

*Castillo, Santiago Luis del*

# Utilidad de la troponina ultrasensible como herramienta de diagnóstico temprano de disfunción ventricular inducida por quimioterápicos: respuesta al tratamiento médico precoz

Maestría en Investigación Clínica

*Tesis 2021*

*Cita sugerida:* Castillo SL del. Utilidad de la troponina ultrasensible como herramienta de diagnóstico temprano de disfunción ventricular inducida por quimioterápicos: respuesta al tratamiento médico precoz [tesis de maestría] [Internet]. [Buenos Aires]. Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires; 2021 [citado AAAA MM DD]. 24 p. Disponible en: <https://trovare.hospitalitaliano.org.ar/descargas/tesisytr/20220711123625/tesis-del-castillo-santiago.pdf>

Este documento integra la colección Tesis y trabajos finales de Trovare Repositorio del Institucional del Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires y del Hospital Italiano de Buenos Aires. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

Para más información visite el sitio <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/>



Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires.  
Maestría de investigación clínica.

**“Utilidad de la troponina ultrasensible como herramienta de diagnóstico temprano de disfunción ventricular inducida por quimoterápicos. Respuesta al tratamiento médico precoz.”**

**Alumno:** Santiago Luis del Castillo  
([santiago.delcastillo@hospitalitaliano.org.ar](mailto:santiago.delcastillo@hospitalitaliano.org.ar))

Año de ingreso: 2017

Institución filiatoria y lugar de desarrollo de tesis: Hospital Italiano de Buenos Aires.

**Tutor de tesis:** Emiliano Rossi  
([emiliano.rossi@hospitalitaliano.org.ar](mailto:emiliano.rossi@hospitalitaliano.org.ar))  
Institución filiatoria: Hospital Italiano de Buenos Aires.

**Director de tesis:** Diego Perez de Arenaza  
([diego.perezdearenaza@hospitalitaliano.org.ar](mailto:diego.perezdearenaza@hospitalitaliano.org.ar))  
Institución filiatoria: Hospital Italiano de Buenos Aires.

# Índice

1. Resumen. *Pág. 3*
2. Introducción. *Pág 4.*
3. Materiales y métodos. *Pág 5.*
  - 3.1 Diseño del estudio. *Pág 5.*
  - 3.2 Población del estudio. *Pág 5.*
  - 3.3 Criterios de elegibilidad. *Pág 5.*
  - 3.4 Subestudio de respuesta al tratamiento de la disfunción ventricular. *Pág 5.*
  - 3.5 Definición operacional de variables. *Pág 6.*
  - 3.6 Procedimientos. *Pág 6.*
    - 3.6.1 Troponina ultrasensible. *Pág 6.*
    - 3.6.2 Ecocardiograma transtorácico. *Pág 7.*
    - 3.6.3 Fuente de datos. *Pág 7.*
  - 3.7 Análisis estadístico. *Pág 7.*
  - 3.8 Aspectos éticos. *Pág 8.*
4. Resultados. *Pág 8-9.*
  - 4.1 Subestudio de respuesta al tratamiento de disfunción ventricular. *Pág 9-10.*
5. Discusión. *Pág 10-12.*
6. Limitaciones del estudio. *Pág 12.*
7. Conclusiones. *Pág 12.*
8. Tablas. *Pág 13-15.*
9. Figuras. *Pág 16-19.*
10. Bibliografía. *Pág 20-21.*
11. Material suplementario. *Pág 22-23.*

## 1) Resumen

**Introducción:** La cardiotoxicidad (CTX) es un efecto adverso frecuente de las antraciclinas y los agentes anti-HER2. En los últimos años ha crecido la utilización de la troponina ultrasensible (TUS) como herramienta de diagnóstico precoz de CTX, sin embargo su utilidad clínica así como la determinación de puntos de corte para este biomarcador continúan siendo inciertos.

**Objetivo:** En este trabajo se plantean dos objetivos. El primario es evaluar la utilidad de la TUS para el diagnóstico temprano de CTX. El secundario es describir la respuesta al tratamiento precoz de la disfunción ventricular en el subgrupo de pacientes que desarrolla CTX.

**Materiales y métodos:** Se estudio en forma retrospectiva una cohorte de pacientes con diagnóstico de tumores sólidos o hematológicos que recibieron un tratamiento quimioterápico con antraciclinas y/o trastuzumab. Se incluyeron aquellos pacientes que contaban con un ecocardiograma doppler con medición de FEVI y dosaje de TUS en forma basal y a los 3 meses. Se revaluó la FEVI a los 6 meses de iniciada la quimioterapia. Aquellos pacientes que cumplieron criterios de CTX en la cohorte global fueron incluidos en el subestudio de respuesta al tratamiento donde se evaluó la mejoría de la FEVI a los 6 meses de iniciado el tratamiento de disfunción ventricular.

**Resultados:** En total se incluyeron 141 pacientes (edad media  $56\pm 15$  años, 85,8% mujeres) de los cuales el 23,4% (n=33) presentaron el punto final de CTX.

Los pacientes con CTX mostraron valores mayores de TUS a los 3 meses en forma significativa ( $18,2\pm 14,9$  vs  $11,8\pm 10,7$  pg/ml,  $p=0,008$ ). También mostraron un mayor incremento de TUS respecto a su valor basal ( $11,8\pm 12,8$  vs  $5\pm 8,2$  pg/ml,  $p<0,001$ ). Se estableció el valor de TUS a 3 meses  $\geq 13$  pg/ml y un incremento de TUS  $\geq 14$  pg/ml como los mejores puntos de corte para la predicción de CTX, (VPN TUS a 3 meses: 84,7%; VPN incremento de TUS: 83,8%). Aquellos pacientes que presentaron un valor de TUS a 3 meses  $\geq 13$  pg/ml presentaron 3.8 veces más riesgo de desarrollar CTX en un modelo ajustado por edad e hipertrofia ventricular izquierda (OR 3.8 [IC95% 1.6-9.3],  $p=0,003$ ), mientras que un incremento de TUS  $\geq 14$  pg/ml, presentó un riesgo casi 12 veces mayor (OR 11,95 [IC95%: 3,9-36,6],  $p<0,001$ ).

En el subestudio de respuesta al tratamiento se incluyeron 38 pacientes que desarrollaron CTX, de los cuales el 44,7% (n=17) recibió tratamiento para disfunción ventricular. Se observó una mayor proporción de pacientes que mostraron recuperación de FEVI en el grupo que recibió tratamiento (88,2% vs 23,8%,  $p<0,001$ ). Al analizar la FEVI antes-después, no se observaron diferencias significativas entre la FEVI basal y a 12 meses en el grupo que recibió tratamiento ( $63,3\pm 7,2\%$  vs  $61,5\pm 9,6\%$ ,  $p=0,5$ ) pero sí en aquellos pacientes que no lo recibieron ( $72,7\pm 4,4\%$  vs  $66,2\pm 5,4\%$ ,  $p<0,001$ ).

**Conclusiones:** La troponina ultrasensible es un adecuado marcador para realizar diagnóstico temprano de CTX permitiendo identificar pacientes de riesgo con sólo dos mediciones. El inicio precoz del tratamiento para disfunción ventricular se asoció a una mayor recuperación de la fracción de eyección en pacientes con diagnóstico de cardiotoxicidad.

**Palabras clave:** cardiotoxicidad, troponina ultrasensible, recuperación de fracción de eyección

## 2) Introducción

Las antraciclinas (AC) y los agentes anti HER-2 (Trastuzumab) son fármacos antineoplásicos ampliamente utilizados principalmente en el tratamiento del cáncer de mama y distintos tipos de linfomas.(1) Sin embargo, la cardiotoxicidad (CTX) manifestada como daño miocárdico y disfunción ventricular es un efecto adverso frecuente de estas drogas con una incidencia reportada del 9-28% en distintas series.(2,3) Esto representa un alto impacto en la morbi-mortalidad.

El monitoreo de la aparición de CTX durante el tratamiento quimioterápico se realizó tradicionalmente con la medición seriada de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Sin embargo, esta técnica tiene numerosas limitaciones ya que es operador dependiente y carece de una adecuada sensibilidad para detectar cambios tempranos y sobre todo para predecir qué pacientes desarrollarán este efecto adverso en el futuro.(4,5)

La troponina I y T son biomarcadores de daño miocárdico y su utilidad en el diagnóstico temprano de CTX fue demostrada en diversos estudios.(4,5,6) En los últimos años creció la disponibilidad de una nueva troponina ultrasensible (TUS) capaz de detectar en forma mas precisa aumentos mínimos de este biomarcador. Sawaya y col. demostraron, en una cohorte de 81 pacientes con cáncer de mama, la utilidad de la troponina I ultrasensible como herramientas para la predicción de disfunción ventricular.(7) En un estudio publicado recientemente por Tzolos y col. se evaluó la dinámica de la troponina I ultrasensible en 78 mujeres con cáncer de mama sometidas a un tratamiento de quimioterapia con antraciclinas. El ascenso de este biomarcador durante el tratamiento demostró ser un buen predictor de daño miocárdico.(8) Por otra parte, Cardinale y col. demostraron mediante un ensayo clínico randomizado controlado contra placebo que en aquellos pacientes que presentan elevación de troponina durante el tratamiento con antraciclinas y tienen FEVI conservada, el rápido inicio de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA) previene el desarrollo de disfunción ventricular.(9) Sin embargo, a pesar que las distintas guías actualmente recomiendan incorporar la TUS en las estrategias de vigilancia de CTX, el mejor momento para su medición durante el tratamiento oncológico así como la determinación de puntos de corte para discriminar pacientes en riesgo de CTX continúan siendo inciertos. (10,11)

En un estudio prospectivo que incluyó 2625 pacientes con distintos tipos de cáncer sometidos a un tratamiento con antraciclinas (incidencia de CTX de 9%), se vio que en los pacientes que iniciaron un tratamiento para disfunción ventricular en forma precoz (dentro de los 4 meses de realizado el diagnóstico), el 82% presentó una recuperación total o parcial de la FEVI.(3) Es por ello que la oportuna suspensión del esquema de quimioterapia, así como el rápido inicio del tratamiento anti-remodelado ventricular resultan fundamentales para reducir el impacto en la morbi-mortalidad cardiovascular de estos pacientes.(4,5) Estos hallazgos no fueron confirmados por otros estudios y los datos sobre la recuperación de la FEVI luego de iniciado el tratamiento para disfunción ventricular en pacientes con CTX continúa siendo tema de extenso debate.

En este trabajo se plantean dos objetivos. El primario es evaluar la utilidad de la TUS para el diagnóstico temprano de CTX. El secundario es describir la respuesta al tratamiento precoz de la disfunción ventricular en el subgrupo que desarrolla CTX

### **3) Materiales y métodos**

#### **3.1) Diseño del estudio**

Se diseñó un estudio de cohorte retrospectivo donde se incluyeron en forma consecutiva todos los pacientes con diagnóstico de tumores sólidos o hematológicos que recibieron un tratamiento quimioterápico con antraciclinas y/o trastuzumab y que cumplieran los criterios de elegibilidad. Se incluyeron aquellos pacientes que contaban con una evaluación basal que constaba de una evaluación por un cardiólogo especializado en cardio-oncología, un ecocardiograma doppler con medición de FEVI y dosaje de TUS. Tanto el ecocardiograma como la medición de TUS se repitieron a los 3 meses donde también se realizó una evaluación clínica de cada paciente para indagar sobre la aparición de signos o síntomas de insuficiencia cardíaca. Por último se realizó un ecocardiograma con medición de FEVI y una evaluación clínica a los 6 meses de iniciado el tratamiento.

Aquellos pacientes que cumplieron criterios de CTX en la cohorte global a los 6 meses de iniciado el seguimiento fueron incluidos en el subestudio de respuesta al tratamiento. La figura 1 resume el diseño del estudio en forma temporal.

#### **3.2) Población del estudio**

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de tumores sólidos o hematológicos que recibieron un tratamiento de quimioterapia con antraciclinas y/o trastuzumab atendidos en el ámbito ambulatorio (consultorio de cardio-oncología) del Hospital Italiano de Buenos Aires desde el 01/06/2017 hasta el 31/01/2020.

#### **3.3) Criterios de elegibilidad**

Se incluyeron aquellos pacientes que contaban con una evaluación basal que constaba de una evaluación por un cardiólogo especializado en cardio-oncología, un ecocardiograma doppler con medición de FEVI y dosaje de TUS. Tanto el ecocardiograma como la medición de TUS se repitieron a los 3 meses donde también se realizó una evaluación clínica de cada paciente para indagar sobre la aparición de signos o síntomas de insuficiencia cardíaca. Por último se realizó un ecocardiograma con medición de FEVI y una evaluación clínica a los 6 meses de iniciado el tratamiento.

#### **3.4) Subestudio de respuesta al tratamiento de la disfunción ventricular**

Se incluyeron aquellos pacientes a partir de la cohorte global que presentaron diagnóstico de CTX (definido previamente como caída de la FEVI  $\geq 10\%$  a los 6 meses respecto de la FEVI pre-quimioterapia). Se comparó el comportamiento de la FEVI a los 6 meses del diagnóstico de CTX entre aquellos pacientes que presentaron CTX y recibieron tratamiento para disfunción ventricular con el grupo de pacientes con CTX que no recibió tratamiento y sólo continuaron con vigilancia de la FEVI. Se definió recuperación de FEVI a un incremento de FEVI  $\geq 10\%$  a los 6 meses respecto a la FEVI medida en el diagnóstico de CTX (12 meses de seguimiento). La figura 1 resume el protocolo del estudio con el subestudio de respuesta al tratamiento.

### 3.5) Definición operativa de variables

VARIABLES DE EXPOSICIÓN:

- Tratamiento quimioterápico con AC (doxorubicina, epirubicina, doxorubicina liposomal) y/o agentes anti-HER2 (Trastuzumab). Se evaluó dosis acumulada de AC y número de ciclos de Trastuzumab, así como el tipo de esquema recibido de estas drogas solas o combinadas con otros agentes quimioterápicos.

COVARIABLES:

- Se evaluó la presencia de factores de riesgo cardiovascular (sexo, edad, diabetes, hipertensión arterial, tabaquismo, dislipemia, etc.), antecedentes cardiovasculares (enfermedad coronaria, revascularización coronaria previa, valvulopatías significativas, etc.).
- Se evaluó el diagnóstico oncológico así como la necesidad de tratamiento con radioterapia.
- Se evaluó la existencia de tratamiento previo con inhibidores de enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de angiotensina 2 y tratamiento previo con B bloqueantes.
- Se evaluaron parámetros basales del ecocardiograma pre-quimioterapia como fracción de eyección, masa ventricular e hipertrofia ventricular.
- Se evaluó valor basal de troponina ultrasensible expresada en pg/ml (percentilo 99 poblacional <15 pg/ml).

VARIABLES DE RESULTADO:

- Punto final primario: desarrollo de cardiotoxicidad definida como una caída de la FEVI  $\geq 10\%$  en el ecocardiograma a los 6 meses respecto la FEVI pre-quimioterapia.
- Punto final secundario: en el subestudio de pacientes que presentaron CTX, se evaluó recuperación de la FEVI  $\geq 10\%$  en el ecocardiograma a los 6 meses del diagnóstico (12 meses de seguimiento).

### 3.6) Procedimientos

#### 3.6.1) Troponina ultrasensible (TUS)

Se realizó dosaje de troponina T ultrasensible, rango de medición 3-10.000 pg/ml, cutoff (percentilo 99) población sana  $\leq 15$  pg/ml (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, Illinois). Se realizaron dosajes a partir de las muestras de sangre solicitadas a los pacientes en forma rutinaria durante el tratamiento de quimioterapia. Se realizó medición de TUS previo a recibir el 1er. ciclo de quimioterapia y al 3er mes de iniciado el tratamiento, previo al 4to. ciclo. Se tomó en cuenta TUS pico (a los 3 meses) y se calculó el incremento de TUS desde la medición basal. Dichos dosajes se realizaron corresponden a la práctica habitual según las recomendaciones actuales de vigilancia y monitoreo de CTX.

### **3.6.2) Ecocardiograma transtorácico**

Los estudios de ecocardiograma transtorácico se realizaron en equipos Affiniti 70 y EPIQ 7 (Phillips® Koninklijke). Los estudios fueron realizados por un médico especializado en ecocardiografía y la estimación de la FEVI se realizó por método de Simpsons biplanar a partir de las vistas de 2 y 4 cámaras.

### **3.6.3) Fuente de datos**

La recolección de datos de los pacientes así como de los datos de laboratorio y ecocardiograma se realizaron mediante la historia clínica electrónica.

### **3.7) Análisis estadístico**

Se aplicó una técnica de muestreo consecutivo, por lo que todos los pacientes que cumplieron con los criterios de elegibilidad fueron incluidos.

Se realizó un cálculo de tamaño muestral para estimar la precisión del área bajo la curva ROC (AUC). Esperando encontrar un  $AUC=0,7$  y considerando un error marginal (diferencia entre AUC verdadera y estimada) de  $0,07$ , con un nivel de confianza del 95%, se requiere incluir 101 pacientes. Considerando una pérdida de seguimiento potencial del 10%, se necesitaron incluir 111 pacientes.

Las variables continuas se describieron usando medias y desvío standard o medianas y rangos intercuartilo según la distribución observada. Las variables categóricas se expresaron como frecuencia absoluta y relativa.

Las asociaciones bivariadas se establecieron mediante test de Student o Wilcoxon para variables continuas según su distribución y test de  $\chi^2$  o test exacto de Fisher para variables categóricas.

Se realizó un análisis de curva ROC para evaluar la capacidad global de discriminación de la TUS pico y del incremento de TUS. Se seleccionó el punto de corte óptimo mediante el índice de Youden. Se realizó el cálculo de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para ambos puntos de corte.

La segunda estrategia analítica consistió en crear modelos de regresión logística utilizando como variable dependiente el desarrollo de CTX y variables independientes el valor de TUS a 3 meses y el incremento de este biomarcador en forma dicotómica a partir de los puntos de corte establecidos por curva ROC junto a otras variables en función de la literatura y de las asociaciones bivariadas observadas en esta muestra. Se reportaron los odds ratios ajustados y sus correspondientes intervalos de confianza del 95%. Se evaluaron las asunciones (mediante el análisis de residuos, linealidad, etc) y la bondad de ajuste (test de Hosmer-Lemeshow) del modelo.

Por último, se realizó un análisis exploratorio de subgrupos para comparar la utilidad de la TUS como predictor de CTX según el esquema de tratamiento recibido: antraciclinas (AC) en esquema de única droga (Epirubicina) o en esquemas combinados (RCHOP/ABVD), antraciclinas+trastuzumab (AC+TZ) y trastuzumab (TZ) como única droga.



Para el subestudio de respuesta al tratamiento, se realizó un análisis bivariado para establecer los factores asociados al punto final primario de recuperación de FEVI. Luego, se realizó un modelo de regresión lineal para evaluar la asociación entre el tratamiento para disfunción ventricular y el comportamiento de la FEVI al final del estudio. Por último, se realizó test de Student para muestras pareadas para comparar la media de FEVI antes y después de la quimioterapia.

Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$  con prueba a dos colas. Se empleó para el análisis el software STATA 13.1 (StataCorp LP, College Station, TX).

### 3.8) Aspectos éticos

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Revisión Institucional. Al momento de empadronarse en la historia clínica electrónica, todas las personas firman voluntariamente el consentimiento informado para el uso de sus datos. Dado que el estudio no implicó ningún procedimiento ni actividad que no sea lo que ocurre normalmente durante la consulta y atención de los pacientes, no representa riesgo alguno para la salud de los mismos ni conlleva gastos extra para ellos o su cobertura de salud. En función de que se trata de un estudio de riesgo mínimo debido al manejo de datos de los participantes, se solicitó al comité de ética la exención de la firma de consentimiento informado, basándonos en la Pauta 10 de CIOMS 2019: MODIFICACIONES Y DISPENSAS DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO, ya que consideramos que a) no sería factible o viable realizar la investigación sin dicha dispensa o modificación; b) la investigación tiene un valor social importante; y c) la investigación entraña apenas riesgos mínimos para los participantes.”

## 4) Resultados

La figura 2 presenta el diagrama de flujo de pacientes. En el estudio de TUS se incluyeron 141 pacientes que cumplieron con todos los controles de ECOTT y TUS, mientras que en el subestudio de respuesta al tratamiento se incluyeron 38 pacientes con diagnóstico de CTX.

En total se incluyeron 141 pacientes. La edad media fue de  $56 \pm 15$  años, 85,8% eran mujeres y el diagnóstico más frecuente fue el cáncer de mama (61,7%) seguido por Linfoma no Hodgkin (24,1%). La tabla 1 resume las características basales de la población según la presencia de CTX.

No se encontraron diferencias significativas en relación a los factores de riesgo cardiovasculares clásicos ni en la presencia de antecedentes relevantes como infarto agudo de miocardio, hipertrofia ventricular o valvulopatía moderada/severa entre ambos grupos.

El 23,4% ( $n=33$ ) de los pacientes incluidos presentaron el punto final de CTX. No se observaron diferencias en la dosis acumuladas de antraciclinas/epirubicina. Aunque, se observó que los pacientes con CTX presentaron una FEVI basal mayor que aquellos que no la presentaron ( $70,3 \pm 5,6$  vs  $64,8 \pm 5,3$ ,  $p < 0,001$ ). La TUS basal (prequimioterapia) fue similar en ambos grupos ( $5,9 \pm 3$  vs  $6,9 \pm 4,8$  pg/ml,  $p=0,29$  en el grupo con CTX y sin CTX respectivamente).

De aquellos que presentaron CTX, sólo uno presentó síntomas de insuficiencia cardíaca. La FEVI fue menor en el grupo con CTX a los 3 meses ( $61,2 \pm 9,7\%$  vs

65±4,2%, p=0,004) y a los 6 meses donde alcanzaron el punto final primario (58,9±8%,5 vs 65,5±5%, p<0,001) (tabla 2).

Si bien ambos grupos partieron de valores similares de TUS previo al inicio de quimioterapia, los pacientes del grupo que presentó CTX mostraron valores mayores de TUS a los 3 meses en forma significativa (18,2±14,9 vs 11,8±10,7 pg/ml, p=0,008). Al estimar el incremento de TUS en el seguimiento también se observó que los pacientes con CTX mostraron un mayor incremento de TUS respecto a su valor basal (11,8±12,8 vs 5±8,2 pg/ml, p<0,001) (figura 3).

Se realizó un análisis mediante curva ROC e índice de Youden para establecer el mejor punto de corte para el desarrollo de CTX para ambas mediciones. La TUS a 3 meses mostró un ABC=0.63 mientras que el incremento de TUS mostró un ABC=0,66 (figura 4). Se estableció el valor de TUS a 3 meses  $\geq 13$  pg/ml y un incremento de TUS  $\geq 14$  pg/ml respecto al basal, como los mejores puntos de corte para la predicción de CTX. Se realizó un análisis de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para ambos puntos de corte que se resumen en la tabla 3. Ambos se destacan por su elevado VPN (VPN TUS a 3 meses: 84,7%; VPN incremento de TUS: 83,8%).

En un modelo de regresión ajustado por edad y la presencia de hipertrofia ventricular izquierda, al considerar la TUS a 3 meses en forma continua, se asoció en forma independiente al desarrollo de CTX (OR 1,04 [IC95% 1,01-1,08], p=0,004). El incremento de TUS también se asoció en forma independiente al punto final de CTX (OR 1,07 [IC95% 1,03-1,12], p<0,001).

Al considerar la TUS a 3 meses en forma dicotómica en base al punto de corte establecido para TUS a 3 meses ( $\geq 13$  pg/ml), aquellos pacientes que superaron este valor presentaron 3.8 veces más riesgo de desarrollar CTX en un modelo ajustado por edad e hipertrofia ventricular izquierda (OR 3.8 [IC95% 1.6-9.3], p=0,003). Del mismo modo aquellos paciente que presentaron un incremento de TUS en el seguimiento  $\geq 14$  pg/ml, presentaron un riesgo casi 12 veces mayor de desarrollar CTX (OR 11,95 [IC95%: 3,9-36,6], p<0,001).

#### **4.1) Subestudio de respuesta al tratamiento de la disfunción ventricular**

Se incluyeron 38 pacientes que desarrollaron CTX dentro de los 6 meses de iniciado el tratamiento quimioterápico. De ellos el 44,7% (n=17) recibió tratamiento para disfunción ventricular. El motivo del inicio del tratamiento fue principalmente que la FEVI fue  $\leq 55\%$  (76,4%) o que presentaron una marcada caída de la misma durante el seguimiento (23,6%). Los pacientes que recibieron tratamiento fueron medicados en su totalidad dentro de los 30 días de realizado el diagnóstico. El tratamiento consistió en bisoprolol e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina 2 (ARA 2), con titulación progresiva a dosis máximas toleradas acorde a las guías actuales del manejo de CTX e insuficiencia cardíaca.

Los pacientes incluidos en este subestudio presentaron una media de edad de 58,2±16,6 años y en su mayoría fueron mujeres (85,8%). El cáncer de mama fue el diagnóstico más frecuente ( 52,6%) seguido del LNH (26,3%). La mayoría habían recibido tratamiento con antraciclinas (78,9%) en forma aislada, en tratamientos de poliquimioterapia o asociadas a trastuzumab.

La tabla 4 muestra las características basales de la población incluida en este subestudio. Se observó que dentro del grupo de pacientes que recibieron tratamiento para la disfunción ventricular había una mayor proporción de dislipemia (47 vs 14,3%,  $p=0,02$ ) y diabetes (29,4 vs 4,76%,  $p=0,03$ ) y que presentaban una FEVI basal significativamente menor que aquellos que no recibieron tratamiento ( $63,1\pm 7$  vs  $72,7\pm 4,4\%$ ,  $p<0,001$ ).

El punto final primario de recuperación de FEVI ( $\geq 10\%$  a los 12 meses de iniciada la quimioterapia) fue alcanzado por el 52,6% ( $n=20$ ) de los pacientes.

La tabla 5 resume las características de los pacientes según alcanzaron o no este punto final. Los pacientes que mostraron recuperación de FEVI fueron en promedio más añosos que aquellos que no lo hicieron ( $64,3\pm 9,9$  vs  $51,4\pm 20$  años,  $p=0,01$ ). También presentaron una menor FEVI en las distintas mediciones previo al inicio de tratamiento antiremodelado: basal ( $65,9\pm 8,3\%$  vs  $71,2\pm 5,3\%$ ,  $p=0,02$ ), a los 3 meses ( $53,5\pm 13,9\%$  vs  $62,8\pm 8,2\%$ ,  $p=0,03$ ) y a los 6 meses ( $52,9\pm 9,5\%$  vs  $60\pm 4,5\%$ ,  $p=0,006$ ). No se observaron diferencias en relación a las medición de TUS basal ni durante el tratamiento quimioterápico.

Respecto al punto final primario de este subestudio, se observó una mayor proporción de pacientes que mostraron recuperación de FEVI a los 12 meses en el grupo que recibió tratamiento (88,2% vs 23,8%,  $p<0,001$ ) (figura 5). Los pacientes tratados también mostraron una mayor recuperación de FEVI al considerarla en forma continua ( $9,6\pm 6,7$  vs  $4,7\pm 6,3\%$ ;  $p=0,02$ ).

La figura 6 muestra el comportamiento de la FEVI en las distintas mediciones (basal, 3, 6 y 12 meses) de cada grupo. Los pacientes del grupo tratamiento mostraron una FEVI menor en todos los controles hasta los 6 meses de iniciada la quimioterapia, pero dicha diferencia no se observó en la FEVI control a los 12 meses.

Al analizar las muestras en forma pareada antes-después, no se observaron diferencias significativas entre la FEVI basal y a 12 meses en el grupo que recibió tratamiento ( $63,3\pm 7,2\%$  vs  $61,5\pm 9,6\%$ ,  $p=0,5$ ). En cambio, los pacientes que no recibieron tratamiento presentaron una caída significativa de la FEVI ( $72,7\pm 4,4\%$  vs  $66,2\pm 5,4\%$ , basal y a 12 meses respectivamente;  $p<0,001$ ) (figura 7).

## 5) Discusión

En esta cohorte retrospectiva se evaluó la TUS a partir de dos mediciones, una basal y otra a los 3 meses de iniciado el tratamiento quimioterápico y se estableció su utilidad para el diagnóstico temprano de CTX a los 6 meses. La media de TUS a los 3 meses fue significativamente mayor en los pacientes que presentaron CTX. Esta diferencia también se observó en el incremento con respecto al basal, siendo la media de aumento de TUS más del doble en los pacientes que desarrollaron CTX (figura 3). Al analizar las curvas ROC para ambos parámetros (valor aislado de TUS a 3 meses e incremento de TUS con respecto al basal) se encontró que el mejor punto de corte para TUS a los 3 meses fue  $\geq 13$  pg/ml y para el incremento de TUS fue  $\geq 14$  pg/ml. Ambos puntos de corte se asociaron en forma independiente al punto final en un modelo ajustado por la presencia de hipertrofia ventricular y edad, condiciones que podrían modificar tanto el valor pico como la dinámica de la TUS durante el tratamiento quimioterápico. De esta manera con solo dos mediciones de TUS se podrían identificar tempranamente pacientes en riesgo de desarrollar CTX ecocardiográfica en el seguimiento. En este sentido el incremento de TUS impresiona ser un mejor marcador

de riesgo con un mayor VPP, resaltando la importancia de realizar una medición de TUS basal y otra durante el tratamiento quimioterápico.

Sawaya y col. establecieron un punto de corte de Troponina I ultrasensible en el seguimiento  $\geq 30$  pg/ml para identificar pacientes de riesgo de CTX.(7) Incluyeron 81 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama sometidas a tratamiento con antraciclinas, taxanos y trastuzumab y demostraron que este punto de corte asociado a una caída del strain longitudinal global en los ecocardiogramas de seguimiento (disfunción de fibra miocárdica) podían predecir la futura caída de la fracción de eyección, principalmente cuando ambos marcadores de riesgo estaban presentes. La S y E para la elevación de la TUS aislada fue de 48% y 73% respectivamente (VPP:44%, VPN: 77%), mientras que aumentaba a 87% y 53% (VPP:43%, VPN 91%) cuando se asociaba a un strain global  $< 19\%$  en el seguimiento. En el presente estudio se observó que el incremento de este biomarcador  $\geq 14$  pg/ml respecto al basal presentó una S y E de 42,4% y 92,6% respectivamente con un VPP 60,9% y VPN 83,8%, por lo que mostró un mejor VPN en forma aislada. La ventaja de utilizar la TUS como predictor por sobre el strain longitudinal global radica principalmente en su gran objetividad con nula variabilidad interobservador y el hecho de no depender de la ventana acústica para el correcto análisis de la motilidad segmentaria por lo que es aplicable a la totalidad de los pacientes. De esta manera, con sólo dos simples mediciones en el laboratorio de rutina pre-quimioterapia se podrían identificar pacientes de riesgo para el desarrollo de CTX, lo cual podría modificar estrategias de vigilancia y monitoreo de disfunción ventricular en el paciente en tratamiento quimioterápico.

En un metanálisis publicado recientemente se evaluó la utilidad de distintos biomarcadores como predictores de CTX. (12) Se incluyeron 27 estudios (2163 pacientes) que consideraron la troponina como variable dicotómica y sólo 6 estudios (230 pacientes) que lo hicieron como variable continua. Se observó que aquellos pacientes que presentaron elevación de troponina en el seguimiento tenían un riesgo mayor de desarrollar CTX (OR 11.9, 95% CI 4.4–32.1), hallazgos similares a los de nuestro estudio para el incremento de TUS  $\geq 14$  pg/ml (OR: 11,95, IC95%: 3,9-36,6,  $p < 0,001$ ). Sin duda, los pacientes que presentan un aumento significativo de la TUS en el seguimiento pertenecen a un grupo de mayor riesgo.

Los pacientes del subestudio de respuesta al tratamiento de disfunción ventricular asociada a CTX presentaron menor FEVI en forma basal, a los 3 y 6 meses. Sin embargo estas diferencias no se observaron a los 12 meses de iniciada la quimioterapia, hecho que se explica gracias a que los pacientes del grupo tratado presentaron una mejoría en su FEVI significativamente mayor que aquellos que no recibieron tratamiento ( $9,6 \pm 6,7\%$  vs  $4,7 \pm 6,3\%$ ;  $p = 0,02$ ). La proporción de pacientes que alcanzaron el punto final de mejoría de FEVI fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con tratamiento antiremodelado (88,2% vs 23,8%,  $p < 0,001$ ) (figura 5).

Cardinale y col. demostraron que el tiempo de inicio del tratamiento de disfunción ventricular es fundamental para lograr la recuperación de la FEVI.(13) En una cohorte prospectiva de 201 pacientes con diagnóstico de CTX (FEVI  $\leq 45\%$ ) en los que se inició tratamiento con IECA + B bloqueantes con un seguimiento medio de  $36 \pm 27$  meses, el 42% mostró respuesta completa en el seguimiento (FEVI  $\geq 50\%$ ), mientras que el 13% mostró respuesta parcial (incremento  $\geq 10\%$  pero FEVI  $\leq 50\%$ ) y el 45% no mostró respuesta (incremento  $< 10\%$  y FEVI  $\leq 50\%$ ). Llamativamente los investigadores descubrieron que el porcentaje de pacientes respondedores disminuía progresivamente a medida que aumentaba el tiempo de inicio del tratamiento para disfunción ventricular.

Ningún paciente presentó mejoría cuando el mismo se iniciaba luego de 6 meses del diagnóstico.

Años más tarde el mismo grupo publicó una cohorte de carácter prospectivo que incluyó 2625 pacientes tratados con dosis altas de antraciclinas.(3) La incidencia de CTX fue de 9% (n=226) con una media de seguimiento de 5,2 años. Los investigadores observaron que al iniciar el tratamiento entre los 3-4 meses de realizado el diagnóstico de CTX, el 82% presentó mejoría de la FEVI (11% recuperación completa con FEVI igual a la basal y 71% recuperación parcial con un incremento >5% y una FEVI >50%). De esta manera los investigadores pusieron en cuestionamiento la teoría de irreversibilidad del daño miocárdico por antraciclinas y resaltando la importancia del inicio de tratamiento en forma temprana.

Otro hallazgo relevante del presente subestudio se observó al comparar antes-después la FEVI basal y a los 12 meses en cada grupo según recibieron o no tratamiento de disfunción ventricular. En este análisis se pone de manifiesto que no hubo diferencias significativas en la FEVI a los 12 meses en los pacientes tratados (-1,8%, p=0,5) mientras que la FEVI fue significativamente menor en los pacientes que no recibieron tratamiento (-6,5%, p<0,001) (figura 7).

Si bien las guías actuales para el manejo de pacientes en tratamiento quimioterápico sugieren el inicio del tratamiento de disfunción ventricular en estadios más avanzados (cuando hay caída de FEVI  $\geq 10\%$  y FEVI  $\leq 53\%$  o  $\leq 50\%$ ), (2,11) nuestros hallazgos van en el mismo sentido que los de Cardinale y sugieren el inicio del tratamiento de la disfunción ventricular en etapas más tempranas. Es de destacar que el tratamiento es de bajo riesgo y bajo costo. Estos hallazgos deben ser validados en estudios multicéntricos y de mayores dimensiones.

## **6) Limitaciones del estudio**

Dentro de las principales limitaciones que presenta el estudio se destaca su carácter retrospectivo, aunque los datos provienen del registro sistematizado de la atención de pacientes en un consultorio especializado en cardio-oncología.

Por otro lado, las sucesivas mediciones de la FEVI en cada paciente no se realizaron por el mismo operador, agregando potencial variabilidad interobservador. La misma no fue medida en este estudio y tampoco se evaluó la CTX mediante caída de la deformación miocárdica por strain longitudinal global.

## **7) Conclusiones**

La troponina ultrasensible es un adecuado marcador para realizar diagnóstico temprano de CTX permitiendo identificar pacientes de riesgo con sólo dos mediciones.

El inicio del tratamiento precoz para disfunción ventricular se asoció a una mayor recuperación de la fracción de eyección en pacientes con diagnóstico de cardiotoxicidad. Se requieren estudios de mayores dimensiones para ampliar su indicación a pacientes en estadios más tempranos de daño miocárdico por quimioterápicos.

## 8) Tablas

**Tabla 1.** Características basales de la población.

	Global (n=141)	Sin CTX (n=108)	Con CTX (n=33)	Valor de p
Edad (años, DS)	56±15	56,6±14,7	55,1±16,6	0,62
Sexo femenino n(%)	121 (85,8)	93 (86,1)	28 (84,8)	0,85
Esquema				
Epirubicina n(%)	56 (39,7)	38 (35,2)	18 (54,6)	0,01
Doxorubicina (R-CHOP/ABVD) n(%)	26 (18,4)	17 (15,7)	9 (27,4)	0,01
Epirubicina+Trastuzumab n(%)	19 (13,5)	16 (14,8)	3 (9)	0,01
Trastuzumab n(%)	40 (28,4)	37 (34,2)	3 (9)	0,01
Tipo de cáncer				
Cancer de mama n(%)	87 (61,7)	69 (63,8)	18 (54,5)	0,09
Linfoma no Hodgkin n(%)	34 (24,1)	27 (25)	7 (21)	0,09
Linfoma de Hodgkin n(%)	12 (8,5)	6 (5,5)	6 (18,2)	0,09
Otros n(%)	8 (5,6)	6 (5,5)	2 (6)	0,09
FRCV				
HTA n(%)	38 (27)	29 (26,9)	9 (27,3)	0,96
Diabetes n(%)	9 (6,4)	5 (4,6)	4 (12,1)	0,12
Tabaquista/Ex TBQ n(%)	39 (27,9)	28 (25,9)	11 (34,4)	0,35
Dislipemia n(%)	46 (32,6)	36 (33,3)	10 (30,2)	0,74
IAM previo n(%)	2 (1,4)	1 (0,9)	1 (3)	0,37
Beta bloqueantes n(%)	18 (12,8)	10 (9,2)	8 (24,2)	0,02
IECA/ARA2 n(%)	32 (22,7)	23 (21,3)	9 (27,3)	0,47
Dosis acumulada doxorubicina (mg/m <sup>2</sup> , DS)	255±75	254±72	257±83	0,87
Dosis acumulada epirubicina (mg/m <sup>2</sup> , DS)	303±67	303±64	302±80	0,96
Radioterapia n(%)	52 (36,8)	41 (37,9)	11 (33,3)	0,85
FEVI basal %	66,1±5,9	64,8±5,3	70,3±5,6	<0,001
HVI n(%)	17 (12)	11 (10,7)	6 (18,2)	0,25
Valvulopatía moderada-severa	4 (2,9)	4 (3,8)	0	-
TUS basal (pg/ml) (DS)	6,7±4,5	6,9±4,8	5,9±3	0,29

CTX: cardiotoxicidad, FRCV: factores de riesgo cardiovascular, HTA: hipertensión arterial, IAM: infarto agudo de miocardio, IECA: inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, ARA2: antagonistas del receptor de angiotensina, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo, TUS: troponina T ultrasensible.

**Tabla 2.** Características ecocardiograficas, valor de TUS y eventos clínicos en pacientes con y sin CTX.

	Sin CTX (n=108)	Con CTX (n=33)	Valor de p
Insuficiencia cardíaca n(%)	2 (1,8)	1 (3)	0,66
FEVI 3 meses % (DS)	65±4,2	61,2±9,7	0,004
FEVI 6 meses % (DS)	65,5±5	58,9±8,5	<0,001
TUS a 3 meses (pg/ml, DS)	11,8±10,7	18.2±14.9	0,008
Incremento de TUS (pg/ml, DS)	5±8,2	11,8±12,8	<0,001
Fallecidos n (%)	2 (1,8)	5 (15,1)	0,002

CTX: cardiotoxicidad, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, TUS: troponina T ultrasensible.

**Tabla 3.** Análisis de sensibilidad, especificidad y valores predictivos de TUS a 3 meses e incremento de TUS para el desarrollo de cardiotoxicidad.

	S	E	VPP	VPN
TUS 3 meses $\geq 13$ pg/ml	51,2%	76,7%	38,6%	84,7%
Incremento de TUS $\geq 14$ pg/ml	42,4%	92,6%	60,9%	83,8%

TUS: troponina ultrasensible. S: sensibilidad, E: especificidad, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo.

**Tabla 4.** Características basales de la población incluida en el subestudio de respuesta al tratamiento de la disfunción ventricular.

	Sin tratamiento (n=21)	Con tratamiento (n=17)	Valor de p
Edad (años, DS)	54,7 $\pm$ 19,1	62,6 $\pm$ 12,1	0,14
Sexo femenino n(%)	17 (80,9)	15 (88,2)	0,54
Esquema			
Epirubicina n(%)	6 (28,6)	5 (29,4)	0,96
Doxorubicina (R-CHOP/ABVD) n(%)	10 (47,6)	7 (41,2)	0,96
Epirubicina+Trastuzumab n(%)	1 (4,8)	1 (5,9)	0,96
Trastuzumab n(%)	4 (19)	4 (23,5)	0,96
Tipo de cáncer			
Cancer de mama n(%)	10 (47,6)	10 (58,8)	0,88
Linfoma no Hodgkin n(%)	6 (28,6)	4 (23,5)	0,88
Linfoma de Hodgkin n(%)	4 (19)	2 (11,8)	0,88
Otros n(%)	1 (4,8)	1 (5,9)	0,88
FRCV			
HTA n(%)	4 (19)	7 (41,2)	0,13
Diabetes n(%)	1 (4,76)	5 (29,4)	0,03
Tabaquista/Ex TBQ n(%)	4 (20)	7 (41)	0,16
Dislipemia n(%)	3 (14,3)	8 (47)	0,02
Dosis acumulada doxorubicina (mg/m <sup>2</sup> , DS)	266 $\pm$ 94	255 $\pm$ 77	0,77
Dosis acumulada epirubicina (mg/m <sup>2</sup> , DS)	252 $\pm$ 35	322 $\pm$ 31	0,35
FEVI basal (%DS)	72,7 $\pm$ 4,4	63,1 $\pm$ 7	<0,001
HVI n(%)	5 (23,8)	4 (23,5)	0,98
TUS basal (pg/ml) (DS)	6,4 $\pm$ 4	6 $\pm$ 2,8	0,78

FRCV: factores de riesgo cardiovascular, HTA: hipertensión arterial, TUS: troponina T ultrasensible, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, HVI: hipertrofia ventricular izquierda.

**Tabla 5.** Características de la población incluida en el subestudio de respuesta al tratamiento de la disfunción ventricular en forma global y base a la recuperación de FEVI.

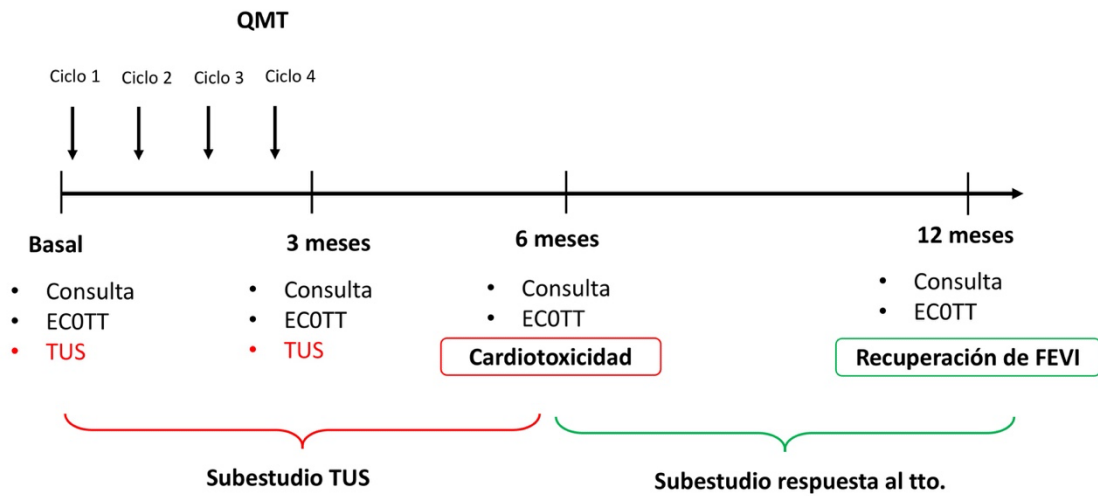
	Global (n=38)	Sin recuperación de FEVI (n=18)	Con recuperación de FEVI (n=20)	Valor de p
Edad (años, DS)	58,2±16,6	51,4±20	64,3±9,9	0,01
Sexo femenino n(%)	32 (84,2)	15 (83,3)	17 (85)	0,88
Esquema				
Epirubicina n(%)	16 (42,2)	8 (40)	8 (44,4)	0,59
Doxorubicina (R-CHOP/ABVD) n(%)	12 (31,5)	6 (33)	6 (30)	0,59
Epirubicina+Trastuzumab n(%)	2 (5,3)	1 (5)	1 (5,5)	0,59
Trastuzumab n(%)	8 (21)	3 (16,7)	5 (25)	0,59
Tipo de cáncer				
Cancer de mama n(%)	20 (50,6)	8 (44,4)	12 (60)	0,28
Linfoma no Hodgkin n(%)	10 (26,3)	4 (22,2)	6 (30)	0,28
Linfoma de Hodgkin n(%)	6 (15,8)	5 (27,8)	1 (5)	0,28
Otros n(%)	2 (5,3)	1 (5,5)	1 (5)	0,28
FRCV				
HTA n(%)	11 (29)	3 (16,7)	8 (20)	0,11
Diabetes n(%)	6 (15,8)	1 (5,6)	5 (25)	0,1
Tabaquista/Ex TBQ n(%)	11 (29)	3 (16,6)	8 (40)	0,11
Dislipemia n(%)	11 (29)	3 (16,6)	8 (40)	0,11
Dosis acumulada doxorubicina (mg/m <sup>2</sup> , DS)	262±86	252±101	274±64	0,57
Dosis acumulada epirubicina (mg/m <sup>2</sup> , DS)	292±89	334±33	260±110	0,31
FEVI basal %	68,4±7,5	71,2±5,3	65,9±8,3	0,02
FEVI 3 meses %	57,9±12,3	62,8±8,2	53,5±13,9	0,03
FEVI 6 meses %	56,2±8,2	60±4,5	52,9±9,5	0,006
TUS basal (pg/ml) (DS)	6,3±3,6	6,1±4,3	6,5±2,5	0,77
TUS a 3 meses (pg/ml) (DS)	16,6±14,4	14,7±11,1	19,3±18,1	0,41
Incremento de TUS (pg/ml) (DS)	11±13	10,1±10,3	12,2±16,5	0,68

FRCV: factores de riesgo cardiovascular, HTA: hipertensión arterial, TUS: troponina T ultrasensible, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.



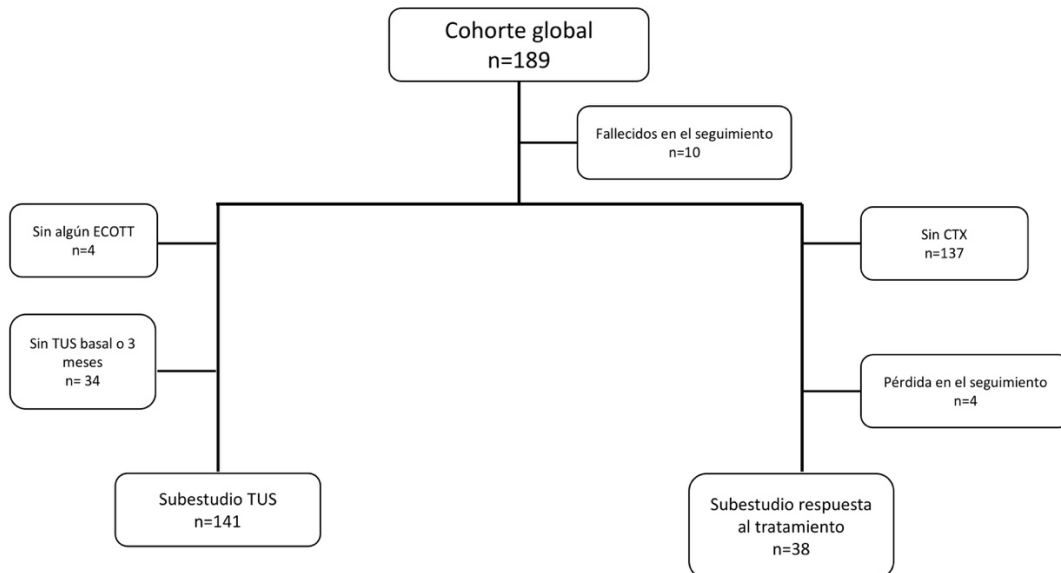
## 9) Figuras

**Figura 1.** Línea de tiempo del estudio.



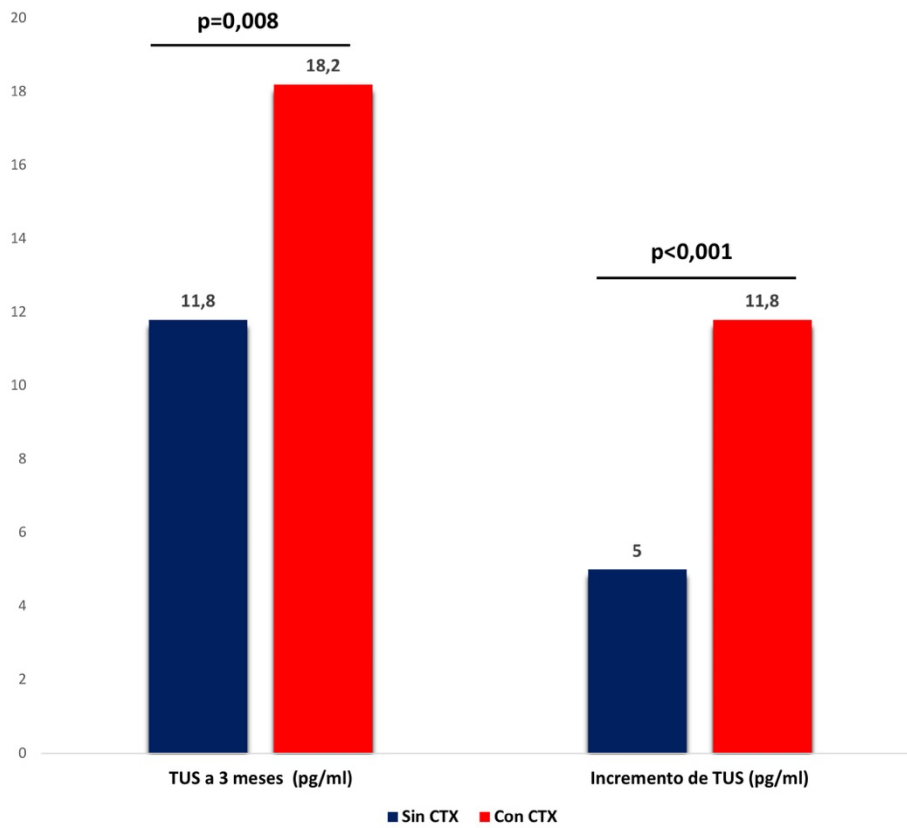
Los pacientes que desarrollaron CTX en el seguimiento fueron incluidos en el subestudio de respuesta al tratamiento de la disfunción ventricular. QMT:quimioterapia, ECOTT:ecocardiograma transtorácico, TUS: troponina T ultrasensible, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, tto.: tratamiento para disfunción ventricular.

**Figura 2.** Diagrama de flujo de pacientes incluidos en el estudio principal y el subestudio de respuesta al tratamiento.



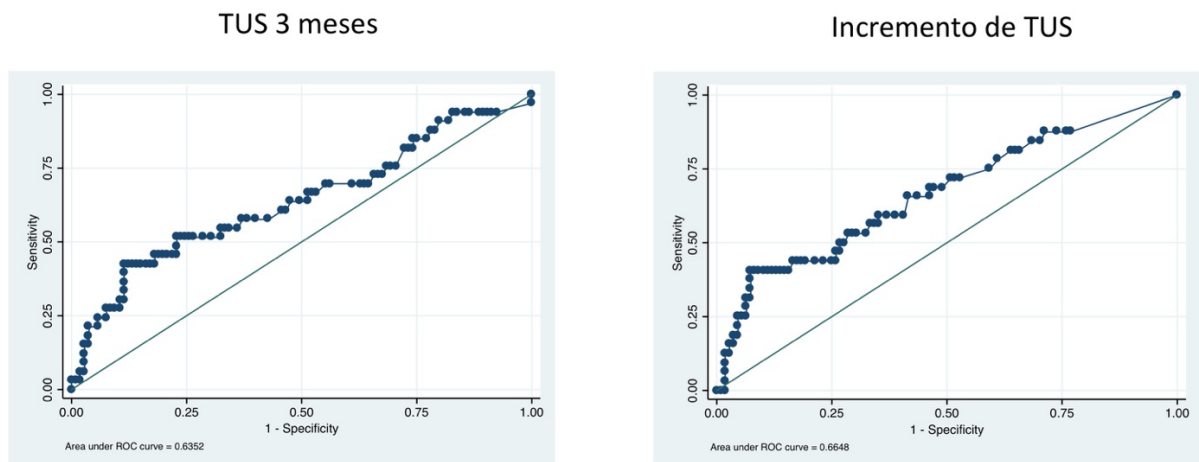
ECOTT:ecocardiograma transtorácico, TUS: troponina T ultrasensible, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

**Figura 3.** Comportamiento de TUS a los 3 meses del inicio de la quimioterapia y del incremento de TUS según desarrollo de cardiotoxicidad.

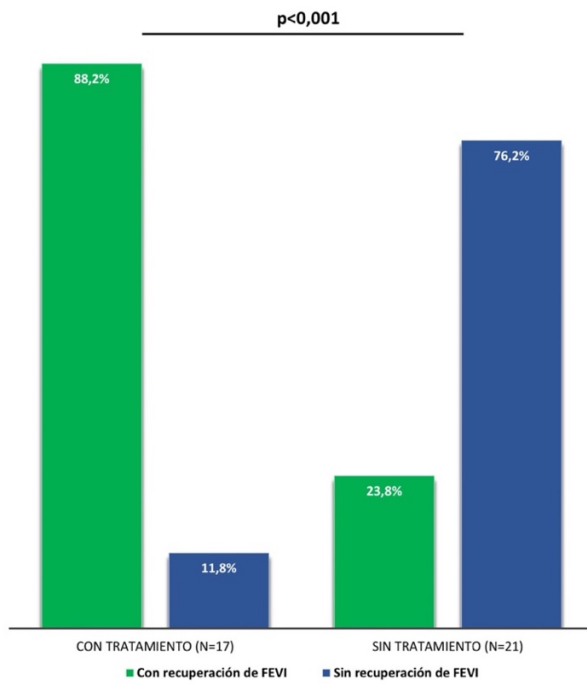


CTX: cardiotoxicidad, TUS: troponina ultrasensible.

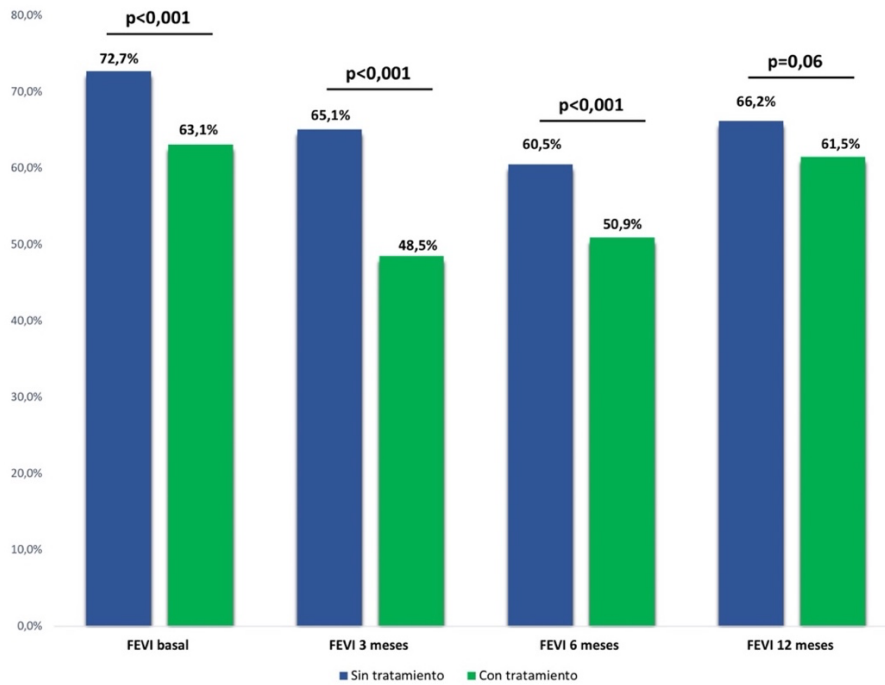
**Figura 4.** Curva ROC para valores de TUS a 3 meses e incremento basal-3 meses de TUS para diagnóstico temprano de cardiotoxicidad



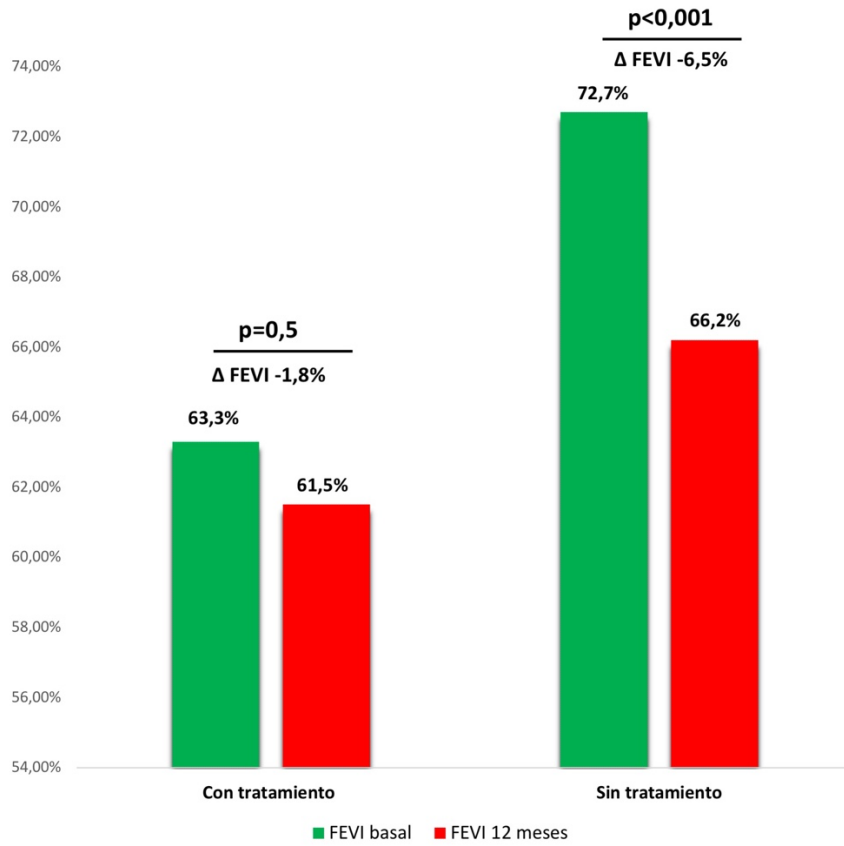
**Figura 5.** Recuperación de FEVI según tratamiento.



**Figura 6.** Comparación de la FEVI en distintos periodos según recibieron o no tratamiento para disfunción ventricular.



**Figura 7.** Comparación antes-después entre FEVI basal y a 12 meses según tratamiento de la disfunción ventricular.



FEVI: Fracción de eyección de ventriculo izquierdo,  $\Delta$  FEVI: diferencia entre FEVI basal y a 12 meses.

## 10) Bibliografía

1. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*. 2010 Jun 29;10:337.
2. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2017 Jan;19(1):9–42.
3. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015 Jun 2;131(22):1981–8.
4. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol*. 2002 May;13(5):699–709.
5. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL, Sebag IA, et al. Early Increases in Multiple Biomarkers Predict Subsequent Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer Treated With Doxorubicin, Taxanes, and Trastuzumab. Vol. 63, *Journal of the American College of Cardiology*. 2014. p. 809–16.
6. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004 Jun 8;109(22):2749–54.
7. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012 Sep 1;5(5):596–603.
8. Tzolos E, Adamson PD, Hall PS, Macpherson IR, Oikonomidou O, MacLean M, et al. Dynamic Changes in High-Sensitivity Cardiac Troponin I in Response to Anthracycline-Based Chemotherapy. Vol. 32, *Clinical Oncology*. 2020. p. 292–7.
9. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of High-Dose Chemotherapy–Induced Cardiotoxicity in High-Risk Patients by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. Vol. 114, *Circulation*. 2006. p. 2474–81.
10. Armenian SH, Lacchetti C, Lenihan D. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary. Vol. 13, *Journal of Oncology Practice*. 2017. p. 270–5.
11. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constone LS, Denduluri N, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. Vol. 35, *Journal of Clinical Oncology*. 2017. p. 893–911.
12. Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, Settelmeier S, Al-Rashid F, Rassaf T, et al. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2020 Feb;22(2):350–61.

13. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, et al. Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. Vol. 55, Journal of the American College of Cardiology. 2010. p. 213–20.
14. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. J Clin Oncol. 2005 May 1;23(13):2900–2.
15. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of Anthracyclines. Front Cardiovasc Med. 2020 Mar 18;7:26.

## 11) Material suplementario

### Utilidad de la TUS en distintos subgrupos de drogas quimioterápicas.

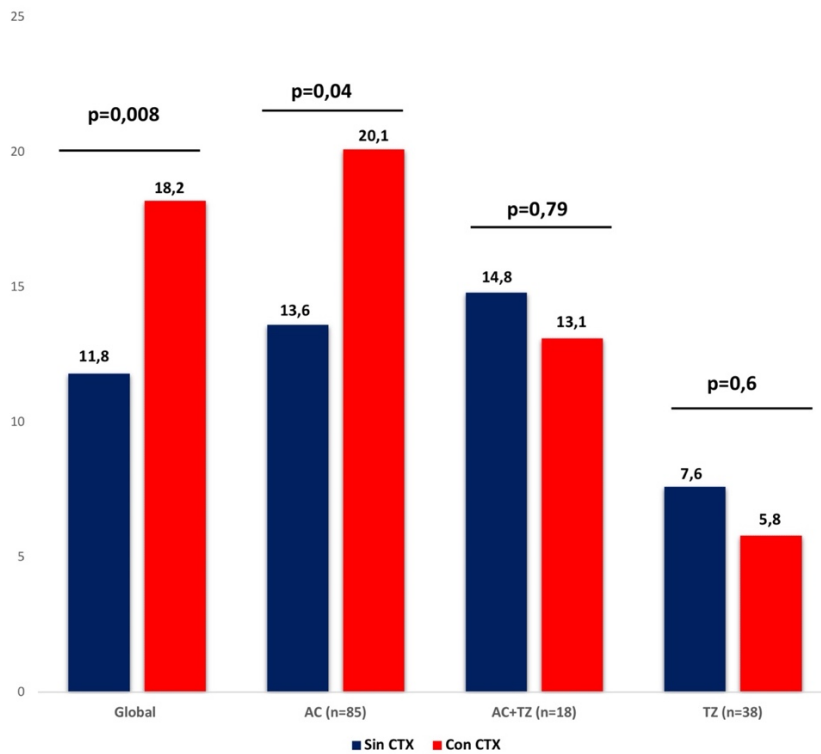
Se realizó un análisis de subgrupos para evaluar el comportamiento de la TUS según el tratamiento quimioterápico recibido. En el subgrupo de pacientes tratados con AC (epirubicina/R-CHOP/ABVD) se observó mayores valores de TUS a 3 meses en los pacientes que presentaron posteriormente CTX ( $20,1 \pm 15,6$  vs  $13,6 \pm 12,5$  pg/ml,  $p=0,04$ ). Sin embargo no se observaron diferencias dentro de los subgrupos de AC+TZ ( $14,8 \pm 9,9$  vs  $13,1 \pm 9,5$  pg/ml,  $p=0,79$ ) ni en aquellos pacientes tratados únicamente con TZ ( $7,6 \pm 6$  vs  $5,8 \pm 2,9$  pg/ml,  $p=0,6$ ) (Figura suplementaria 1). Al evaluar el incremento de TUS se observaron hallazgos similares, sólo se encontraron significativas en la elevación de este biomarcador en el subgrupo de pacientes tratados con AC ( $13,3 \pm 13$  vs  $6,6 \pm 10$  pg/ml,  $p=0,01$ ), mientras que no se observaron diferencias en los subgrupos de pacientes tratados con AC+TZ ( $9,2 \pm 10,1$  vs  $6,2 \pm 7$  pg/ml,  $p=0,5$ ) y TZ ( $1,2 \pm 2,2$  vs  $1,5 \pm 1,9$ ,  $p=0,79$ ) (figura suplementaria 2).

Al observar estos resultados vemos que en el subgrupo de pacientes con antraciclinas se mantuvo esta diferencia significativa entre los grupos con y sin CTX, mientras que dichas diferencias no se observaron en aquellos pacientes tratados con antraciclinas+trastuzumab y tampoco en aquellos que sólo recibieron trastuzumab. Dichas diferencias podrían explicarse desde la fisiopatología ya que existen evidencias que las antraciclinas generan daño miocítico directo con apoptosis y necrosis celular mientras que se cree que el trastuzumab generaría disfunción ventricular por mecanismos asociados al stress oxidativo, sin los cambios ultraestructurales típicos del daño miocárdico por antraciclinas.(14,15) De esta manera resulta lógico que los pacientes que recibieron antraciclinas presenten mayor elevación de TUS en el seguimiento. De todas formas al analizar el número de pacientes en cada grupo, no es posible descartar que se trate de un error tipo beta, ya que podrían existir diferencias en los valores de TUS en los grupos antraciclinas+trastuzumab y trastuzumab, pero dichas diferencias no se logran evidenciar dado el bajo número de pacientes. Estos datos deberán ser validados en el futuro en una población de estudio mayor para ser confirmados.

Estudios de mayores dimensiones deberían llevarse a cabo para comprobar la utilidad de este biomarcador en los pacientes en tratamiento con Trastuzumab.

## Figuras suplementarias.

**Figura 1.** Comportamiento de TUS a 3 meses en el global y según tratamiento recibido (expresado en pg/ml).



CTX: cardiotoxicidad, AC: antraciclina, TZ: trastuzumab.

**Figura 2.** Incremento de TUS en el global y según tratamiento recibido (expresado en pg/ml).

