO



FACULTAD DE CIENCIA DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

Proyecto de Investigación previo a la obtención del título de

MEDICO GENERAL

TRABAJO DE TITULACIÓN

Proyecto de Investigación

**CARDIOTOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON CÁNCER
GASTRICO Y COLORECTAL. HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN, 2018-2019**

Autor: FLORES CALDERON CRISTHIAM ALEXIS

Tutor: Dr. Carlos Montenegro

Quito - Ecuador

Año 2019



DIRECCIÓN ACADÉMICA
VICERRECTORADO ACADÉMICO

SOLICITUD DE TUTORIA

Quito, 13 de septiembre del 2019.

Doctor Carlos Montenegro

JEFE DEL ÁREA CLÍNICA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CARLOS ANDRADE MARÍN.

Saludos

Reciba un cordial saludo de parte del señor interno de la carrera de Medicina **FLORES CALDERÓN CRISTHIAM ALEXIS** con cédula C.I: 0603937301, cursando el internado rotativo en esta casa de salud, solicito a usted de la manera más comedida sea mi TUTOR en la realización del proyecto de titulación denominado: **“CARDIOTOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO Y COLORECTAL. HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN, 2018-2019.”**

Agradeciéndole de antemano su apoyo.

Atentamente:

Cristhiam Alexis Flores Calderón

C.I: 0603937301

Correo: cristhiamflores1994@gmail.com

Teléfono: 0996461421



DIRECCIÓN ACADÉMICA
VICERRECTORADO ACADÉMICO

CERTIFICADO DE APROBACIÓN TUTORIA

En calidad de tutor de PROYECTO DE INVESTIGACIÓN presentado por CRISTHIAM ALEXIS FLORES CALDERÓN, previo a la obtención del título de Médico General, una vez revisado y aprobado el tema de **“CARDIOTOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO Y COLORECTAL. HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARIN, 2018-2019”**

Certifico que el mismo reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometidos a presentación y evaluación por parte del tribunal asignado.

Quito, agosto del 2019.

TUTOR

Dr. Carlos Montenegro
MEDICINA INTERNA
M.S.P. Libro 111 Folio 64 No 19
INAM 17-08-01650

Dr. Carlos Montenegro

C.I: 0501499834

Correo: cmontenegroc.md@gmail.com

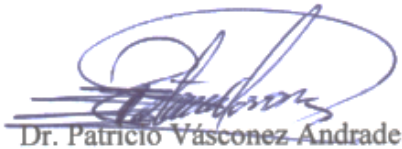
Teléfono de contacto: 0999376440



MEMBROS DEL TRIBUNAL

Miembros del tribunal de graduación del proyecto de investigación con título: **“CARDIOTOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO Y COLORECTAL. HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN, 2018-2019.”** Presentado por el estudiante Flores Calderón Cristhiam Alexis y dirigido a su vez por el Dr. Carlos Montenegro, una vez escuchada la defensa oral y revisado el informe final de investigación escrito con fines de graduación en el cual se ha constatado el cumplimiento de las observaciones realizadas, remite la presente para uso y custodia en la biblioteca de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de Chimborazo.

Para constancia de lo expuesto firman:



Dr. Patricio Vásconez Andrade

PRESIDENTE DELEGADO DEL DECANO



Dr. Francisco Robalino

MIEMBRO DEL TRIBUNAL



Dr. Angel Mayacela

MIEMBRO DEL TRIBUNAL



Dr. Carlos Montenegro

TUTOR DEL PROYECTO



AUTORIA

Quien suscribe CRISTHIAM ALEXIS FLORES CALDERÓN con C.I: 0603937301, hace constar que es el autor del proyecto de investigación **“CARDIOTOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO Y COLORECTAL. HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARIN, 2018-2019”**, el cual constituye una elaboración personal realizada únicamente con la dirección del tutor de dicho trabajo, Dr. Carlos Montenegro. En tal sentido, manifiesto la originalidad de la conceptualización del trabajo, análisis e interpretación de datos y la elaboración de las conclusiones, dejando establecido que aquellos aportes intelectuales de otros autores se han referenciado debidamente en el texto de dicho trabajo de investigación.

Quito, agosto del 2019

Cristhiam Alexis Flores Calderón

C.I: 0603937301

Contacto: 0996461421

Correo electrónico: cristhiamflores1994@gmail.com



DEDICATORIA

El presente trabajo está dedicado a Dios por bendecirme en cada etapa de mi vida y por darme a unos padres quienes me han apoyado en el transcurso de mi vida.

A mis padres Jaime Flores y Lidia Calderón quienes han sido mi soporte incondicional y que gracias a sus consejos y al transmitirme sus valores han ido forjando mi carácter para crecer como persona y, sobre todo, ser humano para así conseguir este anhelado título universitario.

A mi familia por estar presente en todo momento, por guiarme con sus consejos y educarme con un sinnúmero de valores.

A mi querido colegio la “Unidad Educativa San Felipe Neri” donde durante mis 13 años de estadía me supieron forjar y educar con los más altos estándares académicos como se caracterizan los colegios de la red Jesuita, así mismo supieron enseñarme valores indispensables de un ser humano como la solidaridad, la justicia, el servicio a los demás, el respeto, la responsabilidad, etc.

A mis amigos y conocidos por estar presentes en cada experiencia universitaria.

Al Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín por abrirme sus puertas para poner en práctica mis conocimientos previamente adquiridos en las aulas de la prestigiosa Universidad Nacional de Chimborazo; agradezco a los médicos tratantes, residentes, licenciadas de enfermería, auxiliares de enfermería a todos quienes me enseñaron un poco más de esta profesión sacrificada llamada Medicina. Cómo olvidarme de esos amigos que se crea en el internado, gracias a todos ustedes por compartir grandes experiencias dentro y fuera de la vida hospitalaria.

Es por y para ustedes a quienes dedico este logro académico.

“EN TODO AMAR Y SERVIR”

“SER MÁS PARA SERVIR MEJOR”



INDICE

1. Tema 11	
2. Introducción.....	11
3. Planteamiento del problema:	12
4. Justificación	12
5. Objetivos: General y Específicos.....	13
Objetivo general	13
Objetivos específicos.....	13
6. Estado del arte relacionado a la temática de investigación:	13
6.1. Generalidades	13
6.2. Toxicidad asociada a quimioterapia	15
6.3. Tipos de Toxicidad	15
6.3.1 Toxicidad inmediata:.....	15
6.3.2 Toxicidad precoz:	16
6.3.3 Toxicidad Retardada:.....	16
6.3.4 Toxicidad tardía:	16
6.4. Cardiotoxicidad	16
6.5. Epidemiología de la cardiotoxicidad.....	17
6.6 Factores de riesgo para el desarrollo de cardiotoxicidad por quimioterapia	18
6.7. Clasificación de cardiotoxicidad según el tiempo	18
6.7.1. Aguda o subaguda:.....	18
6.7.2. Crónica:.....	18
6.8. Mecanismos fisiopatológicos generales y específicos en los medicamentos	19
6.9. Tipos de medicamentos que producen cardiotoxicidad	19
6.9.1 Tipo I efecto Antraciclina:.....	19
6.9.2 Tipo II efecto Trastuzumab:.....	20
6.9.3 Otros Agentes Cardiotóxicos:	20
6.10. Fármacos utilizados en el tratamiento de cánceres del aparato digestivo.....	21
6.10.1 Antimetabolitos.....	21
6.10.2. Fluoropirimidinas	22
6.10.3 Anticuerpos monoclonales.....	22
6.11. Manifestaciones clínicas en pacientes con cardiotoxicidad.....	23
6.12. Métodos Diagnósticos.....	23
6.12.1. Biomarcadores.....	23



6.12.2 Métodos de Imagen	25
7. Metodología.....	26
7.1. Diseño de investigación	26
7.2. Método de la investigación.....	26
7.3. Enfoque de la Investigación.....	26
7.4. Población de estudio	26
7.5. Técnica de recolección de datos primarios y secundarios.....	27
7.6. Instrumentos de recolección de datos primarios y secundarios	27
7.7. Procesamiento de información	27
7.8. Criterios de inclusión y exclusión:	27
7.8.1. Criterios de inclusión:	27
7.8.2. Criterios de exclusión:	27
7.9. Confidencialidad y ética del manejo de datos en la investigación.....	27
8.1. Análisis de Resultados.....	28
8.1.1. Tabla N° 1	28
8.1.2. Tabla N° 2	29
8.1.3. Tabla N° 3	31
8.1.4. Tabla N° 4	33
8.1.5. Tabla N° 5	34
8.1.6. Tabla N° 6	36
8.1.7. Tabla N° 7	37
8.1.8. Tabla N° 8	38
8.1.9. Tabla N° 9	40
8.1.10. Tabla N° 10	41
8.1.11. Tabla N° 11	43
8.1.12. Tabla N° 12	43
8.1.13. Tabla N° 13	45
8.1.14. Tabla N° 14	46
8.1.15. Tabla N° 15	47
8.1.16. Tabla N° 16	48
8.2. Discusión de resultados en relación a la muestra de pacientes.....	56
9. CONCLUSIONES.....	61
10. Recomendaciones.....	63
11. BIBLIOGRFÍA.....	64
12. Apéndice y Anexos.....	68



RESUMEN

Introducción En la actualidad el cáncer es considerado como un problema de salud pública a escala mundial. Es por ello que el desarrollo de tratamientos farmacológicos ha tomado un auge en beneficio de mejorar la tasa de supervivencia y remisión de esta epidemia. No obstante, este ha sido oscurecido por la toxicidad de estas terapias en otras células sanas de nuestro organismo. Dentro de la quimioterapia el fármaco que ha sido empleado sobre todo en el tratamiento habitual de adenocarcinomas de origen gastrointestinal es el 5-fluorouracilo, un antineoplásico análogo sintético de la pirimidina. Son conocidos sus efectos secundarios sobre la piel, las mucosas y médula ósea, pero menos predecible es su cardiotoxicidad, que puede llegar a ser mortal. La cardiotoxicidad puede evidenciarse por arritmias, isquemia cardíaca, insuficiencia cardíaca, anginas entre otras presentadas durante o después del tratamiento oncológico.

Objetivos: Identificar la incidencia de cardiotoxicidad derivada de la quimioterapia en pacientes con cáncer gástrico y colorectal. **Material y métodos:** esta investigación no experimental, retrospectiva de corte transversal fue realizada con 182 pacientes que corresponden al grupo con diagnóstico de cáncer gástrico y colorectal que recibieron quimioterapia en el servicio de Oncología Clínica del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. **Resultados:** El 4,4% presentaron cardiotoxicidad de los cuales el 75% fueron arritmias cardíacas y de esta la más representativa fue la bradicardia sinusal asintomática con el 50%. El 25% restante se le atribuye a la isquemia cardíaca y a la insuficiencia cardíaca aguda. El 62,5% de estos pacientes presentaron la cardiotoxicidad en el primer ciclo de tratamiento.

Conclusiones: . 8 pacientes presentaron reacción de toxicidad miocárdica. El 5-Fluorouracilo y la capecitabina fueron los principales responsables de cardiotoxicidad por quimioterapia. El electrocardiograma y el ecocardiograma fueron determinantes para registrar el efecto adverso. Las manifestaciones clínicas se presentaron dentro de las primeras 72 horas de iniciado el tratamiento



ABSTRACT

Introduction: Currently, cancer is considered a public health problem worldwide. That is why the development of pharmacological treatments has taken a boom in benefit of improving the survival rate and remission of this epidemic. However, this has been obscured by the toxicity of these therapies in other healthy cells of our body. Within chemotherapy the drug that has been used especially in the usual treatment of adenocarcinomas of gastrointestinal origin is 5-fluorouracil, a synthetic analog antineoplastic of pyrimidine. Its collateral effects on the skin, mucous membranes and bone marrow are well known, but less predictable is its cardiotoxicity, which can be fatal. Cardiotoxicity can be evidenced by arrhythmias, cardiac ischemia, and heart failure, angina among others presented during or after cancer treatment. **Objectives:** To identify the incidence of cardiotoxicity derived from chemotherapy in patients with gastric and colorectal cancer. **Material and methods:** This non-experimental, retrospective cross-sectional investigation was carried out with 182 patients who correspond to the diagnosed group with gastric and colorectal cancer who received chemotherapy in the Clinical Oncology Department of the Carlos Andrade Marin Hospital of Specialties. **Results:** 4.4% presented cardiotoxicity of which 75% were cardiac arrhythmias and of this the most representative was asymptomatic sinus bradycardia with 50%. The remaining 25% is attributed to cardiac ischemia and acute heart failure. 62.5% of these patients presented cardiotoxicity in the first treatment cycle. **Conclusions:** 8 patients presented myocardial toxicity reaction. 5-Fluorouracil and capecitabine were primarily responsible for chemotherapy cardiotoxicity. The electrocardiogram and echocardiogram were conclusive to record the adverse effect. The clinical manifestations appeared within the first 72 hours of starting the treatment.

Translation reviewed by:

MSc. Edison Damian.





DESCRIPCIÓN DEL TEMA, CON LA PROBLEMÁTICA

1. Tema

CARDIOTOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON CANCER GASTRICO Y COLORECTAL. HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARIN, 2018-2019.

2. Introducción

En la actualidad el cáncer es considerado como un problema de salud pública a escala mundial. Es por ello que el desarrollo de tratamientos farmacológicos ha tomado un auge en beneficio de mejorar la tasa de sobrevivencia y remisión de esta epidemia. No obstante, este ha sido oscurecido por la toxicidad de estas terapias en otras células sanas de nuestro organismo.

La quimioterapia y la radioterapia se han transformado en dos de los pilares fundamentales en el tratamiento de varios tipos de cáncer. Su uso en la práctica diaria en el tratamiento neoplásico ha permitido una mejoría en la morbimortalidad de los pacientes; no obstante, la frecuencia, las dosis y su mecanismo de acción pueden generar efectos secundarios. Dentro de los más preocupantes está el efecto tóxico en las células cardíacas. Sus manifestaciones se incluyen anginas, arritmias, infarto, insuficiencia cardíaca y hasta shock cardiogénico, secundarios a una lesión a nivel del miocardio por la toxicidad directa e indirecta de estas terapias. Debido a esto, la viabilidad cardíaca es una de las variables en la prescripción de dosis limitantes durante el tratamiento oncológico, ya que contribuye a la morbilidad y mortalidad de la población expuesta a estos tratamientos.

Dentro de la quimioterapia el fármaco que ha sido empleado sobre todo en el tratamiento habitual de adenocarcinomas de origen gastrointestinal es el 5-fluorouracilo, un antineoplásico análogo sintético de la pirimidina. Son conocidos sus efectos secundarios sobre la piel, las mucosas y médula ósea, pero menos predecible es su cardiotoxicidad, que puede llegar a ser mortal. Se ha discutido mucho sobre los mecanismos implicados en esta toxicidad, que aún no han sido definitivamente determinados. Con los datos actuales, todo apunta a un efecto metabólico parecido al desencadenado en la isquemia cardíaca por enfermedad coronaria.



3. Planteamiento del problema:

Al considerar que el cáncer es un problema de salud pública en el mundo y gracias a los avances en el tratamiento farmacológico para una adecuada remisión y para la mejora de la calidad de vida de pacientes con esta patología la evaluación cardiovascular de los pacientes expuestos a quimioterapia, el análisis del riesgo a corto y largo plazo, la mitigación y la prevención de la lesión cardíaca, el monitoreo continuo de la función del corazón durante y después del tratamiento, el progreso científico en los medicamentos utilizados, la prevención y el tratamiento de la cardiotoxicidad, son medidas que se deben tomar de forma interdisciplinaria para lograr un enfoque global del paciente y facilitar una evolución adecuada; es por esto que al hablar de la quimioterapia y de sus efectos cardiotóxicos estamos definiendo el estado actual del paciente junto con sus factores de riesgo al recibir la terapia antineoplásica investigando la incidencia de trastornos cardiovasculares en pacientes que reciben este tratamiento a fin de dar a conocer el porcentaje de casos que debutaron con un trastorno cardíaco para lograr identificar los beneficios y perjuicios que tiene la terapia.

4. Justificación

La cardiotoxicidad producto de la quimioterapia ha constituido un enigma de la ciencia médica. Aún se desconoce los mecanismos fisiopatológicos por los cuales afectan al músculo cardíaco, pero se conoce muy bien las consecuencias cardíacas que la toxicidad produce por el tratamiento oncológico.

En relación a lo anterior el estudio del porcentaje de pacientes que presentan cardiotoxicidad debido a su tratamiento oncológico y la relación riesgo-beneficio es importante debido a no existe estudio donde se evidencie casos reportados sobre la incidencia por cardiotoxicidad en pacientes que reciben quimioterapia por cáncer gástrico y colo-rectal. Además, se pone a consideración el factor riesgo-beneficio a los cuales el personal de salud y el paciente están expuestos en el momento que se evidencie signos y síntomas de toxicidad debido a la necesidad de reducir dosis, cambiar de línea terapéutica o hasta suspender el tratamiento con el fin de evitar daño cardíaco irreversible, pero dejando de lado la importancia del apoyo de estos tratamientos para tratar de eliminar células cancerígenas, evitar recidivas o mejorar la calidad de vida del paciente.



5. Objetivos: General y Específicos.

Objetivo general

Definir la incidencia de cardiotoxicidad por quimioterapia en pacientes con cáncer Gástrico y Colorectal en el hospital Carlos Andrade Marín, durante el periodo septiembre 2018-agosto 2019.

Objetivos específicos

- Definir la incidencia de los tres tipos de cánceres en el Hospital Carlos Andrade Marín durante el período de estudio.
- Valorar la incidencia de acuerdo a la edad y el sexo de los pacientes de las tres diferentes neoplasias.
- Evidenciar las localizaciones anatómicas con más predominio en los diferentes órganos en estudio, así como su principal tipo histológico.
- Definir el número de casos reportados por cardiotoxicidad en el ciclo de tratamiento.
- Enmarcar con que terapia es más frecuente los efectos en el musculo cardiaco en estos pacientes
- Tamizar los diferentes factores de riesgo y antecedentes familiares de cáncer que poseen los pacientes con cáncer gástrico y colorectal.
- Estudiar la relación de efectos cardiotóxicos de acuerdo al sexo.
- Describir los factores de riesgo cardiovasculares presentes en los pacientes con efectos cardiotóxicos.
- Tamizar las diferentes líneas quimioterapéuticas que fueron utilizados en estos pacientes con el fin de revisar sus dosis.
- Evaluar el riesgo - beneficio que presenta la quimioterapia frente a un paciente con cáncer gástrico.

6. Estado del arte relacionado a la temática de investigación:

6.1. Generalidades

Las terapias disponibles para el tratamiento de los pacientes con enfermedades oncológicas han ido en un progresivo avance durante los últimos años, lo cual se ha acompañado de una mejoría significativa en la sobrevivencia de estos pacientes. Sin embargo, muchos de los fármacos antineoplásicos utilizados, tal como la radioterapia dirigida especialmente al tórax, la quimioterapia para el tratamiento de neoplasias del aparato digestivo, entre otras, tienen



potenciales efectos nocivo sobre el sistema cardiovascular que van desde la enfermedad microvascular hasta la insuficiencia cardíaca, el espasmo coronario, la isquemia originada en arterias coronarias epicárdicas, las alteraciones de la coagulación con eventos tromboembólicos arteriales y venosos, el compromiso pericárdico o valvular, la hipertensión arterial, la prolongación del segmento QT y las arritmias. (Roberto Agüero, 2013)

Adicionalmente, la patología cardiovascular es una de las principales causas de morbi-mortalidad en pacientes supervivientes al cáncer, y su tratamiento plantea un gran reto para el personal de salud. Es importante reconocer que las enfermedades cardiovasculares (ECV) y las patologías oncológicas comparten factores de riesgo en común, tales como edad, antecedentes genéticos, estilo de vida no saludable, obesidad, tabaquismo, entre otras, que pueden determinar tanto la incidencia, prevalencia y la progresión de ambos grupos de enfermedades. (René Hameau, 2018).

Los tratamientos oncológicos triplican el riesgo de eventos cardiovasculares a medio y largo plazo, pero la evidencia científica en su manejo es escasa. Las complicaciones cardíacas son un efecto considerablemente conocido de la quimioterapia desde 1967, cuando se reportaron los primeros casos de falla cardíaca en pacientes pediátricos con leucemia que recibían altas dosis de antraciclinas. (Teresa López Fernández, 2017).

El propósito fundamental en la quimioterapia es el bloqueo de la división celular; para lograr este fin se debe elegir a diversos grupos de medicamentos que son tóxicos para las células, agentes hormonales, inhibidores de la proteína kinasa y los anticuerpos monoclonales, fuera de que, su efecto clínico no es selectivo también afecta las células no cancerígenas propias del organismo, generando toxicidad reversible o irreversible. (Camilo A. Velásquez, 2016)

No obstante, la frecuencia del uso de tratamientos farmacológicos antineoplásicos para lograr remisiones, las dosis y su mecanismo de acción pueden generar efectos secundarios en los pacientes. Dentro de los más alarmantes está la cardiotoxicidad. A pesar de tener diversas manifestaciones, una de las principales son los síntomas de fallo cardíaco, secundarios a un daño a nivel del miocardio por la toxicidad directa e indirecta de las terapias antineoplásicas. Debido a esto, la función cardíaca es una de las variables de dosis limitantes durante el tratamiento oncológico, ya que contribuye a la morbi-mortalidad de la población expuesta. (MSc. Dr. Rodolfo A. Morales Yera, 2018)



Paralelamente se han incrementado los efectos adversos cardiológicos inmediatos y tardíos de dichos tratamientos, que van desde la insuficiencia cardíaca hasta el espasmo coronario, la enfermedad microvascular, la isquemia originada en arterias coronarias epicárdicas, la hipertensión arterial, las alteraciones de la coagulación con eventos tromboembólicos arteriales y venosos, el compromiso pericárdico o valvular, la prolongación del segmento QT y las arritmias.

6.2. Toxicidad asociada a quimioterapia

Actualmente gracias al diagnóstico oportuno, a los tratamientos quirúrgicos, tratamientos de quimioterapia la sobrevivencia de los pacientes oncológicos ha aumentado. La acción de los tratamientos de quimioterapia sin embargo conlleva una serie de efectos secundarios ya que estos tratamientos no sólo van a ejercer su efecto sobre las células tumorales sino también sobre tejidos sanos. La relación entre estas dos acciones llamado índice terapéutico determina la toxicidad del fármaco a sus dosis eficaces antitumorales administradas. La toxicidad de los fármacos anticancerígenos es predecible en función de factores dependientes tanto de los fármacos como del paciente. Dentro de los primeros hay que considerar el esquema de quimioterapia administrado, la dosis de la droga empleada, la vía de administración, la vía de eliminación y el sinergismo de los fármacos al usar más de uno. Entre los factores dependientes del paciente, los más importantes a considerar son: el estado funcional, la edad ya que estudios demuestran que la toxicidad por quimioterapia es similar en pacientes jóvenes y en pacientes ancianos, a excepción de la toxicidad hematológica, que es más grave en mayores de 65 años, y la cardiotoxicidad, que es más frecuente en este grupo; la administración de tratamientos previos de quimioterapia o radioterapia; las patologías crónicas del paciente (enfermedad de base, por ejemplo las metástasis óseas favorecen una mayor toxicidad hematológica; la malnutrición) y finalmente la existencia de insuficiencia hepática o renal o un tercer espacio. (J. Ferreiro, 2019)

6.3. Tipos de Toxicidad

6.3.1 Toxicidad inmediata: se da pasadas horas o días tras la administración de la quimioterapia. Entre los efectos más comunes están: vómitos, fiebre, hiper o hipotensión, flebitis, insuficiencia renal aguda, reacciones alérgicas, rash cutáneo, cistitis hemorrágica, necrosis tisular local.



6.3.2 Toxicidad precoz: se evidencia tras días a semanas después de la exposición a quimioterapia y sus síntomas característicos van desde la alopecia a la aplasia medular: leucopenia, anemia, trombopenia. Entre otros encontramos mucositis, diarrea, íleo paralítico, hiperglucemia, psicosis, retención hídrica, síndrome pseudogripal.

6.3.3 Toxicidad Retardada: sus efectos se los evidencia después de semanas a meses de iniciado el tratamiento antineoplásico entre los principales síntomas encontramos: ototoxicidad, anemia, aspermia, pigmentación cutánea, fibrosis pulmonar, neuropatía periférica, cardiotoxicidad, fibrosis del conducto lagrimal, ataxia cerebelosa, daño hepatocelular, Fenómeno de Raynaud, Síndrome hemolítico-urémico, hiperpigmentación cutánea.

6.3.4 Toxicidad tardía: sus efectos aparecen tras meses o años posterior a la administración de la quimioterapia, sus efectos pueden llegar a ser hipogonadismo/esterilidad, leucemias agudas, linfomas, encefalopatía, cataratas, carcinogénesis, menopausia precoz, fibrosis hepática/cirrosis, osteoporosis. (Dra. Ana Blasco, 2013)

6.4. Cardiotoxicidad

La cardiotoxicidad es un término común usado para describir al tipo de toxicidad que afecta al corazón que puede ser de forma directa o indirecta; de forma directa mediante un daño a la estructura propia del corazón en este caso los miocitos o el sistema de conducción eléctrica e indirecta a través de los estados protrombogénicos y de las alteraciones hemodinámicas del flujo sanguíneo. (Camilo A. Velásquez, 2015)

El Comité de Evaluación y Revisión Cardíaca (Cardiac Review and Evaluation Committee) liga la definición de cardiotoxicidad en pacientes que han recibido terapia antineoplásica, con la presencia de uno o más de los siguientes criterios: 1) Miocardiopatía con compromiso en la función del ventrículo izquierdo. 2) Síntomas o signos de falla cardíaca unidos a la presencia de tercer ruido S3, taquicardia o ambos. 3) Disminución de al menos el 5% en la fracción de eyección con valores menores del 55% con signos o síntomas presentes, o una disminución del 10% ante valores menores del 55% en la fracción de eyección, sin presencia de signos o síntomas. (Navarrete, 2018)



Según la American Society of Echocardiography (ASECHO), la cardiotoxicidad por insuficiencia cardíaca es una reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo FEVI >10 puntos porcentuales respecto al valor basal o a un valor <53% (valor normal de referencia para ecocardiografía bidimensional) (MSc. Dr. Rodolfo A. Morales Yera, 2018).

6.5. Epidemiología de la cardiotoxicidad

Los efectos adversos a nivel cardíaco y vascular por quimioterapia en los últimos años han tenido un evidente aumento en frecuencia, sobre todo con la aparición de nuevas drogas antineoplásicas. El clásico daño del miocardio por la terapia cancerígena se conoce desde hace medio siglo atrás, cuando en 1967 se reportaron los primeros casos de insuficiencia cardíaca en niños diagnosticados de leucemia que recibían altas dosis de antraciclinas. (Enrique Ruiz-Mori, 2017)

Sobre los efectos adversos de la quimioterapia a nivel del aparato cardiovascular, las arritmias son las de mayor frecuencia (41,2%), y en segundo lugar los episodios de angina de pecho con un 18,7%. La insuficiencia cardíaca sintomática (Clase Funcional II a III) está presente en un 4,9%. (Enrique Ruiz-Mori, 2017)

Los eventos adversos que se diagnostican con mayor frecuencia en las mujeres son las arritmias cardíacas, el derrame pericárdico y la insuficiencia cardíaca, mientras que en los varones se presentan con mayor frecuencia la angina de pecho, la hipertensión arterial y la trombosis venosa. (Enrique Ruiz-Mori, 2017)

Entre las arritmias cardíacas evaluadas, la bradicardia sinusal es la más frecuente (en un 55,9%), la cual es asintomática en la mayoría de casos; en segundo lugar la taquicardia sinusal sintomática (17,7%) y en tercer lugar la fibrilación auricular (12,0%).

Entre las arritmias cardíacas que predominan en la mujer encontramos la bradicardia sinusal, taquicardia sinusal y extrasistolia ventricular; mientras que la fibrilación auricular y la taquicardia paroxística supraventricular son más frecuente en los varones.

Los fenómenos de vasoespasmo, que con mayor frecuencia se observa con el uso de 5-Fluorouracilo condicionan la angina de pecho; además que al existir mayor prevalencia de aterosclerosis facilita que un paciente oncológico que está indicado la administración de dicho fármaco agrave la isquemia lo que a su vez proporcionaría un mayor riesgo coronario lo que debutaría en un síndrome coronario agudo. (Enrique Ruiz-Mori, 2017)



La presencia de pericarditis en un paciente con cáncer inicialmente obliga a considerar como extensión de la neoplasia y ser un signo de alarma; cada vez se están reportando casos de efusión pericárdica como consecuencia de la quimioterapia. Los agentes oncológicos como los antimetabolitos (Citarabina, capecitabina, 5 fluoracilo), los antraciclínicos (Daunorubicina) y los agentes alquilantes (Ciclofosfamida), entre sus eventos adversos se reportan casos de pericarditis, que pueden acompañarse de derrame pericárdico de variada magnitud, que en ciertas ocasiones puede desencadenar taponamiento cardiaco o propiciar pericarditis crónica constrictiva. En el quinquenio del estudio Cardiotoxicidad por quimioterapia elaborado por Enrique Ruiz-Mori, el derrame pericárdico fue el tercer efecto colateral del tratamiento oncológico sobre el corazón, no habiéndose desarrollado ningún caso de pericarditis constrictiva. (Enrique Ruiz-Mori, 2017)

6.6 Factores de riesgo para el desarrollo de cardiotoxicidad por quimioterapia

Para que exista cardiotoxicidad por un fármaco antineoplásico interactúan factores propios del agente como del paciente. En lo que se refiere al fármaco, el tipo de droga, la dosis aplicada durante cada ciclo o sesión y la dosis acumulada, así como la frecuencia en la que se administra, la vía si es oral o endovenosa y otros agentes empleados en combinación son factores que afectan la forma y el tiempo de presentación de la toxicidad en el momento de presentar un efecto cardiovascular. La edad, niños y mayores a 65 años, cualquier enfermedad cardiovascular previa, radioterapia previa principalmente dirigida al mediastino, alteraciones metabólicas e hipersensibilidad a los distintos fármacos se consideran entre los factores relacionados con el paciente. (Tatiana López-Velarde Peña, 2014)

6.7. Clasificación de cardiotoxicidad según el tiempo

6.7.1. Aguda o subaguda: cuando se desarrolla desde el inicio del tratamiento hasta dos semanas después de terminado. Entre las cuales podemos encontrar miocarditis, endocarditis, enfermedades tromboembólicas, isquemia vaso espástica, arritmias cardíacas, prolongación del intervalo QT.

6.7.2. Crónica: cuando la toxicidad aparece después a un año de completar la terapia, a su vez la cardiotoxicidad crónica se divide en dos estados: temprana, durante el primer año posterior a la terapia; y tardía, la que ocurre en años posteriores. Los principales y con más prevalencia están la hipertensión arterial, síndromes coronarios agudos, cardiomiopatías y falla cardíaca. (MSc. Dr. Rodolfo A. Morales Yera, 2018)



6.8. Mecanismos fisiopatológicos generales y específicos en los medicamentos

Mayormente, la cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia se debe a mecanismos multifactoriales entre los que se encuentran:

1. La producción de radicales libres (ROS).
2. Los defectos en la estructura y función mitocondrial.
3. La alteración en la homeostasis del calcio y el hierro.
4. La alteración en la expresión genética.

La consecuencia final es la muerte miocárdica celular, demostrada por la inducción de apoptosis, asociada a la privación del crecimiento y supresión de la angiogénesis, comprometiéndose la capacidad de reparación. (Camilo A. Velásquez, 2016) (MSc. Dr. Rodolfo A. Morales Yera, 2018)

6.9. Tipos de medicamentos que producen cardiotoxicidad

Dentro de los agentes anticancerígenos, los medicamentos que tienen el riesgo de producir cardiotoxicidad se clasifican en dos diferentes tipos:

6.9.1 Tipo I efecto Antraciclina: Su toxicidad cardíaca es dosis dependiente y es productora de un daño cardíaco irreversible. El mecanismo se relaciona con el daño producido por los radicales libres en el cual la reducción del grupo quinona en el anillo B de los antracíclicos lleva a la formación de un radical semiquinona el cual se oxida y genera radicales libres como el superóxido con la formación del peróxido de hidrógeno el cual interactúa con el miocardio produciendo un ambiente de desequilibrio entre los mecanismos antioxidantes y las sustancias proinflamatorias, predisponiendo al daño por la reducción del glutatión peroxidasa que hace parte de sus mecanismos antioxidantes y se afecta con el uso de estos medicamentos. La formación de un complejo de hierro férrico con la doxorubicina cataliza esta reacción, aumentando los ROS, los cuales contribuyen a la conversión de hierro ferroso en férrico, destruyendo las membranas celulares y el retículo endoplasmático, lo que produce un descenso en el calcio intracelular y una disminución en la contractibilidad. A su vez, las citoquinas inflamatorias inducen la liberación de histamina, factor de la necrosis tumoral alfa y la interleuquina 2, estas citoquinas inducen la cardio-miopatía dilatada y la disfunción betaadrenérgica. A parte del estrés oxidativo, las topoisomerasas también se han implicado en la toxicidad asociada a las antraciclinas, la actividad antitumoral de la doxorubicina se explica



por la formación de un complejo ternario con una de las isoenzimas conocida como Top2a-doxorrubicina-ADN. Estos cambios se han asociado a un aumento en la apoptosis. (Velásquez CA, 2015)

6.9.2 Tipo II efecto Trastuzumab: la cardiotoxicidad está relacionado con un daño cardiaco reversible que permite una recuperación de la funcionalidad y un reinicio del régimen si está indicado. Esto se logra, debido a que no hay cambios ultraestructurales en los miocitos. (Camilo A. Velásquez, 2016). El genoma humano contiene alrededor de 100 genes que codifican tirosin kinasas. Estas son una familia de enzimas cuya función es regular la división celular, la apoptosis y otras múltiples funciones. Hay tres tipos de genes pertenecientes a esta familia que son de particular importancia en el manejo actual del cáncer: el receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE), el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (RFCEV) y las tirosin kinasas no dependientes del receptor. Los RFCE son una familia que se encuentra normalmente en las células epiteliales cuyos principales miembros son el HER2, HER3, HER4 y el RFCE. Estos están formados por un dominio extracelular en donde se une el factor de crecimiento y un dominio intracelular que posee acción enzimática. Una vez que se unen estas proteínas a su receptor, éste se dimeriza (formación de pares) y se produce la activación bioquímica cuyo resultado final es la proliferación. Se han desarrollado anticuerpos monoclonales que se unen directamente al receptor inhibiendo la unión con el factor de crecimiento lo que permite bloquear la proliferación, dentro de estas moléculas se encuentra el trastuzumab utilizado en cáncer de mama y el cetuximab que tiene uso en el cáncer avanzado de colon, mama y ovario. Una vez que se inicia el crecimiento de la masa tumoral, ésta requiere una adecuada vascularización. Ello implica que las células tumorales tienen que producir factores que favorezcan la formación de nuevos vasos o la ramificación de los cercanos, proceso conocido como angiogénesis. La principal proteína relacionada es FCEV, por lo cual se ha creado el bevacizumab que es un anticuerpo capaz de bloquear el receptor tirosin kinaasa de este factor de crecimiento inhibiendo la angiogénesis. (Solón Navarrete Hurtado, 2011)

6.9.3 Otros Agentes Cardiotóxicos: Los derivados pirimidínicos como el 5- Fluoruracilo (5-FU), actúan como antimetabolitos impidiendo la síntesis de DNA y RNA. Dentro de las manifestaciones de cardiotoxicidad están: las arritmias, la isquemia, la falla cardiaca y la muerte súbita. Estas manifestaciones se presentan con síntomas de angina pectoris secundaria a un espasmo coronario y su incidencia es de 1-18%. El profármaco del (5-FU) la capecitabina se ha asociado a la misma frecuencia de eventos cardiovasculares adversos. (Miguel González, 2016)



6.10. Fármacos utilizados en el tratamiento de cánceres del aparato digestivo

6.10.1 Antimetabolitos

El 5-fluorouracilo es la segunda droga cardiotóxica en frecuencia, después de las antraciclinas.

Para cumplir su efecto citotóxico el 5-Fluorouracilo requiere la actuación intracelular tumoral convirtiéndose en Fluoridín-monofosfato. Se ha descrito de vías diferentes para que esta droga ejerza sus efectos antineoplásicos: 1) la inhibición de la timidato-sintetasa, enzima esencial para la síntesis de la mayoría de los nucleótidos de timidina, el cual es precursor en la síntesis de ADN; 2) inhibe la síntesis de proteínas y del ARN; y 3) se introduce al ADN lo que provoca muerte celular. (Blanco, 2011)

El 80% de la degradación del 5 FLU es hepática y el 20% se elimina por riñón. La mucosa gastrointestinal, la piel, el cerebelo y el miocardio tienen captación selectiva. Los efectos adversos predominantes son diarrea, estomatitis, náuseas y vómitos, leucopenia, alopecia y ataxia cerebelosa. Además de los conocidos efectos cardiotóxicos.

El efecto cardiotóxico más frecuente es la vasoconstricción coronaria con precordialgia tipo angor, taquicardia y, de manera excepcional, infarto agudo de miocardio e insuficiencia cardíaca. Puede producirse en las primeras 12 horas de finalizado el ciclo de tratamiento y es más frecuente en el segundo ciclo. Se puede observar en el 1,6% a 8% de los casos y es mayor si existen antecedentes de enfermedad coronaria. También puede provocar fibrilación auricular y extrasistolia ventricular; la taquicardia ventricular y la fibrilación ventricular son excepcionales y durante la infusión en bolo. El edema agudo de pulmón, el shock cardiogénico, la disfunción sistólica ventricular izquierda y la muerte súbita, si bien se han comunicado, son infrecuentes. El 5-fluorouracilo se utiliza en el tratamiento del cáncer de mama, colon, recto, páncreas, estómago, cabeza y cuello, esófago, ano, cuello uterino, vejiga, renal y cáncer primario de origen desconocido. Los mecanismos de los efectos adversos pueden ser múltiples, provocando vasoconstricción coronaria por acción directa sobre la proteinquinasa C del músculo liso vascular o bien por una reducción del óxido nítrico endotelial, activación del sistema de la coagulación o mecanismo autoinmune. También se ha descrito un daño endotelial directo miocárdico con edema intersticial, vacuolas citoplasmáticas en los miocitos e infiltrado intersticial, lo cual sugiere un mecanismo inflamatorio o de miocardiopatía. La cardiotoxicidad inducida por 5-fluorouracilo es un fenómeno reversible con la suspensión y es independiente de la dosis; puede relacionarse con la infusión continua. El reinicio del



tratamiento luego de la aparición de efectos adversos debería reservarse solamente para los pacientes en quienes no haya terapia alternativa razonable y con una supervisión estrecha. (Roberto Agüero M. B., 2013)

6.10.2. Fluoropirimidinas

La capecitabina es una prodroga del 5-fluorouracilo que es convertida en las células del tumor en 5-fluorouracilo por la enzima timidina fosforilasa. Este agente está indicado en el cáncer colorrectal, mama y cabeza y cuello debido a su administración oral y a una eficacia comparable a la del 5-fluorouracilo. La cardiotoxicidad es similar a la del 5-fluorouracilo, pero menos frecuente y grave, aun cuando se han descrito casos de fibrilación ventricular y muerte súbita.

El primer carbamato de fluoropirimidina por vía oral es la capecitabina. Gracias a que esta posee una molécula de carbamato en su estructura, capecitabina tras su administración por vía oral se absorbe de manera exitosa en el intestino como una molécula intacta, gracias a esto reduce el riesgo de experimentar los efectos tóxicos gástricos debido a que impide la liberación de 5-FLU directamente en el estómago.

La capecitabina en primer lugar se hidroliza en el hígado gracias a la acción de la carboxilesterasa que convierte a la capecitabina en un producto intermedio llamado 5-desoxi-fluorocitidina. La segunda etapa esta mediada por la citidina-desaminasa, muy activa en el hígado y todo tejido tumoral que convierte el 5-desoxi-fluorocitidina en 5-desoxi-5 fluorouridina que es citotóxica. Finalmente, la timidina-fosforilasa que tiene una significativamente mayor actividad en el tejido tumoral convierte la 5-desoxi-5 fluorouridina en 5-Fluorouracilo lo que reduce al mínimo la exposición general al este último metabolito ya que el tejido normal no posee timidina-fosforilasa.

Después de la ingesta de capecitabina, el tiempo que tardan los metabolitos de este fármaco en alcanzar concentraciones plasmáticas máximas es de 2 horas aproximadamente sin metabolizarse hasta llegar a tejido tumoral, lo que indica que la capecitabina se metaboliza a 5-Fluorouracilo con rapidez. Las concentraciones descienden exponencialmente con semividas de 0,6 – 0,8 horas por lo que no hay indicios de acumulación plasmática tras la administración de varias dosis cada 12 horas.

La excreción de la capecitabina se realiza por vía renal en un 96%. Esta contraindicado en insuficiencia renal basal grave (ClCr < 30ml/min), a los pacientes con una insuficiencia renal moderada con un ClCr 30-50 ml/min se recomienda reducir la dosis a un 75% de la dosis normal o habitual. (Blanco, 2011)

6.10.3 Anticuerpos monoclonales

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que se administra por vía intravenosa; se une a todas las isoformas del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), generando un efecto antiangiogénico y antitumoral con indicación aprobada en el



tratamiento de pacientes metastásicos con cáncer de colon, recto, mama, pulmón, cerebro y riñón. La vida media es cercana a los 20 días y habitualmente se administra con un agente quimioterápico. Entre el 22% y el 36% de los pacientes desarrollan hipertensión arterial, grave (grado 3-4) en el 5% al 18% de los casos según lo hallado en la mayoría de los estudios clínicos llevados a cabo en las diversas patologías aprobadas. Se han referido casos de crisis hipertensiva con encefalopatía y hemorragia subaracnoidea. Se ha observado una relación incremental entre la dosis empleada y la toxicidad, así como una tendencia a disminuir la hipertensión en pacientes con tratamiento prolongado (más de un año). (12) No se ha observado aumento en la frecuencia de trombosis venosa con bevacizumab, a diferencia de la trombosis arterial, que se incrementa duplicando el riesgo de accidente cerebrovascular, infarto y muerte de origen cardíaco (del 2% al 4,5% según un análisis retrospectivo con 1.745 pacientes). Entre el 2% y el 4% de los pacientes desarrollan insuficiencia cardíaca, con mayor riesgo en la población mayor a 65 años, con antecedentes trombóticos, tratamiento previo con antraciclinas o irradiación mediastínica. (50) La probable fisiopatogenia de la insuficiencia cardíaca se relaciona con la hipertensión arterial, inhibición de la angiogénesis con reducción de la densidad capilar miocárdica y disfunción contráctil. El aumento del riesgo de eventos tromboembólicos se produce por una disminución de la capacidad de regeneración de las células endoteliales y activación de factores tisulares. (Roberto Agüero M. B., 2013)

6.11. Manifestaciones clínicas en pacientes con cardiotoxicidad.

Las manifestaciones clínicas se presentan de acuerdo al tipo de medicamento antineoplásico que este recibiendo el paciente, que podría ir desde manifestaciones propias de un síndrome coronario agudo (angina, palpitaciones, disnea, signos y síntomas vagales, etc.) en el caso de los fármacos antimetabolitos como el 5 Fluoracilo hasta no debutar con síntomas alguno como en el caso de la capecitabina, fármaco que origina bradicardias sinusales asintomáticas. (Salinas, 2018)

6.12. Métodos Diagnósticos

6.12.1. Biomarcadores

La principal estrategia para minimizar la cardiotoxicidad es su detección precoz, especialmente en los pacientes con riesgo alto de padecerla, para poder instituir a tiempo un tratamiento preventivo de la disfunción ventricular. Los métodos de imágenes utilizados actualmente diagnostican la disfunción del ventrículo izquierdo cuando el daño estructural y funcional ya ha ocurrido y no permiten implementar estrategias preventivas, solamente terapéuticas. Los



biomarcadores plasmáticos específicos de lesión miocárdica podrían ser una herramienta útil para la detección y la evaluación precoz de la cardiotoxicidad, permitiendo la identificación de los pacientes vulnerables al desarrollo de disfunción ventricular izquierda e implementar un tratamiento preventivo de esta. Esto es de suma importancia, ya que una vez presente la recuperación de la disfunción ventricular se da en menos de la mitad de los casos a pesar de la instauración de un tratamiento adecuado. Por otro lado, son una herramienta mínimamente invasiva, su determinación puede repetirse de manera confiable y no requieren la experiencia del operador para interpretar el resultado, lo cual los hace atractivos para el uso clínico.

6.12.1.1. Troponinas

Las troponinas son marcadores de lesión miocárdica por excelencia y el criterio diagnóstico para la definición de infarto de miocardio. Sin embargo, a través del tiempo su uso diagnóstico y pronóstico se ha extendido a otros contextos, no necesariamente de lesión aguda, y tiene valor pronóstico demostrado en pacientes con IC crónica. En pacientes que han recibido diversos quimioterápicos se han detectado niveles elevados tanto de troponina T como de troponina I al ser determinados precozmente en relación con el momento de recibir el tratamiento antineoplásico. Esto se correlaciona con mayor incidencia y gravedad de disfunción ventricular izquierda en el seguimiento. En pacientes que reciben trastuzumab y muestran elevaciones de la troponina I existe una posibilidad mayor de que presenten disfunción ventricular y que tengan una probabilidad menor de recuperación con respecto a aquellos pacientes que mantienen los niveles de troponina dentro del rango normal. Estos datos demuestran que si bien podría ser útil determinar los niveles de troponina luego de recibido el tratamiento quimioterápico, ya que si están elevados podrían detectar precozmente la lesión miocárdica, antes de que la disfunción ventricular se establezca para implementar un tratamiento preventivo, se requieren aún más estudios para confirmarlo al no haber una situación clínica en la cual los biomarcadores puedan considerarse un estudio de rutina.

6.12.1.2. Péptidos natriuréticos

El BNP y el NT-proBNP son los más estudiados en el ámbito de la IC crónica, escenario en el cual se han definido como marcadores de valor pronóstico y posible guía del tratamiento de los pacientes en este contexto. En el ámbito de la disfunción ventricular izquierda y la IC asociadas con cardiotoxicidad por quimioterápicos hay suficiente evidencia de que elevaciones persistentes de estos marcadores se asocian con mayor riesgo de desarrollo de disfunción



ventricular (tanto sistólica como diastólica) con respecto a aquellos que tienen elevaciones transitorias de estos marcadores o los mantienen dentro del rango normal.

6.12.2 Métodos de Imagen

Todos los pacientes que serán tratados con drogas oncológicas potencialmente cardiopáticas deben tener un examen clínico minucioso en el que se evalúe la presencia de antecedentes cardiovasculares, en cuyo caso debe realizarse una evaluación cardiovascular. La presencia de antecedentes de enfermedades cardíacas (infarto, valvulopatías significativas, miocardiopatías), la edad mayor de 65 años, el antecedente de disfunción ventricular izquierda aun asintomática, de tratamiento previo con antineoplásicos o la irradiación torácica previa definen un subgrupo de mayor riesgo. En el examen clínico debe pesquisarse la presencia de signos de IC. Debe realizarse un ECG para detectar signos de miocardiopatía o trastornos de la conducción. Se recomienda la monitorización frecuente de los signos vitales durante la infusión de los agentes quimioterapéuticos.

La evaluación integral y temprana de los efectos cardiopáticos se realiza mediante la ecocardiografía Doppler color o la ventriculografía de pool sanguíneo de adquisición “gatillada” (MUGA). Ambos estudios pueden detectar descensos objetivos en la función cardíaca en pacientes asintomáticos durante el curso de la quimioterapia. Con el ecocardiograma Doppler color se obtiene mayor cantidad de información hemodinámica y cardíaca estructural con respecto al ventriculograma radioisotópico, incluyendo información sobre la función diastólica, cuya alteración puede predecir el desarrollo de IC. Además, es un estudio no invasivo, de bajo costo, repetible, que puede efectuarse en la cabecera del paciente, y ampliamente disponible en nuestro país. El seguimiento periódico seriado de la función cardíaca por ecocardiografía con el fin de determinar la posibilidad de adicionar o aumentar las dosis de antraciclinas es recomendado por la American Heart Association (AHA), el American College of Cardiology (ACC) y la American Society of Echocardiography (ASE). La adquisición de imágenes mediante ventriculografía radioisotópica aporta información sobre la FEVI, pero su uso es limitado debido a la exposición a la radiación. La determinación de la FEVI mediante MUGA tiene la ventaja de tener menor variabilidad entre observadores que la ecocardiografía y puede ser superior en pacientes con ventana ultrasónica dificultosa (obesos, cirugía o radioterapia torácica previa). Sus inconvenientes son la exposición a radiación y que la información sobre la estructura cardíaca y la función diastólica es limitada. El uso de la resonancia magnética para evaluar la función del miocardio, la perfusión miocárdica y la



caracterización de los tejidos no es actualmente una prueba de primera línea, pero puede ser de utilidad cuando otros métodos son equívocos en determinar la función ventricular o cuando se desea profundizar la evaluación de pacientes con disfunción ventricular. Una limitación de los estudios por imágenes es que las técnicas de imágenes solo pueden detectar los efectos tóxicos cuando el daño cardíaco producido es suficiente para provocar deterioro funcional. La monitorización no invasiva tiene una buena relación costo-beneficio y se asocia con una tendencia hacia la reducción de la morbilidad cardíaca durante la administración de antraciclinas. (Roberto Agüero M. B., 2013)

7. Metodología

7.1. Diseño de investigación

Esta investigación no experimental se realizará en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el período comprendido entre septiembre del 2018 – agosto del 2019 con un enfoque de carácter retrospectivo y de corte transversal debido que se evaluarán las historias clínicas de los pacientes que han sido atendidos en el periodo e institución anteriormente nombrado. El objetivo es la recolección de datos epidemiológicos, tratamientos, exámenes complementarios.

7.2. Método de la investigación

En la investigación será empleado el método empírico-analítico ya que se sintetizará información a través de la matriz de datos obtenida, por medio de criterios de inclusión y exclusión que se indicarán en el apartado correspondiente. Las variables a utilizar son: Sexo, edad, peso, talla, índice de masa corporal. Hábitos nocivos tabaquismo, consumo de alcohol. Antecedentes patológicos personales: hipertensión arterial, diabetes, enfermedad isquémica previa, obesidad, antecedentes de gastritis, antecedentes de pólipos, entre otros. Antecedentes familiares de cáncer. Tipo de tratamiento, dosis de la quimioterapia, ciclo en el que se presentó la cardiotoxicidad.

7.3. Enfoque de la Investigación

La investigación se manejará con un enfoque cualitativo y cuantitativo ya que estableceremos las variables que ayudarán en el análisis de los principales factores que predisponen a una Cardiotoxicidad por quimioterapia.

7.4. Población de estudio

Se ha investigado en 3000 historias clínicas de la cuales la población definitiva para este estudio será la totalidad de pacientes con diagnóstico de Cáncer gástrico y colorectal (n=182) quienes



han recibido quimioterapia sea ambulatoria u hospitalaria en el Hospital Especialidades Carlos Andrade Marín en el período antes mencionado.

7.5. Técnica de recolección de datos primarios y secundarios

La información se recolectará a partir de la observación de datos presentes en la matriz de tipo estadístico que elabora la unidad de Oncología Clínica del Hospital Especialidades Carlos Andrade Marín. Después de recoger las variables anteriormente señaladas, se procesará a la tabulación en Excel 2010 y a continuación se realizará el análisis e interpretación de cada resultado en porcentajes, mismo que será plasmado en tablas y gráficos estadísticos.

7.6. Instrumentos de recolección de datos primarios y secundarios

El instrumento que se utilizará para recolección de datos estadísticos es la matriz, antes mencionada de la cual se extraerá la información necesaria para el desarrollo del proyecto.

7.7. Procesamiento de información

Se procesará la información obtenida con la ayuda de tabulación realizadas en Excel 2010, en las cuales constará las variables estudiadas en la investigación. Para el análisis e interpretación de cada resultado emplearemos el estudio porcentual, mismo que será plasmado en tablas y gráficos estadísticos.

7.8. Criterios de inclusión y exclusión:

7.8.1. Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 18 años quien posean como diagnóstico cáncer Gástrico y Colorectal quienes estén en tratamiento con terapia antineoplásica durante el período septiembre 2018 – agosto 2019.

7.8.2. Criterios de exclusión:

Menores de 18 años, pacientes con diagnóstico de linfomas gástricos, pacientes con tratamientos previos al período de estudio.

7.9. Confidencialidad y ética del manejo de datos en la investigación

Se socializó el tema del proyecto y la finalidad del mismo, así como se pidió la autorización del Dr. Marcelo Álvarez (Jefe del servicio de Oncología Clínica del Hospital Especialidades Carlos Andrade Marín) quien favorablemente autorizó el uso de información proveniente de la matriz estadística del servicio que recoge información de todas las historias clínicas de los pacientes oncológicos en estudio. A continuación, se acordó la confidencialidad de



los pacientes y basados en los cuatro principios bioéticos establecidos por Tom Beauchamp y James Franklin Childress, que son la autonomía, no maleficencia, beneficencia y justicia.

8. Análisis y Discusión de resultados

8.1. Análisis de Resultados

8.1.1. Tabla N°1

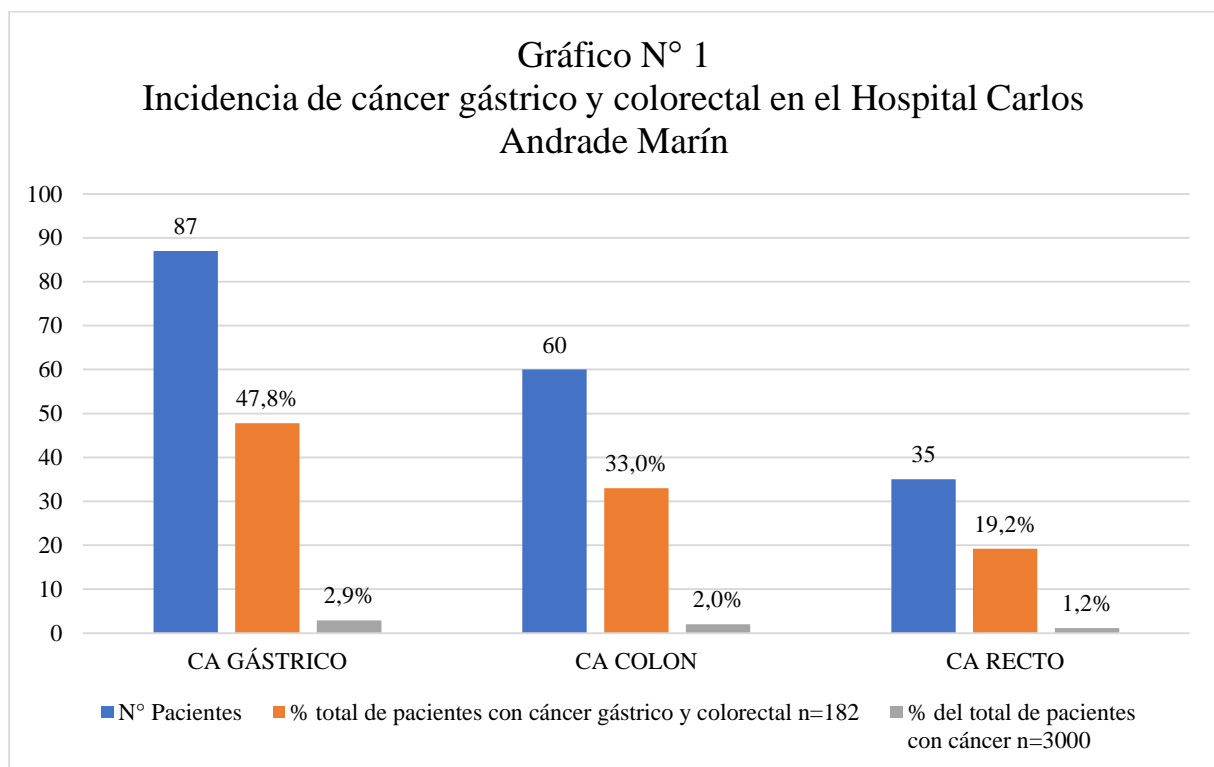
Tabla 1: Incidencia de cáncer gástrico y colorectal en el Hospital Carlos Andrade Marín

INCIDENCIA DEL CÁNCER GÁSTRICO Y COLORECTAL EN EL HCAM			
Variables	N° Pacientes	% total de pacientes con cáncer gástrico y colorectal n=182	% del total de pacientes con cáncer n=3000
CA GÁSTRICO	87	47,8	2,9
CA COLON	60	33,0	2,0
CA RECTO	35	19,2	1,2
Total	182	100,00	

Fuente: Servicio de Oncología Clínica HECAM, septiembre 2018- agosto 2019

Autor: Flores, Cristhiam

Gráfico 1: Incidencia de cáncer gástrico y colorectal en el Hospital Carlos Andrade Marín





Fuente: Tabla 1

Autor: Flores, Cristhiam

Análisis: De los 3000 pacientes con neoplasias encontrados en el período comprendido entre septiembre 2018 – agosto 2019, el 2,9% poseen cáncer gástrico lo que equivale a 87 pacientes. El cáncer de colon y de recto poseen una incidencia del 2 y 1,2% respectivamente.

8.1.2. Tabla N° 2

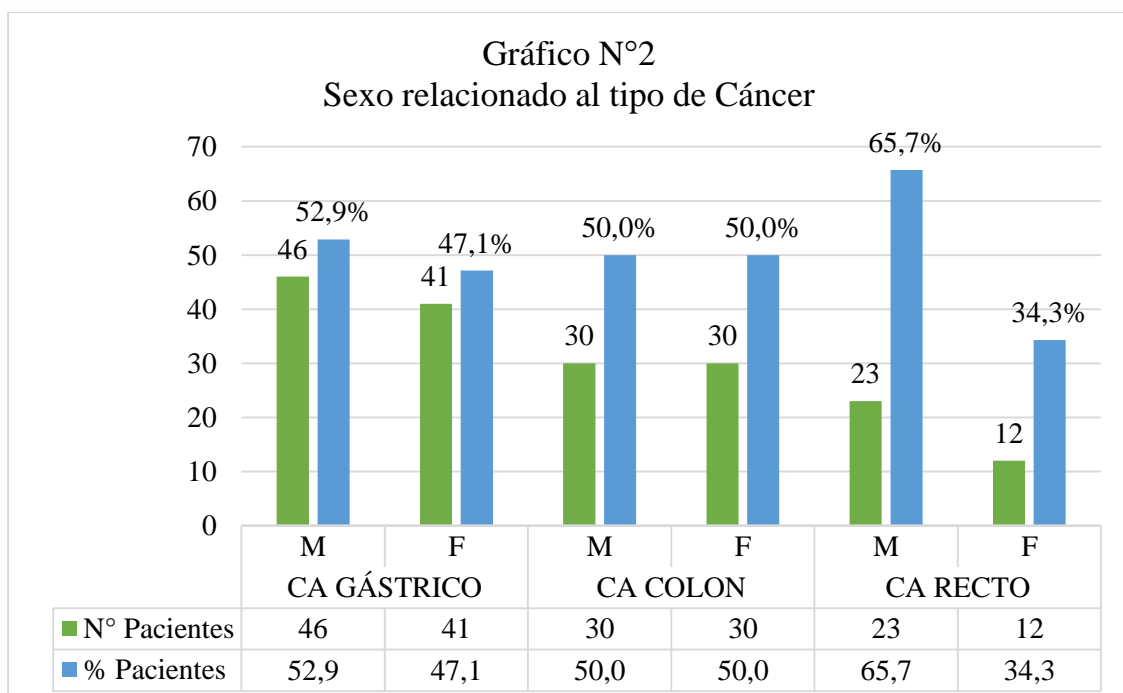
Tabla 2: Distribución de los pacientes según el sexo en relación al tipo de Cáncer

SEXO EN RELACIÓN AL TIPO DE CANCER					
Tipo de Ca	Sexo	N° Pacientes	Total Pacientes	% Pacientes	Total %
CA GÁSTRICO	M	46	87	52,9	100,0
	F	41		47,1	
CA COLON	M	30	60	50,0	100,0
	F	30		50,0	
CA RECTO	M	23	35	65,7	100,0
	F	12		34,3	

Fuente: Servicio de Oncología Clínica HECAM, septiembre 2018- agosto 2019

Autor: Flores, Cristhiam

Gráfico 2: Distribución de los pacientes según el sexo en relación al tipo de Cáncer





Fuente: Tabla 2

Autor: Flores, Cristhiam

Análisis: La relación existente entre los diferentes tipos de cáncer con el sexo de los pacientes en estudio se hace evidente, más aún en el cáncer de recto donde podemos observar que la incidencia en el sexo masculino (65,7%) duplica al femenino (34,3%). Lo mismo ocurre en el cáncer de estómago en donde la incidencia es mayor en el sexo masculino con el 52,9 %. No obstante, la incidencia del cáncer de colon es la misma en los dos sexos, teniendo un relación de 1:1 .



8.1.3. Tabla N° 3

Tabla 3: Distribución de los pacientes por grupo etario en relación al tipo de Cáncer

ASIGNACION	RANGO DE EDADES/AÑOS	GRUPO ETARIO EN RELACION CON LOS TIPOS DE CÁNCER					
		CA GASTRICO		CA COLON		CA RECTO	
		N° Pacientes	% Pacientes	N° Pacientes	% Pacientes	N° Pacientes	% Pacientes
1	31-40	6	6,9	3	5,0	1	2,9
2	41-50	20	23,0	12	20,0	1	2,9
3	51-60	15	17,2	12	20,0	9	25,7
4	61-70	22	25,3	17	28,3	16	45,7
5	71-80	23	26,4	12	20,0	7	20,0
6	81-90	1	1,1	4	6,7	1	2,9
	TOTAL	87	100,0	60	100,0	35	100,0

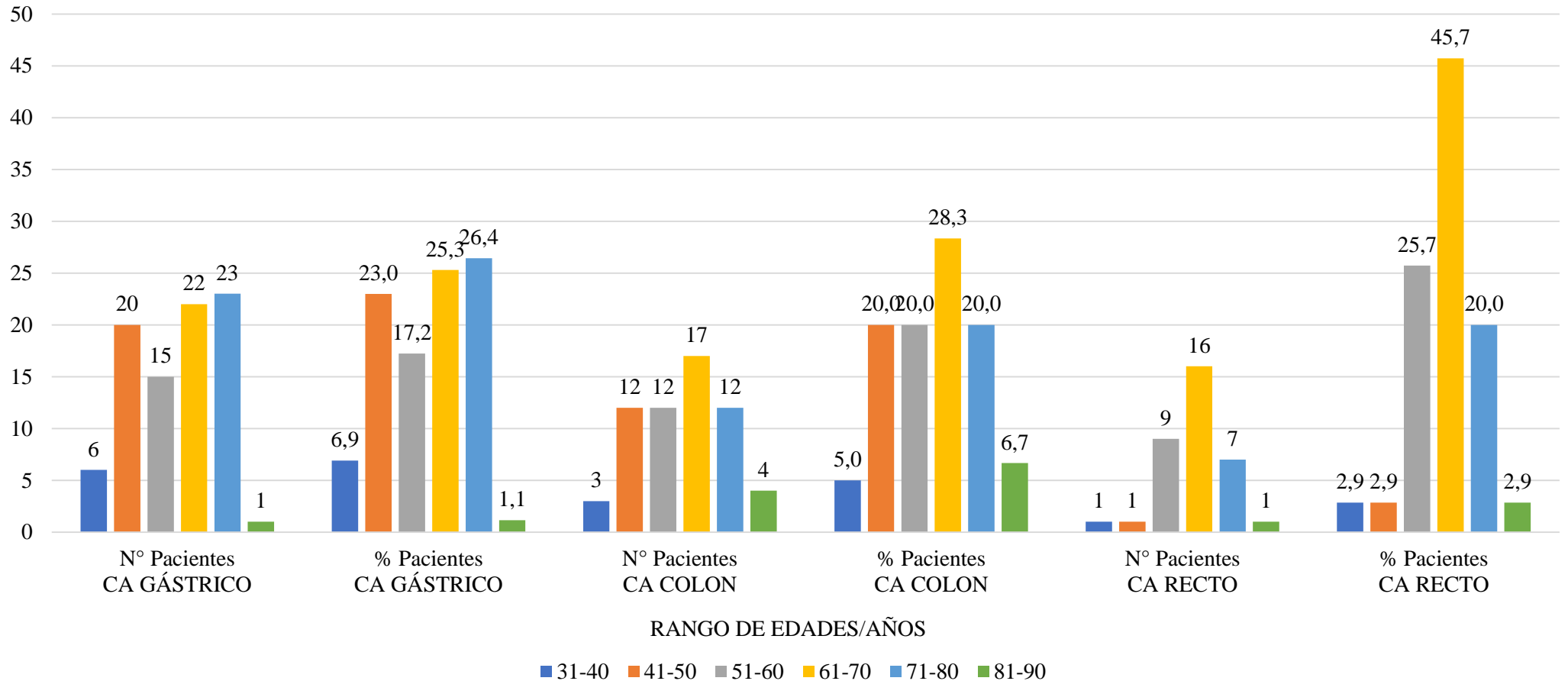
Fuente: Servicio de Oncología Clínica HECAM, septiembre 2018- agosto 2019

Autor: Flores, Cristhiam

Gráfico 3: Distribución de los pacientes por grupo etario en relación al tipo de Cáncer



Gráfico N° 3
Grupos Etarios en relación al tipo de Cáncer



Fuente: Tabla 2

Autor: Flores, Cristhiam



Análisis: La edad promedio de la población con cáncer gástrico en estudio fue de 70 ± 10 años entre un mínimo de 31 y un máximo de 82 años. El cáncer gástrico fue más frecuente sobre la cuarta, sexta y séptima décadas de la vida. El 74,7% de la población en estudio se encontró entre los grupos etarios 41-50 años (23%), 61-70 años (25,3%) y 71-80 años (26,4%) de edad. Para el cáncer de colon la edad promedio ondea entre 65 ± 5 años entre una edad máxima de 87 y una mínima de 34 teniendo una incidencia superior entre la sexta década de la vida con un reporte de 17 pacientes lo que equivale al 28,3% del total de pacientes con cáncer de colon. En cambio, del total de pacientes diagnosticados con cáncer de recto, el 45,7% se encuentran situados entre los 61 a 70 años de edad.

8.1.4. Tabla N° 4

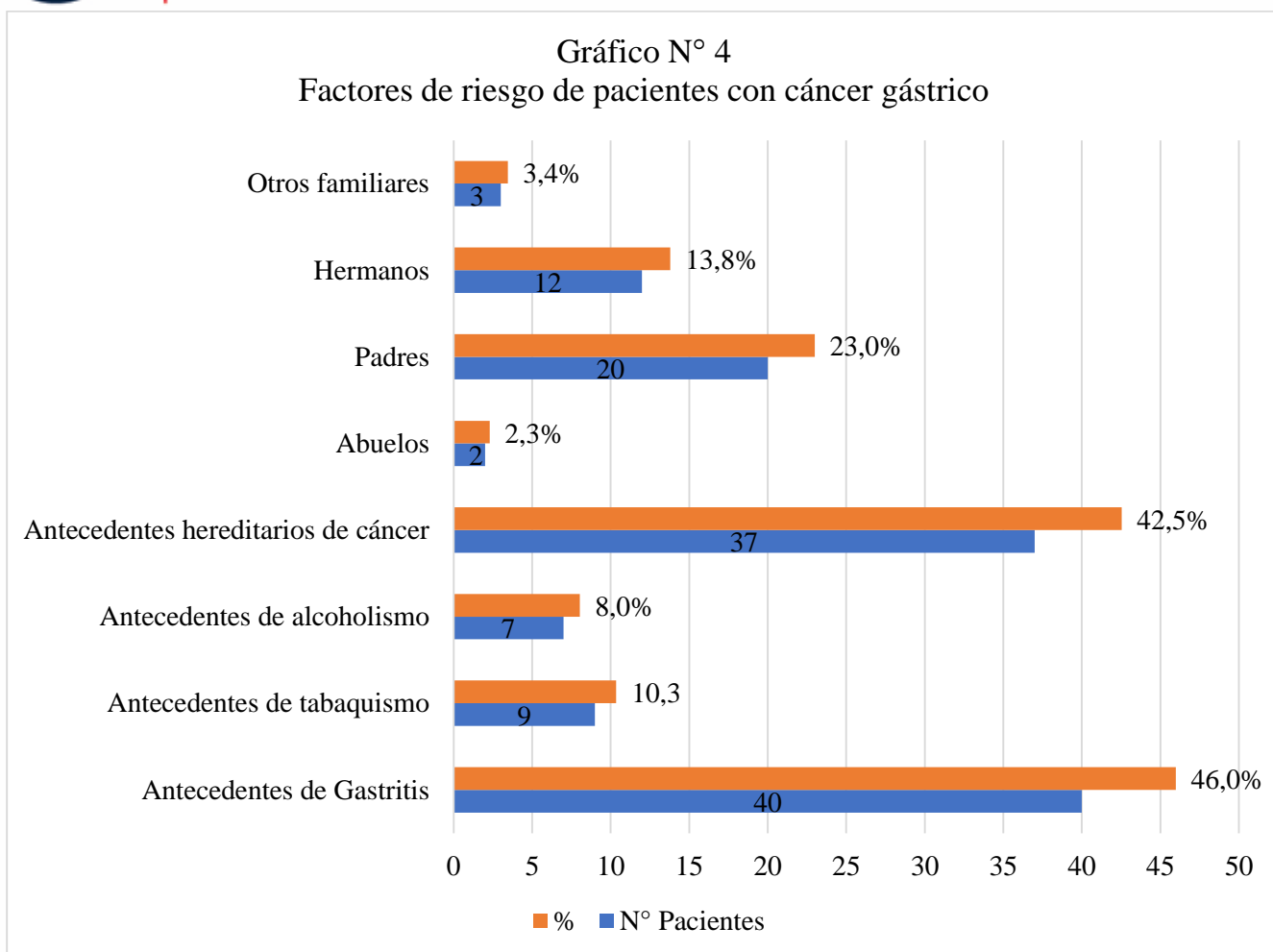
Tabla 4: Factores de riesgo encontrados en los pacientes con cáncer gástrico

FACTORES DE RIESGO ENCONTRADOS EN PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO		
Características Clínico - Epidemiológicas	N° Pacientes	%
Antecedentes de Gastritis	40	46,0
Antecedentes de tabaquismo	9	10,3
Antecedentes de alcoholismo	7	8,0
Antecedentes hereditarios de cáncer	37	42,5
Abuelos	2	2,3
Padres	20	23,0
Hermanos	12	13,8
Otros familiares	3	3,4

Fuente: Servicio de Oncología Clínica HECAM, septiembre 2018- agosto 2019

Autor: Flores, Cristhiam

Gráfico 4: Factores de riesgo encontrados en los pacientes con cáncer gástrico



Fuente: Tabla 4

Autor: Flores, Cristhiam

Análisis: De los 87 pacientes diagnosticados con cáncer gástrico se obtuvo que tenían como antecedente de gastritis el 46% de la población estudiada. Consecuentemente los hábitos perniciosos como el consumo de alcohol y tabaco también jugaron un papel importante al estar relacionados a los padecimientos gástricos, se evidenció que 1 de cada 5 pacientes tenía algún hábito pernicioso. Exactamente, el 8% y el 10,3% de los pacientes tuvieron alcoholismo y tabaquismo respectivamente.

Los antecedentes hereditarios de cáncer se encontraron en el 42,5% de los pacientes (n=37). De estos, el antecedente de la enfermedad en los padres fue significativamente mayor (23%), encontrándose en 1 de cada 4,35 pacientes.

8.1.5. Tabla N° 5

Tabla 5: Localización anatómica por endoscopia del cáncer gástrico en relación al sexo

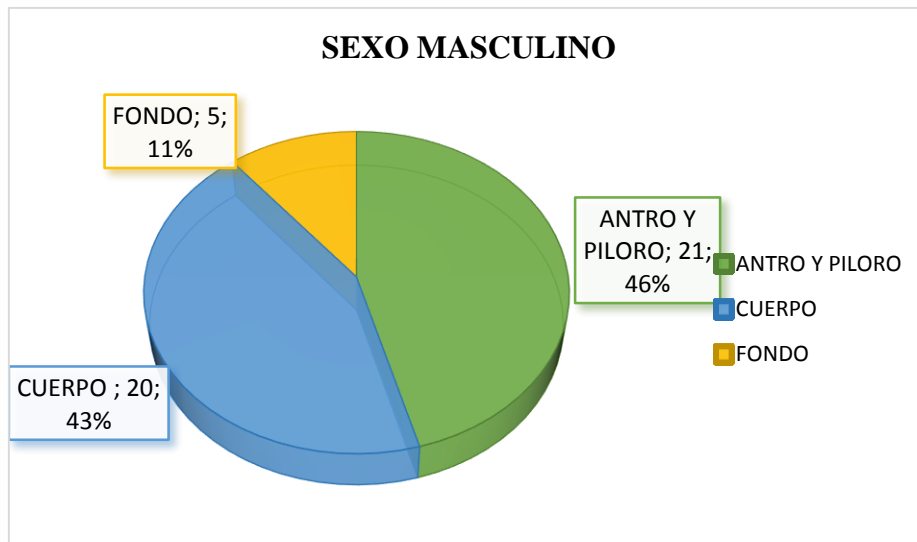


LOCALIZACION	SEXO				% Total de pacientes
	Masculino n=46		Femenino n=41		
	N°	%	N°	%	
ANTRO Y PILORO	21	45,7	15	36,6	41,4
CUERPO	20	43,5	18	43,9	43,7
FONDO	5	10,9	8	19,5	14,9
TOTAL	46	100,0	41	100,0	100,0

Fuente: Servicio de Oncología Clínica HECAM, septiembre 2018- agosto 2019

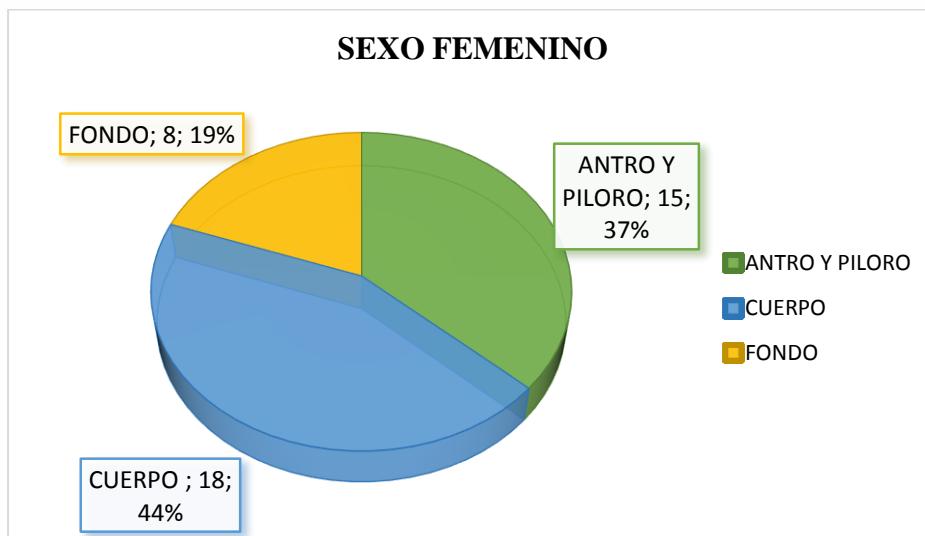
Autor: Flores, Cristhiam

Gráfico 5: Localización anatómica por endoscopia del cáncer gástrico en relación al sexo



Fuente: Tabla 5

Autor: Flores, Cristhiam





Fuente: Tabla 5

Autor: Flores, Cristhiam

Análisis: De todos los pacientes estudiados se evidenció que: el 46% de los pacientes de sexo masculino tienden a presentar anatómicamente mayor incidencia de cáncer gástrico en el antro, seguido por orden de frecuencia la localizada en el cuerpo con 43,5% y en el fondo gástrico con un 10,9%. Por el contrario, el lugar anatómico en el sexo femenino con mas incidencia de casos reportados por endoscopia es en el cuerpo gástrico con el 43,9% seguidos de antro con un porcentaje del 36,6%, y con un 19,5% en el fundus gástrico.

8.1.6. Tabla N° 6

Tabla 6: Distribución de los pacientes con cáncer gástrico por tipo histológico según la OMS

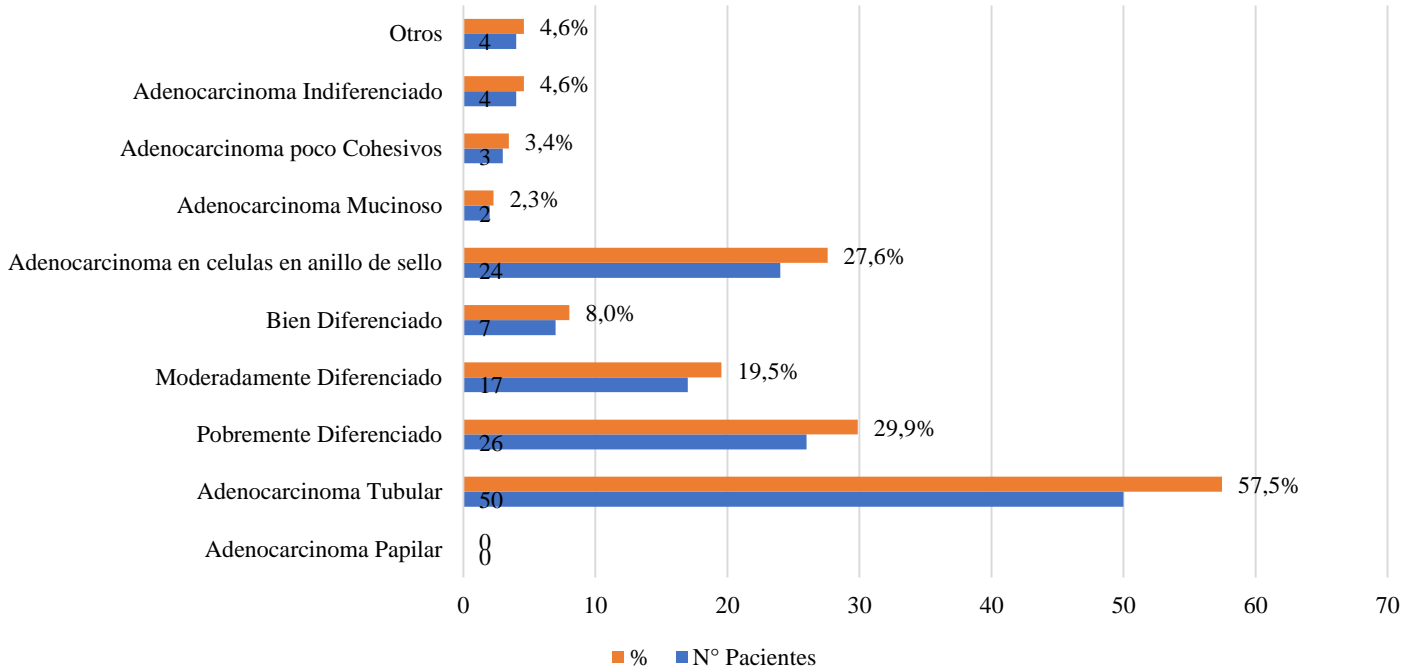
DISTRIBUCIÓN POR TIPO HISTOPATOLÓGICO SEGÚN LA OMS		
TIPO HISTOLÓGICO	N° Pacientes	%
Adenocarcinoma Papilar	0	0
Adenocarcinoma Tubular	50	57,5
Pobremente Diferenciado	26	29,9
Moderadamente Diferenciado	17	19,5
Bien Diferenciado	7	8,0
Adenocarcinoma en células en anillo de sello	24	27,6
Adenocarcinoma Mucinoso	2	2,3
Adenocarcinoma poco Cohesivos	3	3,4
Adenocarcinoma Indiferenciado	4	4,6
Otros	4	4,6
TOTAL	87	100,0

Fuente: Servicio de Oncología Clínica HECAM, septiembre 2018- agosto 2019 **Autor:** Flores, Cristhiam.

Gráfico 6: Distribución de los pacientes con cáncer gástrico por tipo histológico según la OMS



Gráfico N° 6
Distribución por tipo histológico de los pacientes con cáncer gástrico



Fuente: Tabla 6

Autor: Flores, Cristhiam

Análisis: La variedad histológica tipo adenocarcinoma tubular, de acuerdo a la clasificación de la OMS tuvo una mayor frecuencia presentándose en el 57,5% de los pacientes en estudio con sus diferentes grados de diferenciación, predominando el pobremente diferenciado con el 29,9%. A este tipo le siguen el adenocarcinoma en células en anillo de sello segundo en frecuencia con el 27,6%. El 14,9% están distribuidos en los diferentes tipos de adenocarcinomas restantes, muy poco comunes diagnosticados en este estudio.

8.1.7. Tabla N° 7

Tabla 7: Distribución de los pacientes con cáncer de acuerdo al plan de tratamiento.

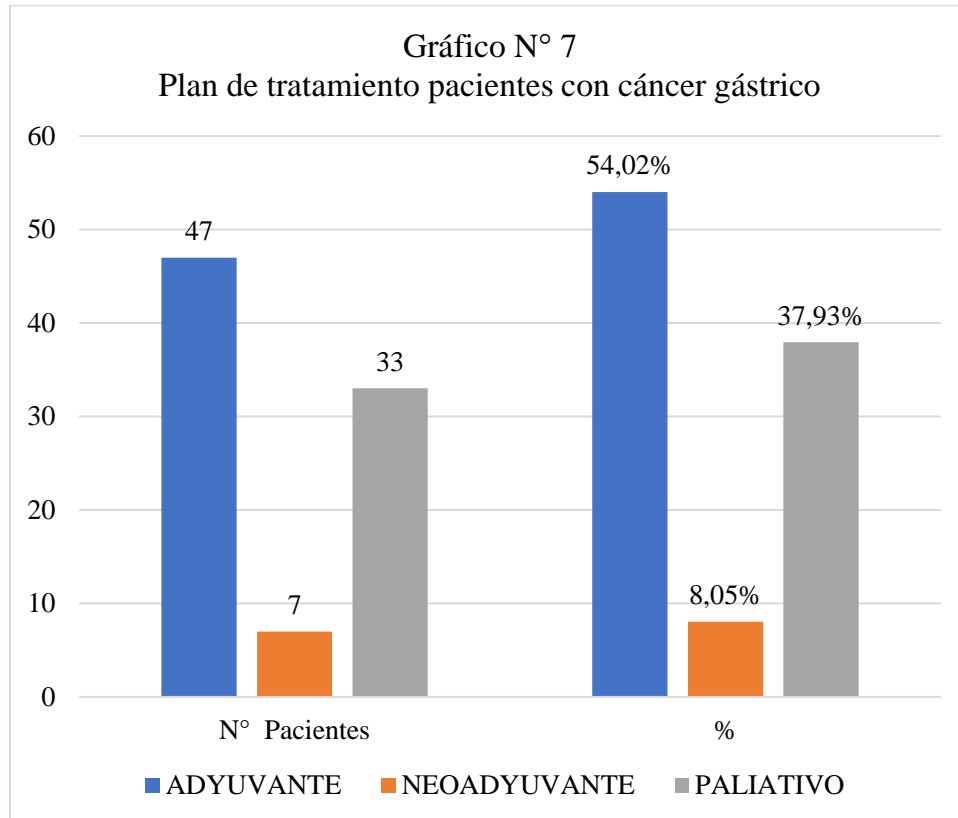
DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTE DE ACUERDO AL PLAN DE TRATAMIENTO		
PLAN DE TRATAMIENTO	N° Pacientes	%
ADYUVANTE	47	54,0
NEOADYUVANTE	7	8,0
PALIATIVO	33	37,9
TOTAL	87	100,0



Fuente: Servicio de Oncología Clínica HECAM, septiembre 2018- agosto 2019

Autor: Flores, Cristhiam

Gráfico 7: Distribución de los pacientes con cáncer de estómago de acuerdo al plan de tratamiento.



Fuente: Tabla 7

Autor: Flores, Cristhiam

Análisis: La intención adyuvante en el tratamiento del cáncer gástrico predomina con el 54,02% seguido del plan paliativo con el 37,93% y dirigido a la neoadyuvancia el 8,05%.

8.1.8. Tabla N° 8

Tabla 8: Factores de riesgo encontrados en los pacientes con cáncer de colon.

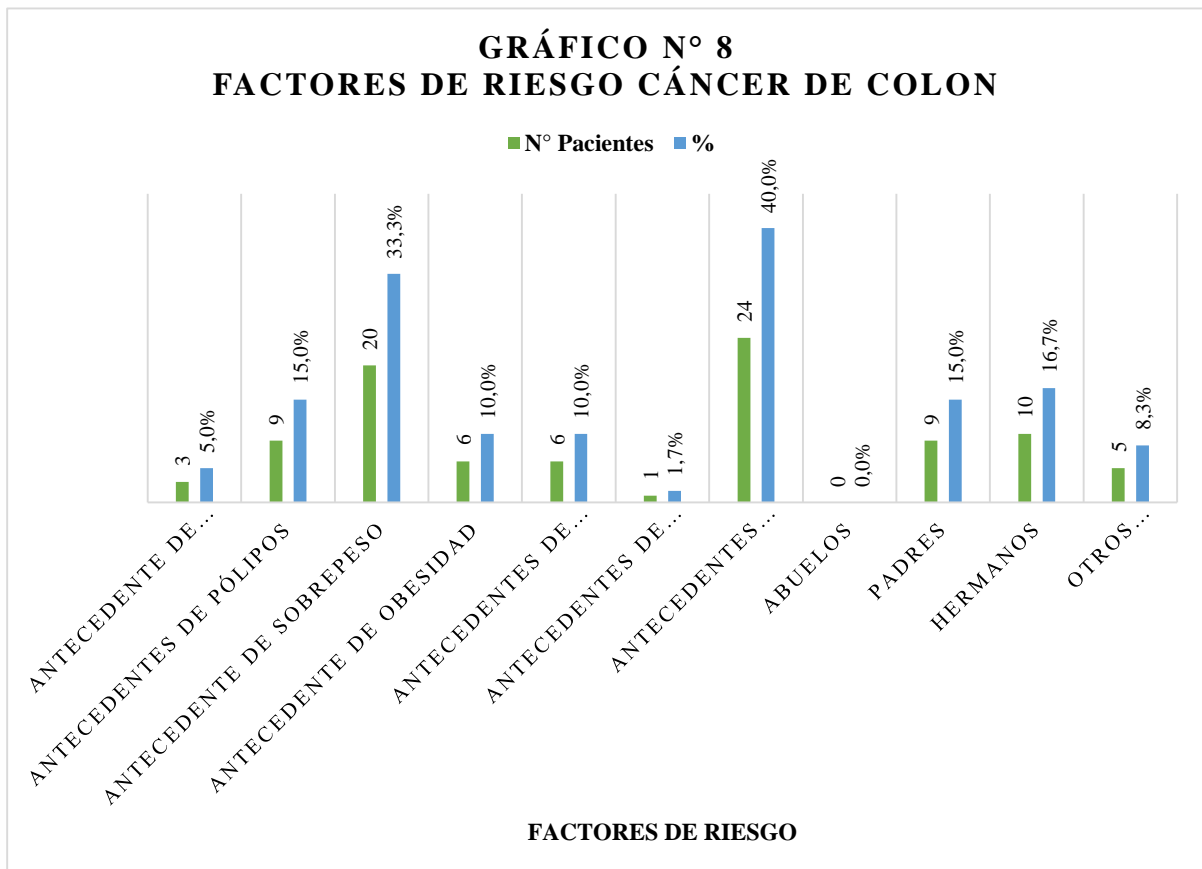


FACTORES DE RIESGO ENCONTRADOS EN LOS PACIENTES CON CÁNCER DE COLON		
Factores de riesgo	Nº Pacientes	%
Antecedente de divertículos	3	5,0
Antecedentes de pólipos	9	15,0
Antecedente de sobrepeso	20	33,3
Antecedente de obesidad	6	10,0
Antecedentes de tabaquismo	6	10,0
Antecedentes de alcoholismo	1	1,7
Antecedentes hereditarios de cáncer	24	40,0
Abuelos	0	0,0
Padres	9	15,0
Hermanos	10	16,7
Otros familiares	5	8,3

Fuente: Servicio de Oncología Clínica HECAM, septiembre 2018- agosto 2019

Autor: Flores, Cristhiam

Gráfico 8: Factores de riesgo encontrados en los pacientes con cáncer de colon.



Fuente: Tabla 8

Autor: Flores, Cristhiam



Análisis: El 40% de los pacientes con diagnóstico de cáncer de colon tuvieron antecedentes familiares de patología oncológica. Así mismo los antecedentes de patología benigna previa como divertículos o pólipos alcanzaron el 5% y 15% respectivamente, es decir que 1 de cada 6 pacientes presenta antecedentes de pólipos. Dentro de los factores de riesgos que se consideran modificables encontramos al sobrepeso y obesidad que alcanzan el 43,3% de los pacientes en estudio. Factores como los hábitos nocivos también se encontraron en el tamizaje de estos pacientes, pero en menor incidencia (11%).

8.1.9. Tabla N° 9

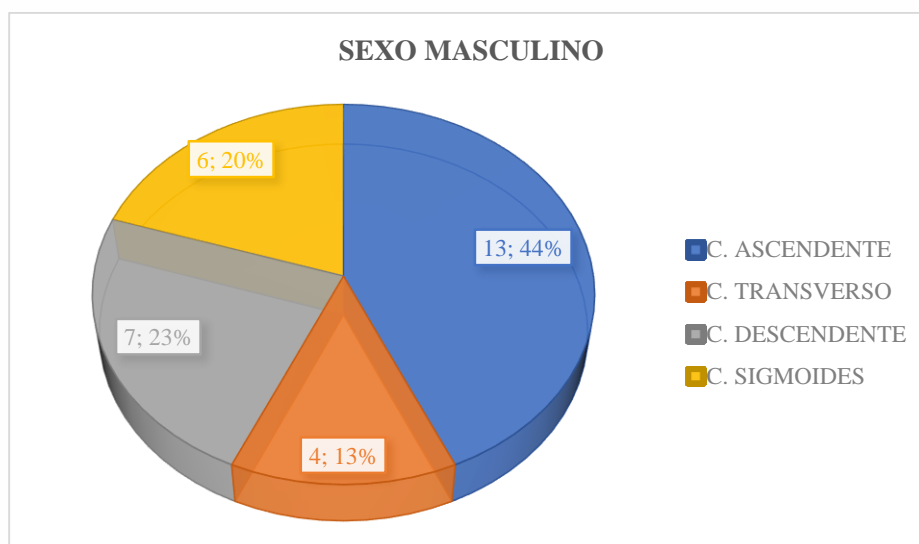
Tabla 9: Localización anatómica por colonoscopia del cáncer de colon relacionado al sexo

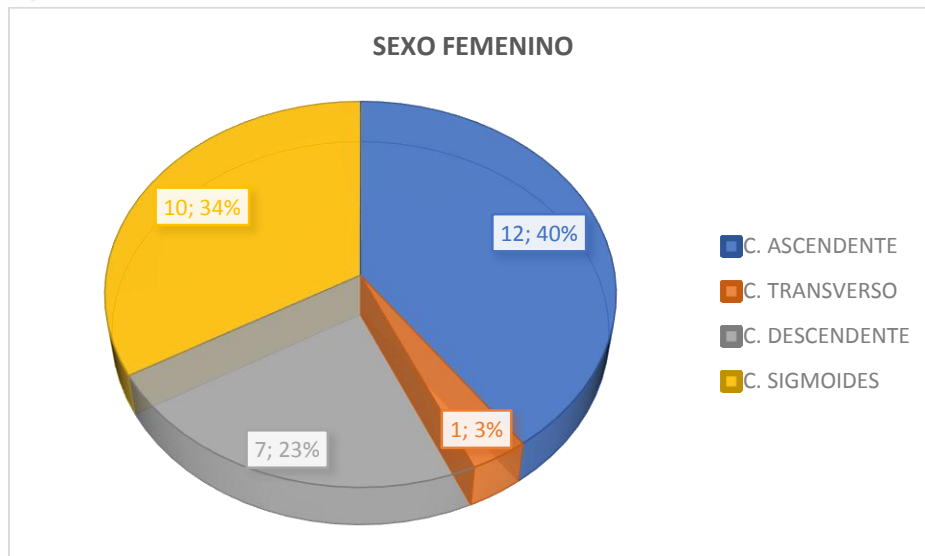
LOCALIZACION	SEXO				% Total de pacientes con CCR
	Masculino n=46		Femenino n=41		
	N°	%	N°	%	
C. ASCENDENTE	13	43,3	12	40,0	26,3
C. TRANSVERSO	4	13,3	1	3,3	5,3
C. DESCENDENTE	7	23,3	7	23,3	14,7
C. SIGMOIDES	6	20	10	33,3	16,8
TOTAL	30	100,0	30	100,0	63,2
			CA RECTO	n= 35	36,8

Fuente: Servicio de Oncología Clínica HECAM, septiembre 2018- agosto 2019

Autor: Flores, Cristhiam

Gráfico 9: Localización anatómica por colonoscopia del cáncer de colon relacionado al sexo





Fuente: Tabla 9

Autor: Flores, Cristhiam

Análisis: El colon ascendente es el lugar anatómico que mediante colonoscopia se ha encontrado el mayor número de alteraciones estructurales neoplásicas en ambos sexos ocupando el primer lugar con el 44% en hombres y el 40% en mujeres. La diferencia radica en el segundo lugar en incidencia; en las mujeres el sigma con el 34% y en los hombres el colon descendente ocupan el segundo puesto.

8.1.10. Tabla N° 10

Tabla 10: Distribución de los pacientes con cáncer de colon por tipo histológico según la OMS

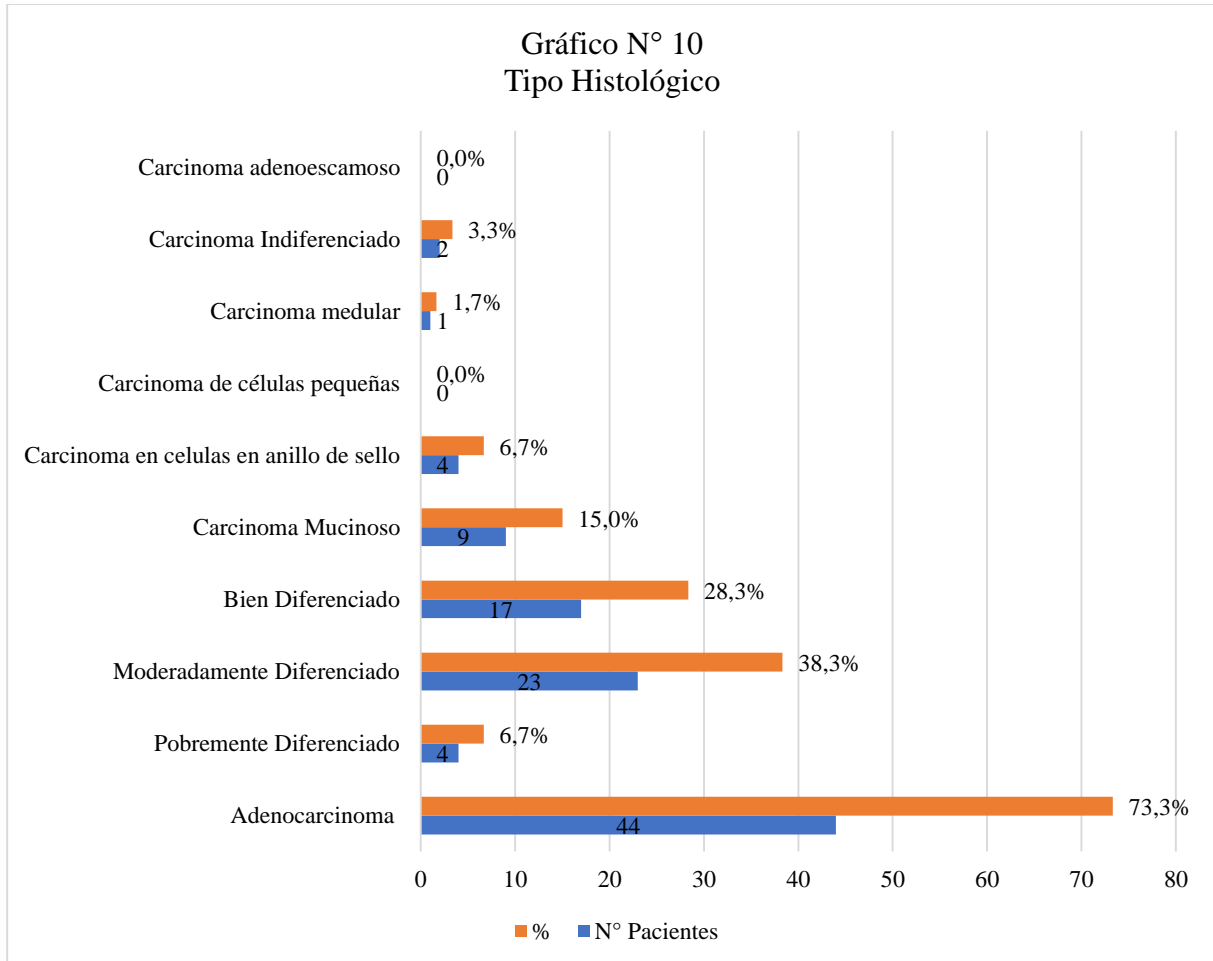
DISTRIBUCIÓN POR TIPO HISTOPATOLÓGICO SEGÚN LA OMS		
TIPO HISTOLÓGICO	Nº Pacientes	%
Adenocarcinoma	44	73,3
Pobremente Diferenciado	4	6,7
Moderadamente Diferenciado	23	38,3
Bien Diferenciado	17	28,3
Carcinoma Mucinoso	9	15,0
Carcinoma en células en anillo de sello	4	6,7
Carcinoma de células pequeñas	0	0,0
Carcinoma medular	1	1,7
Carcinoma Indiferenciado	2	3,3
Carcinoma adenoescamoso	0	0,0
TOTAL	60	100,0

Fuente: Servicio de Oncología Clínica HECAM, septiembre 2018- agosto 2019



Autor: Flores, Cristhiam

Gráfico 10: Distribución de los pacientes con cáncer de colon por tipo histológico según la OMS



Fuente: Tabla 9

Autor: Flores, Cristhiam

Análisis: El Adenocarcinoma constituye el grupo histológico con mayor incidencia en el cáncer de colon con el 73,3%, de este grupo el moderadamente diferenciado abarca el 38,3% de la población en estudio. Siguiendo al Adenocarcinoma en este estudio y en orden de frecuencia encontramos al Carcinoma mucinoso con el 15%, al Carcinoma en células en anillo de sello con el 6,7% y al Carcinoma indiferenciado con el 3,3%.



8.1.11. Tabla N° 11

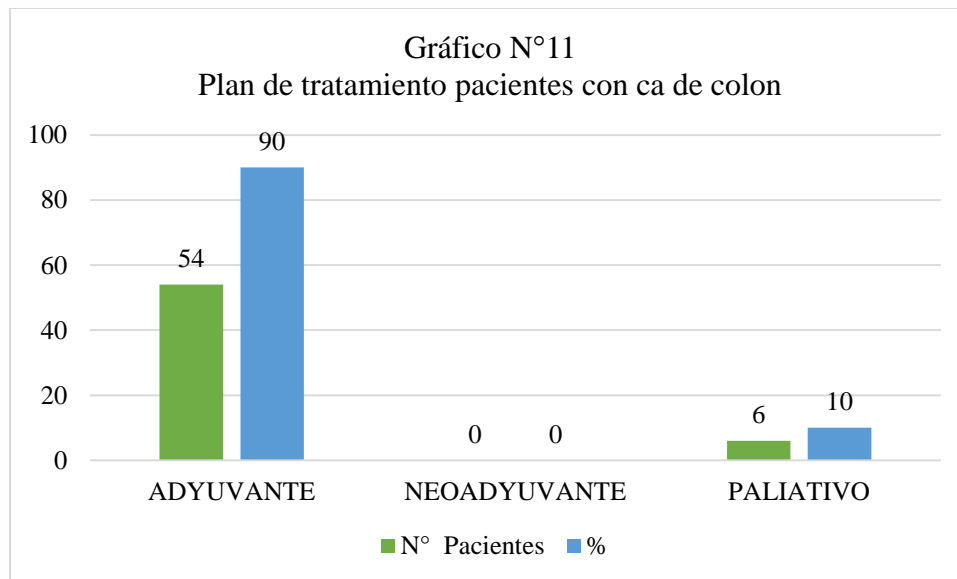
Tabla 11: Distribución de los pacientes con cáncer de colon de acuerdo al plan de tratamiento.

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTE DE ACUERDO AL PLAN DE TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON CÁNCER DE COLON		
PLAN DE TRATAMIENTO	N° Pacientes	%
ADYUVANTE	54	90
NEOADYUVANTE	0	0
PALIATIVO	6	10
TOTAL	60	100

Fuente: Servicio de Oncología Clínica HECAM, septiembre 2018- agosto 2019

Autor: Flores, Cristhiam

Gráfico 11: Distribución de los pacientes con cáncer de colon de acuerdo al plan de tratamiento.



Fuente: Tabla 11

Autor: Flores, Cristhiam

Análisis: De los 60 pacientes con diagnóstico de Cáncer de Colon se puede evidenciar que el 90% recibieron un tratamiento adyuvante y el 10% tuvieron la necesidad de un tratamiento paliativo lo que equivaldría 1 de cada 10 pacientes.

8.1.12. Tabla N° 12

Tabla 12: Factores de riesgo encontrados en los pacientes con cáncer de recto.

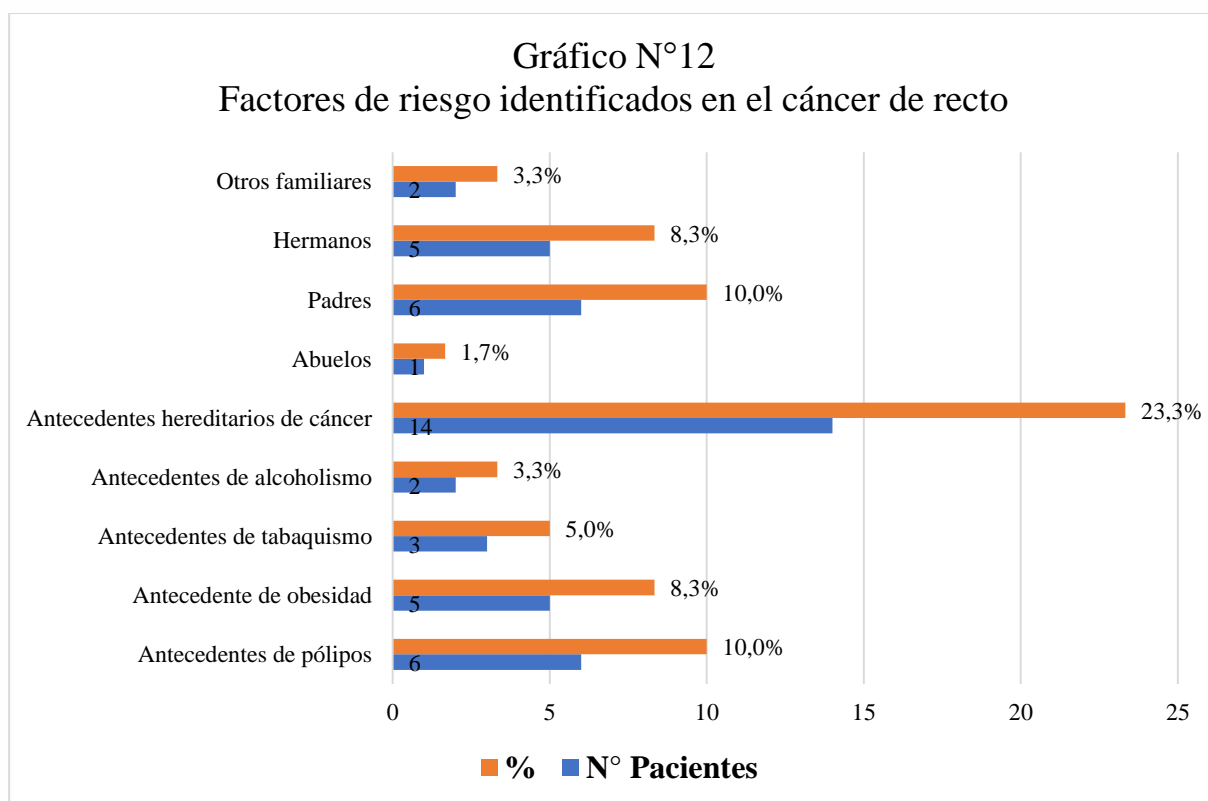


FACTORES DE RIESGO ENCONTRADOS EN LOS PACIENTES CON CÁNCER DE RECTO		
Factores de riesgo	N° Pacientes	%
Antecedentes de pólipos	6	10,0
Antecedente de obesidad	5	8,3
Antecedentes de tabaquismo	3	5,0
Antecedentes de alcoholismo	2	3,3
Antecedentes hereditarios de cáncer	14	23,3
Abuelos	1	1,7
Padres	6	10,0
Hermanos	5	8,3
Otros familiares	2	3,3

Fuente: Servicio de Oncología Clínica HECAM, septiembre 2018- agosto 2019

Autor: Flores, Cristhiam

Gráfico 12: Factores de riesgo encontrados en los pacientes con cáncer de recto.



Fuente: Tabla 12

Autor: Flores, Cristhiam

Análisis: Los antecedentes hereditarios de cáncer alcanza en 23,3% es decir que 1 de cada 2,5 pacientes poseen antecedentes familiares de alguna patología oncológica en especial los padres



con un 10%. Los hábitos nocivos alcanzan porcentajes de 8,3%. Factores como la obesidad y tener antecedente de pólipos alcanzan el 8,3% y el 10% respectivamente.

8.1.13. Tabla N° 13

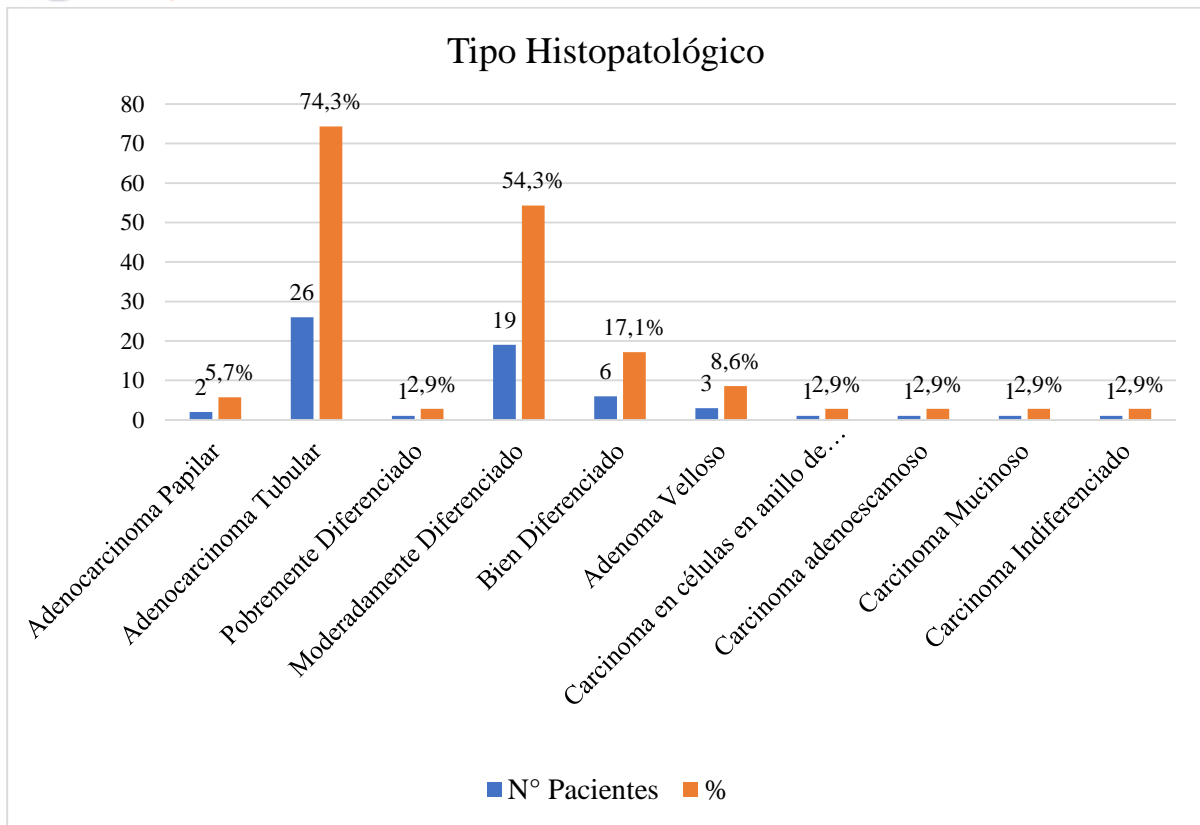
Tabla 13: Distribución de pacientes con diagnóstico de cáncer de recto de acuerdo al diagnóstico histopatológico.

DISTRIBUCIÓN POR TIPO HISTOPATOLÓGICO SEGÚN LA OMS		
TIPO HISTOLÓGICO	N° Pacientes	%
Adenocarcinoma Papilar	2	5,7
Adenocarcinoma Tubular	26	74,3
Pobremente Diferenciado	1	2,9
Moderadamente Diferenciado	19	54,3
Bien Diferenciado	6	17,1
Adenoma Velloso	3	8,6
Carcinoma en células en anillo de sello	1	2,9
Carcinoma adenoescamoso	1	2,9
Carcinoma Mucinoso	1	2,9
Carcinoma Indiferenciado	1	2,9
TOTAL	35	100,0

Fuente: Servicio de Oncología Clínica HECAM, septiembre 2018- agosto 2019

Autor: Flores, Cristhiam

Gráfico 13: Distribución de pacientes con diagnóstico de cáncer de recto de acuerdo al diagnóstico histopatológico.



Fuente: Tabla 13

Autor: Flores, Cristhiam

Análisis: El Adenocarcinoma Tubular es el tipo histológico con mayor prevalencia en el periodo de estudio en pacientes con cáncer de recto con el 74,3%, de este porcentaje el moderadamente diferenciado sobresale con el 54,3%. Además se evidenció la prevalencia de 3 caso de Adenoma vellosos siendo el segundo subgrupo histológico con el 8,6%.

8.1.14. Tabla N° 14

Tabla 14: Distribución de los pacientes con cáncer de recto de acuerdo al plan de tratamiento.

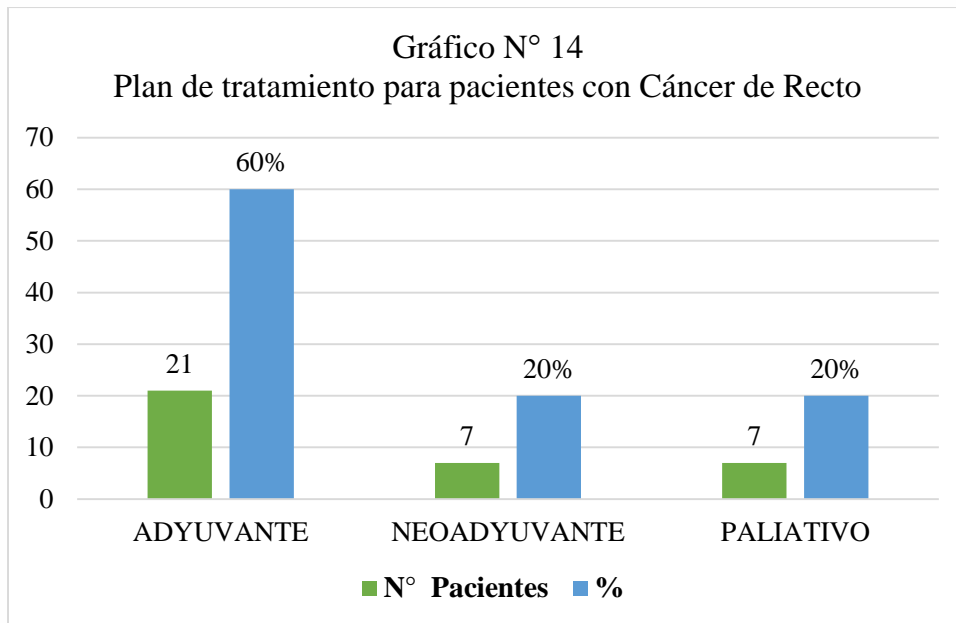
DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTE DE ACUERDO AL PLAN DE TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON CA DE COLON		
PLAN DE TRATAMIENTO	N° Pacientes	%
ADYUVANTE	21	60
NEOADYUVANTE	7	20
PALIATIVO	7	20
TOTAL	35	100

Fuente: Servicio de Oncología Clínica HECAM, septiembre 2018- agosto 2019



Autor: Flores, Cristhiam

Gráfico 14: Distribución de los pacientes con cáncer de recto de acuerdo al plan de tratamiento.



Fuente: Tabla 14

Autor: Flores, Cristhiam

Análisis: Dentro de los 35 pacientes con cáncer de recto en estudio se obtuvo una prevalencia al tratamiento neoadyuvante del 60%, seguido del neoadyuvante con el 20% y por ultimo del paliativo con el 20%, hablando de este último podemos recalcar que 1 de cada 5 pacientes requirió de un tratamiento enfocado a minimizar la sintomatología para mejorar su calidad de vida.

8.1.15. Tabla N° 15

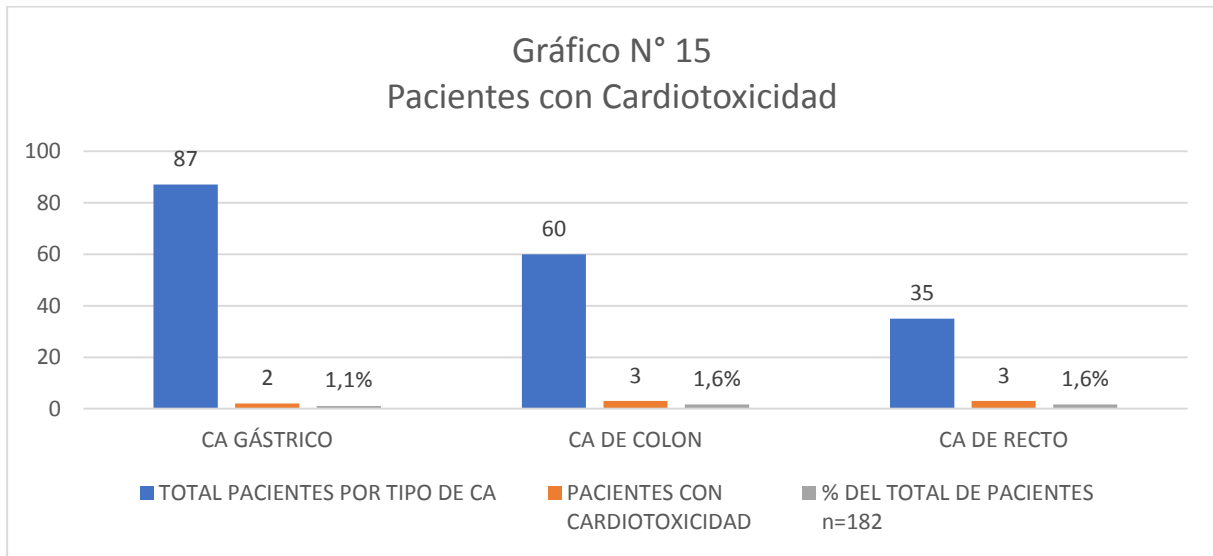
Tabla 14: Incidencia de paciente con Cardiotoxicidad

INCIDENCIA DE PACIENTES CON CARDIOTOXICIDAD				
TIPO DE CANCER	TOTAL, PACIENTES POR TIPO DE CANCER	PACIENTES CON CARDIOTOXICIDAD	%	% DEL TOTAL DE PACIENTES n=182
CA GÁSTRICO	87	2	2,3	1,1
CA DE COLON	60	3	5,0	1,6
CA DE RECTO	35	3	8,6	1,6
TOTAL	182	8	TOTAL	4,4



Fuente: Servicio de Oncología Clínica HECAM, septiembre 2018- agosto 2019
Autor: Flores, Cristhiam

Gráfico 15: Incidencia de pacientes con Cardiotoxicidad.



Fuente: Tabla 15

Autor: Flores, Cristhiam

Análisis: De un total de 182 paciente contabilizados, 8 pacientes presentaron efectos cardiológicos tóxicos equivalentes a un 4,3%. Encontrando en el cáncer de colo-rectal una mayor incidencia de cardiotoxicidad con 6 casos reportados. Seguidos del cáncer de estomago con 2 casos equivalentes al 1,1%.

8.1.16. Tabla N° 16

Tabla 16: Distribución de los pacientes quienes presentaron Cardiotoxicidad de acuerdo al sexo.

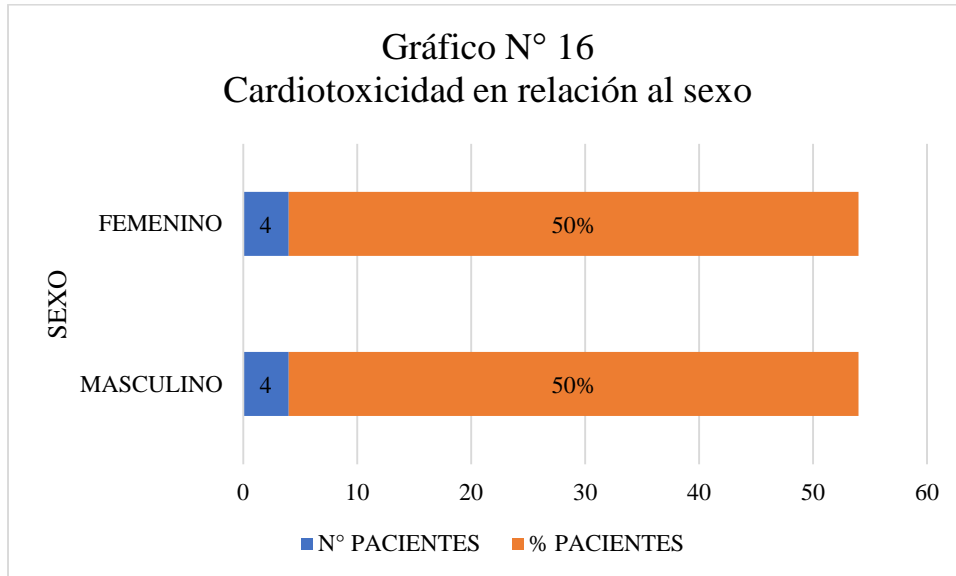
CARDIOTOXICIDAD EN RELACION AL SEXO		
SEXO	N° PACIENTES	% PACIENTES
MASCULINO	4	50
FEMENINO	4	50
TOTAL	8	100

Fuente: Servicio de Oncología Clínica HECAM, septiembre 2018- agosto 2019

Autor: Flores, Cristhiam



Gráfico 16: Distribución de los pacientes quienes presentaron Cardiotoxicidad de acuerdo al sexo.



Fuente: Tabla 16

Autor: Flores, Cristhiam

Análisis: La Cardiotoxicidad predomina en el sexo masculino con el 57,1 % lo que equivale a 4 pacientes de los 7 casos reportados. El 42,9% restante corresponden a los 3 casos que se presentaron en el sexo femenino.

8.1.17. Tabla N° 17

Tabla 17: Distribución de los pacientes quienes presentaron Cardiotoxicidad de acuerdo a la edad.

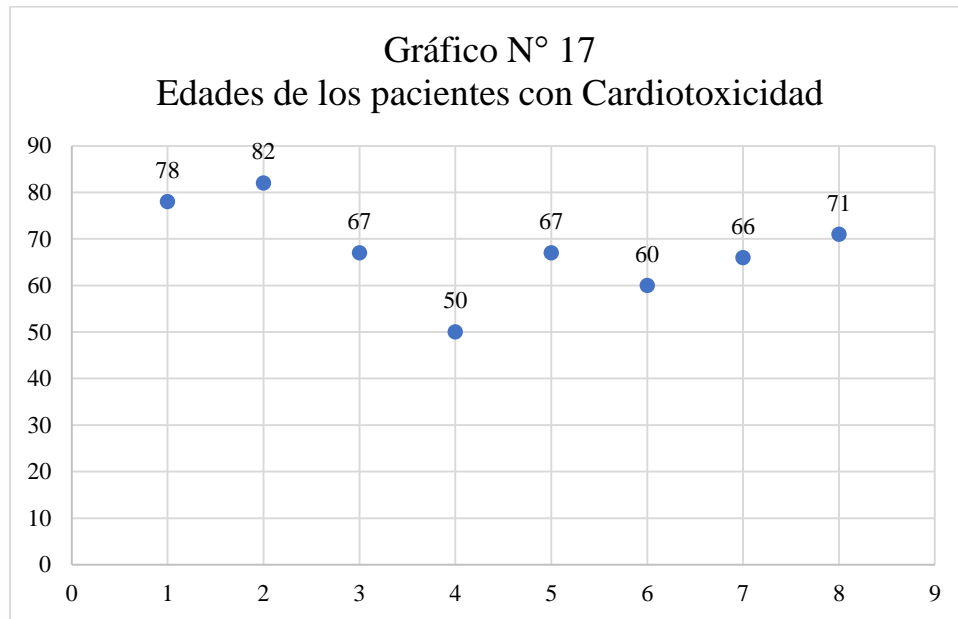
EIDADES DE LOS PACIENTES CON CARDIOTOXICIDAD	
PACIENTES	EDAD
1	78
1	82
1	67
1	50
1	67
1	60
1	66
1	71
PROMEDIO	68
% Pacientes > 65 años	75,0%



Fuente: Servicio de Oncología Clínica HECAM, septiembre 2018- agosto 2019

Autor: Flores, Cristhiam

Gráfico 17: *Distribución de los pacientes quienes presentaron Cardiotoxicidad de acuerdo a la edad.*



Fuente: Tabla 17

Autor: Flores, Cristhiam

Análisis: De los 8 pacientes que presentaron una reacción de toxicidad cardíaca 6 tienen una edad mayor de 65 años lo que equivale al 75%. El promedio de edad de los pacientes con cardiotoxicidad encontrado es de 68 años.

8.1.18. Tabla N° 18

Tabla 18: *Factores de riesgo cardiovasculares de los pacientes con Cardiotoxicidad.*

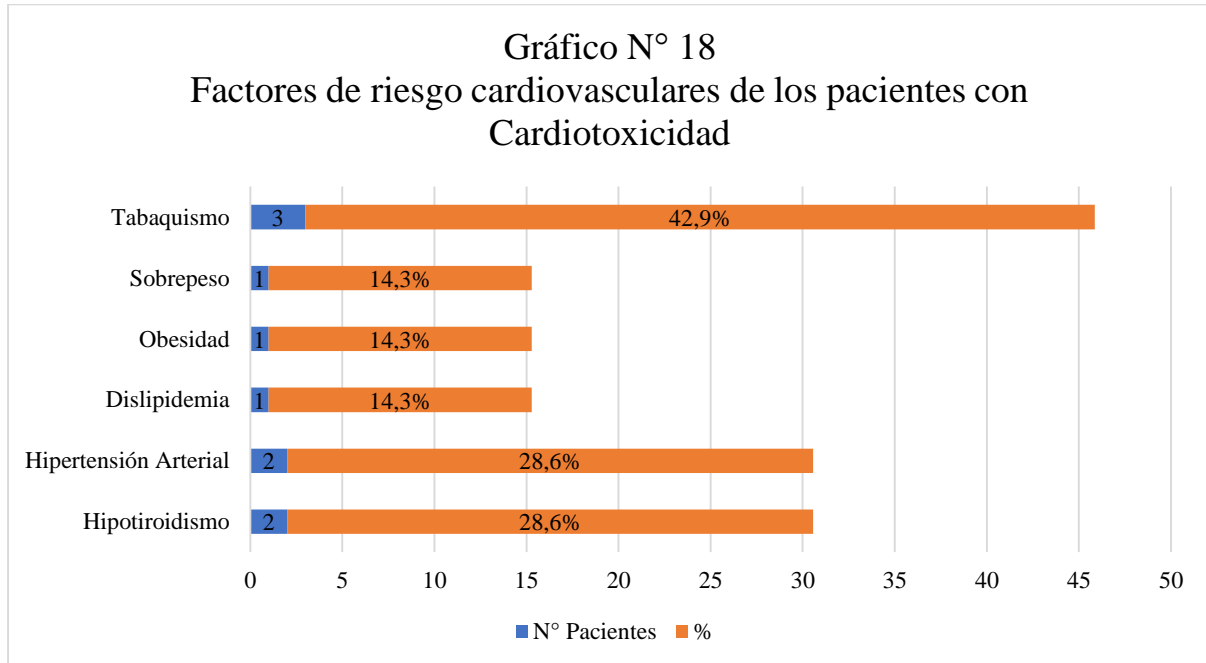
FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES DE LOS PACIENTES CON CARDIOTOXICIDAD		
Factores de riesgo	Nº Pacientes	%
Hipotiroidismo	2	28,6
Hipertensión Arterial	2	28,6
Dislipidemia	1	14,3
Obesidad	1	14,3
Sobrepeso	1	14,3
Tabaquismo	3	42,9



Fuente: Servicio de Oncología Clínica HECAM, septiembre 2018- agosto 2019

Autor: Flores, Cristhiam

Gráfico 18: Factores de riesgo cardiovasculares de los pacientes con Cardiotoxicidad.



Fuente: Tabla 18

Autor: Flores, Cristhiam

Análisis: Dentro de los factores de riesgo cardiovasculares que se encontraron en los pacientes que presentaron cardiotoxicidad el consumo de tabaco predomina en el 42,9% de los pacientes seguido de la hipertensión arterial e hipotiroidismo con el 28,6% cada uno lo que equivale a 2 pacientes por cada patología. Antecedentes como la obesidad, sobrepeso, o dislipidemias tuvieron una prevalencia en 1 paciente.

8.1.19. Tabla N° 19

Tabla 19: Quimioterapia utilizada en los pacientes que presentaron Cardiotoxicidad.

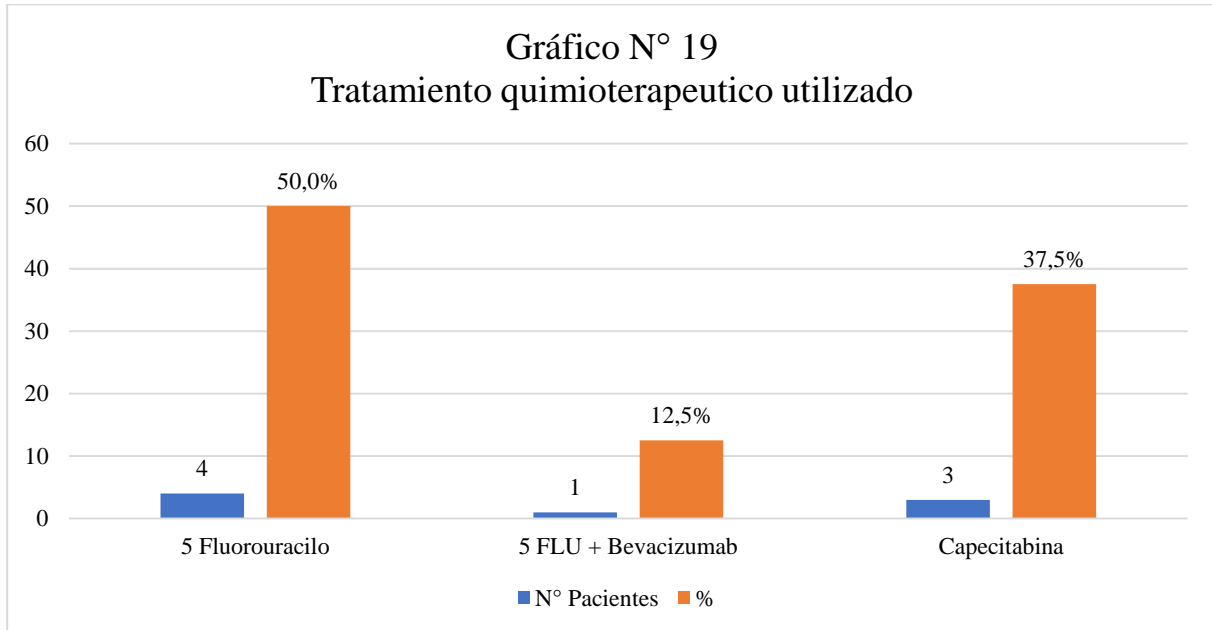
TRATAMIENTO QUIMIOTERAPEUTICO UTILIZADO		
TIPO DE TTO	N° Pacientes	%
5 Fluorouracilo	4	50,0
5 FLU + Bevacizumab	1	12,5
Capecitabina	3	37,5
Total	8	100,0



Fuente: Servicio de Oncología Clínica HECAM, septiembre 2018- agosto 2019

Autor: Flores, Cristhiam

Gráfico 19: Quimioterapia utilizada en los pacientes que presentaron Cardiotoxicidad.



Fuente: Tabla 19

Autor: Flores, Cristhiam

Análisis: El 5 Fluorouracilo es el tratamiento oncológico mayoritariamente utilizado con el 62,5% lo que equivaldría a 5 de los 8 pacientes. El 5 Fluorouracilo asociado con el Bevacizumab fue utilizado en un solo paciente, mientras que la Capecitabina se manejó para 3 pacientes.

8.1.20. Tabla N° 20

Tabla 20: Efectos adversos de la quimioterapia encontrados en los pacientes con cardiotoxicidad.

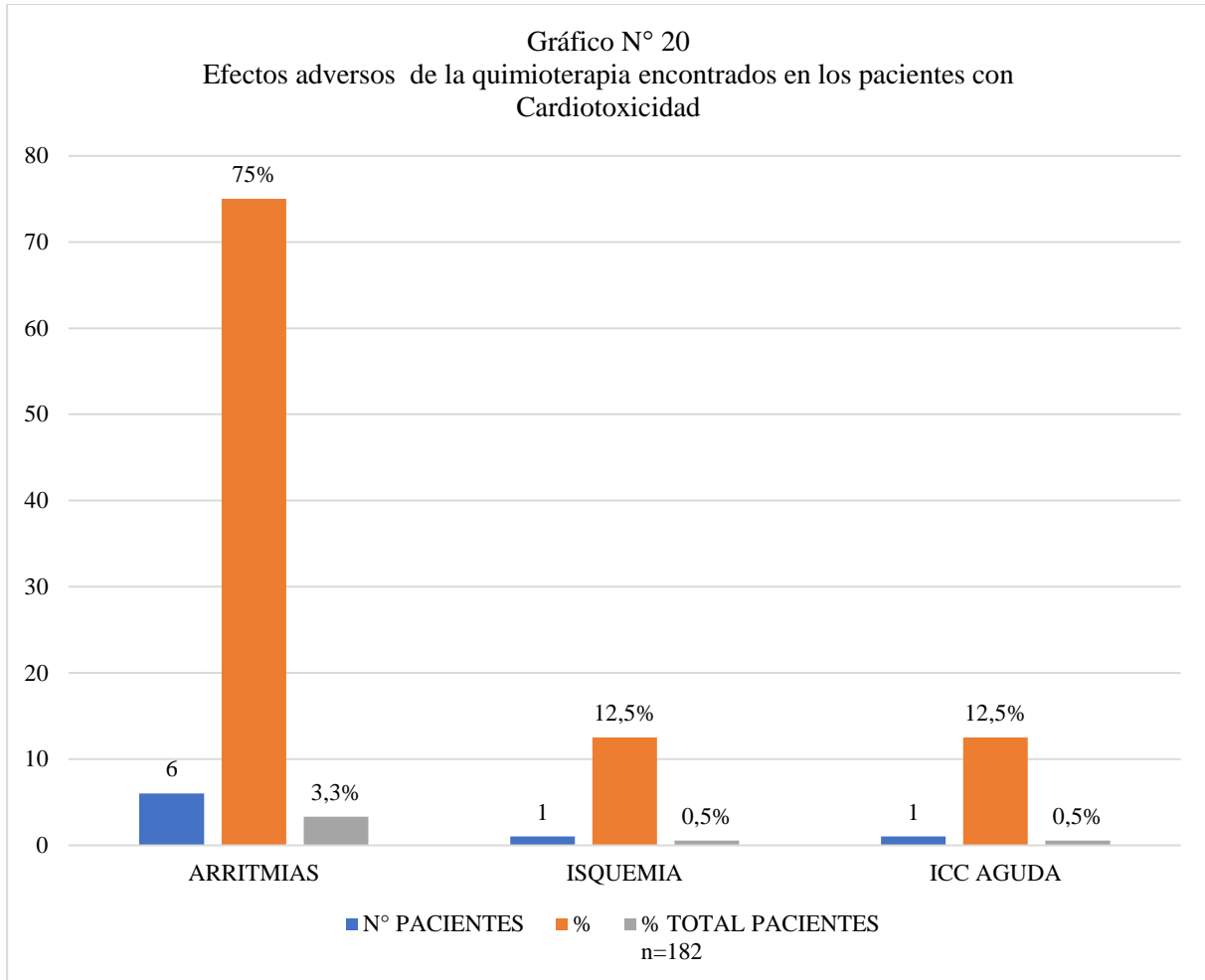
EFECTOS ADVERSO DE LA QUIMIOTERAPIA ENCONTRADOS EN LOS PACIENTES CON CARDIOTOXICIDAD			
COMPLICACIÓN	N° PACIENTES	%	% TOTAL PACIENTES n=182
ARRITMIAS	6	75	3,3
ISQUEMIA	1	12,5	0,5
ICC AGUDA	1	12,5	0,5
TOTAL	8	100	

Fuente: Servicio de Oncología Clínica HECAM, septiembre 2018- agosto 2019



Autor: Flores, Cristhiam

Gráfico 20: Efectos adversos de la quimioterapia encontrados en los pacientes con cardiotoxicidad.



Fuente: Tabla 20

Autor: Flores, Cristhiam

Análisis: La complicación que se reporta con más incidencia son las arritmias cardíacas con el 75% lo que equivale a 6 de los 8 pacientes que presentaron cardiotoxicidad. Así mismo 1 paciente presentó como efecto Isquemia Miocárdica y 1 paciente presentó Insuficiencia Cardíaca Aguda.

8.1.21. Tabla N° 21

Tabla 21: Ciclo del tratamiento quimioterapéutico en el que se presentó la Cardiotoxicidad.

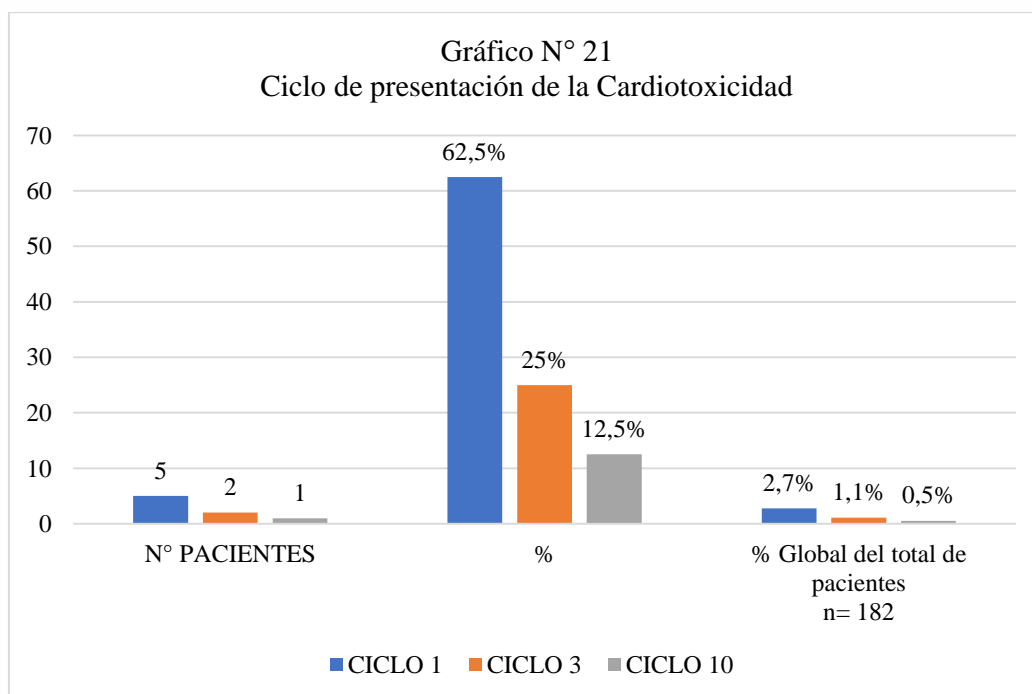


CICLO DE PRESENTACION DE LA CARDIOTOXICIDAD			
CICLO	Nº PACIENTES	%	% Global del total de pacientes n= 182
CICLO 1	5	62,5	2,7
CICLO 3	2	25	1,1
CICLO 10	1	12,5	0,5
TOTAL	8	100	4,4

Fuente: Servicio de Oncología Clínica HECAM, septiembre 2018- agosto 2019

Autor: Flores, Cristhiam

Gráfico 21: Ciclo del tratamiento quimioterapéutico en el que se presentó la Cardiotoxicidad.



Fuente: Tabla 21

Autor: Flores, Cristhiam

Análisis: El 62,5% de los pacientes presentaron cardiotoxicidad en el primer ciclo de tratamiento con quimioterapia equivalente a 5 pacientes y del total global de los 182 pacientes es el 2,7%. El 25% lo hizo en el 3 ciclo y 1 solo paciente presentó el efecto adverso en el ciclo 10.

8.1.22. Tabla N° 22

Tabla 22: Principales arritmias cardíacas producto de la Cardiotoxicidad.

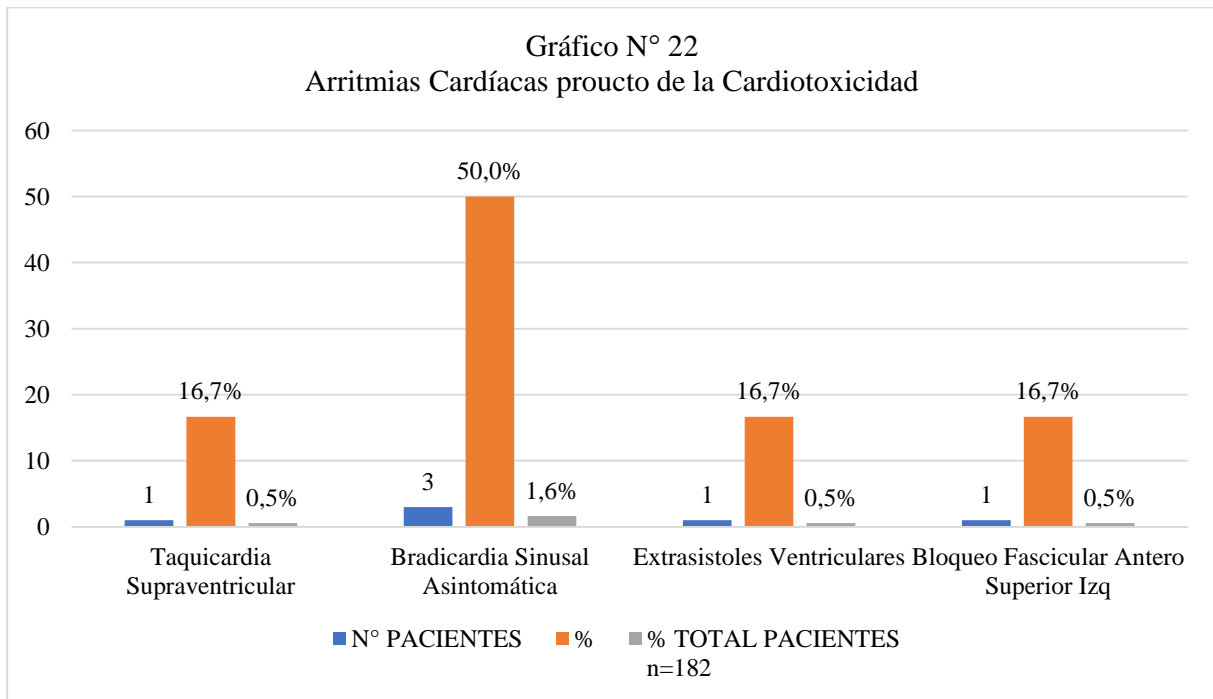


ARRITMIAS CARDÍACAS PRODUCTO DE LA CARDIOTOXICIDAD			
ARRITMIA	N° PACIENTES	%	% TOTAL PACIENTES n=182
Taquicardia Supraventricular	1	16,7	0,5
Bradicardia Sinusal Asintomática	3	50,0	1,6
Extrasístoles Ventriculares	1	16,7	0,5
Bloqueo Fascicular Antero Superior Izq	1	16,7	0,5
TOTAL	6	100	

Fuente: Servicio de Oncología Clínica HECAM, septiembre 2018- agosto 2019

Autor: Flores, Cristhiam

Gráfico 22: Principales arritmias cardíacas producto de la Cardiotoxicidad..



Fuente: Tabla 22

Autor: Flores, Cristhiam

Análisis: Entre las principales arritmias cardíacas producto de la Cardiotoxicidad encontramos a la bradicardia sinusal asintomática con un 50% de prevalencia en el estudio, así mismo, se evidenció la existencia de varios trastornos como la Taquicardia Supraventricular, Extrasístoles Ventriculares y Bloqueo Fascicular todas ellas con 1 caso reportado cada una lo que equivaldría al 16,7%.



8.2. Discusión de resultados en relación a la muestra de pacientes

Según datos recopilados por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos en el Ecuador en el año 2016 se reportaron 40 252 casos de neoplasias de las cuales el cáncer gástrico ocupa el quinto lugar de incidencia con el 5% lo que se correlaciona con este estudio teniendo el cáncer de estómago una incidencia del 2,9% equivalente a 87 pacientes. (Villamarín, 2018). De los cuales el sexo masculino predomina con el 52,9% frente al 47,1% de mujeres, lo que estaría en relación con los datos del Plan de Estrategia Nacional para la atención Integral del cáncer en el Ecuador del Ministerio de Salud Pública. (MSP, 2018). El cáncer colorectal ocupa el tercer lugar de incidencia en el sexo masculino, y el quinto en el sexo femenino de acuerdo a la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer, en este estudio esta patología posee una incidencia del 3,2% con predominio en el sexo masculino con el 53%. (Dra. Biviana Paredes, 2012). Según el registro nacional de tumores con un estudio de 25 años en la ciudad de Quito se ha observado que con el tiempo en los hombres el cáncer gástrico ha disminuido mientras el colorectal ha ido incrementado notablemente, en cambio, al hablar de las mujeres el cáncer colorectal esta en auge por detrás del cáncer de mama y del cáncer de estómago. (Dra. Biviana Paredes, 2012)

Tanto el cáncer gástrico como el colorectal tienen un reporte de casos con más incidencia en pacientes mayores de 60 años siendo el 52,8% en el cáncer de estómago, 55% en el cáncer de colon y 67,9% en el de recto. Correlacionado a esto los datos del “Estudio de supervivencia de cáncer de estómago en pacientes atendidos en la unidad de oncología del hospital SOLCA en el periodo 2010 a 2016” reporta que la mayor incidencia de casos son en mayores de 65 años con el 47,5% para el cáncer gástrico (Villamarín et al, 2018), mientras tanto en el estudio “Detección temprana del cáncer Colorrectal mediante la estrategia de tamizaje protocolizada entre los 50 y 75 años de edad asintomáticos en el área de influencia del Hospital Pablo Arturo Suárez” nos muestra que la edad promedio con mayor incidencia de paciente con cáncer colorectal es a partir de los 50 años. (María Montalvo, 2014)

En cuanto a los factores de riesgo de los pacientes con cáncer gástrico se constató en este estudio que el 46% de los casos tenían antecedentes de gastritis además de la existencia de antecedentes familiares de cáncer (42,5%), alcoholismo (8%) y de consumo de tabaco (10,3%). En el documento: “Estudio de supervivencia de cáncer de estómago en pacientes atendidos en la unidad de oncología del hospital SOLCA en el periodo 2010 a 2016” se describe al consumo de alcohol (37,8%), tabaco (26,8) y herencia familiar de cáncer (14%) como factores de riesgo,



pero al correlacionar con este estudio se evidencia que los factores nocivos juegan un papel importante en el origen del cáncer en cambio la existencia de antecedentes familiares con cáncer en este estudio triplica al estudio comparado. Los antecedentes patológicos familiares y personales constituyen factores de riesgos importantes para el desarrollo del cáncer colo rectal, según (Dra. Elizabeth Montes, 2012) en su estudio publica que el 9% de los pacientes poseían antecedentes familiares de cáncer y el 14,2% presentaron antecedentes personales de pólipos lo que está en relación con este estudio por lo que se evidenció que el 40% de los pacientes tuvieron antecedentes familiares de cáncer y un 15% presentaron antecedentes de pólipos, además de antecedentes de divertículos (5%), tabaquismo (10%), alcoholismo (1,7%).

Con respecto a la localización de las neoplasias colorrectales en este estudio, el 36,8% se encontraron en el recto, 26,3% en el colon ascendente, 16,8% colon sigmoide, 14,7% colon descendente y el 5,3% en el colon transverso. En este estudio predominó la localización del tumor en recto-sigmoide con más de la mitad de la muestra (53,6%), seguido de las neoplasias cecales. Esto concuerda con otras investigaciones como la de Montes et al, quien encontró predominio de la localización rectal tanto en hombres como en mujeres. (Dra. Elizabeth Montes, 2012). La distribución respecto a la localización anatómica del cáncer de estómago en este estudio se dividió de la siguiente manera en un 43,7% se encuentran en el cuerpo gástrico, seguido de un 41,4% en el antro y píloro y finalmente con un 14,9% en el fundus. Estos resultados difieren de un estudio realizado por Barboza et al, quien describe que la situación anatómica común es en el antro gástrico con una incidencia del 80% y menos comúnmente en el cuerpo gástrico específicamente en la curvatura mayor con el 10%. (Besada, 2016) en cambio, otro estudio realizado por Elizalde et al nos demuestra que la incidencia del cáncer gástrico está en el estómago proximal, alrededor del cardias, y una reducción de su incidencia en el estómago distal. (Ignasi Elizalde, 2018).

El adenocarcinoma de tipo tubular es el complejo histológico más frecuente del cáncer gástrico con una incidencia del 57,5%, seguido del adenocarcinoma de células en anillo de sello con el 27,6%. Esto se ratifica con el estudio de Villamarín et al, en donde reporta que la gran mayoría de pacientes pertenecían al grupo del adenocarcinoma con el 88,1%. (Villamarín et al, 2018). Besada et al, también destaca el predominio del adenocarcinoma en su estudio con el 52,8% seguido del tipo difuso 43,3% y el mixto 3,8%. (Besada, 2016). Con el 95% la variedad histológica que predomina en el cáncer colorectal es el adenocarcinoma. En esta investigación el 73,7% corresponden a este grupo histológico lo que coincide con algunos estudios



latinoamericanos. Hano et al, en 2 investigaciones realizadas en el Instituto de Gastroenterología también encontró esta variedad como la predominante. (Hano, 2010) (Hano O. , 2011).

De los 3000 pacientes con cáncer solo 182 representan el grupo de pacientes con cáncer gástrico y colorectal de este la Cardiotoxicidad por quimioterapia se encontró en 8 pacientes (4,3%) de los cuales fueron el 50% fueron hombres y el otro 50% mujeres, Ruiz-Mori et al, recalca en su estudio el predominio de las mujeres (61,1%) frente a los hombres al consultar por efectos cardiovasculares producto de la terapia antineoplásica. (Enrique Ruiz-Mori L. A.-B., 2017)

Entre los factores de riesgo cardiovasculares que se encontraron en los pacientes que presentaron Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia esta la edad como primer factor, el 75% de pacientes tenían una edad superior a 65 años. Además de presentar como antecedentes de hipertensión arterial en 2 pacientes (28,6%). El consumo de tabaco también jugó un papel importante ya que se observó que en el 42,9% de pacientes. Las dislipidemias, la obesidad y el sobrepeso compartieron el 14,3% cada uno lo que aumenta el riesgo de padecer cualquier evento cardiovascular. Lopez-Fernandez et al, también nos recalca en su estudio que los factores de riesgo como la edad >65 años, presencia de hipertensión arterial, obesidad, eventos isquémicos previos son determinantes en el momento de evaluar al paciente de un posible evento cardíaco. (Teresa López-Fernández, 2017).

Los antimetabolitos, los derivados de la fluoropirimidinas y los fármacos monoclonales como el bevacizumab han sido utilizados para el tratamiento de neoplasias del tubo digestivo, en este estudio el 5- Fluorouracilo fue utilizado en más de la mitad de los pacientes que presentaron reacciones adversas cardiológicas (62,5%), seguido de la capecitabina con el 37,5% y en solo paciente se utilizó la combinación de 5-Fluorouracilo + Bevacizumab. El estudio de René Hameau et al, recalca en menor porcentaje que los antimetabolitos tiene un porcentaje de afectación cardiológica del 2-27% y por parte de los anticuerpos monoclonales del 2-28% por lo que la asociación 5-Flu+Bevacizumab tendría un alto riesgo de producir cardiotoxicidad. (René Hameau L. G., 2018). En el 2006 Rodríguez et al, en su estudio con 367 pacientes señala la incidencia del 5-Fluorouracilo en menos porcentaje que en estudios recientes (7,6%). (Roldán, Álvarez, & Martínez, 2006). En cambio, Parma et al y Avellana et al, redactan que el bevacizumab afecta directamente al endotelio vascular lo que provoca un aumento de la presión arterial que no puede ser controlada farmacológicamente en un 24-40% de los pacientes. Palma



describe en su estudio también que el 5-Fluorouracilo y capecitabina presentan una incidencia de 11 por cada 1 000 casos en pacientes sin antecedentes coronarios y 45 por cada 1 000 con enfermedad coronaria previa. (Dr. Gabriel Parma, 2013) (Avellana, Santos, Antonietti, & Sampere, 2017). Morales et al, en cambio señala que del 1 al 18% de lo pacientes presenta cardiotoxicidad si la infusión del 5-Fluorouracilo se lo realiza de forma continua. (MSc. Dr. Rodolfo A. Morales Yera, 2018)

Los principales efectos cardiotóxicos que se presentó en este estudio están las arritmias cardíacas con el 75% entre ellas la bradicardia sinusal asintomática es la más representativa de estas arritmias con el 50% seguido de la taquicardia supraventricular, extrasístoles ventriculares y bloqueo del fascículo antero superior con el 16,7% cada uno equivalente a 1 paciente por patología. Ruiz-Mori et al, coincide con este estudio, el autor del estudio “Chemotherapy-induced cardiotoxicity at the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2012-2016” describe a la incidencia de las arritmias cardíacas en un 41,2% teniendo como principal representante a la bradicardia sinusal asintomática con el 55,9% encontrándose dentro del rango de nuestro estudio al igual que la extrasistolia ventricular con el 7,9%. (Enrique Ruiz-Mori L. A.-B.-B., 2017). La isquemia y la insuficiencia cardíaca aguda estuvo presente en 12,5% cada uno, Mori también habla de estas dos cardiomiopatías teniendo en su estudio a la isquemia con un 18,7% y a la Insuficiencia Cardíaca con el 4,9%.

De los pacientes con arritmias cardíacas producto de la quimioterapia casi todos recibieron 5-Fluorouracilo a dosis de 400 mg/m² como perfusión en bolo durante 2 horas + 2400 mg/m² como perfusión continua en 46 horas. No presentaron sintomatología, las enzimas cardíacas dentro de parámetros normales, EKG con alteración eléctrica, ecocardiograma dentro de parámetros normales con una FEVI entre el 58-61%. La gran mayoría de alteraciones se presentaron en el primer ciclo del tratamiento lo que descarta la necesidad de una dosis acumulada.

Un solo paciente presentó isquemia miocárdica, quien recibió Capecitabina 3000 mg dos veces al día por 14 días, completando 8 ciclos el mismo que presenta al final de su tratamiento dolor precordial. El EKG reportó bloqueo completo de rama izquierda con cambio secundarios de repolarización. El ecocardiograma transtorácico informa un ventrículo izquierdo con hipocinesia leve-moderada de septo interventricular anterior y de región anterior. Normo función sistólica, FEVI 64-66% y disfunción diastólica leve grado I. La gammagrafía cardíaca



reporta: estudio positivo para isquemia inducida por estrés farmacológico a nivel de la pared inferior y del segmento apical y antero-lateral de la pared anterior. Las enzimas cardíacas aumentadas de valor.

La insuficiencia cardíaca se presentó en un paciente quien recibió Capecitabina 2500 mg cada 12 horas por 14 días. En el primer ciclo reporta edema de miembros inferiores por lo que se realizan pruebas de extensión. Enzimas cardíacas fuera del rango normal. EKG: Ritmo prefibrilatorio (taquicardia auricular multiforme) FC 88 lpm Ecocardiograma transtorácico que reporta hipocinesia de segmentos anteriores con una FEVI del 50%.

Casas et al, en su estudio describe al rango de utilización del 5- Fluorouracilo de 2400 – 2600 mg/m² en 24 horas. (Tejerina, Jaime, & Valderrama, 2018). Además, en varios estudios se expone que en las primeras 72 horas o en máximo los tres primeros ciclos de tratamiento con quimioterapia se evidencia la cardiotoxicidad. Describe las características que suelen consistir en angina con cambios isquémicos en el EKG; también con EKG normal, y con menos frecuencia se manifiesta como infarto, arritmias, insuficiencia cardíaca o shock. Los síntomas son altamente reproducibles si se reinicia el tratamiento. En general no se alteran las enzimas miocárdicas. Cuando se realiza una ecocardiografía puede detectarse disfunción de ventrículo izquierdo global, o a veces regional, que se recupera en el plazo aproximado de una semana, como en el aturdimiento miocárdico. La coronariografía y la biopsia endomiocárdica suelen ser normales. Igualmente recalca que la dosis de 5FU, las diferencias individuales en la metabolización y la susceptibilidad miocárdica también podrían intervenir en el debut de una isquemia miocárdica producto de la quimioterapia. (Juan Lujána, 2012).



9. CONCLUSIONES

- Se analizó 182 pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico y colorectal de los cuales el 4,4% presentó algún tipo de Cardiotoxicidad (8 pacientes) entre ellas las más frecuentes fueron las Arritmias Cardiacas con el 75% equivalentes a 6 pacientes, de ellas la bradicardia sinusal asintomática es la más representativa con el 50% seguido de la taquicardia supraventricular, extrasístoles ventriculares y bloqueo del fascículo antero superior con el 16,7% cada uno equivalente a 1 paciente por patología. Así mismo se encontró que la Isquemia Cardíaca y de la Insuficiencia Cardíaca tenían una incidencia del 12,5% cada una.
- Entre los factores de riesgo cardiovasculares que se encontraron en los pacientes que presentaron Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia esta la edad como primer factor, el 75% de pacientes tenían una edad superior a 65 años. Además de presentar como antecedentes de hipertensión arterial en 2 pacientes (28,6%). El consumo de tabaco también jugó un papel importante ya que se observó que en el 42,9% de pacientes. Las dislipidemias, la obesidad y el sobrepeso compartieron el 14,3% cada uno lo que aumenta el riesgo de padecer cualquier evento cardiovascular.
- Los antimetabolitos, los derivados de la fluoropirimidinas y los fármacos monoclonales como el bevacizumab han sido utilizados para el tratamiento de neoplasias del tubo digestivo, en este estudio el 5-Fluorouracilo fue utilizado en más de la mitad de los pacientes que presentaron reacciones adversas cardiológicas (62,5%), seguido de la capecitabina con el 37,5% y en solo un paciente se utilizó la combinación de 5-Fluorouracilo + Bevacizumab.
- De los pacientes con arritmias cardiacas producto de la quimioterapia casi todos recibieron 5-Fluorouracilo a dosis de 400 mg/m² como perfusión en bolo durante 2 horas + 2400 mg/m² como perfusión continua en 46 horas. No presentaron sintomatología, las enzimas cardiacas dentro de parámetros normales, EKG con alteración eléctrica, ecocardiograma dentro de parámetros normales con una FEVI entre el 58-61%. La gran mayoría de alteraciones se presentaron en el primer ciclo del tratamiento lo que descarta la necesidad de una dosis acumulada. Además, se evidencia que conociendo que el principal mecanismo de toxicidad del 5-Fluorouracilo es la isquemia en los pacientes tratados con este fármaco no hubo existencia alguna de daño miocárdico. En cambio, de los pacientes que recibieron Capecitabina el efecto isquémico fue notable, de los tres pacientes dos tuvieron complicaciones. Así, el



paciente que presentó isquemia miocárdica, recibió Capecitabina 3000 mg dos veces al día por 14 días completando 8 ciclos el mismo que al final de su tratamiento presenta dolor precordial (lo que estaría dentro de una sobredosis ya que la dosis adecuada es de 1000 a 1250mg/m² dos veces al día). El EKG reportó bloqueo completo de rama izquierda con cambios secundarios de repolarización. El ecocardiograma transtorácico informa un ventrículo izquierdo con hipocinesia leve-moderada de septo interventricular anterior y de región anterior. Normo función sistólica, FEVI 64-66% y disfunción diastólica leve grado I. La gammagrafía cardíaca reporta: estudio positivo para isquemia inducida por estrés farmacológico a nivel de la pared inferior y del segmento apical y antero-lateral de la pared anterior. Las enzimas cardíacas aumentadas de valor. El otro paciente presento insuficiencia cardíaca al recibir Capecitabina 2500 mg cada 12 horas por 14 días. Que en el primer ciclo reporta edema de miembros inferiores por lo que se realizan pruebas de extensión. Enzimas cardíacas fuera del rango normal. EKG: Ritmo prefibrilatorio (taquicardia auricular multiforme) FC 88 lpm. Un Ecocardiograma transtorácico que reporta hipocinesia de segmentos anteriores con una FEVI del 50% por lo que fue diagnosticado como una insuficiencia cardíaca aguda NYHA I.

- De los 3000 pacientes escogidos para el estudio el 2,9% equivalente a 87 pacientes presentan cáncer gástrico de los cuales el sexo masculino predomina con el 52,9% frente al 47,1% de mujeres. El cáncer colorectal posee una incidencia del 3,2% con predominio en el sexo masculino con el 53%. Según el registro nacional de tumores con un estudio de 25 años en la ciudad de Quito se ha observado que con el tiempo en los hombres el cáncer gástrico ha disminuido mientras el colorectal ha ido incrementado notablemente, en cambio, al hablar de las mujeres el cáncer colorectal está en auge por detrás del cáncer de mama y del cáncer de estómago. Tanto el cáncer gástrico como el colorectal tienen un reporte de casos con más incidencia en pacientes mayores de 60 años siendo el 52,8% en el cáncer de estómago, 55% en el cáncer de colon y 67,9% en el de recto.
- Con respecto a la localización de las neoplasias colorrectales en este estudio, el 36,8% se encontraron en el recto, 26,3% en el colon ascendente, 16,8% colon sigmoide, 14,7% colon descendente y el 5,3% en el colon transverso. En este estudio predominó la localización del tumor en recto-sigmoide con más de la mitad de la muestra (53,6%), seguido de las neoplasias cecales. La distribución respecto a la localización anatómica del cáncer de estómago en este estudio se dividió de la siguiente manera en un 43,7%



se encuentran en el cuerpo gástrico, seguido de un 41,4% en el antro y píloro y finalmente con un 14,9% en el fundus.

- El adenocarcinoma de tipo tubular es el complejo histológico más frecuente del cáncer gástrico con una incidencia del 57,5%, seguido del adenocarcinoma de células en anillo de sello con el 27,6%. Con el 95% la variedad histológica que predomina en el cáncer colorectal es el adenocarcinoma.

10. Recomendaciones

- Dado que el 5-Fluorouracilo y la capecitabina son usados ampliamente en pacientes con neoplasias gastrointestinales se recomienda la realización de un electrocardiograma basal antes de iniciar el tratamiento incluso aún un ecocardiograma si el paciente posee comorbilidades de cardiopatía que predispongan a un posible riesgo de cardiotoxicidad. La Sociedad Europea de Oncología recomienda la medición de la FEVI al comienzo de la quimioterapia en pacientes mayores de 60 años o con factores de riesgo cardiovasculares, luego de la administración de la mitad de la dosis acumulada total, antes de las siguientes dosis y a los 3, 6 y 12 meses, después de finalizado el tratamiento quimioterapéutico ya que la cardiotoxicidad puede ser tardía (meses hasta años).
- Cuando se presenta una disminución mayor del 10% asociado a un valor absoluto de FEVI menor del 50%, se recomienda la suspensión de la quimioterapia, debido a que diversos estudios han demostrado que la presencia de cambios en la FEVI se asocia con insuficiencia cardíaca crónica 3 años después de finalizada la quimioterapia.
- Favorablemente, el desarrollo de la tecnología permite disponer de innovadoras técnicas en ecocardiografía, capaces de valorar el funcionamiento del miocardio, y detectar cambios que se manifiestan mucho antes del deterioro de la FEVI, como son el estudio miocárdico tisular, y específicamente, el estudio del porcentaje de cambio de longitud de las fibras miocárdicas longitudinales durante el ciclo cardíaco, en forma global, denominado deformidad (strain) longitudinal global. Esta técnica ha demostrado ser ventajosa en el diagnóstico subclínico de varias miocardiopatías, pero en particular de cardiotoxicidad por agentes quimioterapéuticos.
- Resulta esencial estar atentos a la aparición de síntomas de daño miocárdico o alteraciones en el electrocardiograma, para interrumpir el tratamiento y evitar complicaciones más severas. Varios autores nos describen que, en caso de cardiotoxicidad, el tratamiento es fundamentalmente sintomático, con nitroglicerina,



antagonistas del calcio o incluso inhibidores de la ECA. No debe reintroducirse el 5-Fluorouracilo, pues es altamente probable que los síntomas aparezcan de nuevo; varios estudios han recomendado sustituirlo por Raltitrexed un antimetabolito que no se ha demostrado que tiene efectos cardiotóxicos. La dosis recomendada es de 3 mg/m² por vía intravenosa como una infusión única en 50 a 250 ml de solución de cloruro sódico al 0,9% o solución de dextrosa al 5% (glucosa).

- La monitorización continua en pacientes que están recibiendo quimioterapia cardiotóxica es fundamental para reaccionar de manera oportuna evitando así complicaciones desfavorables para el paciente.
- Para prevenir el daño miocárdico sin disminuir la eficacia terapéutica en el tratamiento oncológico, se deben tener en cuenta factores como la dosis acumulada, la raza (afroamericanos), las edades extremas, la diabetes, hipertensión, sobrepeso o el bajo peso y las comorbilidades graves, indican un riesgo para desarrollar eventos cardiovasculares por la quimioterapia, de esta manera se pueden aplicar medidas preventivas como cambios en los esquemas terapéuticos al preferir la aplicación en infusiones prolongadas con esquemas que van desde 48 hasta 96 horas, y no en bolos ya que se ha demostrado que aumenta el riesgo de padecer cardiotoxicidad en 4,13 veces.

11. BIBLIOGRAFÍA

- Avellana, P., Santos, D., Antonietti, L., & Sampere, T. (2017). Introducción a las complicaciones graves de la quimioterapia que debe enfrentar un cardiólogo. *Revista Argentina de Cardiología*, vol. 75(num. 1), pag. 55-67. Obtenido de <https://www.redalyc.org/pdf/3053/305326837012.pdf>
- Besada, E. B. (2016). Gastric cancer. *Scielo*, vol. 7(num. 2). Obtenido de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X1996000200006
- Blanco, D. R. (2011). Tratamiento Neoadyuvante en cáncer de recto: Comparación de esquemas de Radio-Quimioterapia. *Universidad de Granada*. Obtenido de <https://pdfs.semanticscholar.org/0c39/29b31bc2e6288bd1c9a041b59ae645053aa0.pdf>
- Camilo A. Velásquez, M. G. (01 de octubre de 2015). Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. *Revista Colombiana de Cardiología*, Pag. 8. doi:<https://www.researchgate.net/deref/dx.doi.org%2F10.1016%2Fj.rccar.2015.10.002>
- Camilo A. Velásquez, M. M. (2016). Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica Chemotherapy-induced cardiotoxicity from



- molecular bases to clinical perspective. *Revista Colombiana de Cardiología*, vol. 23, Pa. 104 - 111. doi:<https://doi.org/10.1016/j.rccar.2015.10.002>
- Dr. Gabriel Parma, D. N. (July de 2013). Chemotherapy agents and cardiotoxicity: a current and user-friendly approach for the clinician, a developing discipline. *Scielo Uruguay Arch. Med. Inter.*, vol. 35(num. 2). Obtenido de http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2013000200003
- Dra. Ana Blasco, D. C. (2013). Toxicidad de los tratamientos oncológicos. *SEOM Sociedad Española de Oncología Médica*, Pag. 12-32. Obtenido de <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/toxicidad-de-los-tratamientos-oncologicos?showall=1>
- Dra. Biviana Paredes, D. A. (2012). Registro Nacional de Tumores. *GLOBOCAN*, Pag. 63. Obtenido de https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/ac_0059_2017.pdf
- Dra. Elizabeth Montes, D. L. (2012). Comportamiento del cáncer colorrectal esporádico en un hospital provincial. *Scielo*, vol. 51(num. 4). Obtenido de http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75232012000400004&script=sci_arttext&tlng=pt
- Enrique Ruiz-Mori, L. A.-B. (2017). Chemotherapy-induced cardiotoxicity at the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2012-2016. *Scielo Perú Rev. Horiz. Med*, vol. 17(num. 3). doi:<http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2017.v17n3.05>
- Enrique Ruiz-Mori, L. A.-B.-B. (2017). Cardiotoxicidad por quimioterapia en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2012-2016. *Horiz Med*, vol.17(num. 3), Pag. 24-28. doi:<https://doi.org/10.24265/horizmed.2017.v17n3.05>
- Hano, O. (2011). Risk factors for colorectal cancer. *Scielo Rev Cub Med*, vol. 50(num. 2). Obtenido de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232011000200002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Hano, O. M. (2010). Clinicoepidemiologic characterization and endoscopy in patients with colorectal cancer. *Scielo*, vol. 49(num. 1). Obtenido de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232010000100002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Ignasi Elizalde, A. S. (2018). Tumores Malignos del Estómago. *Aegastro*. Obtenido de https://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/ayudas-practicas/20_Tumores_malignos_del_estomago.pdf
- J. Ferreira, J. G. (2019). Adverse effects of treatment chemotherapy. *Servicio de Oncología Médica. Hospital de Cruces. Osakidetza. Barakaldo. Gac Med Bilbao*, vol. 100, Pag. 69-74. Obtenido de <file:///C:/Users/HP%20Pavilion%20g4/Downloads/S0304485803744321.pdf>
- Juan Lujána, F. G. (2012). Angina Related to 5-Fluorouracil. *Revista Española de Cradiología*, vol. 55(num. 7), pag. 764-767. Obtenido de <https://www.revespcardiol.org/es-angina-relacion-con-5-fluorouracilo-articulo-13034193>
- María Montalvo, R. E. (2014). Detección temprana del cáncer Colorrectal mediante la estrategia de tamizaje protocolizada entre los 50 y 75 años de edad asintomáticos en el área de influencia



del Hospital Pablo Arturo Suárez. *Repositorio USFQ*. Obtenido de <http://192.188.53.14/bitstream/23000/3439/1/111052.pdf>

Miguel González, M. C. (Marzo- Abril de 2016). Chemotherapy-induced cardiotoxicity from molecular bases to clinical perspective. *Revista Colombiana de Cardiología*, Vol. 23(Num. 2), pag. 104 - 111. doi:DOI: 10.1016/j.rccar.2015.10.002

MSc. Dr. Rodolfo A. Morales Yera, D. L. (2018). Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia . *Sociedad Cubana de Cardiología*. Obtenido de <http://scielo.sld.cu/pdf/cs/v10n1/cs09118.pdf>

MSP. (2018). Estrategia Nacional para la atención Integral del cáncer en el Ecuador. *Ministerio de Salud Pública*, 63. Obtenido de https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/ac_0059_2017.pdf

Navarrete, S. (January de 2018). Cancer and cardiotoxicity in women. *Revista Colombiana de Cardiología*, Volume 25(Supplement 1), Pages 144-153. doi:<https://doi.org/10.1016/j.rccar.2017.12.010>

Parma, D. G., Lluberás, D. N., & Ormaechea, D. C. (2013). Quimioterápicos y Cardiotoxicidad: un enfoque actual y práctico para el clínico de una disciplina en pleno desarrollo. *Scielo Uruguay*, vol 35. Obtenido de http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2013000200003

René Hameau, L. G. (2018). Cardiotoxicidad inducida por tratamientos oncológicos. Fundamentos para la implementación de equipos de Cardio-Oncología. *Revista Médica de Chile*, 146, 68-77. Obtenido de <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v146n1/0034-9887-rmc-146-01-0068.pdf>

René Hameau, L. G. (Enero de 2018). Cardiotoxicity of anticancer therapies. Towards the implementation of cardio-oncology units. *Scielo Chile Rev. Med Chi.*, vol. 146(num. 1). doi:<http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872018000100068>

Roberto Agüero, C. L. (Diciembre de 2013). Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. *Revista Argentina de Cardiología ORGANO CIENTÍFICO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA*, vol. 81, pag. 1-64. Obtenido de <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2014/04/Consenso-Cardiotoxicidad.pdf>

Roberto Agüero, M. B. (2013). Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. *Revista Argentina de Cardiología*, vol. 81(num. 5), Pag. 1-64. Obtenido de <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2014/04/Consenso-Cardiotoxicidad.pdf>

Roldán, J. R., Álvarez, M. L., & Martínez, J. L. (2006). Myocardial necrosis and cardiogenic shock with normal coronaries: Cardiotoxicity due to 5-FU or catecholamine cardiomyopathy? *Scielo*, vol. 30(num. 3). Obtenido de http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0210-56912006000300008&script=sci_arttext&lng=pt

Salinas, D. G. (06 de abril de 2018). Carvedilol para la prevención de cardiotoxicidad por quimioterapia. Estudio CECCY. *Revista de la Sociedad Española de Cardiología*. Obtenido de



<https://secardiologia.es/blog/9404-carvedilol-para-la-prevencion-de-cardiotoxicidad-por-quimioterapia-estudio-cecy>

Solón Navarrete Hurtado, A. M. (2011). Cardiotoxicity due to chemotherapy. A practical approach for clinicians. *Insuficiencia Cardíaca org*, vol. 6(Num. 3), pag. 131-146. Obtenido de http://www.insuficienciacardiaca.org/pdf/v6n3_pdf%20en%20baja/131revisionNavarrete.pdf

Tatiana López-Velarde Peña, P. L.-V. (Enero - marzo de 2014). Prevención y tratamiento de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer. *Mediagráfica.org*, vol. 59(num. 1), Pag. 54-60. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2014/bc141j.pdf>

Tejerina, A. M., Jaime, J. C., & Valderrama, B. P. (2018). Agentes Antineoplásicos: Dosis, Indicaciones y Efectos Secundarios. *Sociedad Española de Oncología Médica*. Obtenido de <https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/documentacion/manuales/practicaclinica/cap2.pdf>

Teresa López Fernández, A. M. (Junio de 2017). Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. *Revista Española de Cardiología*, 474-486. doi:DOI: 10.1016/j.recesp.2016.12.021

Teresa López-Fernández, A. M. (Junio de 2017). Cardio-Onco-Hematology in Clinical Practice. Position Paper and Recommendations. *Revista Española de Cardiología*, vol. 70(num. 6), 474-486. doi:DOI: 10.1016/j.recesp.2016.12.021

Velásquez CA, e. a. (2015). Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. *Rev Colomb Cardiol*. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2015.10.002>

Villamarín, R. A. (2018). Estudio de supervivencia de cáncer de estómago en pacientes atendidos en la unidad de oncología del hospital SOLCA en el periodo 2010 a 2016. *Repositorio PUCE*. Obtenido de <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/15405/TESIS-ROBERTO%20YAJAMÍN-MEDICINA-2018.pdf?sequence=1&isAllowed=y>



12. Apéndice y Anexos

Quito D.M, 25 de septiembre del 2019

DOCTOR:

Marcelo Álvarez Molina

JEFE DE LA UNIDA DE ONCOLOGÍA CLÍNICA

Presente:

De mis consideraciones:

Yo, CRISTHIAM ALEXIS FLORES CALDERÓN, con C.I. 0603937301, estudiante de la Universidad Nacional de Chimborazo, Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Medicina, desempeñándome como Interno rotativo de Medicina en esta casa de salud solicito a usted muy comedidamente se me autorice recolectar información estadística cuantitativa y cualitativa de la base de datos de trabajo social referente a los diagnósticos CÁNCER GÁSTRICO CIE 10: C169 y CÁNCER COLORRECTAL CIE 10: C20 durante el periodo comprendido septiembre 2018 hasta agosto 2019 por motivo que me encuentro desarrollando mi proyecto de investigación para mi titulación denominado "INCIDENCIA DE CARDIOTOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO Y COLORRECTAL EN EL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARIN, PERIODO SEPTIEMBRE 2018- AGOSTO 2019"

Por la atención que se digne a dar a la presente, anticipo mi más sincero agradecimiento.

Atentamente,

Cristhiam Flores Calderón

Email: cristhiamflores1994@gmail.com

Teléfono de contacto: 0996461421





DECANATO FACULTAD
DE CIENCIAS DE LA SALUD

Riobamba, 14 de noviembre de 2019
Oficio No. 1170-RD-FCS-2019

en movimiento




SEÑOR
FLORES CALDERÓN CRISTHIAM ALEXIS
ESTUDIANTE DE LA CARRERA DE MEDICINA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD – UNACH
De mi consideración:

Cúmpleme informar a usted la resolución de Decanato de la Facultad de Ciencias de la Salud, que corresponde al día jueves 14 de noviembre de 2019.

RESOLUCIÓN No. 1170-D-FCS-14-11-2019: Aprobar la modificación de Tutor y Miembros de Tribunal del Proyecto de Investigación de la Carrera de Medicina, por desvinculación de Docente Especialista. Referencia resolución No. 0948-D-FCS-20-09-2019. Oficio No. 2023-CM-FCS-2019:

ESTUDIANTE(S)	TEMA PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PRESENTADO	TEMA PROYECTO DE INVESTIGACIÓN REVISADO Y/O REFORMADO POR LA COMISIÓN Y CID	ÁREA DEL CONOCIMIENTO Y LÍNEA DE INVESTIGACIÓN	TRIBUNAL APROBADO ART. 173 TRABAJO ESCRITO	TRIBUNAL APROBADO ART. 174 SUSTENTACIÓN
Flores Calderón Cristhiam Alexis	Cardiotoxicidad por quimioterapia en pacientes con cáncer gástrico y colorectal en el Hospital Carlos Andrade Marín, periodo septiembre 2018-agosto 2019	Cardiotoxicidad por quimioterapia en pacientes con cáncer gástrico y colorectal. Hospital Carlos Andrade Marín, 2018-2019	Dominio emergente Salud como producto social Línea de investigación: Salud	TUTOR: Dr. Carlos Montenegro Miembros: Dr. Francisco Robalino Dr. Ángel Mayacela Alulema	Presidente: Dr. Patricio Vásconez Andrade (Delegado del Decano) Miembros: Dr. Francisco Robalino Dr. Ángel Mayacela Alulema

Atentamente,


Dr. Gonzalo Bonilla P.
**DECANO DE LA FACULTAD
CIENCIAS DE LA SALUD – UNACH**
Adj.: Archivo
c.c. Archivo

Elaboración de Resoluciones Decanato: 14-11-2019: MsC. Ligia Viteri
Transcripción Resoluciones Decanato: 14-11-2019: Jessica Bonifaz
Revisado y Aprobado: Dr. Gonzalo Bonilla



DIRECCIÓN ACADÉMICA
VICERRECTORADO ACADÉMICO