Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

Dirección de Estudios de Posgrado del Área de la Salud
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Medicina

Título de la tesis

Sensibilidad y especificidad del strain global longitudinal para la detección de cardiotoxicidad secundario a tratamiento en pacientes con neoplasias mieloproliferativas.

Para obtener el diploma en la especialidad de cardiología clínica.

Presenta
Dr. Omar Compeán Villegas.

Asesor Experto: Erick Alberto Canche Bacab

Asesor Metodológico: M.D., Ph D. Gálvez Romero José Luis

Número de registro: 76_ISSSTEPUE_2024

Puebla de Zaragoza a 13 de febrero de 2025

AGRADECIMIENTOS

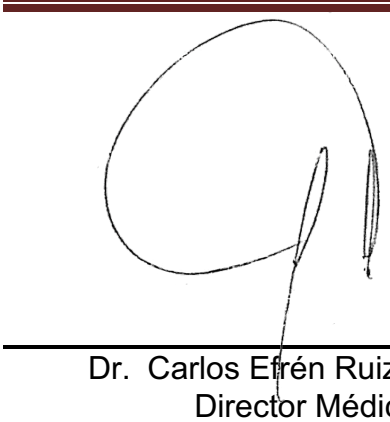
Me gustaría agradecer en primer lugar a mis padres, Constantino y María de Lourdes, quienes me han apoyado en todo momento en mi formación académica, quienes a pesar de la distancia siempre han estado conmigo y siempre se han preocupado por mi y por que yo alcance mis metas. Gracias a mis hermanos quienes me apoyan de igual manera alentándome a seguir adelante.

Quiero agradecer a todos mis profesores quienes me han enseñado, me han guiado y han confiado en mi durante toda mi formación como especialista, gracias por las enseñanzas, el tiempo que medicaron, los regaños que recibí porque ahora gracias a ellos soy un doctor mas preparado y con una mejor capacidad para enfrentarme a los problemas. Un especial agradecimiento a la doctora Talia Leal, el doctor Erick Canché y el doctor Jiménez quienes fueron mis mas apegados maestros y a quienes les estaré infinitamente agradecido por mi formación.

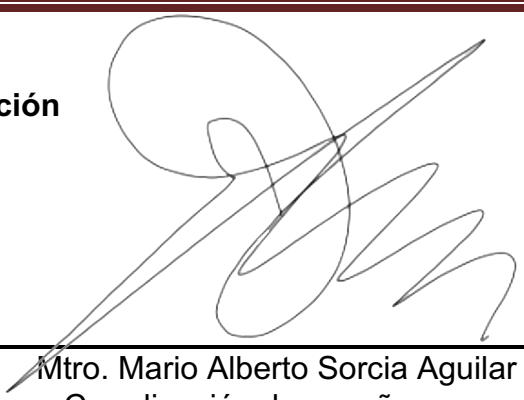
Y en especial al doctor Erick Canché y Jesús Muñoz quienes me ayudaron para la realización de esta tesis.

En general gracias a todos esos amigos y personas que han aportado algo en este camino para la realización de esta especialidad.

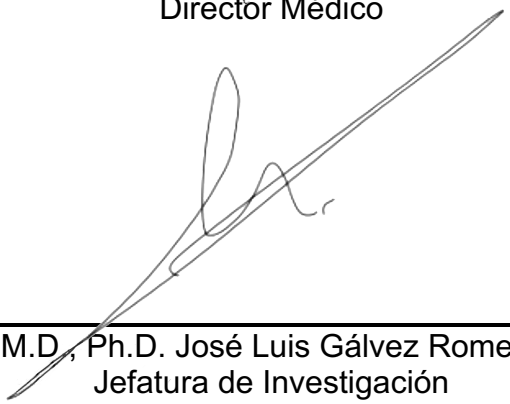
Autorización



Dr. Carlos Efrén Ruiz Cancino
Director Médico



Mtro. Mario Alberto Sorcia Aguilar
Coordinación de enseñanza e investigación



M.D., Ph.D. José Luis Gálvez Romero
Jefatura de Investigación

Dr. Erick Alberto Canché Bacab
Asesor Experto

Dr. Omar Compeán Villegas
Tesista

ÍNDICE

RESUMEN 1
INTRODUCCIÓN 2
ANTECEDENTES 3
Objetivos 18
Objetivo general 18
Objetivos específicos 18
Material y Métodos 19
Población de estudio 19
Definición del grupo control 19
Definición del grupo a intervenir 19
Criterios de inclusión 19
Criterios de exclusión. 19
Tipo de muestreo. 20
Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra 20
Descripción operacional de las variables. 21
Técnicas y procedimientos empleados 23
Procesamiento y análisis estadístico. 24
ASPECTOS ÉTICOS. 24
RESULTADOS 26
DISCUSIÓN 30
CONCLUSIONES 31
Conclusiones específicas 31
Conclusión general 32
Recomendaciones 32
Propuesta de mejora (algoritmo) 32
Bibliografía 33
Anexos 35

RESUMEN

Antecedentes.

La cardiotoxicidad es una complicación asociada a los tratamientos que se usan en las neoplasias mieloproliferativas. El strain global longitudinal es un parámetro obtenido mediante ecocardiografía el cual es eficaz para la evaluación de la función ventricular izquierda. Valorar la sensibilidad y especificidad del strain global longitudinal para diagnosticar cardiotoxicidad en pacientes con neoplasias mieloproliferativas.

Objetivo.

Determinar la sensibilidad y especificidad de cardiotoxicidad secundaria a tratamiento de neoplasias mieloproliferativas por medio de strain global longitudinal.

Material y métodos.

Estudio transversal observacional de percepción diagnóstica donde se determinará la sensibilidad y especificidad del strain global longitudinal en pacientes con diagnóstico de una neoplasia mieloproliferativa que estén en tratamiento antineoplasico en Hospital regional del ISSSTE Puebla, en un periodo de un año.

Resultados.

Se estudio un total de 50 pacientes, de los cuales 27 fueron hombres (54%) y el 23 fueron mujeres (46%), con una edad de 57.6±13.7 años. La cardiotoxicidad diagnosticada por FEVI 3D < 50% fue de 3 pacientes (6%) y sin cardiotoxicidad por FEVI 3D > 50% fue de 47 pacientes (94%). El área bajo la curva ROC para el strain global fue de 0.99 (IC95% 0.98 a 1; p=0.004). Con un punto de corte de -22.75 se obtuvo una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) del strain global longitudinal fueron 75%, 100%, 100% y 97.87%.

Conclusión.

El strain global longitudinal con un punto de corte de -22.75 tiene una alta sensibilidad y especificidad para diagnosticar cardiotoxicidad secundaria a tratamiento en neoplasias mieloproliferativas, siendo no inferior al gold standar que es la FEVI 3D.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades oncológicas son un problema grave de salud, sin embargo, la investigación en esta rama de la medicina ha llevado al desarrollo de estudios y formas de detectar a tiempo estos padecimientos. Según el tipo de cáncer y etapa de su diagnóstico se puede optar por el tipo de tratamiento. Actualmente se han desarrollado nuevos fármacos que han impactado en el pronóstico y sobrevida de estos pacientes, pero aquí también surgen nuevos efectos derivados de las quimioterapias a las que también hay que enfrentarse. (Leiva, et al., et al 2022)

La cardiotoxicidad es un término que se define como el conjunto de enfermedades cardiovasculares que pueden derivarse de la exposición a tratamientos antineoplásicos o hemato-oncológicos. Se trata de una disfunción del músculo cardíaco que puede progresar a disfunción ventricular, insuficiencia cardíaca, arritmias cardiacas, enfermedad arterial coronaria etc. (Molano, et al., 2024)

Actualmente se tiene bien identificado aquellos manejos que presentan mayor índice de cardiotoxicidad y también de aquellos factores de riesgo que van a predisponer a su desarrollo, siendo las antraciclinas las que se presentan con mayor frecuencia. Sin embargo, existen poblaciones de pacientes con padecimientos hemato-oncológicos donde aún existe una laguna sobre sus procesos fisiopatológicos en el desarrollo de enfermedad cardiovascular y su riesgo de desarrollar cardiotoxicidad. (Pottier, et al., 2020)

Las neoplasias mieloproliferativas son un grupo de enfermedades hemato-oncológicas que se tiene bien identificado desarrollan un daño a nivel del endotelio y cardiomiocitos por diversos mecanismos. Con el desarrollo de fármacos como los inhibidores de las tirosina quinasas se ha dado un mejor pronóstico a los pacientes con estas enfermedades, sin embargo también se han detectado eventos de cardiotoxicidad asociados a estos fármacos que hasta este momento no se han estudiado por completo. (Pottier, et al., 2020)

El propósito de esta tesis fue determinar la sensibilidad y especificidad de strain global longitudinal para detectar la cardiotoxicidad secundaria a tratamiento para neoplasias

mieloproloferativas tomando como primera referencia los inhibidores de la tirosina quinasa. Esto además dejó evidencia sobre el comportamiento cardiovascular en estos pacientes, identificando factores de riesgo, características demográficas, así como incidencia de cardiotoxicidad y el uso del strain global longitudinal para dar seguimiento a estos pacientes.

Además, se realizó una revisión bibliográfica para establecer los diferentes procesos fisiopatológicos por los cuales estos padecimientos desarrollan daño a nivel cardiovascular y como el tratamiento con los inhibidores de la tirosina quinasa llegan a producir cardiotoxicidad.

ANTECEDENTES

Antecedentes generales

Los factores de riesgo cardiovascular tradicionales incluyen la hipertensión arterial, diabétes, colesterol y tabaquismo, sin embargo, existen otros factores no modificables como la edad que junto con ella pueden venir con otras enfermedades asociadas a este grupo etario. Las mutaciones somáticas del ADN se desarrollan con la edad y todas estas alteraciones en los genes se acumulan en todas las celulas convirtiendose en un mosaico de genotipos diferentes. Es imposible pensar que todos estas alteraciones geneticas no tendrían un impacto en el proceso de expansión clonal de las células hematopoyéticas, proceso denominado hematopoyesis clonal (HC), el cual se ha estudiado tiene un aumento un aumento en la mortalidad. La HC aumenta el riesgo de enfermedades hematológicas y también el riesgo de enfermedades cardiovasculares. (Leiva, et al., et al 2022)

Las neoplasias mieloproloferativas comprenden un grupo de enfermedades que afectan la hematopoyesis clonal, este grupo de enfermedades comprende la leucemia mieloide crónica (LMC), policitemia vera (PV), trombositosis esencial (TE) y la mielofibrosis primaria (MP). La incidencia de estas enfermedades se dan principalmente en la edad adulta, siendo la mayor prevalencia entre los 55 a 65 años, teniendo un pronóstico de vida muy muy variable entre una enfermedad a otra, siendo la PV la de mejor pronóstico y la mielofibrosis primaria la de peor pronóstico. (Leiva, et al., et al 2022)

Las NMP predisponen a eventos cardiovasculares la mayoria de las veces asociadas a las condiciones hematológicas propias de la enfermedad (trombosis, hemorragia etc.) y contribuyen significativamente a la morbilidad y mortalidad de los pacientes. Sin embargo, las propias NMP presentan mecanismos que incremetan el riesgo de enfermedad cardiovascular. (Leiva, et al., et al 2022) Recientemente se han descubierto procesos fisiopatológicos de las NMP que predisponen a complicaciones cardiovasculares. (Chaar, et al., 2018)

Dentro de las causas de las NMP se encutran las mutaciones que conducen a la activación de la quinasa asociada a Janus(JAK)/transductores de señal y activadores de transcripción(STAT), esta vía de señalización tambien regula la producción de citoquinas proinflamatorias que implica tambien un factor de riesgo cardiovascular. Las mutaciones mayormente asociadas son las mutaciones en el gen Janus quinasa 2 (JAK2), calreticulina y la proteína de la leucemia mieloproliferativa (MPL). Las mutaciones en el gen JAK2, es la más frecuente en la PV encontrandose en un 95% de los pacientes y hasta en un 60% en la TE y MFP. Otras mutaciones tambien encontradas en las NMPson el tet metilcitosina dioxigenasa 2 (TET2) y la ADN metiltransferasa 3 alfa (DNMT3a). (Sano, et al., 2019)

Estudios han mostrado mutaciones en JAK2 asociado con mayor riesgo de infarto de miocardio, lo cual se ha visto incrementa el riesgo hasta cuatro veces. Tambien otros estudios han demostrado la prevalencia de pacientes con insuficiencia cardíaca con mutaciones en DNMT3a o TET2. (Leiva, et al., et al 2022)

PROCESOS FISIOPATOLÓGICOS.

Inflamación.

Actualmente se sabe que existe una estrecha relación entre ateroesclerosis e inflamación, el cual tiene un papel muy importante dentro de la vía de señalización JAK/STAT. Esta vía de señalización lleva la activación inflamatoria de el endotelio arterial y al desarrollo de la aterosclerosis. Se tiene conocimeinto de las citocinas inflamatorias, como la interleucina-1, interleucina-6 y factor de necrosis tumoral alfa, que llevan a la disfunción endotelial, inhibiendo la producción de óxido nítrico y la ciclooxigenasa-1. (Baldini, et al., 2021)

La disfunción endotelial a su vez aumenta la permeabilidad vascular, la adhesión de los leucocitos y la propensión a la trombosis. La adhesión de monocitos en el endotelio lesionado ocasiona que estos migren hacia la intima y en este sitio maduren hasta transformarse en macrofagos, acumulación de lipidos y finalmente la formación de celulas espumosas. (Sano, et al., 2019)

Biomarcadores inflamatorios

Como ya se mencionó la mutación de la vía de señalización JAK/STAT lleva a un proceso de inflamación y lesión endotelial donde se encuentran concentraciones plasmáticas elevadas de mediadores proinflamatorios, como citocinas y quimiocinas, moléculas de adhesión y reactivos de fase aguda (Proteína C reactiva, fibrinógeno), los cuales de igual forma tienen implicación en la ateroesclerosis y enfermedad cardiovascular. Estos mediadores proinflamatorios al circular en el torrente sanguíneo pueden llegar a afectar diferentes tejidos perifericos. (Baldini, et al., 2021)

Lisil oxidasa.

La lisil oxidasa (LOX) es una enzima que ayuda a la maduración y formación de colageno y elastina, la cual se ha encontrado de manera elevada en pacientes con NMP. Se ha encontrado que la LOX también aumenta la activación y adhesión plaquetaria lo cual contribuye a la patogénesis y progresión de enfermedades cardiovasculares. (Leiva, et al., et al 2022) La LOX tambien se ha visto puede participar en la aterogénesis, esto debido a sus efectos sobre la migración y proliferación del músculo liso vascular. Las lesiones endoteliales contienen una gran cantidad de LOX, la cual promueve la estabilidad de la placa y que también puede contribuir a la reestenosis posterior a intervenciones coronarias. Finalmente la LOX también presenta efectos a nivel de fibrosis y remodelado del VI después de un infarto de miocardio. (Baldini, et al., 2021)

Sistema renina angiotensina.

Una desregulación en el sistema renina angiotensina puede llegar a causar efectos adversos en el sistema cardiovascular. Este proceso se conoce bien en los pacientes con NMP y una alteración en la vía de señalización JAK/STAT causa una alteración en este sistema. Se ha visto que el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en pacientes con policitemia vera mejoraron los niveles de hematocrito y redujo la necesidad de fármacos citorreductores. (Leiva, et al., et al 2022)

COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES EN LAS NMP.

Las complicaciones cardiovasculares pueden estar asociadas a manifestaciones de la enfermedad hematológica que van desde la trombosis hasta la hemoragia, llegando incluso a presentar complicaciones crónicas como la hipertensión pulmonar, sin embargo el mismo proceso inflamatorio de las NMP pueden llegar a desarrollar inflamación y fibrosis, presentando finalmente ateroesclerosis (enfermedad arterial coronaria) e IC.

Trombosis.

La presencia de trombosis tanto arterial como venosa se presentan en pacientes con NMP y esto lleva a una alta mortalidad y morbilidad. Las mutaciones en el gen JAK2 aumenta el riesgo de eventos tromboticos arteriales en comparación con otras mutaciones distintas. La mutación del gen JAK2V617F se asocia con un aumento de la trombosis venosa. (Leiva, et al., et al 2022) La trombosis se puede presentar a cualquier nivel de los lechos vasculares siendo la PV y la TE las principales enfermedades con estos eventos, en los cuales se puede debutar con eventos tromboticos como eventos vasculares cerebrales, enfermedad coronaria y enfermedad arterial periferica.

Insuficiencia cardiaca.

La insuficiencia cardíaca (IC) se asocia a pacientes con NMP, esto se ha visto por activación de la vía JAK-STAT, la cual esta implicada en la fibrosis cardiaca y remodelado del VI. La etiología exacta de la IC en estos pacientes siguen estando mal definidos. Los procesos fisiopatologicos pueden deberse a un corazón con alto gasto que puede contribuir a la insuficiencia cardíaca ya que hasta el 8% de los pacientes con NMP presentan un aumento del metabolismo por las células malignas, hematopoyesis extramedular y anemia. (Sano, et al., 2019)

Hipertensión pulmonar.

Los paciente con NMP tienen un mayor riesgo de tromboembolia pulmonar y tromboembolismo venoso recurrente y por lo tanto a desarrollar hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. La hipertensión pulmonar en pacientes con NMP se puede producir así por enfermedad venooclusiva sin embargo tambien se ha observado disfuncion ventricular derecha y un aumento de proangiogénicos circulantes que pueden contribuir a mayor riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar. (Sano, et al., 2019)

La prevalencia de esta presentación no esta bien establecida, sin embargo la Organización Mundial de la Salud clasifica la hipertensión pulmonar asociada a NMP en el grupo 5. (Leiva, et al., et al 2022) El desarrollo de hipertensión pulmonar en estos pacientes aumnta el riesgo de mortalidad.

RECEPTORES TIROSINA QUINASAS.

Los rceptores de tirosina quinasas (RTK) son glicoproteínas situadas en la membrana celular que se encargan de la transducción de señales extracelulares al medio intracelular. (Chaar, et al., 2018)

Los RTK son reguladores de procesos celulares y tienen un papel importante en los procesos fisopatológicos de enfermedades. Existen por lo menos veinte familias de los RTK los cuales presentan una estructura muy similar, un dominio extracelular hidrófilo, un dominio transmembrana hidrofóbico y una región intracelular o citoplasmática. (Pottier, et al., 2020)

Los RTK activos presentan residuos de tirosina fosforilados que sirven como anclaje de las proteínas intracelulares relacionadas con diferentes vías de señalización y transducción de señales. Estas proteínas intracelulares a su vez presentan dominios de unión a residuos de tirosina fosforilados. Cuando estas proteínas se unen a RTK forman complejos de señalización, encargados de activar diferentes cascadas de señalización y respuestas celulares El funcionamiento de los RTK dependen principalmente de la fosforilación y activación de las moléculas de señalización como las proteínas quinasas activadas por mitógeno (MAPK), fosfatidilinositol 3-quinasa (Pi3K) y Ca2+.(Sano, et al., 2019) Estas vías regulan el centro de metabolismo, ciclo celular, proliferación celular, diferenciación y migración. (Pottier, et al., 2020)

INHIBIDORES DEL RECEPTOR TIROSINA QUINASA.

La proliferación celular es un mecánismo que se ha propuesto para la regeneración ante las condiciones ambientales y cambios impuestos por el microambiente tumoral. En este supuesto se han desarrollado farmacos que van dirigidos a la diferentes vías de señalización y detener estos mecanismos desregulados. Los ITK se empezaron a desarrollar desde el 2001 y en 2019 aprobados por la Administración de Alimentos y

Medicamentos (FDA) para ciertas indicaciones oncológicas, los cuales han tenido un impacto muy importante en el pronóstico de los pacientes con NMP.

Estos farmacos tienen como objetivo el sitio activo de la quinasa y así prevenir la fosforilación de objetivos intracelulares, los cuales participan en la proliferación celular o la angiogénesis. (Pottier, et al., 2020)

Los ITK se clasifican en relación de la reversibilidad de la unión. Por lo que actualmente se pueden clasificar 5 tipos de ITK:

- Tipo I: Compiten con el ATP uniéndose reversiblemente al sitio de unión del ATP. La unión impide la activación del receptor y la fosforilación de proteínas intracelulares. (Chaar, et al., 2018)
- Tipo II: Se unen de manera reversible en una región adyacente al sitio de unión del ATP, de esta manera impide que pase a la conformación activa. No son muy selectivos. (Chaar, et al., 2018)
- Tipo III: Son inhibidores alostéricos. Presentan unión reversible a la proteína en un sitio alostérico e inhiben la actividad quinasa. Son inhibidores altamente selectivos. (Pottier, et al., 2020)
- Tipo IV: Se unen reversiblemente al sitio de unión del sustrato en el dominio tirosina quinasa. Se encuentran aún en desarrollo. (Pottier, et al., 2020)
- Tipo V: Se unen de manera irreversible al sitio activo del dominio tirosina quinasa, impidiendo la fosforilación de los sustratos. Presentan pocos efectos no deseados. (Pottier, et al., 2020)

La LMC es una de las NMP mas frecuentes la cual presenta su desarrollo por la presentación del oncogén BCR-ABL1. Actualmente existen tres generaciones de ITK los cuales se han aprobado para el uso de la LMC. El imatinib fue el primer ITK el cual aumento la sobrevida de pacientes con LMC. La segunda generación compendrió el nilotinib y dasatinib, los cuales presentaron en estudios mayor beneficio que imatinib. El ponatinib es un ITK de tercera generación el cual es el único dirigido hacia el BCR-ABL1. (Jin, et al., 2020)

Imatinib

El estudio IRIS comparó imatinib contra interferón alfa más citarabina en pacientes con LMC, donde se encontró una incidencia de insuficiencia cardíaca del 1% en el grupo de imatinib. Otro estudio de analisis retrospectivo realizado por Atallah et al. Investigó la incidencia cardiotoxicidad en una población de 1,276 pacientes en tratamiento con imatinib los cuales presentaban NMP, dando como resultado una incidencia del 0,1% de disfunción del VI y del 1,7% de incidencia de IC. (Jin, et al., 2020)

Dasatinib

Dasatinib es un ITK aprobado para el tratamiento de la LMC. Dentro de los ensayos clínicos, la cardiotoxicidad asociada con dasatinib incluyen prolongación del intervalo QT, disfunción del VI, arritmias, IC e hipertensión pulmonar. En el primer estudio DASISION, se comparó dasatinib 100 mg una vez al día e imatinib 400 mg una vez al día, en el cual se asocio a mayores eventos de edema periferico y derrame pleural con el uso de imatinib. Se identificó hipertensión arterial pulmonar hasta en un 3% de los pacientes que tomaban dasatinib. (Cortes, et al., 2016)

La administración con dasatinib también podría causar un 4% incidencia de insuficiencia cardíaca o disfunción del VI. Dasatinib de igual forma podría prolongar el intervalo QT de los pacientes hasta en un 1%.(Jin, et al., 2020)

Nilotinib

Nilotinib es un ITK de segunda generación utilizado en el tratamiento de la LMC. En un estudio se comparó nilotinib contra imatinib, en el cual los pacientes fueron monitoreados para detectar prolongación del intervalo QT y cambios en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, en el cual no se observó disminución con respecto al valor inicial en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) ni en la prolongación del intervalo QT. (Saglio, et al., 2010)

En otro estudio se observó que existe una prolongación del intervalo del QT que oscila entre 5 y 15 ms en el intervalo QT por lo que aumenta el riesgo de desarrollo de Torsade de pointes. Por lo tanto, evitar el uso de medicamentos con potencial conocido de prolongación del intervalo QT y cuidadoso observación de electrocardiogramas detallados durante el uso de nilotinib. (Jin, et al., 2020)

Ponatinib

Ponatinib es un farmaco de tercera generación, es eficaz en el tratamiento de la LMC, sin embargo es quien tiene el mayor riesgo de cardiotoxicidad, presentando IC, arritmias cardíacas e hipertensión arterial. (Jin, et al., 2020) El desarrollo de IC en los diferentes estudios se presenta desde un 4% a 7%. Además, se ha detectado el desarrollo de hipertensión arterial, incluyendo eventos de crisis hipertensiva hasta en el 2% de los pacientes. En la mayoria de los ensayos clínicos se demostró que ponatinib muestra cardiotoxicidad dependiente de la dosis. (Pottier, et al., 2020)

STRAIN GLOBAL LONGITUDINAL

Actualmente la FEVI es un marcador de función ventricular izquierda y se ha etablecido como factor pronostico de eventos cardiovasculares, incluso se toma como parte de la estratificación de enfermedades cardiacas como lo es la IC. Sin embargo a pesar que la FEVI tiene un uso muy amplio en la valoración de la función hablando en el contexto de cardiotoxicidad se puede ver reducido su uso ya que sus manifestaciones pueden llegar a presentarse tardiamente y en estos casos otro parametros se podrían utilizar para identificar a los pacientes en riesgo. (Molano, et al., 2024)

Existen nuevos metodos dentro de la valoración ecocardiografica del paciente hemato-oncologico como el speckle-tracking, el cual mediante el estudio de la deformidad miocárdica o strain, permiten un estudio más preciso de la función ventricular. EL strain longitudinal global (SLG) es un promedio de la deformación miocardica de todos los segmentos. A medida que el músculo miocárdico se contrae, la deformación miocárdica se expresa como un valor negativo. Las mediciones de deformación se obtienen a partir de imágenes ecocardiográficas tomadas en las vistas de eje largo apical de cuatro cámaras, tres camaras y dos cámaras. (Molano, et al., 2024) Este metodo se deberá medir entre el final de la diástole y telesístole, representado por la siguiente formula:

SLG (%) = (LMs − LMd)/LMd.

Donde LMs es la longitud del miocardio al final de la sístole y LMd al final de la diástole.

El SGL se vuelve un parametro idoneo para la detección oportuna de disfunción subclínica del VI en pacientes que llevan tratamiento hemato-oncológico. Los consensos sobre el uso de esta medida marcan como descensos del SLG > 15% respecto al basal y/o aumento de troponinas como parametros sugestivos de disfunción del VI o daño

subclínico, lo cual de acuerdo a las definiciones de insuficiencia cardiaca por la American Heart Association (AHA) lo situan en un estadio B, teniendo que implementar medidas preventivas y terapeuticas. (Molano, et al., 2024)

Antecedentes específicos

ECOCARDIOGRAFIA EN LA VALORACIÓN DE CARDIOTOXICIDAD

Con el advenimiento de las nuevas terapias para el tratamiento de las enfermedades hemato-oncológicas, tambien surgen los diversos efectos adversos de las mismas, por lo que actualmente se tiene la especialidad de cardio-oncología para prevenir, manejar y dar seguimiento a las complicaciones cardiovasculares o toxicidad de las terapias oncológicas.

Existen multiples técnicas para la evaluación integral del paciente se va someter a una terapia hmato-oncológica, estas van desde estudios con biomarcadores y las diferentes técnicas de imagen cardíaca las cuales actualmente constituyen un instrumento muy importante en la evaluación de estos pacientes y su seguimiento. (Molano, et al., 2024)

Anteriormente se utilizaba la ventriculografía isotópica para la evaluación de la función del VI con buena reproducibilidad, sin embargo, actualmente se limita por la exposición de la radiación. La resonancia magnética se sigue posicionando como el estándar de oro para la valoración sistolica del VI pero se sigue limitando su uso por disponibilidad, dejando un amplio terreno para la ecocardiografía y sus multiples variables para la evaluación de la toxicidad cardiaca en pacientes hemato-oncológicos.

La ecocardiografía lleva a cabo varias funciones durante los el tratamiento del cáncer. En primer lugar, ifentificar aquellos pacientes que ya tengan una enfermedad cardiaca establecida y esten en riesgo de tenerla, en segundo lugar llevar un monitoreo durante el tratamiento de la funcion ventricular para detectar a tiempo aquellos manifestaciones inducidas por las quimioterapias y en tercer lugar durante el seguimiento y poder determinar si existen nuevos síntomas que se deban a la quimioterapia o una nueva aparición de enfermedad cardíaca. (Guo, et al., 2024)

Definición.

La cardiotoxicidad inducida por quimioterapia se ha definido como una disminución absoluta de la FEVI 2D de >10% desde el valor basal a una FEVI <53%. Según otra definición postulada la cardiotoxicidad debe diagnosticarse en caso de una disminución de la FEVI >10% de un valor basal hasta un valor <50%. Y por metodos de deformación miocardica la cardiotoxicidad se define por una disminución del SGL >15% desde el valor basal. (Sławinski, et al., 2023)

La Sociedad Europea de Cardiología marca como el 50% el punto de corte de normalidad, la Sociedad Europea de Imagen Cardiovascular (EACVI) y la Sociedad Americana de Ecocardiografía (ASE) sitúan como valores de 54% en mujeres y el 52% en hombres. (Arévalo, et al., 2019)

Todos estos valores se han evaluado y se observado que con una FEVI en un rango entre 50% y 55% aumenta de forma significativa el riesgo de cardiotoxicidad, por lo que la Sociedad Americana de Ecocardiografía y la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular utilizan el 53% como límite normal. (Arévalo, et al., 2019)

CARDIOTOXICIDAD ASOCIADA A INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASA

La cardiotoxicidad se define como el conjunto de enfermedades cardiovasculares derivadas de los tratamientos hemato-oncológicos. No todos los tratamientos presentan los mismos efectos adversos y afectan a diferentes sistemas. (Chaar, et al., 2018) La cardiotoxicidad puede estar desarrollada por las propias características del farmaco o dependientes de la dosis administrada, así se pueden clasificar en dos tipos:

-Cardiotoxicidad tipo I la cual se caracteriza por daño cardiovascular irreversible y que es independiente de la dosis, siendo las antraciclinas el farmaco clásico en este tipo. (Chaar, et al., 2018)

-Cardiotoxicidad tipo II la cual presenta un daño reversible, el cual es dependiente de la dosis administrada y que clasicamente se representa por el trastuzumab. (Molano, 2024., 2024)

Existen una amplia cantidad de efectos adversos cardiovasculares descritos en las diferentes terapias hemato-oncológicas que comprenden: disfunción ventricular, con o sin IC, hipertensión arterial, arritmias cardiacas, cardiopatía isquémica, valvulopatías, miocarditis, pericarditis, hipertensión pulmonar y enfermedad tromboembólica. (Chaar, et

al., 2018) La presentación de estos efectos adversos se pueden manifestar de una forma aguda o manifestarse años posterior al tratamiento.

Las quinasas son una clase de enzimas que median la transferencia de fosfato desde el trifosfato de adenosina (ATP) para la transducción de señales celulares, dando lugar a una gran variedad de procesos celulares. Este descubrimiento de su sobreexpresión en varios cánceres, sobre todo en el receptor de tirosina quinasa, ha llevado a la investigación de varios ITK, el cual lleva como mecanismo principal detener la señalización de proliferación celular. (Chaar, et al., 2018) Sin embargo con el descubrimeinto de farmacos para el uso de estos inhibidores tambien surgen los diferentes efectos adversos que se conocen causan cardiotoxiciadad, daño en los cardiomiocitos y lesión endotelial.

La cardiotoxicidad inducida por los IKT es reversible a diferencia de otros farmacos utilizados como quimioterapia como lo es las antraciclinas. Y aunque la cardiotoxicidad por ITK tiene una incidencia relativamente baja, se requeire de un seguimiento y control de manera oportuna y efectiva. La cardiotoxicidad de los ITK no es igual para todos los farmacos y cada uno incluye diferentes manifestaciones clínicas que van desde arritmias cardiacas, prolongación del QT, reducción de la FEVI, IC e infarto de miocardio, etc. (Guo, et al., 2024)

Actualmente existen estudios que muestran la seguridad de los ITK, COMFORT, COMFORT-2, RESPONSE, DASISION y READY, todos ellos mostrando la seguridad en eventos cardiovasculares como la trombosis o edema, sin embargo en la mayoría se no semuestra la seguridad en cuanto a la cardiotoxicidad y se carece de un tiempo a largo plazo que logre establecer fuertemente estos efectos adversos, teniendo entonces una laguna sobre la seguridad de estos farmacos. (Chaar, et al., 2018) Ademas la coexistencia de enfermedad cardiaca y factores de riesgo cardiovascular aumentan el riesgo de cardiotoxicidad.

Los mecanismos por los cuales se presenta la cardiotoxicidad varían y dependen del fármaco en cuestión. Se ha encontrado principalmente que existe una disfunción mitocondrial en el cardiomiocito a consecuencia de estos farmacos. Las quinasas parecen tener un papel importante en la aparición de estos efectos adversos, encontrando la quinasa N-terminal c-Jun, la quinasa piruvato deshidrogenasa y la

proteína quinasa A, las cuales al inhibirse, interrumpen la fosforilación oxidativa, que lleva alteraciones morfológicas de las mitocondrias y a la hipertrofia del cardiomiocito. (Chaar, et al., 2018)

Otro mecanismo sería la apoptosis mitocondrial, la cual es mediada por la vía de las caspasas. Otros efectos de estas quinasas parecen tener un papel importante en la activación de canales ionicos, principalmente en el potasio, lo que se manifiesta clinicamente con la prolongación del intervalo QT y desarrollo de arritmias cardiacas. Finalmente otros de los efectos cardiovasculares observados es a nivel de la vasculatura, donde la unión de los INK a la vasculatura ocasiona la inhibición del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular, para bloquear la angiogénesis tumoral, sin embargo como efecto secundario también puede conducir al desarrollo de hipertensión. (Jin, et al., 2020)

Strain y daño subclínico del ventrículo izquierdo

El uso de strain ya se ha demostrado ser superior y con mayor sensibilidad que la FEVI para la disfunción ventricular subclínica, el cual se puede utilizar en los diferentes momentos del uso de fármacos antineoplásicos. (Baldini, et al., 2021) Los primero estudios en evaluar el strain fueron en pacientes con cáncer de mama que recibieron tratamiento con trastuzumab, en los cuales se observaron después de un periodo de tres meses de tratamiento una variación en el strain longitudinal y radial global como dato de daño sublcinico antes de mostrar una disminución de la FEVI. (Wadhwa, et al., 2009)

Otro estudio analizó los principales parámetros ecocrdiograficos en cuantro estructura y función del VI, esto se realizó en pacientes con cáncer de mama que recibieron tratamiento con doxorrubicina y trastuzumab, mostrando nuevamente que aquellos pacientes que presentaron cambios en la deformación miocárdica se asociaron con mayor incidencia de disfunción del VI e IC. (Narayan, et al., 2017)

En 2014 Thavendiranathan et al. publica una revisión sistemática donde valoró los diferentes parámetros de deformación miocárdica, para la detección de disfunción ventricular subclínica. Se revisaron un total de 21 estudios donde se obtuvieron un total de 1,504 pacientes durante o después de tratamiento con quimioterapia. Se evaluaron los parámetros de strain, strain rate y torción, en el cual se encontró que una reducción temprana del 10% al 15% en SLG durante el tratamiento con quimioterapia parece ser el

parámetro más útil para la predicción de la cardiotoxicidad.(Thavendiranathan, et al., 2014)

Un estudio en 2017 evaluó el SLG como predictor de disfunción del VI, en el se estudiaron un total de 87 pacientes los cuales presentaban enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin y leucemias agudas, los cuales se encontraban en tratamiento con antraciclinas. Los pacientes se sometieron a ETT en cuatro ocasiones durante un periodo de un año. El SLG medido en V1 y V2 fue significativamente menor en el grupo de cardiotoxicidad frente a los controles. El 7% de la población tuvo disfunción ventricular con dosis acumuladas de 150 mg/m2 y un valor de strain longitudinal global < -17,45%. Siendo este valor de strain el mejor predictor de cardiotoxicidad, con sensibilidad y especificidad del 67% y del 96% respectivamente. (Charbonnel, et al., 2017)

STRAIN GLOBAL LONGITUDINAL EN EL DIAGNÓSTICO DE CARDIOTOXICIDAD.

El SGL se ha estudiado para detectar disfunción ventricular de forma temprana en pacientes hemato-oncologicos que se encuentran en tratamiento con quimioterapia, el cual ha resultado muy importante debido a su facilidad de realizar, simplicidad y reproducibilidad. Los parametros para determinar cardiotoxicidad se han evaluado en multiples estudios, la mayoria de ellos valorando su efectividad en farmacos ya conocidos que causan cardiotoxicidad, antraciclinas principalmente, sin embargo al momento pocos ensayos clínicos han comparado estos valores en otras terapias menos estudiadas como en los ITK. (Cortes, et al., 2016)

Muchos autores han intentado determinar un límite para el SGL que podría indicar la aparición de cardiotoxicidad. Gripp et al. determinó que una reducción del 14% del valor basal del SGL ayudó a ifentificar de manera temprana a pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad inducida por antraciclina o trastuzumab. (Gripp, et al., 2018)

Oikonomou et al. demostró en un metanalisis al SGL como una herramienta util para la detección temprana de cardiotoxicidad. En este metanálisis se incluyeron 21 estudios, los cuales incluyeron pacientes tratados con antraciclinas y trastuzumab, en el se encontraron como puntos de corte entre el 10% y el 15% que permiten el diagnóstico de enfermedad subclínica cardiotoxicidad. (Sławinski, et al., 2023)

SUCCOR es un estudio donde se valoró el uso de SGL contra FEVI para la vigilancia de la funcion ventricular, este estudio incluyo pacientes que recibieron terapia cardiotoxica con antraciclina y otras terapias adicionales como trastuzumab e ITK. Todos los pacientes fueron asignados aleatoriamente a cardioprotección guiada por SGL (>12% de reducción relativa en SGL) o guiada por FEVI (>10% de reducción absoluta de FEVI a <55%), siendo el criterio de valoración principal el cambio en la FEVI tridimensional (3D) desde el inicio hasta los 3 años. Se estudiaron un total de 255 pacientes los cuales completaron el seguimiento de 3 años (123 en el grupo guiado por FEVI y 132 en el grupo guiado por GLS). Se administró cardioprotección en 18 pacientes (14,6%) en el grupo guiado por FE y 41 (31%) en el grupo guiado por GLS (P = 0,03). La mayoría de los pacientes mostraron recuperación en FE y GLS después de la quimioterapia. (Negishi, et al., 2023)

SGL y biomarcadores cardíacos.

Una elevación de los biomarcadores cardiacos indican daño o sobrecarga miocárdica, la cual se puede presentar al encontrarse alteraciones en la deformación miocardica. Se ha demostró que con valores bajos del SGL < 17% y concentraciones séricas de péptido natriurético cerebral (BNP) > 17 pg/ml dos meses después de la quimioterapia aumentaron la precisión para detectar la cardiotoxicidad de aparición temprana. (Sławinski, et al., 2023)

Conclusión.

En la actualidad las terapias antitumorales han aumentado considerablemente y con esto ha aumentado la supervivencia a largo plazo de los pacientes, sin embargo con el advenimiento de nuevas terapias tambien surgen nuevos efectos adversos de los cuales se debe prevenir y detectar a tiempo para evitar sus complicaciones. La cardiotoxicidad mediada por estos farmacos se encuentra frecuentemente y se tienen bien detectados aquellos que con mayor medida provocan estos efectos no deseados. Los ITK son farmacos relativamente nuevos en los cuales se ha encontrado evidencia de cardiotoxicidad sin embargo no se cuentan con estudios para el desarrollo de algoritmos para detección oportuna y seguimiento. Durante el seguimiento de estos pacientes que inician tratamiento con quimioterapia los estudios de imagen son los preferibles para su

valoración siendo la ecocardiografía la mas utilizada por su facilidad de realizarse y reproducibilidad. Existen multiples parametros para el seguimiento sin embargo dentro de estos hay algunos como el SLG que tienen mayor peso al momento de detectar a tiempo datos de disfunción ventricular. Los valores establecidos mencionan que una caida del SLG >15% sugiere una disfunción subclínica del ventrículo izquierdo, al cual se le debe dar un seguimiento por alto riesgo de cardiotoxicidad. Así tambien el uso de biomarcadores mejora el valor predictivo negativo para el diagnóstico de disfunción ventricular y la estratificación del riesgo.

Planteamiento del Problema

En la actualidad existen múltiples herramientas para evaluar la función cardiaca, las cuales son capaces de detectar la presencia de disfunción. El strain global longitudinal es un parámetro obtenido por ecocardiografía transtoracica, el cual es eficaz para la evaluación de la función ventricular izquierda, incluso utilizado para detección oportuna de disfunción ventricular. Esto lo hace una herramienta útil para la evaluación y detección oportuna de padecimientos como lo es la cardiotoxicidad secundaria a tratamiento antineoplásicos. Una población poco estudiada y con factores de riesgo claros para desarrollar enfermedad cardiovascular son las neoplasias mieloproliperativas.

Por lo cual nace la pregunta de investigación:

¿Cuál es la sensibilidad y especificidad del strain global longitudinal para diagnosticar cardiotoxicidad secundaria a tratamiento de neoplasias mieloproliferativas en el Hospital Regional ISSSTE Puebla?

Objetivos

Objetivo general

Determinar la sensibilidad y especificidad del strain global longitudinal para detectar datos de cardiotoxicidad en pacientes con neoplasias mieloproliferativas comparado con la FEVI 3D.

Objetivos específicos

1. Conocer la asociación entre el strain global longitudinal y los parámetros bioquímicos y ecocardiográficos en cardiotoxicidad secundaria a tratamiento.

2. Conocer los factores de riesgo asociados a cardiotoxicidad secundaria a tratamiento de neoplasias mieloproliferativas en el Hospital Regional del ISSSTE Puebla.

Material y Métodos

Estudio de Precisión diagnóstica

Objetivo: descriptivo de precisión diagnóstica

Intervención del investigador: observacional

Temporalidad: longitudinal

Direccionalidad: prospectivo

Conformación de grupos: Homodémico

Población de estudio

Pacientes que cuenten con diagnóstico de una neoplasia mieloproliferativa el cual se encuentre en tratamiento antineoplásico.

Definición del grupo control

No existe grupo control

Definición del grupo a intervenir

-Pacientes con diagnóstico de neoplasia mieloproliferativa (leucemia mieloide crónica, policitemia vera, trombocitosis esencial y mielofibrosis primaria).
-Mayor de 18 años.
-Paciente que acepten ingresar al estudio y tengan su consentimiento informado.

Criterios de inclusión

-Pacientes con diagnóstico de alguna neoplasia mieloproliferativa (leucemia mieloide crónica, policitemia vera, trombocitosis esencial y mielofibrosis primaria).
-Pacientes en tratamiento antineoplásico.
-Pacientes que se realicen estudio de ecocardiograma transtoracico.
-Pacientes con un periodo de tres meses de tratamiento.

Criterios de exclusión.

-Pacientes que hayan suspendido tratamiento antineoplásico.

-Pacientes con diagnóstico de cardiopatía previa.

-Pacientes con mala ventana acústica para realización de ecocardiograma transtoracico.

Tipo de muestreo.

-No aplica

Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra

De acuerdo con la población de pacientes con neoplasias mieloproliferativas en el Hospital Regional del ISSSTE de Puebla es de 60. Se calculó el tamaño de la muestra con una confianza del 95%. Se consideró una sensibilidad del SGL del 90% para detección de cardiotoxicidad según Oikonomou et al. Considerando un nivel de significancia de 0.05 y un poder de la prueba del 80%, se obtienen el tamaño de la muestra de 52 enfermos.

Descripción operacional de las variables.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Clasificación metodológica	Escala de Medición	Valor	Instrumento de medición
Sexo	Característica fenotípica que define a una persona como hombre o mujer.	Característica fenotípica que define a una persona como hombre o mujer.	Independiente.	Nominal dicotómica.	0= hombre 1= mujer	Expediente clínico
Edad	Tiempo cronológico de vida.	Tiempo de vida en años.	Independiente.	Numérica continua	años	Expediente clínico
Diabetes Mellitus	Enfermedad metabólica caracteríza da por poliuria, polidipsia y polifagia.	Antecedente de padecer Diabetes mellitus.	Independiente	Nominal dicotómica	0= sin DM 1= con DM	Expediente clínico
Strain global longitudinal	Cambio fraccional en longitud de un segmento del miocardio, relacionado con la longitud al final de la diástole.	Parámetro para evaluar la cardiotoxicidad en pacientes con con NMP.	Dependiente	Numérica continua	Porcentaje	Ecocardiografía
Fracción de	Porcentaje	Parámetro	Dependie	Numéri	Porcentaj	Ecocardio

eyección del ventrículo izquierdo 3D	de sangre que el ventrículo expulsa en cada latido.	para evaluar la cardiotoxicidad en pacientes con con NMP.	nte	ca continua	e	grafía
Cardiotoxicidad	Conjunto de enfermedades cardiovasculares derivadas de los tratamientos hemato-oncológicos.	Disminución de la FEVI 2D de >10% desde el valor basal a una FEVI <53% o disminución del SGL >15% desde el valor basal.	Independiente	Nominal dicotomica	0= sin cardiotoxicidad 1= con cardiotoxicidad	Ecocardiografía
Neoplasia mieloproliferativa	Grupo de enfermedades que afectan la hematopoyesis clonal, que comprende la leucemia mieloide crónica, policitemia vera, trombositosis esencial y la mielofibrosis primaria.	Antecedente de padecer una neoplasia mieloproliferativa.	Independiente	Nominal dicotómica	0= sin NMP 1= con NMP	Expediente clínico
Hipertensión arterial sistémica	Elevación sostenida de las cifras de presión arterial por arriba de los niveles	Antecedente de padecer hipertensión arterial sistémica.	Independiente	Nominal dicotómica	0= sin HAS 1= con HAS	Expediente clínico

	considerados como normales.					
NT-proBNP	Hormona que se libera a la circulación en respuesta de dilatación ventricular.	Hormona utilizada para diagnosticar o descartar insuficiencia cardíaca en personas que presentan síntomas.	Dependiente	Numérica continua	Numérico	Expediente clínico
Troponina I	Proteína que se encuentra en las células del músculo del corazón.	Proteína que se libera al sistema circulatorio cuando existe daño miocárdico.	Dependiente	Numérica continua	Numérico	Expediente clínico

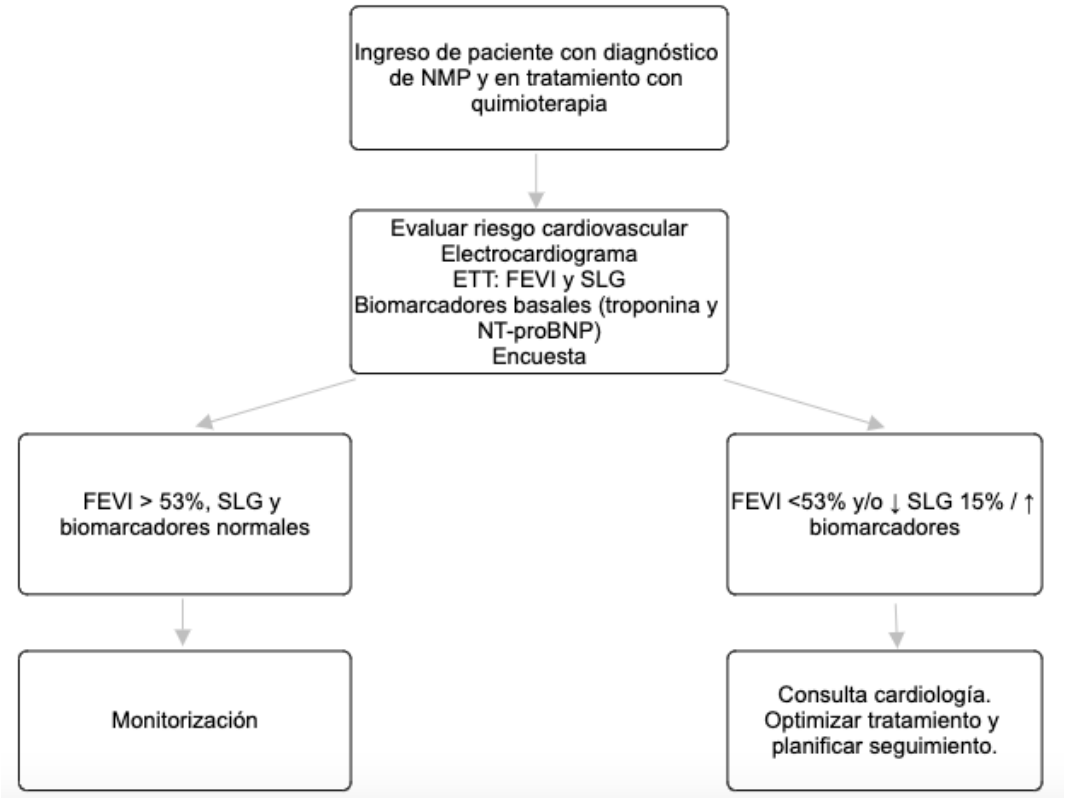
Técnicas y procedimientos empleados

-FEVI (%) = VTD – VTS / VTD

Donde VTD es el volume telediastólico y VTS volumen telesistólico, tomandose estos valores en un eje apical cuatro camaras.

- SLG (%) = LMs – LMd / LMd

Donde LMs es la longitud del miocardio al final de la sístole y LMd al final de la diástole. Las mediciones de deformación se obtienen a partir de imágenes ecocardiográficas tomadas en las vistas de eje apical de cuatro cámaras, tres camaras y dos cámaras.



Procesamiento y análisis estadístico.

Los datos serán recolectados en hoja diseñada específicamente para este fin, también serán procesados en programa Excel.

Para la estadística univariada: las variables nominales serán expresadas en frecuencias y porcentajes. Las variables numéricas serán expresadas en medidas de posición, medidas de tendencia central y de dispersión.

Se realizarán curvas de ROC para valorar la eficacia de cada método de diagnóstico mediante con énfasis en el strain global longitudinal.

El programa estadístico de apoyo que se utilizará para realizar el análisis será el SPSS v20. La presentación de resultados se realizara por medio de tablas según los datos registrados.

ASPECTOS ÉTICOS.

Este proyecto se realizó bajo los principios éticos en materia de investigación.

Se vigiló en todo momento los principios de autonomía, beneficencia y no maleficencia, justicia y protección de datos personales. Se invitó a los participantes a través de consentimiento informado.

El proyecto fue evaluado y aprobado por los comités de investigación y ética en investigación del Hospital Regional ISSSTE Puebla. El número de registro del proyecto fue 76_ISSSTEPUE_2024

RESULTADOS

Estudiamos a un total de 50 pacientes, de los cuales el 54 % (27/50) fueron hombres y el 46 % (23/50) fueron mujeres, con una edad media en años de 57.6±13.7.

Respecto a la distribución de los diagnósticos de neoplasias mieloproliferativas en los pacientes se encontraron de la siguiente manera: un 56 % (28/50) de ellos con leucemia mieloide crónica (LMC), el 24 % (12/50) con policitemia vera (PV), el 18 % (9/50) con trombocitosis esencial y el 2 % (1/50) con mielofibrosis primaria.

En cuanto a las características demográficas de nuestra población se encontró lo siguiente: diabetes mellitus en un 40 % (20/50), hipertensión arterial sistémica en un 32 % (16/50), tabaquismo en un 24 % (12/50), enfermedad renal crónica en un 4 % (2/50) y con una enfermedad reumatológica en un 2% (1/50).

La prevalencia de insuficiencia cardiaca diagnosticada por FEVI < 50 % en el grupo de pacientes fue del 6 % y los pacientes sin insuficiencia cardiaca por FEVI > 50 % fue del 94 %. (Tabla 1).

TABLA 1 DATOS CLÍNICO-DEMOGRÁFICOS

variable	n= 50
Sexo	
Mujer	23 (46 %)
Hombre	27 (54 %)
Neoplasia mieloproliferativa	
LMC	28 (56 %)
PV	12 (24 %)
TE	9 (18 %)
MP	1 (2 %)
Historial clínico	
DM	20 (40 %)
HAS	16 (32 %)
Tabaquismo	12 (24 %)
ERC	2 (4 %)
Enfermedad reumatológica	1 (2 %)
Insuficiencia cardiaca	
FEVI > 50 %	47 (94 %)
FEVI < 50 %	3 (6 %)
Fuente: Datos obtenidos por el investigador	

Se realizó una una comparación de la insuficiencia cardiaca documentada por FEVI y de las diferentes neoplasias mieloproliferativas donde se encontró que la leucemia mieloide crónica fue la neoplasia que presentó mayor prevalencia de FEVI < 50% del 100%, sin embargo, al realizar una comparación con las diferentes neoplasias a través de la prueba de Chi-cuadrado no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. (Tabla 2).

TABLA 2. RELACIÓN DE GRUPOS FEVI RESPECTO A LA NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA.

NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA	FEVI > 50% n=47	FEVI <50% n=3	*OR* ($IC_{95\%}$)	**p*
LMC	25 (53.1%)	3 (100%)	NA	.474
PV	12 (25.5%)	0		
TE	9 (19.1%)	0		
MP	1 (2.1%)	0		

*** LOS DATOS FUERON ANALIZADOS CON CHI-CUADRADO DE PEARSON Y SE CONSIDERÓ VALOR DE *P*<0.05**
FUENTE: DATOS OBTENIDOS POR EL INVESTIGADOR

Dentro de las características demograficas de nuestra población y asociación con insuficiencia cardiaca se observó mayor relación en el grupo de mujeres en comparación con hombres, sin embargo de igual forma no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (*p*=.459). (Tabla 3). Dentro de las comorbilidades la diabétes mellitus fue la que se presentó con mayor frecuecia dentro de la población (n=20) y en todos los pacientes con insuficiencia cardiaca con FEVI < 50% (n=3), mostrando diferecnias significativamente estadisitcas. (Tabla 3). El resto de las características demográficas como hipertensión arterial, tabaquismo y enfermedad renal crónica no mostraron diferencias estadisticamente significativas. (Tabla 3)

TABLA 3. RELACIÓN DE GRUPOS FEVI RESPECTO A CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS.

VARIABLE	FEVI > 50% n=47	FEVI <50% n=3	*OR* ($IC_{95\%}$)	**p*
GENERO				
HOMBRE	26 (55.3%)	1 (2.1%)	NA	.459
MUJER	21 (44.6%)	2 (4.2%)	NA	

DIABETES MELLITUS	17 (36.1%)	3 (6.3%)	1.17 (0.97-1.41)	.029
HIPERTENSION ARTERIAL	15 (31.9%)	1 (2.1%)	1.04 (0.86-1.16)	.959
TABAQUISMO	12 (25.5%)	0	0.92 (0.83-1.01)	.315
ENFERMEDAD RENAL CRONICA	2 (4.2%)	0	0.93 (0.87-1.01)	.715

*** LOS DATOS FUERON ANALIZADOS CON CHI-CUADRADO DE PEARSON Y SE CONSIDERÓ VALOR DE *P*<0.05**
FUENTE: DATOS OBTENIDOS POR EL INVESTIGADOR

Se realizó una comparación entre los diferentes métodos de diagnóstico para la valoración de cardiotoxicidad y el standard de oro por método de FEVI 3D, mostrando los siguientes resultados; los parámetros obtenidos por método de ecocardiografía transtorácica obtuvieron buenos resultados, siendo el cociente E/e´, strain global longitudinal y E lateral los parámetros con mejores resultados obteniendo un valor de *p*=<0.01. El resto de los parámetros ecocardiográficos mostraron significancia estadística. Dentro de los parámetros bioquímicos el péptido natriuretico cerebral y la Troponina I no obtuvieron significancia estadística en relación con la insuficiencia cardiaca. (Tabla 4)

TABLA 4. COMPARACIÓN DE FEVI ENTRE PARAMETROS ECOCARDIOGRAFICOS Y BIOQUIMICOS.

VARIABLE	**FEVI > 50 % n=47 $\bar{x}$ ± DE**	**FEVI < 50 % n=3 $\bar{x}$ ± DE**	***p***
INDICE DE TEI	.406 ± .036	.496 ± .028	.024
E/e'	7.95 ± 2.16	13.5 ± 1.11	<0.01
E SEPTAL	7.06 ± 1.16	4.5 ± 1.01	.039
E LATERAL	10.6 ± 1.93	6.5 ± .60	<0.01
SGL	-20.5 ± 1.35	-17.3 ± .25	<0.01
LAVI	28.6 ± 4.6	35.3 ± 2.51	.026
VELOCIDAD DE INSUFICIENCIA TRICUSPIDEA	2.4 ± .38	2.9 ± .10	.048
BNP	10.9 ± 7.25	35.8 ± 18.9	.149
TROPONINA I	.072 ± .06	.153 ± .049	.093

*** LOS DATOS FUERON ANALIZADOS CON T DE STUDENT Y SE CONSIDERÓ VALOR DE *P*<0.05**
FUENTE: DATOS OBTENIDOS POR EL INVESTIGADOR

Se realizó una relación entre la tasa de verdaderos positivos y la tasa de falsos positivos obteniendo una curva ROC con las siguientes características; El área bajo la curva fue de 0.99 (IC 95% 0.98-1; *p*= 0.004), lo que demuestra una buena capacidad para discriminar entre positivos y negativos demostrando una buen valor predictivo positivo y valor predictivo negativo (Tabla 5). Se obtuvo una sensibilidad del 75% y una especificidad del 100% con una significancia estadisitica con una *p*= 0.004. (Tabla 6)

TABLA 5. CURVA COR SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD.

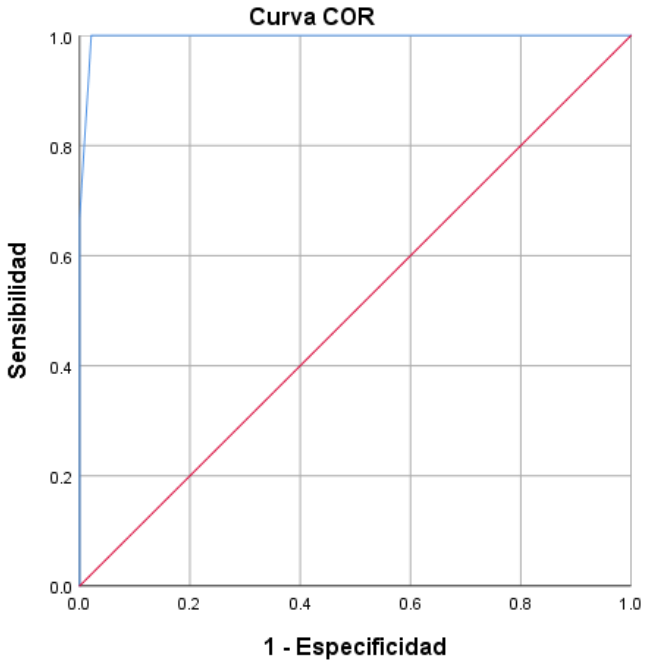


TABLA 6. RESULTADOS SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD

VARIABLE ESTADISTICA	STRAIN GLOBAL LONGITUDINAL
AUC (IC 95%)	0.996 (0.983-1)
PUNTO DE CORTE	-22.75
SENSIBILIDAD (%)	75
ESPECIFICIDAD (%)	100
VPP (%)	100
VPN (%)	97.87
*p	0.004

*** LOS DATOS FUERON ANALIZADOS CON CURVA COR Y SE CONSIDERÓ VALOR DE *P*<0.05**

FUENTE: DATOS OBTENIDOS POR EL INVESTIGADOR

DISCUSIÓN

En este estudio se buscó la sensibilidad y especificidad del strain global longitudinal para la detección de cardiotoxicidad comparado con el estándar de oro que es la FEVI 3D, la cual de aucerdo a literatura previa se a posicionado como el estándar de oro para el diagnóstico para cardiotoxicida, sin embargo este estudio se encuentra en pocos hospitales por lo que el realizar este estudio ademas de buscar un nuevo parametro ecocardiografico para su detección busca encontrar una herramienta mas accesible y reproducible que la FEVI 3D. (Negishi, et al., 2023)

De acuerdo a los antecedentes el uso del strain global longitudinal se ha venido utilizando como una excelente herramienta para detección oportuna de cardiotoxicidad en otros padecimientos oncológicos, ya que permite valorar disfunción sistólica del ventriculo izquierdo incluso antes de mostrar una reducción en la FEVI, mostrando así una buena sensibilidad y especificadad. (Sławinski, et al., 2023)

De acuerdo a los resultados obtenidos se puede considerar al strain global longitudinal como un parametro ecocardiográfico con una buena sensibilidad y especificidad para la detección de cardiotoxicidad secundaria a tratamiento de neoplasias mieloproliferativas con significancia estadistica.

Los resultados son buenos en cuanto a especificidad y con tendencia a una mejor sensibilidad de aumentar la población a estudiar.

En cuanto a las caracteristicas demográficas se obtiene que las comorbilidades ya conocidas que predisponene a riesgo cardiovascular como la diabétes mellitus se vio mas asociada a la cardiotoxicidad que aqueyos pacientes que no tenían. No existe relación en cuanto a genero para la relació con cardiotoxicidad.

El analisis de los diferentes parametros ecocardiográficos que ayudan a diagnosticar cardiotoxicidad mostraron significancia estadistica, siendo el cociente E/e', onda E lateral y el strain global longitudinal los que tuvieron mayor relación con cardiotoxicidad determinada por FEVI 3D, lo que fortalece el uso de la ecocardiografía como metodo de estudio de primera línea para la detección de cardiotoxicidad mostrando buena buena

sensibilidad y especificidad como la ya demostrada en estudios previos. (Gripp, et al., 2018)

En cuanto a los resultados de valores bioquimicos no mostraron significancia estadistica y no se asociaron a una relación con cardiotoxicidad, mostrando su valor predictivo negativo para diagnostico de insuficiencia cardiaca.

Los resultados observados nos dicen que el uso de herramientas como la ecocardiografia y sus diversos paramtrso para valorar la funcion ventricular izquierda ayudan a la detección oportuna de patologias como la cardiotoxicidad. El estudio presenta un resultado sólido en la sensibilidad y especificidad para la detección de cardiotoxicidad asocida a tratamiento en neoplasias mieloproliferativas, lo que sugiere ser útil para aplicaciones prácticas.

Las imitaciones que se encontraron en nuestro estudio fue principalmente el número de pacientes estudiados, ya que el número de pacientes con cardiotoxicidad fue minima sin embargo los resultado fueron buenos con tendencia a la positividad. Lo que deja el estudio abierto a seguimientos con mayor número de pacientes.

Las fortalezas en nuestro estudio se encuentran principalmente en los resultados los cuales muestran una alta sensibilidad y especificidad del strain global longitudinal para la detección de cardiotoxicidad, además de que los estudios fueron realizados por personal especializado y con equipo moderno para validar los resultados. Las muestras en pacientes y resultados fueron homogeneas en todo momento.

Se propone para continuar con líneas de investigación ya que los resultado son positivos y se podría fortalecer con la inclusión de mas pacientes e incluso mas hospitales.

CONCLUSIONES

Conclusiones específicas

1. El cociente E/e’ y la onda E lateral fueron los mejores parámetros ecocardiográficos para detección de cardiotoxicidad.
2. La concentración sérica de BNP y de troponina I no se relacionaron con cardiotoxicidad.
3. El factor de riesgo que se vio mas asociado a cardiotoxicidad fue la diabetes mellitus.

Conclusión general

El strain global longitudinal con un punto de corte de -22.75 tiene una alta sensibilidad y especificidad para diagnosticar cardiotoxicidad secundaria a tratamiento en neoplasias mieloproliferativas, siendo no inferior al gold standar que es la FEVI 3D.

Recomendaciones

Este estudio muestra que la ecocardiografía de rutina es un estudio de primera línea que todo paciente en tratamiento antineoplásico debe realizarse. Los parámetros ecocardiograficos básicos se pueden utilizar para el diagnóstico de disfunción ventricular y posteriormente realizar protocolos mas avanzados como el strain global longitudinal o FEVI 3D para la detección de cardiotoxicidad.

Las comorbilidades como hipertensión arterial y diabetes en pacientes con neoplasias incrementan el riesgo cardiovascular de una manera exponencial por lo que se recomienda un control estricto.

Se requiere de un plan integral para todos aquellos pacientes con diagnóstico de neoplasia mieloproliferativa para su derivación oportuna a cardiología para realizar ecocardiografía pretratamiento antineoplásico y seguimiento para detección oportuna de cardiotoxicidad. Incluir servicios como medicina interna y geriatría para control de comorbilidades.

Propuesta de mejora.

1. Derivación de paciente con neoplasia mieloproliferativa a servicio de cardiología previo a su inicio de tratamiento.
2. Evaluar riesgo cardiovascular e intervenir con cambios en estilo de vida y tratamiento farmacológico.
3. Realizar ecocardiograma transtorácico, toma de BNP, realizar electrocardiograma.

Mejora en la detección temprana y manejo del retraso en la osificación.

4. Intervención y seguimiento si hay evidencia de cardiotoxicidad.

Bibliografía

Leiva, O. (2022). Cardiovascular Disease in Myeloproliferative Neoplasms. Am Coll Cardiol CardioOnc; 4:166–182. https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2022.04.002

Chaar, M. (2018). Mechanisms, monitoring, and management of tyrosine kinase inhibitors–associated cardiovascular toxicities. OncoTargets and Therapy; 11: 6227–6237. https://doi.org/10.2147/OTT.S170138

Sano, S. (2019). Clonal Hematopoiesis and Its Impact on Cardiovascular Disease. Circulation Journal; 83: 2–11. https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-0871

Baldini C. (2021) The JAK-STAT pathway: an emerging target for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis and myeloproliferative neoplasms. Eur Heart J; 42: 4389–4400. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab447

Pottier, C. (2020). Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer: Breakthrough and Challenges of Targeted Therapy. Cancers, 12(3), 731; https://doi.org/10.3390/cancers12030731

Jin, Y. (2020). A Comprehensive Review of Clinical Cardiotoxicity Incidence of FDA-Approved Small-Molecule Kinase Inhibitors. Front. Pharmacol. 11:891. https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00891

Cortes, J.E. (2016). Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. J Clin Oncol 34:2333-2340. https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.889

Saglio, G. (2010). Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med; 362(24): 2251-2259. DOI: 10.1056/NEJMoa0912614

Molano, F.J. (2024). Sección 12. Ecocardiografía en la valoración de la toxicidad por antineoplásicos. En Imagen Cardíaca. Aplicación a la Práctica ClínicaMadrid, España: Editorial médica panamericana.

Guo, X. (2024). Early detection of chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer patients: a comprehensive analysis using speckle tracking echocardiography. Front. Cardiovasc. Med. 11:1413827. https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1413827

Sławinski, G. (2023) Global Longitudinal Strain in Cardio-Oncology: A Review. Cancers. 15, 986. https://doi.org/10.3390/cancers15030986

Arévalo, E. (2019). Rol del strain miocárdico en cardiotoxicidad por quimioterapia. Rev Colomb Cardiol. 26: 86-90. https://doi.org/10.1016/j.rccar.2018.06.007

Wadhwa, D. (2009) Trastuzumab mediated cardiotoxicity in the setting of adjuvant chemotherapy for breast cancer: a retrospective study. Breast Cancer Res Treat. 117(2): 357-364. DOI: 10.1007/s10549-008-0260-6

Narayan, H.K. (2017). Detailed Echocardiographic Phenotyping in Breast Cancer Patients: Associations With Ejection Fraction Decline, Recovery, and Heart Failure Symptoms Over 3 Years of Follow-Up. Circulation. 135(15):1397-1412. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023463

Thavendiranathan, P. (2014). Use of Myocardial Strain Imaging by Echocardiography for the Early Detection of Cardiotoxicity in Patients During and After Cancer Chemotherapy: A Systematic Review. J Am Coll Cardiol; 63: 2751–2768. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.073

Charbonnel, C. (2017). Assessment of global longitudinal strain at low-dose anthracycline-based chemotherapy, for the prediction of subsequent cardiotoxicity. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 18(4):392-401. DOI: 10.1093/ehjci/jew223

Gripp, E.A. Global Longitudinal Strain Accuracy for Cardiotoxicity Prediction in a Cohort of Breast Cancer Patients During Anthracycline and/or Trastuzumab Treatment. Arq Bras Cardiol. 110(2):140-150. DOI: 10.5935/abc.20180021

Negishi, T. (2023). Cardioprotection Using Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy: 3-Year Results of the SUCCOUR Trial. J Am Coll Cardiol Img. 16: 269–278. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.10.010

Anexos

1. Formato de hoja de recolección de datos.

"Sensibilidad y especificidad de strain global longitudinal para la detección de cardiotoxicidad secundaria a tratamiento en pacientes con neoplasias mieloproliferativas".

Nombre (Siglas)		
Edad:	Años	
Peso:	Kg	
Talla:	Mts	
IMC:	kg/mt2	
Genero		
Escolaridad		a) Primaria b) Secundaria c) Bachillerato d) Licenciatura d) Otro _____

PARACLÍNICOS

FEVI:
Strain global longitudinal:
Indice de TEI:
E/e´:
E lateral:
E septal:
LAVI:
Velocidad de Insuficiencia tricuspidea:
BNP inicial:
Troponina I:

ANTECEDENTES

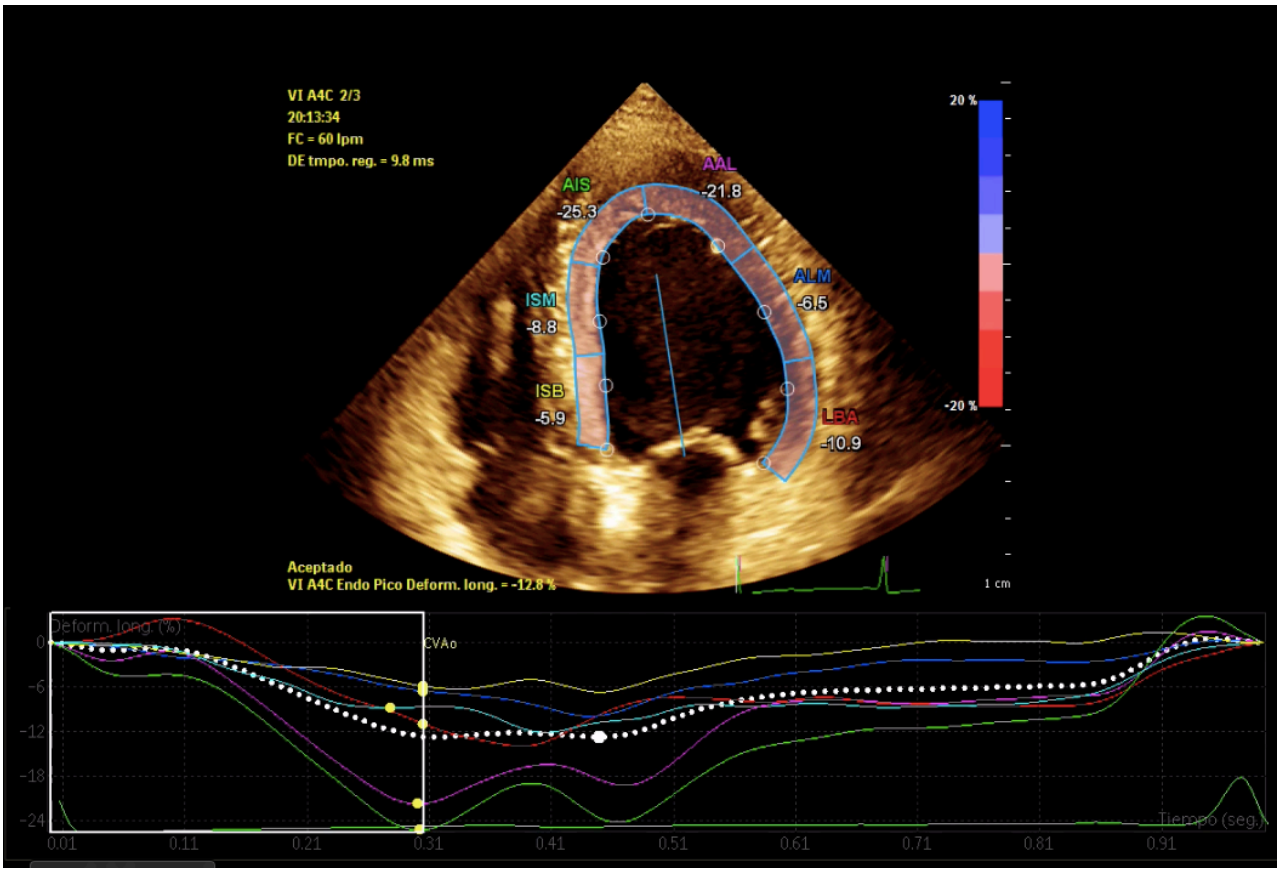
Tabaquismo	Si	No
Comorbilidades	Ninguna	
	Diabetes	
	Hipertensión	
	Reumatológica	
	Hepatopatía	
	Obesidad	
	ERC	
	EPOC	

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Diagnóstico:	Leucemia mieloide crónica Policitemia vera Trombositosis esencial Mielofibrosis primaria.
Tratamiento:	
Días de tratamiento:	
Tratamiento complementario:	
Tiempo desde el diagnóstico:	
Nombre y firma de quien elaboró:	

2. Fotografías o imágenes de los procedimientos que realizaron.

Strain global longitudinal.



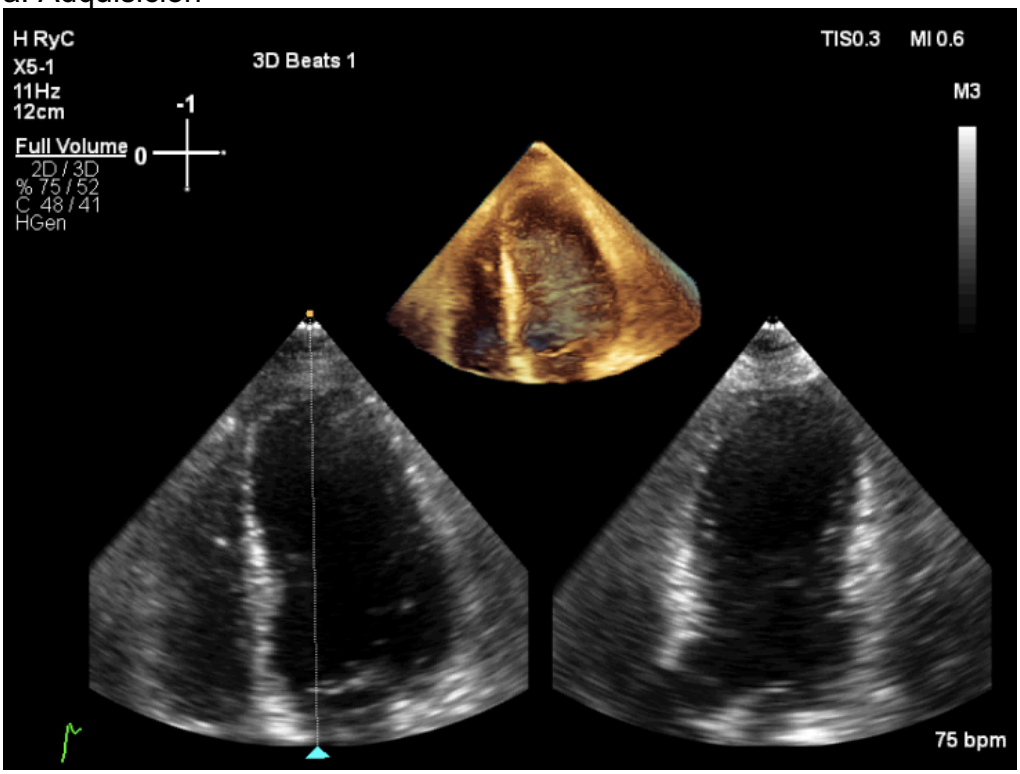
a. Se captura y rastrea puntos del ecocardiograma bidimensional(eje apical 4 camaras, 3 camaras y 2 camaras).

b. Se generan vectores de movimiento y curvas de deformación.

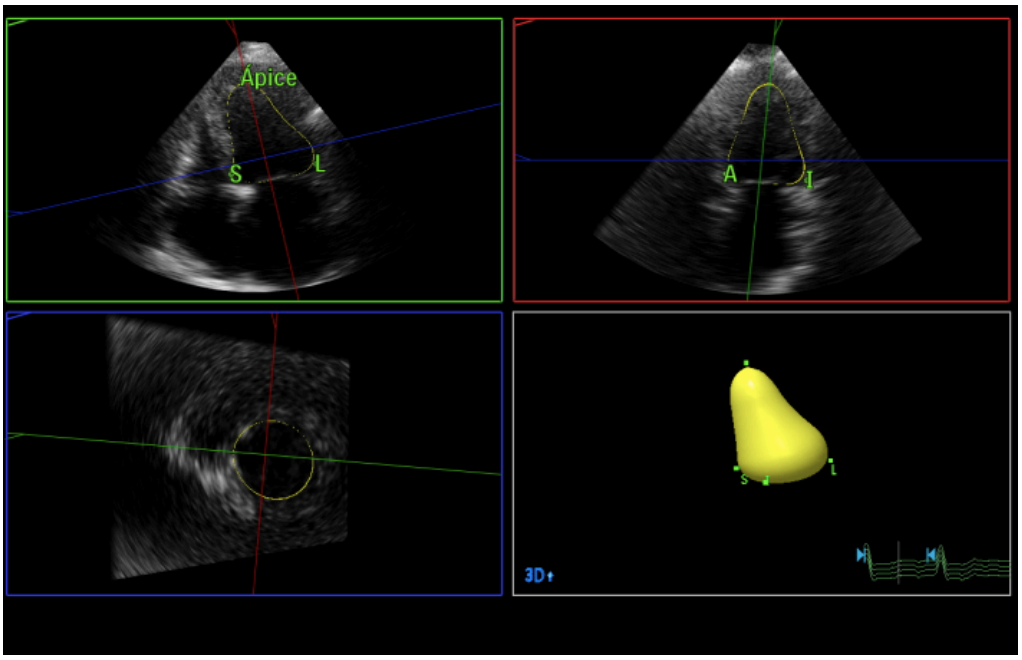
c. Se analiza la deformación miocárdica del ventrículo izquierdo.

Fracción de eyección del ventrículo izquierdo 3D.

a. Adquisición



b. Análisis



Formato de consentimiento informado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Título del protocolo: Sensibilidad y especificidad de strain global longitudinal para la detección de cardiotoxicidad secundaria a tratamiento en pacientes con neoplasias mieloproliferativas.
Investigador principal: Omar Compeán Villegas
Sede donde se realizará el estudio: Hospital Regional de Alta Especialidad ISSSTE Puebla
Teléfono y horario donde localizarlo: 833-289-6003, lunes a viernes 08:00 am a 16:00 pm

Investigador asociado: Erick Alberto Canché Bacab
Sede donde se localiza: Regional de Alta Especialidad ISSSTE Puebla
Teléfono y horario donde localizarlo: 561-125-8053, lunes a viernes 08:00 am a 16:00 pm

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.
Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

JUSTIFIACIÓN DEL ESTUDIO.
Este estudio busca valorar el uso de un método de diagnóstico mediante la realización de un ecocardiograma (ultrasonido del corazón) en el cual se valorará un parámetro llamado “strain global longitudinal” con el cual se podrá detectar a tiempo datos de cardiotoxicidad asociada a la quimioterapia.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO.
Éste estudio tiene el objetivo de determinar mediante la realización de un ecocardiograma (Ultrasonido de corazón) la presencia de cardiotoxicidad, la cual es un efecto adverso asociado al uso de quimioterapia. Su detección oportuna es de suma importancia ya que presenta un riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

BENEFICIOS DEL ESTUDIO
En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que el “strain global longitudinal” es una herramienta muy confiable para la detección de cardiotoxicidad asociada a quimioterapia, sin embargo, la detección en el uso para quimioterapia para neoplasias mieloproliferativas aun no esta descrito.
Con este estudio conocerá de manera clara si usted presenta datos de cardiotoxicidad.

Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido ya que con este método de diagnóstico se podrá detectar la cardiotoxicidad, se dará manejo y seguimiento por parte de cardiología.

PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos. El estudio de ecocardiograma se lleva a cabo en las instalaciones del hospital para el cual no deberá suspender ningún tratamiento, no se requiere de una preparación ni guardar ayuno. El procedimiento se realiza acostado sobre una camilla en el cual se descubrirá el tórax, se colocará gel y se obtendrán imágenes del corazón a través de un transductor, el cual no genera ningún tipo de dolor. El tiempo de duración es de 10 a 20 minutos.

RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

No existen riesgos al realizar este estudio.

Este estudio consta de las siguientes fases:

La primera implica realizar una encuesta sobre datos personales y antecedentes médicos.

La segunda parte consta de la preparación para el estudio, colocación de bata clínica y colocación de parches para monitorización cardiaca.

La ultima fase se realizará el estudio de ecocardiograma, no presenta riesgos y no requiere de recuperación, por lo que podrá retirarse una vez terminado el estudio.

ACLARACIONES

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, informando las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario no previsto, -tiene derecho a una indemnización, siempre que estos efectos sean consecuencia de su participación en el estudio.
- Usted también tiene acceso a las Comisiones de Investigación y Ética del Instituto en caso de que tenga dudas sobre sus derechos como participante del estudio, solicitando información a través de: (proporcionar nombre de un integrante del comité, teléfono y horario de localización).
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado anexa a este documento.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicado o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento informado.

Firma del participante o del padre o tutor. Fecha _____

Testigo
Domicilio
Parentesco

He explicado al Sr. (a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.
Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento

Firma del investigador._____