



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Título

Efecto cardioprotector del carvedilol medido por strain longitudinal global en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con antraciclinas

Alumno: David Minchola Guardia

Tutor: Juan Miguel Ruiz Nodar

Firma del tutor

Firma del alumno

Curso: 2018-2019

Índice

| | |
|--|----|
| • Aspectos preliminares | |
| ○ RESUMEN / PALABRAS CLAVE | 3 |
| ○ ABSTRACT / KEYWORDS | 4 |
| • Cuerpo del TFM | |
| ○ INTRODUCCIÓN | 5 |
| ○ HIPÓTESIS | 6 |
| ○ JUSTIFICACION | 6 |
| ○ OBJETIVOS | 7 |
| ○ METODOLOGÍA | 7 |
| ▪ Diseño | 7 |
| ▪ Sujetos y selección | 8 |
| ▪ Procedimiento | 8 |
| ▪ Variables a estudio | 9 |
| ▪ Análisis de datos | 10 |
| ○ PLAN DE TRABAJO | 10 |
| ○ ASPECTOS ÉTICOS | 10 |
| ○ APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE RESULTADOS | 11 |
| • Bibliografía | 12 |
| • Anexos | 14 |

Resumen

Propósito: El objetivo de este estudio es determinar si el carvedilol tiene efectos benéficos en la prevención de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas.

Métodos: Estudio randomizado, simple ciego. Se incluirán a las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que tengan indicado tratamiento con antraciclinas en el Hospital de Palamós de enero 2020 a enero 2023. Criterios de exclusión: antecedente de tratamiento quimioterápico previo, cardiopatía isquémica, valvulopatía moderada o severa, insuficiencia cardiaca o uso de IECAS o betabloqueadores. Se distribuirán en dos grupos uno que recibirá carvedilol 6,25mg c/12 horas y el otro grupo recibirá la terapia habitual sin carvedilol. Se realizará una valoración ecocardiográfica antes del inicio del tratamiento quimioterápico, al mes y luego a los 3, 6 y 12 meses. El estudio ecocardiográfico se hará de manera habitual valorando los cambios en la función sistólica y diastólica cardiaca además se utilizará la técnica del speckle tracking para determinar los cambios en el strain longitudinal global del ventrículo izquierdo.

Palabras clave

Antraciclinas, cardiotoxicidad, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, carvedilol, strain longitudinal global

Summary

Purpose: The objective of this study is to determine if carvedilol has beneficial effects on the prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity.

Methods: Randomized, single-blind study. Patients diagnosed with breast cancer who have been treated with anthracyclines at the Palamós Hospital from January 2020 to January 2023 will be included. Exclusion criteria: prior chemotherapy treatment, ischemic heart disease, moderate or severe valvular heart disease, heart failure or use of ACE inhibitor or beta blockers. We will study two groups, one will receive carvedilol 6.25mg c / 12 hours and the other group will receive the usual therapy without carvedilol. An echocardiographic assessment will be performed before the start of chemotherapy treatment, at one month and then at 3, 6 and 12 months. The echocardiographic study will be done in a usual way evaluating the changes in cardiac systolic and diastolic function, besides, the speckle tracking technique will be used to determine the changes in the global longitudinal strain of the left ventricle.

Keywords

Anthracyclines, cardiotoxicity, left ventricle systolic dysfunction, carvedilol, global longitudinal strain.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es uno de los tumores más frecuentes en las mujeres de todo el mundo. En España aproximadamente el 30% de los cánceres diagnosticados en mujeres se originan en la mama. La tasa de incidencia se calcula en 125.8 casos por cada 100 mil habitantes y se estima que 1 de cada 8 mujeres tiene riesgo de padecerlo durante toda su vida. A pesar de ello y gracias al diagnóstico precoz y a los tratamientos actuales la supervivencia a mejorado en los últimos 20 años (1) y actualmente tiene una sobrevida del 89% a los 5 años, 83% a los 10 años y 78% a los 15 años (2) pero paradójicamente la reducción de la sobrevida con los años muchas veces está relacionada a la toxicidad de tratamiento quimioterápico (3).

El tratamiento contra el cáncer puede generar daño miocárdico (cardiotoxicidad) que se produce como resultado de los efectos directos de los quimioterapia tanto en la estructura como en la función cardiaca. Las complicaciones más frecuentes son disfunción miocárdica y falla cardiaca, enfermedad coronaria, enfermedad valvular y arritmias por prolongación del segmento QT (4).

Aunque el mecanismo no está del todo claro se acepta dos teorías: la primera basada en el estrés oxidativo que daña la membrana celular generando apoptosis y la segunda basada en la interacción directa sobre la topoisomerasa II beta que se encuentra en el miocito generando alteración de las vías de reparación del DNA (5).

En el caso de la doxirubicina (antraciclina usada para el cáncer de mama) tiene una incidencia del 5% en la manifestación de síntomas de insuficiencia cardiaca pero si valoramos con técnicas de imagen como la ecografía cardiaca podemos encontrar cambios en fracción de eyección del ventrículo izquierdo en el 18% de los pacientes y estos valores aumentan cuando se incrementa la dosis acumulativa de quimioterápico en el paciente (6).

El examen más frecuentemente usado para valorar la función sistólica del ventrículo izquierdo es la ecocardiografía 2D, aunque su sensibilidad y especificad es baja en la detección subclínica del daño miocárdico (7). La resonancia magnética es otra prueba indicada para la valoración cardiaca pero su alto costo y su limitada distribución no permiten su uso rutinario.

La ecocardiografía actualmente cuenta con nuevas técnicas que mejoran su rendimiento diagnóstico y pueden detectar daños en la musculatura antes de que disminuya la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. El doppler tisular y especialmente el speckle tracking han tomado relevancia en la actualidad al cuantificar la deformación miocárdica a través de los valores del strain, strain rate y strain longitudinal global, los cuales pueden detectar alteraciones subclínicas de la función sistólica cardiaca (8).

En el estudio de Kazuaki et al. en el grupo de pacientes que presentaron disminución significativa del strain longitudinal global (57 pacientes) solo 14 presentaron también disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (9). El tratamiento de las alteraciones de la función sistólica cardiaca se tratan con el esquema estándar para insuficiencia cardiaca como IECAS y β -bloqueadores (10). En un meta-análisis reciente se observó que estos medicamentos se asociaban a la reducción de disfunción del ventrículo izquierdo e insuficiencia cardiaca (11,12).

A pesar de ello no existe en las guías una indicación clara para el uso de estos medicamentos y tampoco si deben ser usados antes del inicio de la quimioterapias o se debe esperar la disfunción miocárdica para iniciarlos.

Hipótesis

El carvedilol reduce la incidencia de cardiotoxicidad causada por antraciclinas en paciente con cáncer de mama

Justificación

A pesar que hay evidencia del efecto benéfico del carvedilol sobre la cardiotoxicidad causada por antraciclinas no hay una indicación clara e las guías sobre su uso de manera preventiva. Además si bien es cierto hay estudios pequeños su avalan su uso las mediciones ecográficas se hicieron con el método de doppler (strain y strain rate) y no tenemos estudio con nuevas técnicas como speckle tracking que valora la deformación miocárdica con menores limitaciones.

Objetivos

-Principal

Determinar si la administración de carvedilol reduce la incidencia de cardiotoxicidad en paciente con cáncer de mama tratados con antraciclinas.

-Específicos

Determinar la incidencia de cardiotoxicidad basado en el strain longitudinal global

Conocer el tiempo de promedio hasta la aparición de cardiotoxicidad

Conocer las causas cardiovasculares de interrupción del tratamiento quimioterápico

Metodología

Diseño

El presente estudio es prospectivo, analítico, tipo ensayo clínico, simple ciego. En el cual estudiaremos a las mujeres con nuevo diagnóstico de cáncer de mama que tengan indicación de tratamiento con antraciclinas en el Hospital de Palamós de enero 2020 a enero de 2023. El protocolo se alinea con la guía de la Declaración de Helsinki y será sometido a valoración por el comité de ética de nuestro hospital. Todos los pacientes tendrán acceso e información del estudio a través del consentimiento informado. Todas las pacientes elegibles serán valoradas por su médico oncólogo y luego serán randomizadas en 2 grupos utilizando la tabla de números aleatorios, a las que se les asigne un número par irá al grupo de intervención y a la que se le asigne un número impar irá al grupo control. El grupo de intervención recibirá carvedilol y el grupo control no recibirá esta medicación. Se realizará un ecocardiografía antes del inicio del tratamiento quimioterápico a los 3, 6 y 12 meses. El cardiólogo ecocardiografista que realice las pruebas no tendrá conocimiento del grupo al que pertenece la paciente que evalúa. Todas las pacientes tendrán, aparte de sus controles oncológicos habituales, una valoración por un médico internista antes del inicio de la quimioterapia, a la semana y luego cada mes hasta completar el seguimiento (12 meses) para hacer los reportes de los síntomas, dosis de carvedilol y efectos adversos que se puedan presentar.

Sujetos y selección

Las mujeres con diagnóstico reciente de cáncer de mama y que recibirán tratamiento con antraciclinas en el Hospital de Palamós dentro del periodo: enero 2020 a enero 2023.

Criterios de inclusión:

Paciente con cáncer de mama con indicación de tratamiento con antraciclinas

Edad mayor a 18 años

Criterios de exclusión:

Antecedentes de cáncer previo

Factores de riesgo cardiovascular: (HTA, DM2; tabaquismo)

Diagnóstico de cardiopatía isquémica

Uso de IECAS o betabloqueador

Reacción adversa al carvedilol

Fracción de eyección menor al 50%

Valvulopatía cardíaca moderada o severa

Bloqueo de rama derecha e izquierda

TA sistólica menores de 90mmHg

Embarazo

Procedimiento

Carvedilol

El carvedilol se iniciará por lo menos 1 día antes del inicio de la quimioterapia. La dosis de inicio será de 3.125mg cada 12 horas y si la tensión arterial y frecuencia cardíaca lo permite se duplicará la dosis al cabo de 1 semana a la dosis de estudio (6.25mg cada 12

horas). Si la paciente presenta con esta nueva dosis hipotensión o bradicardia se reducirá la dosis.

También se dosará en sangre los niveles de Troponina T ultrasensible (hs-TnT) al inicio al mes y a los 3 meses percentil 99 de la población en menos de 14ng/dL

Ecocardiografía

El objetivo primario es valorar los cambios en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo basado en la ecografía cardiaca antes a los 3,6 meses y 12 meses del inicio del tratamiento quimioterápico

La ecocardiografía basal se realizará por lo menos 24 horas antes del inicio del tratamiento quimioterápico y los controles se hicieron a los 3,6 y 12 meses. La ecografía se realizará con un ecógrafo GE Medical Vivid E95 con transductor 1-3MHz. Los valores obtenidos fue el promedio de 3 latidos consecutivos El ecografista que hará la captura de las imágenes no conocerá a que grupo pertenece las pacientes. La fracción de eyección se determinó de manera automática por el software de ecografía cardiaca haciendo un promedio en 4 y 2 cámaras. Los parámetros doppler incluyen Onda E, Onda A, Relación E/A, la velocidad lateral del anillo mitral. Adicionalmente se valorará, con la técnica speckle tracking la deformación miocárdica calculando la deformación longitudinal global del ventrículo izquierdo.

Variables del estudio

Variables independientes

Edad, superficie de área corporal, raza, dosis acumulativa de antraciclinas, carvedilol.

Variable dependiente:

Fracción de eyección y fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo, área de aurícula izquierda, diámetro de aurícula izquierda, strain longitudinal global (medido por speckle tracking), troponina T de alta sensibilidad.

Análisis de datos

Las variables continuas serán presentadas como medias \pm SD. Se realizará una prueba T de student para comparar las diferencias entre los dos grupos. Se calculará las variaciones en porcentaje de las variables recogidas. La normalidad de los datos se determinará con la prueba Shapiro-Wilk. El test U de Mann-Whitney se usará para las variables de distribución no normal (TnT). Las variables categóricas serán evaluadas usando el test Chi² y el test exacto de Fisher. Un P menor de 0.05 se considerará estadísticamente significativo. Se usará análisis multivariado para determinar las diferencias entre los 2 grupos de las variables ecocardiográficas. Los cálculos estadísticos se realizarán en el programa estadístico IBM SPSS (versión 21.00, SPSS Inc, Chicago II USA).

Plan de trabajo.

La recolección de datos se hará en una ficha diseñada con las variables indicadas previamente. La información se obtendrá de la valoración de la paciente y de los informes de ecografía cardiaca que se realicen a los pacientes en estudio.

Plan de trabajo:

Marzo y jul 2019: Revisión de bibliografía complementaria

Jul 2019: Creación de ficha de recolección de datos y base de datos

Enero 2020– enero 2022: Inclusión de pacientes

Enero 2023: Fin de seguimiento de pacientes

Febrero – Marzo 2013: Resultados y reporte final

Aspectos éticos

El presente estudio se basa en los principios establecidos en la Declaración de Helsinki. Protegeremos es todo momento la vida, intimidad y la dignidad de las pacientes.

La investigación se llevará a cabo cuando se obtenga la autorización del Hospital de Palamós y de su Comité de Ética.

Las pacientes en todo momento contarán con la valoración de un médico internista a parte de las valoraciones pactadas por el protocolo previamente.

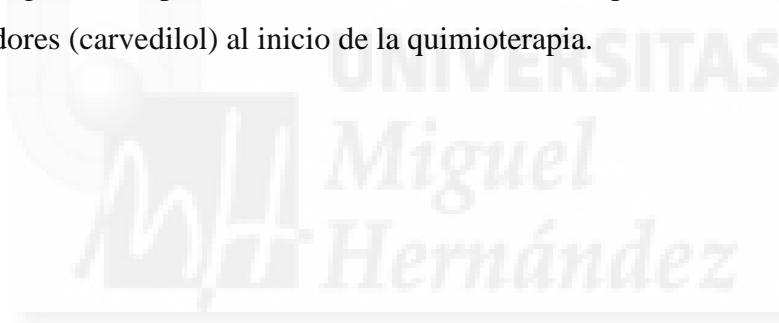
Se explicará a las pacientes el objetivo y los riesgos del estudio además se entregará información y una copia del protocolo conjuntamente con el consentimiento informado.

Se explicará al paciente que la aceptación o no de ingresar en el estudio no modifica en nada el tratamiento habitual que debe recibir ni perjudicará la relación médico-paciente.

Solo ingresará al estudio las pacientes que puedan dar su autorización por ellas mismas.

Aplicabilidad y utilidad de los resultados

Si los resultados son positivos y se demuestra que el uso de carvedilol reduce la cardiotoxicidad por antraciclina debemos considerar que sería muy importante redefinir las guías de práctica clínica e incluir un esquema de tratamiento con betabloqueadores (carvedilol) al inicio de la quimioterapia.



Bibliografía

1. Pronóstico Cáncer de Mama: Supervivencia y Mortalidad | AECC [Internet]. [citado 15 de junio de 2019]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama/mas-informacion/evolucion-cancer-mama>
2. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(4):271-89.
3. Fornaro A, Olivotto I, Rigacci L, Ciaccheri M, Tomberli B, Ferrantini C, et al. Comparison of long-term outcome in anthracycline-related versus idiopathic dilated cardiomyopathy: a single centre experience. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(5):898-906.
4. Task A, Members F, Luis J, Chairperson Z, Mun DR, France VA, 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. 2016;2768-801.
5. Press D. Cardiac risk in the treatment of breast cancer: assessment and management. 2015;21-35.
6. Khouri MG, Douglas PS, Mackey JR, Martin M, Scott JM, Scherrer-crosbie M, et al. Contemporary Reviews in Cardiovascular Medicine Cancer Therapy – Induced Cardiac Toxicity in Early Addressing the Unresolved Issues. 2015;2749-63.
7. Zagar TM, Cardinale DM, Marks LB. Breast cancer therapy-associated cardiovascular disease. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13(3):172-84.
8. Tassan-Mangina S, Codorean D, Metivier M, Costa B, Himmerlin C, Jouannaud C, et al. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: Early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7(2):141-6.
9. Negishi K, Negishi T, Haluska BA, Hare JL, Plana JC, Marwick TH. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(3):324-31.

10. Nohria A. β -Adrenergic blockade for anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity is prevention better than cure? *Circ Hear Fail*. 2013;6(3):358-61.
11. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49(13):2900-9.
12. Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, De Fendi LI, Soares F V. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: A meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer*. 2007;7:1-11.



Anexos

-Consentimiento informado (página siguiente)



| | | |
|--|--|-------------------|
| | DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO HOSPITAL DE PALAMOS | <i>v.jun/2019</i> |
|--|--|-------------------|

SERVICIO: CARDIOLOGÍA

INVESTIGADOR RESPONSABLE: DR. DAVID MINCHOLA GUARDIA

ESTUDIO: EFECTO CARDIOPROTECTOR DEL CARVEDILOL MEDIDO POR STRAIN LONGITUDINAL GLOBAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN TRATAMIENTO CON ANTRACICLINAS

TELÉFONO DE CONTACTO: 308914389
dminchola@yahoo.com

EMAIL:

VERSIÓN DE DOCUMENTO: (Número de versión, fecha): junio/2019

I) Finalidad de la línea de trabajo propuesta:

1.- El objetivo de este estudio es determinar si el carvedilol tiene efectos benéficos en la prevención de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas.

2.- EL paciente recibirá la dosis de 6,25 mg de carvedilol c/12 horas antes del inicio del tratamiento de cáncer de mama con antraciclinas. Tendrá vistas con un médico internista al comienzo del uso de la medicación de estudio a la semana y luego mensualmente para hacer seguimiento y control de los pacientes. Adicionalmente se realizarán ecocardiografía cardiaca antes, a los 3, 6 y 12 meses del inicio de la quimioterapia. Los riesgos a los que es sometido el sujeto de estudio se basan en el

| | | |
|--|---|---|
| | <p style="text-align: center;">DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO HOSPITAL DE PALAMOS</p> | <p style="text-align: right;"><i>v.jun/2019</i></p> |
|--|---|---|

uso de carvedilol que es un medicamento ampliamente usado y en hipertensión e insuficiencia cardíaca y que podrían generar hipotensión o bradicardia.

Los resultados de este estudio nos ayudarán probablemente a prevenir los efectos adversos de la quimioterapia.

II) Algunas consideraciones sobre su participación:

Es importante que Vd., como participante en esta línea de trabajo, conozca varios aspectos importantes:

A) Su participación es totalmente voluntaria.

B) Puede plantear todas las dudas que considere sobre su participación en este estudio.

C) No percibirá ninguna compensación económica o de otro tipo por su participación en el estudio.

D) Los datos personales serán tratados según lo dispuesto en la normativa que resulte de aplicación, como es el Reglamento (UE) 2016/679, de 27 de abril, General de Protección de Datos Personales, y su normativa de desarrollo tanto a nivel nacional como europeo.

| | | |
|--|---|---|
| | <p style="text-align: center;">DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO HOSPITAL DE PALAMOS</p> | <p style="text-align: right;"><i>v.jun/2019</i></p> |
|--|---|---|

F) Los datos registrados serán tratados estadísticamente de forma codificada. En todo momento el participante tendrá derecho de acceso, modificación, oposición, rectificación o cancelación de los datos depositados en la base de datos siempre que expresamente lo solicite. Para ello deberá ponerse en contacto con el investigador principal. Los datos quedarán custodiados bajo la responsabilidad del Investigador Principal del Estudio, **Dr David Minchola Guardia**.

G) Los datos serán guardados de forma indefinida, lo que permitirá que puedan ser utilizados por el grupo del investigador principal en estudios futuros de investigación relacionados con la línea de trabajo arriba expuesta. Dichos datos podrán ser cedidos a otros investigadores designados por el Investigador Principal para trabajos relacionados con esta línea, siempre al servicio de proyectos que tengan alta calidad científica y respeto por los principios éticos.

H) La falta de consentimiento o la revocación de este consentimiento previamente otorgado no supondrá perjuicio alguno en la asistencia sanitaria que Vd. recibe/recibirá.

I) Es posible que los estudios realizados aporten información relevante para su salud. Ud. tiene derecho a conocerla y trasmitirla a sus familiares si así lo desea.

| | | |
|--|--|-------------------|
| | DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO HOSPITAL DE PALAMOS | <i>v.jun/2019</i> |
|--|--|-------------------|

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE POR ESCRITO.

Estudio EFECTO CARDIOPROTECTOR DEL CARVEDILOL MEDIDO POR STRAIN LONGITUDINAL GLOBAL EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN TRATAMIENTO CON ANTRACICLINAS

Yo, _____

(nombre y apellidos de paciente)

He leído la información que me ha sido entregada.

He recibido la hoja de información que me ha sido entregada.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado del estudio con _____

(nombre y apellidos del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1.- Cuando quiera.
- 2.- Sin tener que dar explicaciones.
- 3.- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Por la presente, otorgo mi consentimiento informado y libre para participar en esta investigación.

Accedo a que los médicos del HOSPITAL DE PALAMOS contacten conmigo en caso de que los estudios realizados sobre mis datos aporten información relevante para mi salud

...SI..... NO (marcar con una X lo que proceda)

Una vez firmada, me será entregada una copia del documento de consentimiento.

FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y APELLIDOS

FECHA

Yo he explicado por completo los detalles relevantes de este estudio al paciente nombrado anteriormente y/o la persona autorizada a dar el consentimiento en nombre del paciente.

FIRMA DEL INVESTIGADOR

NOMBRE Y APELLIDOS

FECHA



| | | |
|--|--|-------------------|
| | DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO HOSPITAL DE PALAMOS | <i>v.jun/2019</i> |
|--|--|-------------------|

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE POR ESCRITO.

APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO (CONTACTAR CON EL INVESTIGADOR PRINCIPAL)

Yo _____ revoco el consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado con fecha _____

Firma:

