





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ  
FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA SUBESPECIALIDAD DE  
CARDIOLOGÍA CLÍNICA  
**“EFICACIA DE ATORVASTATINA VS PLACEBO PARA PREVENCIÓN DE  
CARDIOTOXICIDAD ASOCIADA A QUIMIOTERAPIA, EN PACIENTES CON  
CÁNCER DE MAMA.  
ECCA N=1”**

**DR. MIGUEL ADRIÁN DÍAZ TORRES**

DIRECTOR CLÍNICO  
DR. CARLOS DAVID ESCOBEDO URIBE  
SUBESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA CLÍNICA  
ALTA ESPECIALIDAD EN IMAGEN CARDIOVASCULAR

DIRECTOR METODOLÓGICO  
DR. JUAN MANUEL LÓPEZ QUIJANO  
MAESTRIA EN CIENCIAS  
SUBESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA  
ALTA ESPECIALIDAD EN ECOCARDIOGRAFÍA

ASESOR ESTADÍSTICO  
M.A. PETER B. MANDEVILLE

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ  
FACULTAD DE MEDICINA  
SUBESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA CLÍNICA

TÍTULO DE TESIS

**“EFICACIA DE ATORVASTATINA VS PLACEBO PARA PREVENCIÓN DE  
CARDIOTOXICIDAD ASOCIADA A QUIMIOTERAPIA, EN PACIENTES CON  
CÁNCER DE MAMA. ECCA N=1”**

PRESENTA

DR. MIGUEL ADRIÁN DÍAZ TORRES

**Firmas**

<p><b>Director Clínico</b> Dr. Carlos David Escobedo Uribe Cardiólogo con alta especialidad Imagen Cardiovascular</p>	
<p><b>Director Metodológico</b> Dr. Juan Manuel López Quijano Maestría en Ciencias Cardiólogo con alta especialidad en Ecocardiografía</p>	
<p><b>Asesor Clínico</b> Dr. Jaime Arturo Guel Pañola Oncólogo Médico</p>	

<p style="text-align: center;"><b>Sinodales</b></p>	
<p style="text-align: center;">Dr. Jose Luis Leiva Pons <b>Cardiólogo con alta especialidad en Cardiología Intervencionista</b></p>	
<p style="text-align: center;">Dra. Martha Elizabeth Rubio Hernandez <b>Cardióloga Pediatra Alta especialidad en Ecocardiografía</b></p>	
<p style="text-align: center;">Dr. Gildardo Vidal Morales <b>Cardiólogo con alta especialidad en Ecocardiografía</b></p>	
<p style="text-align: center;">M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal <b>Jefe de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina</b></p>	<p style="text-align: center;">Dr. Juan Manuel López Quijano <b>Profesor Titular de la Subespecialidad de Cardiología Clínica</b></p>



## RESUMEN

**Introducción:** El incremento en las enfermedades oncológicas, como el cáncer de mama, con aumento en la incidencia en edades tempranas, la terapéutica empleada con agentes quimioterápicos, en especial antraciclinas, se describe desde 1 hasta 5% en sobrevivientes de cáncer. El método Ecocardiográfico de Strain longitudinal global miocárdico, tiene un buen perfil para detección precoz de disfunción cardíaca. Los efectos pleiotrópicos de las estatinas, que incluyen la reducción de los mecanismos inflamatorios vasculares y el estrés oxidativo, podrían frenar de algún modo los mecanismos de cardiotoxicidad por quimioterapia.

**Objetivo** Comparar el grado de cardiotoxicidad asociado a quimioterapia en pacientes con Cáncer de mama, comparando atorvastatina a dosis alta vs placebo mediante un estudio de N=1.

**Diseño del Estudio:** Experimental, ECCA N=1

**Sujetos y métodos:** Se realizó un ensayo clínico de N=1, aleatorizado, doble ciego simple, en 2 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, con 3 ciclos de intervención conformados por periodos de 6 días de toma de atorvastatina 80 mg (3 días previo y 3 posterior a quimioterapia) e igual duración de periodos de lavado en los que las pacientes ingirieron placebo, evaluados con troponina I, ecocardiografía (SLG y FEVI).

**Resultados:** se encontraron en las 2 pacientes niveles detectables de troponina I antes y posterior a las sesiones de quimioterapia. Se observó que en el tratamiento con atorvastatina un menor cambio en los niveles de troponina y de FEVI (**Delta-trop**,  $t = 3.2918$ ,  $df = 4$ , Valor  $P = 0.03016$ , y **Delta-Strain**,  $t = -2.8253$ ,  $df = 4$ , valor  $P = 0.04757$ , fueron significativos); en el tratamiento con placebo se observó menor cambio en los valores de strain. Mientras que **Delta- FEVI**,  $t = -0.56358$ , Valor  $P = 0.6031$ , no fue significativa.

**Conclusión:** Es evidente la cardiotoxicidad en cada ciclo de quimioterapia. Se observaron diferencias entre los diferentes grupos de tratamiento. Se observaron diferencias entre los diferentes grupos de tratamiento

Se requiere continuar con reclutamiento de pacientes para contar con mayores datos acerca de la eficacia de atorvastatina.

**Palabras Claves:** Cardiotoxicidad, Strain longitudinal, FEVI, Troponina.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí  
Facultad de Medicina  
Tesis para obtener el Diploma de la Especialidad en Cardiología Clínica

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres, que con su amor, esfuerzo, educación y valores me han apoyado en lograr mis metas.

A mis hermanos que han sido amigos, compañeros, siempre con grandes aprendizajes y vivencias con cada uno de ellos.

A Marisol, mi esposa, que ha sido parte fundamental en mi vida, con su amor y apoyo incondicional, acompañándome en buenos y malos momentos.

A mis hijos Miguel y Sofía (en camino), que me motivan a seguir en este camino, a ser cada día mejor y a ver la vida de una manera diferente.

A mis maestros de subespecialidad, por siempre estar dispuestos a la enseñanza, difundir su conocimiento e inculcarnos disciplina y respeto. Por ser un ejemplo para mí y apoyarme en mi formación académica.

A todos mis amigos, compañeros de residencia, personal de trabajo gracias por su amistad, apoyo en el día a día y guardias.

## ÍNDICE

RESUMEN .....	I
AGRADECIMIENTOS .....	II
ANTECEDENTES .....	1
JUSTIFICACIÓN .....	8
HIPÓTESIS .....	8
OBJETIVOS .....	9
SUJETOS Y MÉTODOS .....	10
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	14
ÉTICA.....	14
RESULTADOS .....	15
DISCUSIÓN .....	23
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.....	24
CONCLUSIONES.....	25
BIBLIOGRAFÍA .....	26
ANEXOS .....	31

## ÍNDICE DE TABLAS Y CUADROS

Cuadro 1. Agentes quimioterapicos e incidencia de cardiotoxicidad.....	2
Cuadro 2. Pacientes incluidos en el estudio.....	15
Tabla 1. De variables.....	12
Tabla 2. Valor de troponina pre, Postquimioterapia y Delta Troponina en tratamiento con A (atorvastatina) y B (placebo) en 5 sesiones.....	16
Tabla 3. Valor de Strain pre, Postquimioterapia y Delta Strain en tratamiento con A (atorvastatina) y B (placebo) en 5 sesiones.....	16
Tabla 4. Valor de FEVI pre, Postquimioterapia y Delta FEVI en tratamiento con A (atorvastatina) y B (placebo) en 5 sesiones.....	17
Tabla 5. Valor de Onda S´ pre, Postquimioterapia y Delta S´ en tratamiento con A (atorvastatina) y B (placebo) en 5 sesiones.....	17
Tabla 6. Valor de Onda E´ pre, Postquimioterapia y Delta E´ en tratamiento con A (atorvastatina) y B (placebo) en 5 sesiones.....	17
Tabla 7. Valor de troponina pre, Postquimioterapia y Delta Troponina en tratamiento con A (atorvastatina) y B (placebo) en 5 sesiones.....	18
Tabla 8. Valor de Strain pre, Postquimioterapia y Delta Strain en tratamiento con A (atorvastatina) y B (placebo) en 5 sesiones.....	18
Tabla 9. Valor de FEVI pre, Postquimioterapia y Delta FEVI en tratamiento con A (atorvastatina) y B (placebo) en 5 sesiones.....	19
Tabla 10. Valor de Onda S´ pre, Postquimioterapia y Delta S´ en tratamiento con A (atorvastatina) y B (placebo) en 5 sesiones.....	19
Tabla 11. Valor de Onda E´ pre, Postquimioterapia y Delta E´ en tratamiento con A (atorvastatina) y B (placebo) en 5 sesiones.....	19
Tabla 12. Análisis visual Delta Troponina.....	20
Tabla 13. Delta Troponina por tratamiento.....	20
Tabla 14. Análisis visual Delta Strain.....	20
Tabla 15. Delta Strain por tratamiento.....	21
Tabla 16. Análisis visual Delta FEVI.....	22
Tabla 17. Delta FEVI por tratamiento.....	22

## **LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS**

**FEVI:** Fracción Eyección del Ventriculo Izquierdo

**ECV:** Enfermedades Cardiovasculares

**EVC:** Enfermedad Vasular Cerebral

**IC:** Insuficiencia Cardiaca

**Mg/m<sup>2</sup>:** miligramos sobre metro cuadrado

**ADN:** Acido Desoxirribonucleico

**ECG:** electrocardiográficos, electrocardiograma

**CTRCD:** disfunción cardiaca relacionada con el cáncer

**SGL:** Strain Global Longitudinal

**Ca:** Cáncer

**ECCA:** Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado

**TFG:** tasa de filtrado glomerular

## LISTA DE DEFINICIONES

**Género:** Sexo de asignación fenotípico, se expresa en masculino o femenino

**Diagnóstico:** diagnóstico del cáncer de mama de acuerdo a biopsia y resultado histopatológico.

**Quimioterapia:** tipo de tratamiento dirigido contra el cáncer de mama, a base de doxorubicina y ciclofosfamida.

**Cardiotoxicidad:** la disfunción cardíaca relacionada con el cáncer se define por una disminución de la FEVI >10% del límite inferior normal. Strain global longitudinal se considera anormal una reducción de >15% respecto al basal.

Troponina I con valor >0.05 ng/ml

**Tratamiento:** Tipo de tratamiento al que fue aleatorizado el participante (atorvastatina o placebo)



## **ANTECEDENTES.**

Se estima de acuerdo a estadísticas internacionales al menos 13.7 millones de sobrevivientes de cáncer. Un total de 67% de los adultos diagnosticados con cáncer tienen una sobrevida a 5 años y 75% de los niños con diagnóstico de cáncer tienen sobrevida a 10 años.

La quimioterapia y radioterapia pueden causar a corto y largo plazo complicaciones en el sistema cardiovascular. De acuerdo con el instituto nacional de salud y nutrición, en el cual se examinaron a 1807 sobrevivientes de cáncer, en un seguimiento por 7 años, 33% fallecieron por causas cardiovasculares y 51% de cáncer.

La principal causa de cardiotoxicidad inducida por quimioterapicos es debido a antraciclinas, que son fármacos utilizados para el tratamiento de diversos tipos de cánceres como linfoma, sarcoma, cáncer de mama y leucemia.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son una complicación frecuente y puede conducir a morbilidad prematura y muerte entre sobrevivientes de cáncer. Los mecanismos de cardiotoxicidad, implica efectos directos del tratamiento del cáncer sobre la función y estructura del corazón, o puede deberse al desarrollo acelerado de ECV, especialmente en presencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales. (1)

### **Disfunción miocárdica e Insuficiencia Cardíaca secundaria a cardiotoxicidad**

Algunos tratamientos contra el cáncer inducen efectos secundarios que aparecen en forma temprana después de la exposición, estos pueden afectar negativamente a la terapia oncológica, y otros generan lesiones cardíacas, dan como resultado un problema para el tratamiento quimioterapico.

Algunos quimioterapicos por ejemplo, las antraciclinas, pueden inducir un remodelado cardíaco progresivo como consecuencia tardía, del daño a los miocitos, resultando en miocardiopatía tardía, mientras que otros pueden causar disfunción cardíaca transitoria sin consecuencias a largo plazo.



La disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca son efectos comunes y graves de los quimioterapicos.

Los sobrevivientes de cáncer pediátrico, tratados con antraciclinas y / o radioterapia mediastínica, presentan un riesgo 15 veces mayor de presentar insuficiencia cardiaca en comparación con los Controles. (2)

Los sobrevivientes de linfoma no Hodgkin tienen una incidencia del 17% de IC clínica a los 5 años. (3)

### **Antraciclinas**

Las antraciclinas son medicamentos los cuales tienen una alta eficacia para el tratamiento de tumores sólidos y neoplasias malignas hematológicas.

Evitar su uso debido efectos secundarios cardiacos puede tener un impacto negativo en el pronóstico de los pacientes (4,5) Por otro lado, las antraciclinas pueden causar daño cardiaco irreversible, con peor pronóstico a larga plazo. Por ejemplo, la doxorubicina se asocia con una incidencia del 5% de presentar insuficiencia cardiaca congestiva cuando se alcanza una dosis de 400 mg / m<sup>2</sup>, y en dosis más altas conducen a un aumento exponencial del riesgo, hasta un %48, a 700 mg / m<sup>2</sup>. (6)

<b>Agente Quimioterapico</b>	<b>Incidencia</b>
<b>Doxorrubicina</b>	
<b>400 mg/m<sup>2</sup></b>	3-5%
<b>550 mg/m<sup>2</sup></b>	7-26%
<b>700 mg/m<sup>2</sup></b>	18-48%
<b>Ciclofosfamida</b>	7-28%

*Cuadro 1. Agentes quimioterapicos e incidencia de cardiotoxicidad*

Los primeros efectos ocurren en el primer año de tratamiento, mientras que los efectos tardíos se manifiestan después de varios años (mediana de 7 años después del tratamiento). En pacientes tratados con dosis de antraciclina comúnmente utilizadas y una edad de 65 años de edad, la tasa de Insuficiencia Cardiaca puede ser tan alta como 10%. (6)



Los cambios histopatológicos como la pérdida miofibrilar y vacuolización se pueden observar en muestras de biopsias endomiocárdica de pacientes que han recibido tan solo 240 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina. Esto sugiere que no existe una dosis segura, incluso dosis bajas como 100 mg/m<sup>2</sup> se han asociado a reducción de la función cardíaca (7)

El mecanismo fisiopatológico más aceptado de la cardiotoxicidad inducida por antraciclina es la hipótesis del estrés oxidativo, lo que sugiere que la generación de especies reactivas de oxígeno y la peroxidación lipídica de la membrana celular causan daño de los cardiomiocitos (8, 9)

La generación de especies reactivas de oxígeno por intercambio electrones entre el resto de quinona de antraciclina y moléculas de oxígeno y otros donantes de electrones celulares.

Las antraciclinas forman complejos con hierro que sufren ciclo redox y generan radicales de oxígeno. In vivo e in vitro se confirma incremento en las especies reactivas de oxígeno en cardiomiocitos después de la terapia con antraciclinas.

La topoisomerasa 2B se ha revelado recientemente como el mediador clave de la cardiotoxicidad inducida por antraciclina. Desenrolla las cadenas de ácido desoxirribonucleico (ADN) durante la replicación, transcripción o recombinación del ADN.

La toxicidad cardíaca aguda por quimioterápicos, predominantemente arritmias supraventriculares, disfunción transitoria del Ventrículo izquierdo y cambios electrocardiográficos (ECG), se desarrolla en el 1% de los pacientes inmediatamente después de la infusión y suele ser reversible. Sin embargo, la disfunción cardíaca aguda también puede reflejar la lesión de miocitos que eventualmente puede evolucionar hacia una cardiotoxicidad temprana o tardía. (10, 11)

Los factores de riesgo para la cardiotoxicidad relacionada con la antraciclina incluyen la dosis acumulada, el régimen de infusión y cualquier condición que incrementa la susceptibilidad cardíaca. (12)

Un estudio reciente de Cardinale con 2625 pacientes (seguimiento medio de 5,2 años), presentaron una incidencia de cardiotoxicidad de 9% después del tratamiento



con antraciclina, y 98% de los casos ocurrieron en el primer año y fueron asintomáticos. (13)

La cardiotoxicidad inducida por antraciclina es un fenómeno caracterizado por un declive progresivo y continuo de la FEVI. La cardiotoxicidad por ciclofosfamida es rara y se observa en pacientes que reciben altas dosis (>140 mg/kg).

### **Diagnóstico**

La evaluación del riesgo debe incluir la historia clínica y el examen físico y la medición inicial de la función cardíaca. Los biomarcadores cardíacos (péptidos natriuréticos o troponinas) pueden ser agregados a la evaluación. Las estrategias para escrutinio y detección de cardiotoxicidad incluyen imagen cardíaca (ecocardiografía, imagen nuclear, resonancia magnética cardíaca y biomarcadores (troponina, péptido natriuretico) (14).

La medición de al menos un biomarcador cardíaco, troponina de alta sensibilidad (I o T) o un péptido natriurético puede considerarse al inicio del estudio y se ha sugerido la determinación de troponina I de alta sensibilidad con cada ciclo de quimioterapia que contiene antraciclina. Esta estrategia sugerida no ha sido validada para prevenir o mejorar los eventos de toxicidad a largo plazo, pero la elevación de los biomarcadores cardíacos identifica a los pacientes con mayor riesgo de cardiotoxicidad que se pueden beneficiar de estrategias de prevención. (14). En pacientes con quimioterapia combinada a altas dosis, una determinación de troponina I elevada puede identificar a aquellos que desarrollaran disfunción cardíaca, especialmente cuando esta elevación persiste. (15) Una nueva elevación de troponina I en pacientes que recibieron antraciclinas y/o trastuzumab predice la posterior disfunción del VI. En pacientes con cáncer de mama un pequeño estudio demostró que la combinación de troponina de alta sensibilidad con strain longitudinal global proporciona una mayor sensibilidad (93%) para predecir cardiotoxicidad futura. (16)

La medición seriada de troponinas en pacientes con neoplasia tratados con antraciclinas mostraron elevación de la misma la cual correlacionaba con reducción de la FEVI. (17)



**Ecocardiografía.** La ecocardiografía es el método de elección de la detección de disfunción miocárdica antes, durante y después de la terapia contra el cáncer.

Se recomienda el método bidimensional (2D) biplanar de Simpson, para la estimación de los volúmenes del Ventrículo izquierdo y la fracción de eyección en estos pacientes. La disfunción cardíaca relacionada con el cáncer (CTRCD) se define por una disminución de la FEVI  $>10\%$  del límite inferior de normal. Esta disminución se debe confirmar, repitiendo el ecocardiograma en 2 a 3 semanas después del estudio basal. (18, 19). El Strain longitudinal global miocárdico predice con precisión una disminución subsiguiente de la FEVI. Se considera anormal una reducción del SGL  $>15\%$  respecto al basal y es considerado un marcador temprano de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. (20, 21)

La deformación tisular longitudinal se evalúa fotograma a fotograma mediante la evaluación del desplazamiento con la técnica de speckle tracking a lo largo de todo el ciclo cardíaco. SLG se calcula a partir de la media de 18 segmentos cardíacos. (21)

## **ESTATINAS**

Las estrategias que podrían reducir el estrés oxidativo/ nitrosativo mediado por la quimioterapia por antraciclina podrían disminuir la disfunción del ventrículo izquierdo y posiblemente mejorar la supervivencia general relacionada con el cáncer (22, 23). Varias líneas sugieren que los inhibidores de la 3 hidroxil 3 metilglutaril coenzima A reductasa orales (estatinas) pueden atenuar la lesión en el cardiomiocito durante y después de recibir la terapia con antracíclicos. Estos agentes ya conocidos su principal uso en la práctica médica es como agentes hipolipemiantes, aunque también se asocian a reducir el estrés oxidativo y nitrosativo, citocinas inflamatorias y neurohormonas. (24)

En un estudio observacional reciente, las mujeres que recibieron estatinas para la prevención primaria o secundaria de eventos CV que también recibieron quimioterapia adyuvante para el cáncer de mama experimentaron menos eventos



de insuficiencia cardíaca que las mujeres que recibieron terapia similar de cáncer de mama sin el uso concomitante de estatinas. (25)

En un estudio en el cual se evaluó la FEVI por resonancia magnética en paciente con cáncer de mama y factores de riesgo cardiovascular al mes y 6 meses posterior a la quimioterapia y además en tratamiento con estatinas debido a prevención primaria o secundaria cardiovascular, se aleatorizaron 2 grupos sin estatinas y con estatinas, además se evaluó la dosis la cual fue 40 a 80 mg en comparación con 20 mg. Se observó que en pacientes en el grupo de tratamiento con estatinas en dosis altas, hubo un ligero aumento de la FEVI en comparación al inicio y al término de los 6 meses, comparando con los pacientes con dosis menor y que no recibieron estatinas. Los resultados en este estudio indican que los pacientes a los que se no tomaron estatinas y que reciben quimioterapia con antraciclinas experimentan una disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo temprana en el curso de su tratamiento. (26) Los participantes que recibieron estatinas experimentaron menores disminuciones en la FEVI, lo que sugiere la posibilidad de que las estatinas puedan proteger de la cardiotoxicidad (FEVI) en pacientes tratados con quimioterapia a base de antraciclinas. (26) Otros posibles mecanismos por los cuales las estatinas previenen los descensos en la FEVI, es la función endotelial en la microcirculación coronaria. Esto debido las estatinas mejoran la función endotelial en incrementan la biodisponibilidad del óxido nítrico en el flujo coronario, resultado en un incremento de oxigenación tisular a nivel del miocardio. (27)

Los efectos pleiotrópicos de las estatinas, que incluyen la reducción de los mecanismos inflamatorios vasculares y el estrés oxidativo, podrían frenar de algún modo los mecanismos de cardiotoxicidad. El incremento la actividad de las enzimas antioxidantes como catalasa y glutatión reductasa, disminuye la expresión del factor de necrosis tumoral en células neoplásicas. (28)

El pretratamiento con estatinas atenuó el estrés oxidativo al inhibir la producción de síntesis de intermedios isoprenoides.

Los individuos que reciben dosis más altas de estatinas (40-80 mg / día) pueden mostrar menos deterioro en la FEVI después de recibir quimioterapia que los que reciben dosis más pequeñas o sin terapia con estatinas. (29)



## **Estudios de N=1**

En el ámbito de una medicina centrada en el paciente la aplicación de los estudios experimentales N=1 son considerados los más relevante y rigurosos en la toma de decisiones acerca de tratamiento individualizado, se consideran nivel de evidencia 1 por el Centro de Medicina basada en la Evidencia de Oxford 2011 (30)

En el área de investigación los estudios experimentales de caso único tienen su mayor validez al permitir la valoración de enfoque terapéutico individualizado, basado en las condiciones específicas del paciente que se reflejarán en una prescripción adecuada, más eficaz y con menor presentación de efectos adversos. (31, 32, 33).



## **JUSTIFICACIÓN.**

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en la mujer en México. La supervivencia prolongada permite que la toxicidad cardiaca inducida por quimioterapia pueda ser el principal factor determinante de su calidad de vida. El tratamiento estándar de las pacientes con cáncer de mama incluye medicamentos potencialmente cardiotoxicos, que se presentan entre un 3 hasta 27% en el seguimiento de las pacientes.

No se cuenta con evidencia de estudios de incidencia, prevalencia, ensayos clínicos en México, sobre la cardiotoxicidad con quimioterápicos, así como prevención.

Hay evidencia en la literatura internacional acerca de atorvastatina como potencial medicamentos protector del desarrollo de cardiotoxicidad en este tipo de pacientes, sin embargo no se cuentan con estudios con la metodología adecuada para utilizar atorvastatina de manera rutinaria.

Con este estudio nuestro objetivo es aportar datos acerca del potencial beneficio de utilizar atorvastatina en el curso del tratamiento con quimioterapéuticos en pacientes con cáncer de mama, para disminuir cardiotoxicidad.

El conocimiento de las alteraciones en biomarcadores y ecocardiografía nos dará pauta para el estudio de estas pacientes así como realizar intervenciones tempranas y prevenir dichas complicaciones que afectan la calidad de vida, así como su morbilidad y mortalidad.

## **HIPÓTESIS.**

El tratamiento con atorvastatina vía oral previo y durante ciclos de Quimioterapia en pacientes con Cáncer de mama disminuye la cardiotoxicidad medida por el cambio en niveles de troponina y en cambio en la tasa de deformación miocárdica comparado con placebo.



## **OBJETIVOS.**

### OBJETIVO GENERAL

Medir y comparar, el grado de cardiotoxicidad inducido por quimioterapia en pacientes con Cáncer de mama, medido mediante biomarcadores (troponina) y deformidad miocárdica(strain) durante cada ciclo de la misma, con el tratamiento con atorvastatina Vs placebo en manera secuencial y aleatoria.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Utilizar de manera secuencial en cada ciclo de quimioterapia atorvastatina y placebo, previo y durante cada ciclo de quimioterapia
- 2) Medir el cambio en los niveles de biomarcador (Delta-trop) después de cada ciclo de Quimioterapia en el tratamiento con placebo.
- 3) Medir el cambio en los niveles de biomarcador (Delta-trop) después de cada ciclo de Quimioterapia en el tratamiento con atorvastatina.
- 4) Comparar los cambios en el nivel de biomarcador (Delta-trop) entre los dos grupos de tratamiento
- 5) Medir el cambio en los niveles de deformidad miocárdica (DeltaStrain) después de cada ciclo de Quimioterapia en el tratamiento con placebo.
- 6) Medir el cambio en los niveles de deformidad miocárdica (DeltaStrain) después de cada ciclo de Quimioterapia en el tratamiento con atorvastatina.
- 7) Comparar los cambios en el nivel de deformidad miocárdica (DeltaStrain) entre los dos grupos de tratamiento

### OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Conocer la frecuencia con la que (Delta Strain) mostró disminución igual o mayor a 10% en el grupo de tratamiento con placebo.
2. Conocer la frecuencia con la que (Delta Strain) mostró disminución igual o mayor al 10% en el grupo de tratamiento con atorvastatina.



3. Comparar las frecuencias con la que (Delta Strain) mostró disminución igual o mayor al 10% entre los dos grupos de tratamiento.
4. Medir (Delta FEVI) después de cada ciclo de Quimioterapia en el grupo con atorvastatina.
5. Medir (Delta FEVI) después de cada ciclo de Quimioterapia en el grupo tratamiento con placebo.
6. Comparar (Delta FEVI) entre los dos grupos de tratamiento

## **SUJETOS Y MÉTODOS.**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

- Ensayo Clínico Controlado de N=1
- Aleatorizado
- Doble ciego simple

### **LUGAR DE REALIZACIÓN**

- Departamento de Cardiología, Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”
- Departamento de Oncología Médica, Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”
- Instituto Potosino de Cardioneumología

### **UNIVERSO**

Pacientes con reciente diagnóstico de cáncer de mama que acuden al servicio de oncología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

### **UNIDADES DE OBSERVACIÓN**

El mismo paciente

### **MÉTODOS DE MUESTREO**

Muestreo consecutivo, aleatorizado por medio del programa estadístico R versión 3.5.2 (R Core Team 2018)

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

2 pacientes



## CRITERIOS DE SELECCIÓN

### INCLUSIÓN

- Paciente mayor de 18 años con diagnóstico de cáncer de mama en protocolo de iniciar quimioterapia
- Firmen consentimiento informado.
- Estadio TNM de cáncer de mama (0, I, II, III)
- Paciente con Cáncer de mama que vayan a iniciar quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida.

### EXCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia cardiaca.
- Antecedente de efecto adverso a estatinas.
- Daño renal TFG <30 ml/min.
- Mala ventana acústica para realización de ecocardiograma

### ELIMINACIÓN

- Pacientes con cáncer de mama que retiren consentimiento informado
- Desarrollo de miopatía
- Paciente a la cual realizando el estudio ecocardiografico presente datos de disfunción ventricular izquierda

<b>Dependiente</b>				
<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Valores posibles</b>	<b>Unidades</b>	<b>Tipo de variable</b>
Delta Troponina	Cambio en los niveles de Troponina Pre y Postquimioterapia	0-10	Ng/ml	Cuantitativa continua
Delta Strain	Cambio en los niveles de Strain pre y Postquimioterapia	0-10	%	Cuantitativa continua
<b>Independiente</b>				
Tratamiento	Tipo de tratamiento recibido antes y durante los ciclos de quimioterapia	1: Atorvastatina 2: Placebo		Categórica
Trop-Pre	Valor de troponina previo a recibir quimioterapia	0-100	ng/ml	Cuantitativa Continua
Trop-Post	Valor de troponina posterior a recibir quimioterapia	0-100	ng/ml	Cuantitativa Continua
Strain-pre	Tasa de deformidad miocárdica previo a quimioterapia	10-25	%	Cuantitativa Continua
Strain-post	Tasa de deformidad miocárdica posterior a quimioterapia	10-25	%	Cuantitativa Continua
FEVI-pre	Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo previo a quimioterapia	20-60	%	Cuantitativa Continua
FEVI-post	Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo posterior a quimioterapia	20-60	%	Cuantitativa Continua
Delta-FEVI	Cambio en el valor de fracción de expulsión del ventrículo izquierdo después de cada ciclo de quimioterapia	1-30	%	Cuantitativa Continua

Tabla 1. Variables y definiciones operacionales



## PLAN DE TRABAJO

1. Se seleccionaron como participantes del estudio a pacientes con reciente diagnóstico de cáncer de mama, en protocolo de iniciar quimioterapia a base de doxorrubicina y ciclofosfamida
2. Se invitó a las pacientes a participar en el protocolo de investigación, de aceptar se firmó carta de consentimiento informado.
3. De acuerdo con las citas en el servicio de oncología médica, se citó a las pacientes 3 días previos de la quimioterapia para iniciar el tratamiento con atorvastatina 80 mg cada 24 hrs o placebo y continuar 3 días después de la quimioterapia con mismo tratamiento. Además se realizó toma de muestra sanguínea para detección de Troponina I, ecocardiograma para valorar FEVI y SLG, 3 días previos y a los 3 días después de la quimioterapia. En cada una de las 5 sesiones de quimioterapia que administraron a las pacientes.
4. Se aleatorizó a las pacientes para iniciar tratamiento con atorvastatina o placebo.
5. Se llevaron a cabo 3 ciclos de intervención conformados por toma de atorvastatina 80 mg cada 24 hrs 3 días previos y 3 días posteriores a la quimioterapia. En el siguiente ciclo de quimioterapia la paciente tomó placebo 3 días previos y 3 días posteriores a la quimioterapia. Así hasta completar 5 ciclos de quimioterapia alternando el tratamiento.

## RECURSOS MATERIALES

- Médico Residente de Cardiología encargada del protocolo, además de toma de muestra de sangre para los valores de troponina I.
- Médico Ecocardiografista encargado de la realización de los ecocardiogramas.
- Atorvastatina 80 mg (Lipitor)
- Hoja de recolección de datos de las pacientes.
- Máquina de Ecocardiografía (Vivid E9, General Electric)
- Cuantificación de Troponina I de alta sensibilidad. Máquina es architect CI 8200 abbot



## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Todo el análisis fue efectuado con **R** versión **3.5.2** (R Core Team 2018) al **95%** nivel de confianza. Se realizó el análisis en **RStudio** Versión 1.1.463 (RStudio, Inc. 2009-2018) y se generó el informe utilizando el paquete **rmarkdown**.

Se efectuó un análisis de t-student pareada siguiendo Chen & Chen (2014).

Se utilizan dos enfoques analíticos amplios en los ensayos N =1: evaluación visual y análisis estadístico. La prueba de T pareada fue el método que se utilizó, para el análisis de los datos distribuidos de este ensayo N=1.

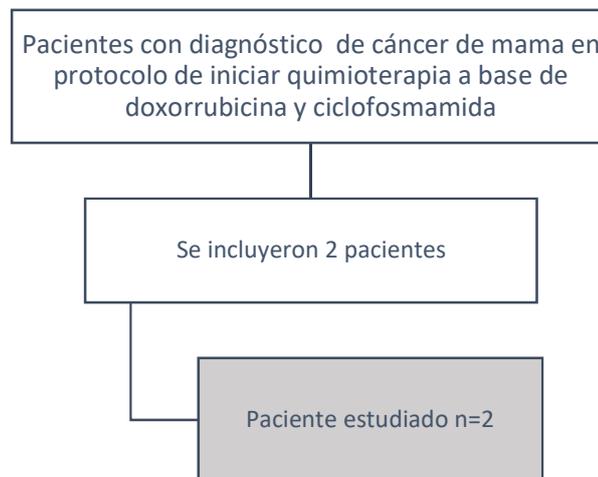
## **ÉTICA.**

Se obtuvo la autorización de comité de ética del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” para la realización del estudio a partir del 16 de mayo de 2018 con número de registro 44-18. (Anexo 1). Se considera investigación con riesgo mayor al mínimo, se dará el tratamiento a base de atorvastatina o placebo 3 días previos y 3 días posteriores a la quimioterapia, los pacientes suelen tener alteraciones de las pruebas de función hepática con un tratamiento a base de estos fármacos pero en administración diaria y un tiempo de tratamiento mayor. La participación de los pacientes se obtuvo a través de la firma de un documento en donde se especificó el objetivo del estudio, los métodos y las técnicas que se utilizaron así como los riesgos y beneficios posibles del trabajo de investigación (Anexo 1). Se aseguró la confidencialidad de los datos obtenidos de acuerdo a la Ley General de Salud en los artículos referentes al área de investigación en salud.

Este ensayo se realizó en correspondencia con las regulaciones establecidas en la última versión de la Declaración de Helsinki (Fortaleza, Brasil, Octubre de 2013)

## RESULTADOS

De las pacientes que acuden a consulta de Oncología Médica, en el Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” en protocolo de iniciar quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida, se obtuvieron 2 pacientes para ser incluidas en el estudio. Por lo que se realizó intervención y seguimiento en 2 pacientes.



Cuadro 2. Pacientes Incluidos en el estudio

La paciente 1 de 42 años de edad, diagnóstico de Cáncer de mama (Carcinoma Ductal Infiltrante moderadamente diferenciado, T1-N2, Estadio IIIB). Se completó tratamiento con doxorubicina (85 mg) (dosis acumulada 425 mg/m<sup>2</sup>), ciclofosfamida (850 mg), docetaxel (140 mg).

La paciente 2 de 58 años de edad, diagnóstico de Cáncer de mama (Carcinoma mixto multifocal ductal infiltrante grado 2). Se completó tratamiento con doxorubicina (90 mg) (dosis acumulada 450), ciclofosfamida (900 mg), Fluorouracilo (900 mg).

De las 2 pacientes estudiadas, se aleatorizaron por lo que la paciente 1 inició con el tratamiento de atorvastatina alternando los siguientes ciclos con placebo hasta completar 5 sesiones de quimioterapia e intervención.

La paciente 2 inicio tratamiento con placebo alternando los siguientes ciclos con atorvastatina hasta completar 5 sesiones de quimioterapia e intervención.

Se realizó un ecocardiograma midiendo strain longitudinal, FEVI, Onda S', Onda E', 3 días previos y 3 días posteriores a la quimioterapia en las 2 pacientes.

Los criterios de seguridad que se tomaron para la utilización del medicamento, contaba con pruebas de funcionamiento hepático y miopatía, las cuales no se evidenciaron en ninguna de las 2 pacientes al utilizar atorvastatina a dosis altas.

En la paciente 1, hubo detección de niveles de troponina hasta el 3er ciclo y posteriormente en los siguientes ciclos, no hubo aumento significativo en los ciclos Postquimioterapia en ambos tratamientos (tabla 2); en el Strain se observa un descenso en 4 de los 5 ciclos en ambos tratamientos (atorvastatina o placebo) (tabla 3). Hay un descenso en los valores de FEVI posterior a cada ciclo de quimioterapia, en 4 de los 5 ciclos (tabla 4). En los valores de S' y E' se observa descenso en su valor en los ciclos 2 a 4. (Tablas 5,6).

### Paciente 1 Troponina

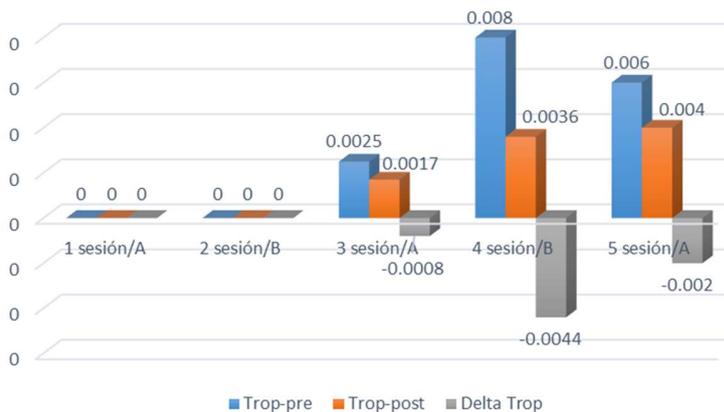


Tabla 2. Valores de Troponina Pre, Postquimioterapia y Delta troponina, en tratamiento con A (atorvastatina) y B (placebo) en 5 sesiones

### Paciente 1 Strain

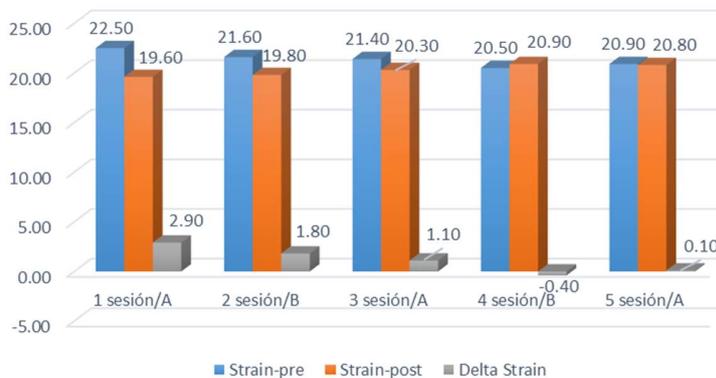


Tabla 3. Valores de Strain Pre, Postquimioterapia y Delta Strain en tratamiento con A (atorvastatina) y B (placebo) en 5 sesiones

### Paciente 1 FEVI

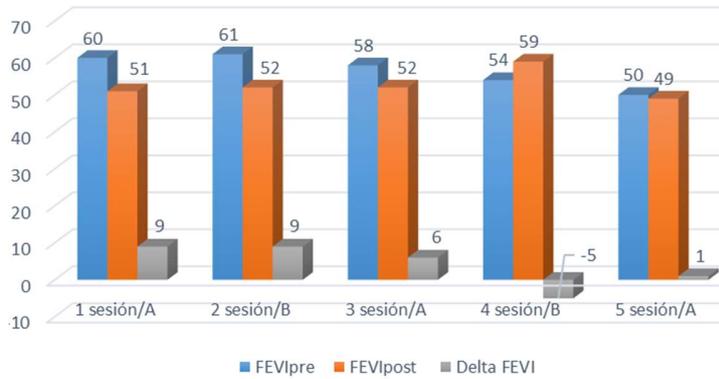


Tabla 4. Valores de FEVI Pre, Postquimioterapia y Delta FEVI en tratamiento con A (atorvastatina) y B (placebo) en 5 sesiones

### Paciente 1 Onda S´

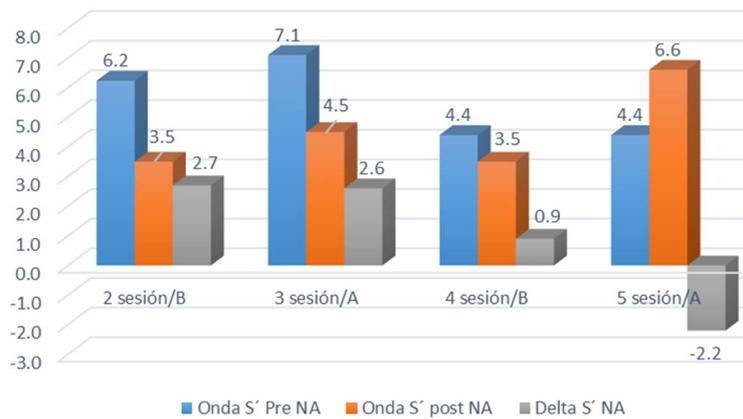


Tabla 5. Valores de Onda S´ Pre, Postquimioterapia y Delta S´ en tratamiento con A (atorvastatina) y B (placebo) en 5 sesiones

### Paciente 1 Onda E´

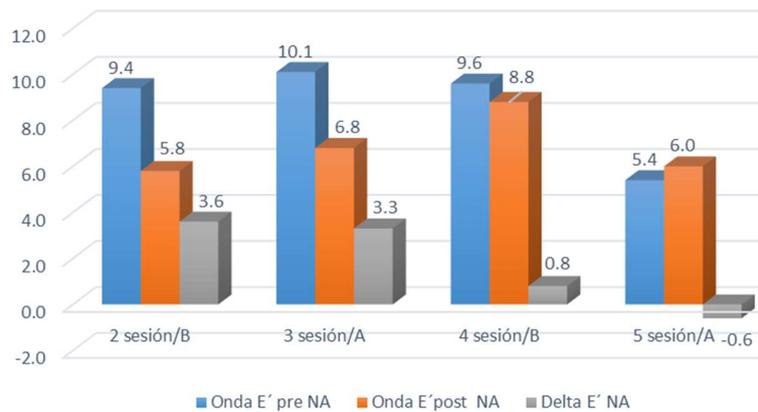


Tabla 6. Valores de Onda E´ Pre, Postquimioterapia y Delta E´ en tratamiento con A (atorvastatina) y B (placebo) en 5 sesiones

En la paciente 2, hubo detección de niveles de troponina desde el 1er ciclo, además de los ciclos pre y Postquimioterapia, con aumento en su nivel en el 2º ciclo Postquimioterapia y en el resto siguieron detectándose aunque sin ascenso posterior a la quimioterapia (tabla 7); en el Strain se observa un descenso en 4 de los 5 ciclos, más significativo en los últimos 2 ciclos (tabla 8). Se encontró descenso en los valores de FEVI posterior a cada ciclo de quimioterapia en los 5 ciclos (tabla 9). En los valores de S´ con descenso de sus valores en 3 ciclos y la onda E´ se observa descenso en 2 ciclos (Tablas 10 y 11).

**Paciente 2 Troponina**

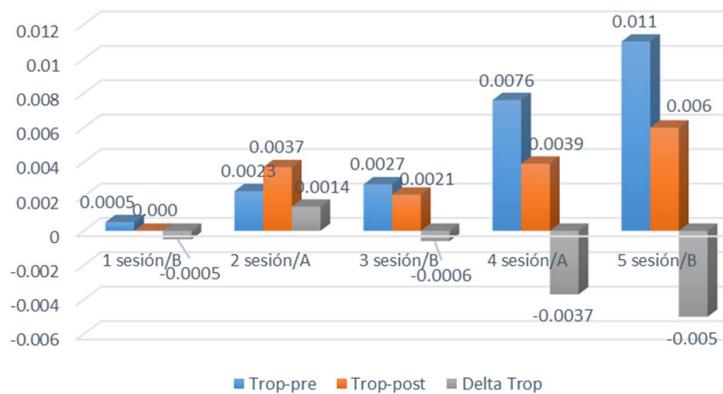


Tabla 7. Valores de Troponina Pre, Postquimioterapia y Delta troponina, en tratamiento con A (atorvastatina) y B (placebo) en 5 sesiones

**Paciente 2 Strain**

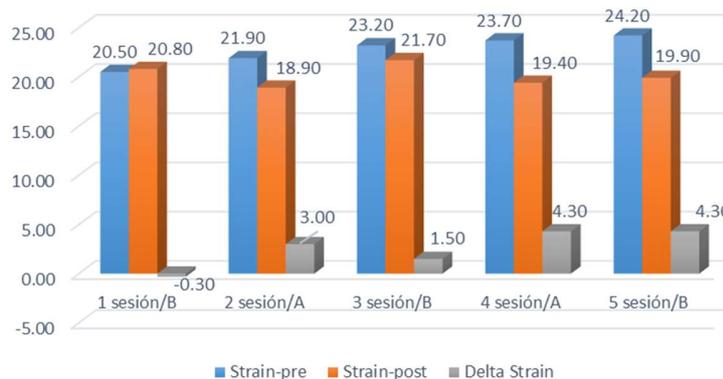


Tabla 8. Valores de Strain Pre, Postquimioterapia y Delta Strain, en tratamiento con A (atorvastatina) y B (placebo) en 5 sesiones

### Paciente 2 FEVI

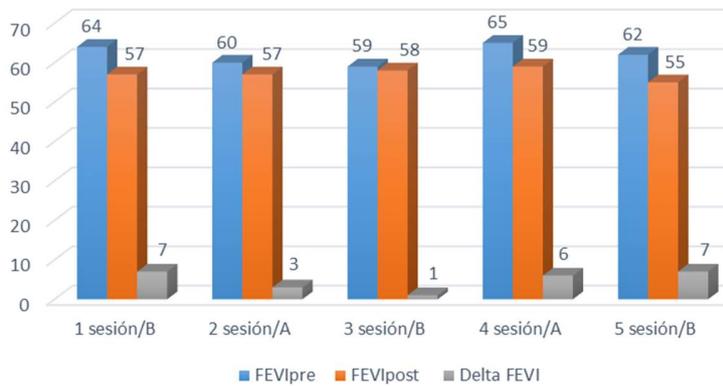


Tabla 9. Valores de FEVI Pre, Postquimioterapia y Delta FEVI, en tratamiento con A (atorvastatina) y B (placebo) en 5 sesiones

### Paciente 2 Onda S'

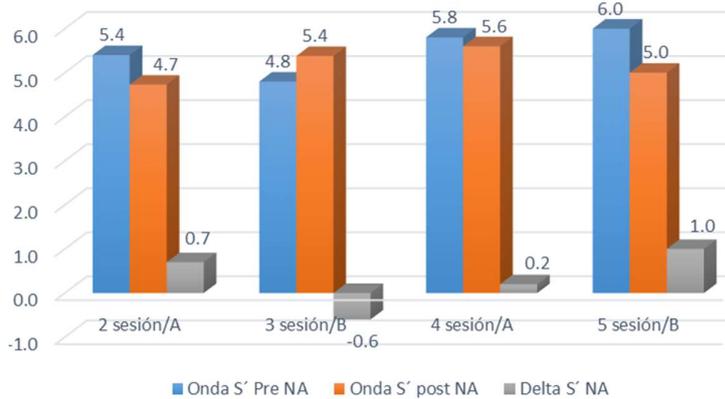


Tabla 10. Valores de S' Pre, Postquimioterapia y Delta S', en tratamiento con A (atorvastatina) y B (placebo) en 5 sesiones

### Paciente 2 Onda E'

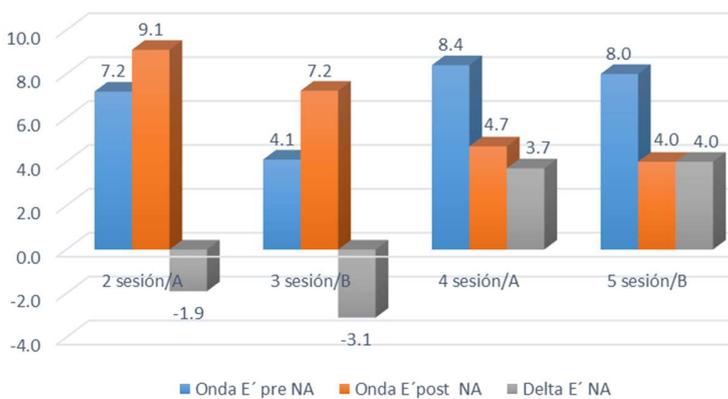


Tabla 11. Valores de Onda E' Pre, Postquimioterapia y Delta E', en tratamiento con A (atorvastatina) y B (placebo) en 5 sesiones

Se efectuó análisis de t-student pareada siguiendo Chen & Chen (2014). La prueba de T pareada fue el método que se utilizó, para el análisis de los datos distribuidos de este ensayo N=1.

Ambos **Delta-trop**,  $t = 3.2918$ ,  $df = 4$ , Valor  $P = 0.03016$ , y **Delta-Strain**,  $t = -2.8253$ ,  $df = 4$ , Valor  $P = 0.04757$ , fueron significativos.

Mientras que **Delta- FEVI**,  $t = -0.56358$ ,  $df = 4$ ,  $p\text{-value} = 0.6031$ , no fue significativa.

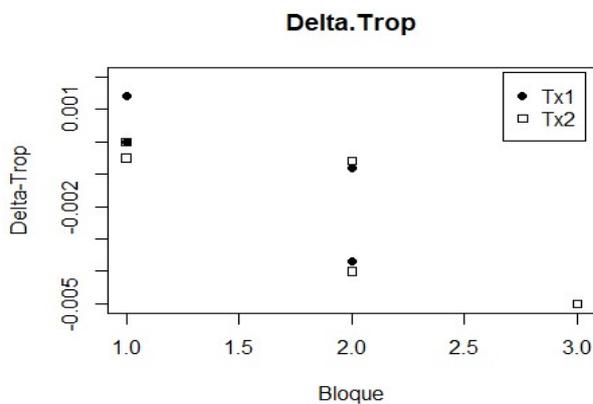
**1: Atorvastatina 2: Placebo**

Media Delta- Trop [Tx==1] = -0.00022, media Delta-Trop [Tx==2] = -0.00202,  $Tx1 > Tx2$ .

Media Delta-Strain [Tx==1] = -2.28, media Delta-Strain [Tx==2] = -1.54,  $Tx2 > Tx1$ .

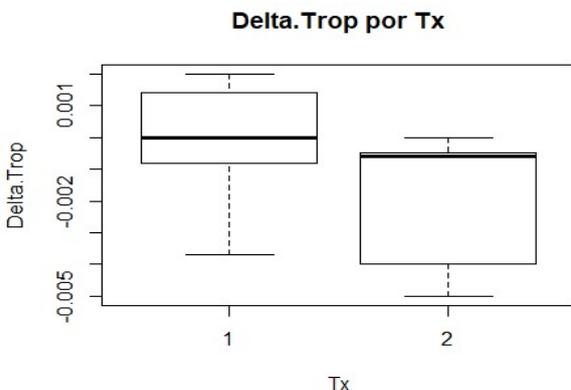
Media Delta-FEVI [Tx==1] = -5, media Delta-FEVI [Tx==2] = -3.4, no significativa.

De acuerdo al análisis visual no hay diferencia significativa en la delta troponina entre los tratamientos con atorvastatina y placebo (ver tabla 12) pero con significancia estadística favor del tratamiento con atorvastatina, de acuerdo al menor cambio de troponina en las pacientes (ver Tabla 13).



*Tx1= Atorvastatina  
 Tx2= Placebo*

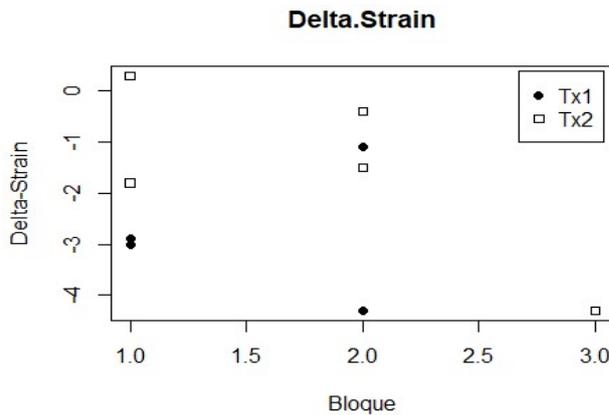
Tabla 12. Análisis Visual Delta-Troponina



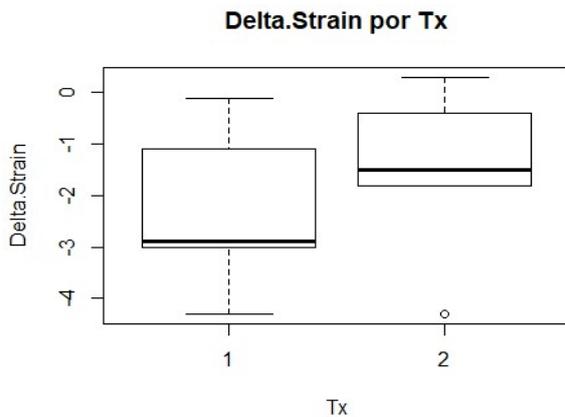
*Valor P=0.03016  
 1= Atorvastatina  
 2= Placebo*

Tabla 13. Delta-troponina por tratamiento.

En el análisis visual de Delta strain no hay diferencia significativa entre los tratamientos con atorvastatina y placebo (Ver tabla 14). Se encontró significancia estadística, encontrando que el cambio con placebo era menor que con atorvastatina (ver tabla 15).

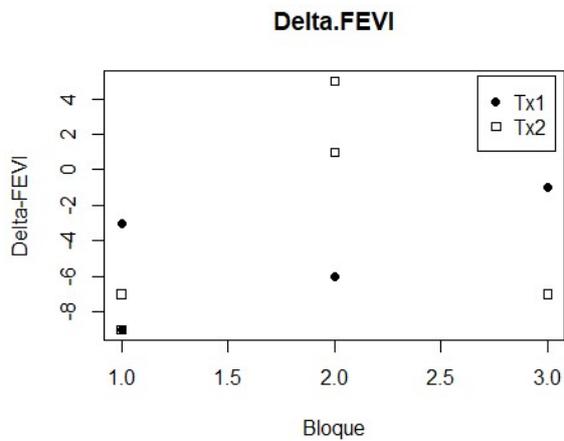


*Tx1= Atorvastatina  
 Tx2= Placebo*  
 Tabla 14. Análisis Visual Delta-Strain



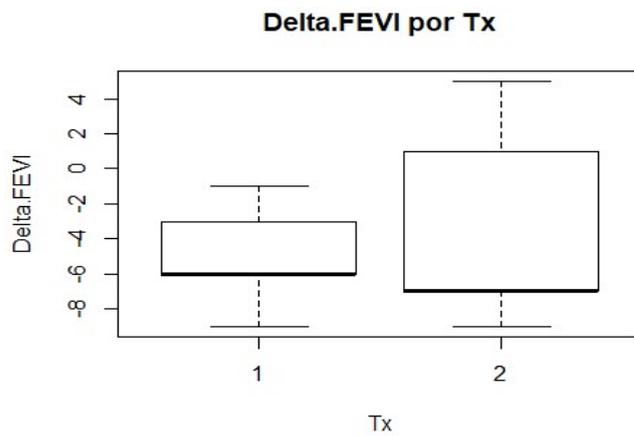
*Valor P=0.04757*  
*1= Atorvastatina  
 2= Placebo*  
 Tabla 15. Delta-Strain por tratamiento.

En el análisis visual de Delta-FEVI no se observa diferencia significativa (Ver tabla 16), el cambio de la FEVI fue menor en las pacientes tratadas con atorvastatina en comparación con placebo, aunque no hay diferencia estadística significativa. (Ver tabla 17).



Tx1= Atorvastatina  
Tx2= Placebo

Tabla 16. Análisis Visual Delta-FEVI



Valor  $P=0.04757$

1= Atorvastatina  
2= Placebo

Tabla 17. Delta-FEVI por tratamiento.



## DISCUSIÓN

En nuestro estudio se midieron determinantes de cardiotoxicidad con ecocardiografía (strain, FEVI), biomarcadores cardiacos (troponina I) en pacientes que acudían a consulta externa del servicio de Oncología médica con diagnóstico de Cáncer de mama, quienes iban a iniciar quimioterapia a base de doxorubicina y ciclofosfamida. A las cuales se les administró tratamiento a base de atorvastatina o placebo en ciclos alternos, para valorar si disminuía el grado de cardiotoxicidad aguda en estas pacientes. Durante la búsqueda de información no se encontraron estudios similares en la literatura.

Se alcanzó el número de pacientes establecido para este estudio N=1 (incluyendo 2 pacientes).

Los hallazgos obtenidos en el estudio muestran diferencia significativa en el menor cambio de troponina con el uso de atorvastatina; y un menor cambio de tasa de deformidad cardiaca con placebo. En el cambio de la FEVI no hubo diferencia significativa en los 2 tratamientos. Aunque el cambio de la FEVI fue menor en los pacientes con atorvastatina.

Se corrobora además los cambios importantes (descenso) de cardiotoxicidad medidos por tasa de deformidad cardiaca, FEVI, troponina I, onda S', E', posterior al ciclo de quimioterapia, teniendo una recuperación posterior.



## **LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.**

El estudio fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego simple, en el que se evaluaron determinantes de cardiotoxicidad subclínica en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con quimioterapia, evaluando la eficacia de atorvastatina vs placebo para prevenir dicha cardiotoxicidad.

Una de las limitaciones del estudio fue el número de pacientes (2) aunque el diseño metodológico está basado para un solo paciente.

No fue posible obtener los datos del último ciclo de quimioterapia (6).

Se requieren de estudios a mayor escala, con un mayor número de pacientes, para valorar los diferentes tipos de terapéuticas, su eficacia y efectos adversos.

Además del tratamiento con atorvastatina se requieren de periodos de tiempo mayores para valorar su efecto cardioprotector, vigilando sus efectos adversos.

Sería importante haber realizado una concentración del fármaco en sangre y ver los niveles alcanzados.

Posterior a un estudio con 6 a 8 pacientes, se pudieran encontrar datos de beneficio de atorvastatina, se pudiera realizar un estudio piloto y posterior un estudio a mayor escala.



## **CONCLUSIONES.**

Es factible la realización de un ensayo de N=1 en este tipo de pacientes con Cáncer de mama sometidos a quimioterapia.

Es evidente la cardiotoxicidad en cada ciclo de quimioterapia.

Se observaron diferencias entre los diferentes grupos de tratamiento

Se requiere continuar con reclutamiento de pacientes para contar con mayores datos acerca de la eficacia de atorvastatina.

No hubo eventos adversos al fármaco.



## BIBLIOGRAFÍA.

1. Armstrong GT, Oeffinger KC, et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2013;31: 3673–3680. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3804290/>
2. Oeffinger KC, Mertens AC, et al, Childhood Cancer Survivor Study. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1572–1582. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMsa060185#t=article>
3. Limat S, Daguindau E, et al, Deconinck E. Incidence and risk-factors of CHOP/R-CHOP-related cardiotoxicity in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Pharm Ther* 2014;39:168–174. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24384030>
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365: 1687–1717. <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673605665440/abstract>
5. Hershman DL, McBride RB, et al. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26: 3159–3165. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18591554>
6. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97: 2869–2879. <http://www.med.umich.edu/cancer/files/congestive-heart-failure-in-doxorubicin-patients.pdf>
7. Vandecruys E, Mondelaers V, De Wolf D, Benoit Y, Suys B. Late cardiotoxicity after low dose of anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Cancer Surviv* 2012; 6: 95–101. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11764-011-0186-6>
8. Lim CC, Zuppinger C, et al. Anthracyclines induce calpain-dependent titin proteolysis and necrosis in cardiomyocytes. *J Biol Chem* 2004; 279:8290–8299. <http://www.jbc.org/content/279/9/8290.full>



9. Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino R Jr, Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:877–885.  
<http://www.imaging.onlinejacc.org/content/jimg/6/8/877.full.pdf>
10. Sawyer DB, Peng X, Chen B, Pentassuglia L, Lim CC. Mechanisms of anthracycline cardiac injury: can we identify strategies for cardioprotection. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:105–113.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2933091/pdf/nihms-219352.pdf>
11. Todaro MC, Oreto L, Qamar R, Paterick TE. Cardioncology: state of the heart. *Int J Cardiol* 2013;168:680–687.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4258909/pdf/nihms-603310.pdf>
12. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc* 2014;89:1287–1306.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4258909/>
13. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015;131:1981–1988. <http://circ.ahajournals.org/content/131/22/1981.long>
14. Cardinale D, Sandri MT. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:121–129.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20728699>
15. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL Jr, Sebag IA, Plana JC. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:809–816.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4286181>
16. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, Cohen. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and



- trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5: 596–603.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3703313>
17. Auner HW, Tinchon C, Linkesch W, et al. Prolonged monitoring of troponin T for the detection of anthracycline cardiotoxicity in adults with hematological malignancies. *Ann Hematol* 2003;82: 218–22.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12679885>
18. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Expertconsensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:1063–1093.  
[http://asecho.org/wordpress/wpcontent/uploads/2014/08/2014\\_CancerTherapy.pdf](http://asecho.org/wordpress/wpcontent/uploads/2014/08/2014_CancerTherapy.pdf)
19. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Tan TC, Cohen V, Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:596–603.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3703313/pdf/nihms480053.pdf>
20. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:1–11.  
<https://academic.oup.com/ehjcmaging/article/16/1/1/2403449/Definitions-for-a-common-standard-for-2D-speckle>
21. Paaladinesh Thavendiranathan MD,1,2; Frédéric Poulin MD1; Ki-Dong Lim MD1; Juan Carlos Plana MD3; Use of Myocardial Strain Imaging by Echocardiography for the Early Detection of Cardiotoxicity in Patients During and After Cancer Chemotherapy. *JACC* 2016. 1-71  
<http://www.sciencedirect.com.creativaplus.uaslp.mx/science/article/pii/S073510971401660X>
22. Runyawan Chotenimitkhun, MD, Ralph D'Agostino, Jr, PhD, Julia A. et al. Chronic Statin Administration May Attenuate Early Anthracycline-Associated Declines in Left Ventricular Ejection Function. *Canadian Journal of Cardiology*



2015. 1-6.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4410009/pdf/nihms661635.pdf>
23. James A. Stone, MD, PhD, FRCPC, Jacqueline E. Stone. Statins to Protect Against Cancer Chemotherapy Cardiotoxicity. *Canadian Journal of Cardiology* (2015) 244- 246. [http://www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X\(15\)00052-5/pdf](http://www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X(15)00052-5/pdf)
24. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1712-9. <http://atvb.ahajournals.org/content/21/11/1712.long>
25. Cruz M, Duarte J, Campelo M, cardiotoxicity in anthracycline therapy: prevention strategies. *Portuguese journal of cardiology* 016;35(6):359---371. <http://www.elsevier.pt/en/revistas/revista-portuguesa-cardiologia-english-edition--434/pdf/S2174204916300642/S300/>
26. Seicean S, Seicean A, Plana JC, et al. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2384-90. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23141499>
27. Zhou Q, Liao JK. Statins and cardiovascular diseases: from cholesterol lowering to pleiotropy. *Curr Pharm Des* 2009;15: 467-78. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2896785/pdf/nihms199639.pdf>
28. Jones SP, Teshima Y, Akao M, Marban E. Simvastatin attenuates oxidant-induced mitochondrial dysfunction in cardiac myocytes. *Circ Res* 2003;93:697-9.
29. Riad A, Bien S, Westermann D, et al. Pretreatment with statin attenuates the cardiotoxicity of doxorubicin in mice. *Cancer Res* 2009;69: 695-9. <http://cancerres.aacrjournals.org/content/69/2/695.long>
30. Shamseer Larissa, Sampson Margaret, Bukutu Cecilia, Schmid Christopher H, Nikles Jane, Tate Robyn et al. CONSORT extension for reporting N-of-1 trials (CENT) 2015: Explanation and elaboration *BMJ* 2015; 350:1793



Universidad Autónoma de San Luis Potosí  
Facultad de Medicina  
Tesis para obtener el Diploma de la Subespecialidad en Cardiología Clínica

31. Frías Navarro, www.uv.es. <http://www.uv.es/~friasnav/Nigualuno.pdf>
32. D Smith, J. Single-Case Experimental Designs: A Systematic Review of Published Research and Current Standards. National Institutes of Health. 2012;17(4): 2-70
33. Schudrich CAaWZ. SSD for R: A Comprehensive Statistical Package to Analyze Single-System Data. Research on Social Work Practice. 2013;: p. 346-353



## ANEXOS.

### Anexo 1

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO” DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA

##### Título del Protocolo de Investigación

Eficacia de atorvastatina vs placebo para prevención de cardiotoxicidad asociada a quimioterapia, en pacientes con Cáncer de mama. ECCA N=1

No de Registro del Protocolo autorizado ante el Comité de Ética en investigación	Periodo de Ejecución del Protocolo Autorizado
	01/05/2018 - 31/12/2018
Investigador Principal	Adscripción del Investigador Principal
Dr. Miguel Adrián Díaz Torres	Residente de Cardiología Clínica Departamento de Cardiología
Investigador Responsable en el Hospital	Adscripción del Investigador Responsable
Dr. Carlos David Escobedo Uribe	Cardiólogo Clínico alta especialidad en Imagen Cardiovascular

Fecha de la presentación del consentimiento informado

Código de Identificación de la paciente: \_\_\_\_\_

El departamento de Cardiología del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto realiza un protocolo de investigación con el objetivo de estudiar el efecto de la administración de atorvastatina que es medicamento con puede tener un efecto protector para el corazón (cardioprotector) en las pacientes que han sido diagnosticadas con cáncer de mama, y que van a iniciar el tratamiento con quimioterapia que es el tratamiento con medicamentos específicos para el cáncer. En este estudio se evaluará el funcionamiento del corazón con un estudio llamado ecocardiograma (ultrasonido del corazón) y se medirá la cantidad de una sustancia en la sangre llamada “troponina I” que indica si el corazón presenta algún daño que puede ser debido a la quimioterapia.

Este estudio se realizará en el servicio de Cardiología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” y se incluirán 5 a 6 pacientes que hayan sido diagnosticadas con cáncer de mama en cualquier etapa (estadio clínico) por su médico tratante del Departamento de Oncología y que su médico tratante le haya indicado que inicie con el tratamiento de quimioterapia con los medicamentos



doxorubicina y ciclofosfamida. El estudio tendrá una duración de 6 a 7 meses a partir del 01 de mayo 2018 al 31 de diciembre 2018.

### **Información para el paciente**

El cáncer de mama es una enfermedad en los senos maternos también llamados glándula mamaria, en la cual hay un crecimiento anormal de células malignas que pueden invadir otros tejidos. Uno de los tratamientos, como lo ha explicado su médico oncólogo tratante, consiste en administrar a la paciente medicamentos llamados quimioterapia como la doxorubicina y la ciclofosfamida; lo cual tiene como fin principal destruir las células malignas del cáncer del cuerpo, sin embargo, estos medicamentos también pueden producir efectos no deseados en las pacientes al dañar las células sanas de varios órganos de su cuerpo, como por ejemplo y en el caso de los medicamentos antes mencionados y que le han indicado como tratamiento a usted, son las células del corazón. Al dañarse las células del corazón, puede ser que este órgano no funcione normalmente, lo que puede ocasionar a la paciente que está recibiendo este tratamiento de quimioterapia una alteración o disfunción cardíaca, mejor conocida como insuficiencia cardíaca.

El medicamento atorvastatina se ha utilizado desde hace varios años para bajar los niveles de colesterol en las personas y también se ha demostrado que tiene efectos protectores a nivel del corazón en estas personas y en pacientes con cáncer que están en tratamiento con quimioterapia. De manera que en este estudio, los médicos cardiólogos investigadores quieren evaluar si el tratamiento con el medicamento atorvastatina iniciado antes de que las pacientes con cáncer de mama recién diagnosticado reciban la primera sesión de quimioterapia con los medicamentos doxorubicina y la ciclofosfamida, los cuales ya se sabe que pueden producir daño y cambio en la función del corazón de los pacientes que reciben estos medicamentos, puede proteger a las células del corazón de estas pacientes y probablemente para disminuir el efecto de su tratamiento contra el cáncer. El medicamento atorvastatina no tiene ningún efecto en el tratamiento con doxorubicina y la ciclofosfamida que se administra para el cáncer de mama.

Para valorar el efecto del medicamento atorvastatina en la protección del funcionamiento del corazón, un médico cardiólogo realizará un ecocardiograma (ultrasonido del corazón) para medir la función del corazón de las pacientes que acepten participar en este estudio y se medirá la cantidad de la sustancia en la sangre llamada "troponina I" que indica cuando se daña el corazón. Esto para entender mejor el daño al corazón de estos medicamentos quimioterapéuticos y la posible utilidad del medicamento atorvastatina como protector del corazón y en un futuro contribuir para realizar medidas tempranas y prevenir estos efectos.



### **Procedimientos a los que se someterá la paciente**

Usted ha sido invitada a participar en este estudio porque fue diagnosticada con cáncer de mama y está por iniciar el tratamiento de quimioterapia para el cáncer con los medicamentos doxorrubicina y la ciclofosfamida, como le ha indicado su médico oncólogo tratante. Su participación en este estudio de investigación es completamente voluntaria y si usted acepta participar, le pediremos que lea cuidadosamente el presente documento de consentimiento informado y que haga todas las preguntas necesarias al médico investigador responsable, el **Dr. Miguel Adrián Díaz Torres**, para que pueda resolver sus dudas antes de tomar una decisión. Cuando ya no tenga alguna duda, con respecto a lo que se hará en este estudio, le pediremos que firme su aceptación de participar al final de este documento y le solicitaremos que acepte proporcionarnos alguna información general como su nombre, su edad, lugar, antecedentes personales patológicos, fecha de diagnóstico de cáncer, estudios realizados para el diagnóstico; en una entrevista de aproximadamente 20 minutos, que realizará el **Dr. Miguel Adrián Díaz Torres, quien es el médico investigador responsable de este estudio**, en el área de cardiología de este hospital. Le hacemos saber que cualquier dato que usted nos proporcione o nos autorice a consultar, así como sus resultados se mantendrán de manera anónima, para lo que se le asignará un código con el que únicamente los médicos investigadores que participan en este estudio podrán saber su identidad. Su médico le ha explicado con detalle en que consiste su enfermedad y la importancia de las posibles complicaciones que se pueden presentar debido a los medicamentos de la quimioterapia. Como le hemos explicado, una de las complicaciones más frecuentes que se puede presentar con los medicamentos doxorrubicina y la ciclofosfamida que le ha indicado su médico oncólogo como quimioterapia, es una alteración en la función del corazón por lo que es importante para los médicos cardiólogos investigadores estudiar si el tratamiento con atorvastatina ayuda a prevenir este posible daño en las pacientes con cáncer de mama en tratamiento. Una parte importante de este estudio, es valorar el efecto protector al corazón del medicamento atorvastatina; por lo que al aceptar participar, usted será asignada al azar a uno de los dos grupos de pacientes para el estudio (como lanzar una moneda al aire). En el grupo 1, a las pacientes se les pedirá que tomen el medicamento atorvastatina 80 mg durante 3 días antes y 3 días después de la primera cita programada para la quimioterapia. En el grupo 2, a las pacientes se les dará “placebo”; que es una tableta idéntica al medicamento atorvastatina pero que no lo contiene. En las siguientes citas el medicamento o el “placebo” se tomará de la misma manera, durante 3 días antes y 3 días después de la sesión de quimioterapia de cada paciente; pero se invertirá el tratamiento de la siguiente manera, para que los resultados de este estudio sean válidos:



Sesión de quimioterapia	1	2	3	4	5
Grupo 1	atorvastatina	placebo	atorvastatina	placebo	atorvastatina
Grupo 2	placebo	atorvastatina	placebo	atorvastatina	placebo

Usted y el investigador principal no conocerán a que grupo fue asignada durante el tiempo que dure su participación, únicamente lo sabrá el asesor metodológico. Si al finalizar el estudio usted desea saber, el Dr. Juan Manuel Lopez Quijano le informará cual fue el grupo al que quedó asignada. El medicamento atorvastatina o el “placebo” será proporcionado por los investigadores durante su participación en este estudio sin costo para usted.

También, le solicitaremos su autorización para realizarle un estudio ecocardiografico que nos permitirá evaluar la función de su corazón y que realizarán el Dr. Juan Manuel Lopez Quijano o el Dr. Carlos David Escobedo Uribe en el Instituto Potosino de Cardioneumología con dirección en camino a la presa 215, interior 3J, el cual es similar a un ultrasonido y consiste en poner un aparato pequeño llamado transductor sobre su piel a nivel del corazón para poder medir la función del mismo. Posteriormente pasará a la sala de ecocardiografica, se recostará de lado izquierdo, se colocarán unos cables en su pecho y se realizara el estudio con el transductor.

Además, en estas mismas citas programadas 3 días antes y 3 días después de cada una de sus sesiones de quimioterapia, se tomará una muestra de sangre de 5 ml (el equivalente a 1 cuchara cafetera) en cada cita, en cualquiera de sus brazos para determinar la cantidad de la sustancia llamada troponina I, que como ya le hemos comentado previamente, es un indicador de daño en su corazón.

Debido a lo anterior, le pediremos que se comprometa con los médicos cardiólogos investigadores de este estudio para asistir a las citas que le programarán en una tarjeta. El costo del traslado en cada cita será pagado por los investigadores de este estudio.

Estas mediciones y la toma de muestras de sangre no perjudican ni modifican su tratamiento contra el cáncer.No se realizarán cultivos de células a partir de sus muestras, ni se va a asilar el material genético (ADN, ARN, miRNA) de sus muestras, y no será utilizado para identificación personal. Las muestras se desecharán en contenedores de RPBI (residuos peligrosos biológico-infecciosos) dentro del área de laboratorio del hospital central.

**Beneficios para la paciente:**



Usted no recibirá beneficio directo o inmediato cuando se realicen estas mediciones y la toma de muestra. Sin embargo, este estudio permitirá un seguimiento de la función de su corazón durante la quimioterapia (riesgo de alterar la función del corazón), aunque no es seguro que el uso de atorvastatina vaya a prevenir o mejorar el desarrollo o no de la alteración de la función del corazón. Lo que buscamos en este estudio es ver si este tratamiento puede tener utilidad y se puede utilizar de manera común en todas las pacientes con cáncer de mama y en tratamiento con quimioterapia para ayudar a prevenir el efecto tóxico del tratamiento para el cáncer de mama a nivel cardíaco.

**Beneficios para la Sociedad:**

Este estudio de investigación ayudará a poder establecer los cambios tempranos en pacientes en tratamiento para cáncer de mama, así como la eficacia de atorvastatina en la prevención de esta toxicidad. Para en un futuro poder utilizar estas mediciones y tratamiento para prevenir la toxicidad cardíaca.

**Potenciales Riesgo para el paciente:**

Su participación en este estudio de investigación no está libre de riesgos a parte e independientes de los riesgos relacionados con el tratamiento de quimioterapia que le ha explicado su médico tratante.

Riesgo del uso de atorvastatina. Los pacientes pueden presentar efectos secundarios como diarrea, náusea, dolor muscular, estreñimiento, dispepsia (malestar estomacal), dolor de cabeza, insomnio (dificultad para dormir). Estos efectos secundarios son temporales y desaparecerán en 1 o 2 días.

Se han reportado otros efectos secundarios del tratamiento con atorvastatina a largo plazo; la mayoría se presentan con un tratamiento en el que se administra atorvastatina diariamente y por periodos prolongados (promedio 12 semanas). El tratamiento que usted recibirá con atorvastatina incluye únicamente la toma de 18 tabletas de 80 mg durante todo el estudio en días no consecutivos (no será diariamente). Es importante que también le informemos que pueden existir algunos otros riesgos que puede que no sean conocidos por los médicos y por los fabricantes del medicamento, pero que dependerán de la respuesta del cuerpo de cada paciente; pero los médicos investigadores van a estar al pendiente por si se presentan dichos efectos adversos y tomarán las medidas necesarias para resolver estos efectos. La toma de la muestra de sangre se realizará de la misma forma que en las otras ocasiones en las que le han realizado análisis clínicos. Sin embargo, le comentamos el personal que realiza el estudio está altamente capacitado para realizar todos los procedimientos que le hemos descrito. En caso remoto de que sintiera alguna molestia o algunos de los efectos adversos mencionados previamente generados por la investigación, incluso alguna que no le hayamos mencionado previamente en este documento, es necesario notificarla



inmediatamente al Dr. Miguel Adrián Díaz Torres, quien se encargará de proporcionarle la atención necesaria, la cual no generará algún costo para usted. Usted no recibirá ningún pago por participar en el estudio y se le entregará una copia del presente documento de consentimiento informado.

### **Confidencialidad:**

La información personal y médica obtenida de usted en este estudio es de carácter confidencial y será utilizada únicamente por el equipo de investigación de este proyecto para analizar y complementar los resultados obtenidos y no estará disponible para ningún otro propósito. Esta información conjuntará con la de otros participantes para realizar el presente estudio. Con la finalidad de mantener el anonimato, se le asignará un código para el uso de sus datos.

Si usted lo decide, los investigadores responsables de este estudio le podrán informar a su médico tratante que usted ha aceptado participar en este estudio, para que la información que se obtenga sea incluida en su expediente clínico. Con esta finalidad le pediremos que indique al final de este documento si está o no de acuerdo en lo anterior. Los resultados de este estudio podrán ser publicados con fines científicos en revistas especiales dirigidas al personal médico, de enfermería, químicos e investigadores relacionados con el área de la salud con la finalidad de que conozcan este medicamento y el efecto que tiene en la toxicidad cardiaca relacionada con el tratamiento del cáncer de mama, así como realizar estudios para diagnóstico oportuno y tratamiento temprano.

Los resultados de este estudio podrán ser presentados en reuniones científicas en las que se discuten los nuevos hallazgos que se han obtenido de este y otros estudios relacionados con la salud y tratamiento de pacientes con mismo diagnóstico. Los datos clínicos de todas las participantes se presentarán de forma anónima y de tal manera que usted o cualquiera de las pacientes que participen en este estudio no podrán ser identificadas.

De acuerdo a la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados y a la Ley de Protección de Datos Personales del estado de San Luis Potosí, sus datos personales no podrán tratarse, transferirse o utilizarse para fines no descritos expresamente en este documento, a menos que sea estrictamente necesario para el ejercicio y cumplimiento de las atribuciones y obligaciones expresamente previstas en las normas que regulan la actuación de los investigadores responsables del estudio; se dé cumplimiento a un mandato legal; sea necesarios por razones de seguridad pública, orden público, salud pública o salvaguarda de derechos de terceros.

Cualquier otro uso que se requiera para el uso de sus datos o análisis o manejo de sus muestras y/o resultados de los análisis que se describen en este documento,



deberá ser informado y solicitado con la debida justificación al Comité de Ética en Investigación de este Hospital, quien determinará la pertinencia de la solicitud y en su caso, autorizará un uso diferente para sus datos, muestras y/o productos derivados de sus muestras y/o resultados.

Siempre en apego a los lineamientos y normas legislativas nacionales e internacionales y en beneficio y protección de la integridad de los actores participantes. Existen instituciones u organismos mexicanos como la Secretaría de Salud, la Comisión Federal para la protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), la Comisión Nacional de Bioética (CONBIETICA) o incluso el Comité de Ética en Investigación (CEI) de este hospital, que se encargaran de vigilar el buen manejo de los datos personales y médicos que usted y los demás pacientes han autorizado para que sean autorizado para que sean utilizados en la realización de estudios de investigación como el presente. Estas instituciones u organismos pueden solicitar en cualquier momento a los investigadores de este estudio, la revisión de los procedimientos que se realizaran con su información y con sus mediciones, con la finalidad de verificar que se haga un uso correcto y ético de los mismos; por lo que podrán tener acceso a esta información que ha sido previamente asignada con un código de identificación, cuando así lo requieran.

#### **Participación o retiro:**

Su participación en este estudio es absolutamente voluntaria y usted ha sido invitada a participar debido a las características de su enfermedad, es decir, de los síntomas y resultados de la revisión que realizó su médico y de los análisis y/o estudios que se le han realizado.

Usted está en la libertad de negarse a participar en este estudio de investigación; pero si decide participar, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, usted puede revocar o anular el consentimiento que ahora firma. Su decisión de participar o no, no afectara de ninguna forma el trato médico que reciba en la institución para su enfermedad.

Si decide terminar su participación en este estudio, deberá comunicarlo al **Dr. Miguel Adrián Díaz Torres** o al **Dr. Juan Manuel Lopez Quijano**, quienes le proporcionaran un documento (formato) muy sencillo en el que usted podrá algunos de sus datos e indicará que ya no desea participar en el estudio. Su decisión de participar o no, no afectará de ninguna forma el trato médico que reciba en la institución para su enfermedad.

Se le entregará copia de este consentimiento informado donde se incluyen los datos del responsable de este estudio y del Comité de Ética en investigación de este hospital para aclarar cualquier duda que pudiese surgir.

#### **Consideraciones Éticas:**

Este estudio se considera de riesgo mayor al mínimo debido al uso de atorvastatina como un tratamiento agregado al tratamiento de su quimioterapia, se le solicitara se



nos autorice a realizar mediciones de ecocardiograma y muestra de sangre venosa periférica, previo a iniciar la quimioterapia y 3 días posterior a recibirla, en todos los ciclos de quimioterapia que usted reciba.

Se solicitara autorización para revisar expediente clínico, para ver el seguimiento de la quimioterapia, dosis acumulada.

**Compromiso de respuesta a preguntas y dudas:** Para realizar cualquier pregunta, duda o aclaración sobre este el estudio de la eficacia de atorvastatina en la toxicidad cardiaca por la quimioterapia en cancer de mama, o sobre alguna reacción adversa relacionada con el medicamento que se está administrando, usted puede comunicarse con:

**Dr. Miguel Adrián Díaz Torres**

Residente de Cardiología Clínica

Departamento de Cardiología

Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Av. Venustiano Carranza 2395,

Col. Zona Universitaria, San Luis Potosí, SLP. C.P. 78290.

Tel. 444 834 2797

Si usted tiene alguna pregunta con respecto a sus derechos como participante en el estudio de investigación, también puede ponerse en contacto con una persona no involucrada con el equipo de investigación de este estudio:

**Dr. Josué Sidonio Rodríguez Cuevas**

Presidente del Comité de Ética en Investigación

Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Av. Venustiano Carranza 2395,

Col. Zona Universitaria, San Luis Potosí, SLP. C.P. 78290

Tel (52-444) 834 27 01, Ext 1710

**Aceptación del documento de Consentimiento Informado**

Si usted desea participar de manera voluntaria en esta investigación, por favor proporcione su nombre, firma y fecha este documento en los espacios proporcionados en la parte inferior. Su firma significa que usted acepta lo siguiente:

1. Se me ha dado la información completa y adecuada en forma verbal y por escrito sobre el objetivo del estudio y me han explicado los riesgos y beneficios de participar en lenguaje claro.
2. Se me ha informado que puedo retirar mi consentimiento y terminar mi participación en este estudio en cualquier momento sin afectar mi derecho a recibir atención médica.



3. Es mi responsabilidad preguntar para aclarar cualquier punto que no entienda en relación a mi participación en este estudio. He hecho todas las preguntas a la persona que realiza el proceso de consentimiento y he recibido respuestas satisfactorias.
4. No he ocultado o distorsionado cualquier condición médica actual o cualquier antecedente médico relacionado con mi salud. He respondido todas las preguntas en relación a mi salud precisa y verdadera
5. Soy mayor de edad y legalmente capaz de dar este consentimiento
6. Acepto participar en este estudio de manera voluntaria sin que me haya presionado u obligado. Entiendo que mi negación a participar o la discontinuación de mi participación en cualquier momento no implicará penalidad o pérdida de beneficios a los que de otra forma tengo derecho.
7. Entiendo y estoy de acuerdo en que la información obtenida a partir del presente estudio puede ser utilizada para la publicación de estos resultados con fines académicos como parte de la divulgación científica y como apoyo a la práctica clínica, pero que en todo momento se utilizará un código de asignado para mantener mi anonimato y la confidencialidad de mis datos.
8. Me han explicado que la información personal y clínica que he consentido en proporcionar, conservará mi privacidad y que se utilizará solo para los fines que deriven de este estudio.
9. Los investigadores que participan en este proyecto se han comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio en el momento en el que lo solicite y me entregarán una copia de este documento de consentimiento informado.

### **Autorización para el uso de datos clínicos**

Se le solicita que indique su acuerdo o desacuerdo para que los investigadores responsables de este proyecto puedan utilizar los datos clínicos, de manera anónima para la realización de este protocolo de investigación, cuyos objetivos y procedimientos se le han explicado y que usted de manera libre y voluntaria les ha proporcionado, marque con una X su respuesta:

\_\_\_\_\_ Sí, doy mi autorización a los investigadores que participan en este proyecto para el uso de datos clínicos que les he proporcionado en la investigación que me han explicado.

\_\_\_\_\_ No, doy mi autorización a los investigadores que participan en este proyecto para el uso de datos clínicos que les he proporcionado en la investigación que me han explicado.



**Autorización para informar a mi médico tratante de mi participación en este estudio de investigación y para que mis resultados sean incluidos en mi expediente clínico.**

Se le solicita que indique su acuerdo o desacuerdo para que los investigadores responsables de este estudio de investigación le informen a su médico tratante, el Dr. (a) \_\_\_\_\_, que ha aceptado participar en este estudio con el número de registro 44-18 ante el CEI de este hospital y para que los resultados obtenidos que ha consentido en que se le realicen, sean incluidos en su expediente clínico para que puedan ser utilizados como referencia para su tratamiento por su médico tratante. Marque con una X su respuesta:

\_\_\_\_\_ Sí, doy mi autorización a los investigadores para que informen a mi médico tratante de mi participación en este estudio de investigación y para que se incluyan mis resultados en mi expediente, de acuerdo a lo anterior mencionado y como me han explicado.

\_\_\_\_\_ No, doy mi autorización a los investigadores para que informen a mi médico tratante de mi participación en este estudio de investigación y para que se incluyan mis resultados en mi expediente, de acuerdo a lo anterior mencionado y como me han explicado.

Por medio del presente documento de consentimiento informado acepto participar en el estudio de investigación denominado: **“Eficacia de atorvastatina vs placebo para prevención de cardiotoxicidad asociada a quimioterapia, en pacientes con Cáncer de mama. ECCA N=1”** de manera libre y voluntaria.

NOMBRE DEL PACIENTE	FIRMA DE ACEPTACION DEL PACIENTE
FECHA DE LA OBTENCION DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	

NOMBRE DEL TESTIGO 1	FIRMA DEL TESTIGO 1
FECHA	PARENTESCO



DIRECCION/TELEFONO DE CONTACTO DE TESTIGO 1	
NOMBRE DEL TESTIGO 2	FIRMA DEL TESTIGO 2
FECHA	PARENTESCO
DIRECCION/TELEFONO DE CONTACTO DE TESTIGO 2	

DR. MIGUEL ADRIÁN DÍAZ TORRES  
INVESTIGADOR PRINCIPAL  
RESPONSABLE DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN  
RESIDENTE DE CARDIOLOGÍA CLÍNICA  
CED. PROF. 08797862

DR. JUAN MANUEL LOPEZ QUIJANO  
INVESTIGADOR RESPONSABLE EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN EN EL HOSPITAL ADSCRIPCIÓN AL SERVICIO DE CARDIOLOGÍA

## REVOCACION DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Manifiesto al investigador principal, el Dr. Miguel Adrián Díaz Torres que es mi voluntad revocar el consentimiento informado que he aceptado el día \_\_\_\_\_, para participar en el protocolo de Investigación titulado **“Eficacia de atorvastatina vs placebo para prevención de cardiotoxicidad asociada a quimioterapia, en pacientes con Cáncer de mama. ECCA N=1”**. Es mi derecho solicitar que mis datos clínicos personales, así como los resultados de las pruebas que me han realizado hasta el momento sean eliminadas de esta investigación y ya no sean incluidas en los resultados finales y los reportes o publicaciones que se generarán de este estudio de investigación.



NOMBRE DEL PACIENTE	FIRMA DE ACEPTACION DEL PACIENTE
FECHA DE LA REVOCACION DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	

NOMBRE DEL TESTIGO 1	FIRMA DEL TESTIGO 1
FECHA DE LA REVOCACION DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	

NOMBRE DEL TESTIGO	FIRMA DEL TESTIGO 2
FECHA DE LA REVOCACION DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	

<b>DR. MIGUEL ADRIÁN DÍAZ TORRES</b> INVESTIGADOR PRINCIPAL RESPONSABLE DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN RESIDENTE DE CARDIOLOGÍA CLÍNICA CED. PROF. 08797862