

JORNADA CIENTÍFICA XL ANIVERSARIO
CENTRO DE INVESTIGACIONES MÉDICO
QUIRÚRGICAS CIMEQ

*Variación de la despolarización y la repolarización
ventriculares en pacientes sometidos a quimioterapia.*

Autora: Dra. Daniela Martínez Riverón*

Tutora: Dra. Joanna de Zayas Galguera**

Asesoras: Dra. Susana Portela Collazo ***

Dra. Yadira Elvira Peña Guerra***

*Residente de 3er año de Cardiología. Instructor no graduado en Cardiología.

** Especialista primer grado en cardiología y medicina general integral. Entrenamiento en Arritmia y Estimulación eléctrica. Profesor Instructor. Investigador Agregado.

*** Especialista en primer grado de Oncología Clínica y medicina general integral.

La Habana, 2020

“Año 62 de la Revolución”

**TRABAJO DE TERMINACION PARA OBTAR PRO EL TITULO DE ESPECIALISTA DE
PRIMER GRADO EN CARDIOLOGIA**

Nombre del Programa Ramal al que se presenta el proyecto: Enfermedades no Transmisibles.

Título del Proyecto: Variación de la despolarización y la repolarización ventriculares en pacientes sometidos a quimioterapia.

Institución Ejecutora Principal del Proyecto: Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas.

Dirección: Calle 216 esq 11B, Rpto. Siboney, Playa, la Habana.

Jefe del Proyecto: Dra. Daniela Martínez Riverón.

Teléfono: 53461591

E-mail: nani91@nauta.cu

Duración: Fecha de Inicio: diciembre de 2019 Fecha de Terminación: diciembre 2021

Resumen

Con el número cada vez mayor de sobrevivientes al cáncer, a menudo con enfermedades cardiovasculares o factores de riesgo preexistentes o nuevos; los cardiooncólogos tienen un papel fundamental en la unión entre las dos especialidades creando un plan integral para abordar las comorbilidades y proporcionando orientación para la elección del tratamiento óptimo. Se

persigue como objetivo general determinar el valor predictivo de la variación de la despolarización y la repolarización ventriculares relacionadas con arritmias malignas en pacientes sometidos a quimioterapia. Se realizará un estudio observacional, prospectivo y longitudinal. Los datos se obtendrán de una revisión de historias clínicas y electrocardiogramas de 12 derivaciones pertenecientes a los pacientes sometidos a quimioterapia con paclitaxel y 5-fluorouracilo en el Cardiocentro CIMEQ, en el período comprendido entre diciembre del 2019 y junio del 2021. El universo estará constituido por todos aquellos pacientes sometidos a los antineoplásicos seleccionados. Los resultados se analizarán y expondrán en las tablas y gráficos correspondientes.

Palabras clave: repolarización ventricular, despolarización ventricular, cardiotoxicidad, Intervalo QT largo.

Introducción

La aparición en los últimos años de nuevos tratamientos para el cáncer implica un avance considerable en la oncología, puesto que varios se asocian con mejores tasas de curación y remisión. En algunos pacientes la enfermedad pasa a ser crónica, por lo que la cantidad de efectos adversos es potencialmente mayor, incluyendo la cardiotoxicidad asociada con ciertos fármacos utilizados en la quimioterapia (1)

La cardiooncología es la rama de la cardiología que se originó tras la detección de cardiotoxicidad secundaria a la quimioterapia (inicialmente, cuando se utilizaron las primeras antraciclinas) para el cáncer. (1)

El diagnóstico de cáncer de por sí aumenta el riesgo cardiovascular hasta 5 veces, por lo tanto la cardiooncología debe esforzarse para realizar intervenciones adecuadas, de manera que los pacientes puedan sobrevivir a esa enfermedad sin daño cardíaco secundario. (1)

La despolarización y la repolarización comparten procesos y fenómenos, tales como la alternancia, la no uniformidad, la heterogeneidad, la dispersión y la remodelación eléctrica (8,9). La conducción del impulso eléctrico en las diversas estructuras del sistema cardíaco no es homogénea ni uniforme, aun en condiciones normales y dentro de cierto rango. Todo lo contrario, es heterogénea y no uniforme, desde que se forma el impulso hasta el final del viaje a nivel de las arborizaciones de Purkinje en las paredes ventriculares; esto se observa tanto en la despolarización como en la repolarización. Las características anatómicas, la fisiología y la fisiopatología difieren en las distintas estructuras, nodos sinusal y aurículo-ventricular, aurículas, ventrículos, haz de His, ramas y fascículos. (2)

En un esfuerzo de predecir la vulnerabilidad de proarritmia de pacientes en riesgo de arritmias ventriculares malignas(AVM) que se asocien con muerte súbita(MS), se han desarrollado varios parámetros eléctricos y clínicos derivados del concepto original de triangulación, inestabilidad y dispersión de la repolarización de Hondeghem.(3)

Los signos eléctricos premonitorios de AVM y de MS son variados, numerosos, de difícil interpretación (a menos que haya habido algún evento fatal en cuyo caso no hay discusión) y no se les puede dar valor absoluto, ni tampoco despreciarlos u olvidarlos, a la hora de estratificar riesgo de AVM o de MS como debut o como recidiva.

Es fácil establecer un pronóstico y adoptar una conducta terapéutica cuando haya sucedido la hecatombe, pero en quienes no se ha presentado

aún, puede aplicarse el riesgo por grupos pero es muy difícil, y con frecuencia imposible, la estratificación de un individuo en particular. (2)

El intervalo QT evidencia la duración total de la despolarización y de la repolarización; el TPICO-TFINAL (Tp-Tf) expresa la dispersión de la repolarización ventricular, es decir, la no uniformidad de la recuperación. No sólo es importante el intervalo QT sino otras medidas, incluso mejores, para evaluar la repolarización ventricular(4-6)

Existen tres procesos fundamentales en relación con la arritmogenia: la alternancia, la heterogeneidad, y la dispersión espacial y temporal. La fisiopatología de estas alteraciones tiene su base en los potenciales de acción y sus diversas características en las tres zonas del miocardio ventricular: el epicardio, el endocardio y el miocardio medio. De tal manera que la duración del potencial de acción epicárdico expresa el QT pico en tanto la del miocardio medio representa la repolarización completa, hasta el final de la onda T.(4,5-8)

Factores que contribuyen al alargamiento del intervalo QT

En los pacientes que reciben terapia contra el cáncer se presentan otros conflictos que contribuyen al alargamiento del intervalo QT:(8-10)

1. Condiciones coexistentes: mayor edad, sexo femenino, hipotiroidismo, síndrome de QT largo congénito, fiebre, enfermedades cardíacas como: disfunción del ventrículo izquierdo, isquemia miocárdica, bradicardia, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, tromboembolismo pulmonar, ictus.
2. Medicamentos concomitantes: antidepresivos, antifúngicos, antihistamínicos, antieméticos, antibióticos, antipsicóticos, antianginosos, laxantes, fármacos antiarrítmicos.
3. En relación con la terapia anticancerígena: pobre ingesta oral, deshidratación, alteraciones electrolíticas, náuseas, vómitos, diarreas, diabetes mal controlada, disfunción hepática, insuficiencia renal.

Los mecanismos de la terapia contra el cáncer que inducen arritmias, no están bien definidos, existen los primarios que disminuyen las vías críticas moleculares para el desarrollo de arritmias y los secundarios (más comunes) por daño epicárdico, pericárdico y endocárdico (por isquemia o inflamación).

Toxicidad cardiovascular

Las distintas definiciones de cardiotoxicidad derivada del tratamiento antineoplásico se basan en el grado de compromiso de la función ventricular izquierda. Así, se puede definir cardiotoxicidad en base al deterioro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo: (6)

- Grado I: reducción de la fracción de eyección del 10% al 20% con respecto a la basal.
- Grado II: reducción mayor del 20% o caída por debajo de lo normal (< 55%).
- Grado III: aparición de síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva.

Sin embargo, esta definición es limitada. Creemos que es necesario agregar a la insuficiencia congestiva o a la disfunción ventricular izquierda asintomática el resto de los efectos tóxicos que pueden expresarse a través de la aparición de un síndrome coronario agudo, hipertensión, fenómenos tromboembólicos, pericardiopatías, valvulopatías, **arritmias y alteraciones del intervalo QT**, que este último es el que estudiaremos a profundidad. Los mecanismos de los efectos colaterales cardiovasculares del tratamiento antineoplásico son diversos, pero en el caso de la disfunción ventricular puede subdividirse en dos tipos: (10)

- Tipo I: la cardiotoxicidad se produce por la muerte celular, por lo cual la disfunción ventricular y la insuficiencia cardíaca pueden presentarse incluso varios años después de concluido el tratamiento antineoplásico. Es dependiente de la dosis, implica peor pronóstico y el paradigma de la medicación

son las antraciclinas.

- Tipo II: en este caso se produce un compromiso de la función de los miocitos, sin pérdida de estos, por lo cual la disfunción ventricular y la insuficiencia cardíaca son reversibles, sin dejar secuelas a largo plazo. (11)

Existe una clasificación del potencial alargamiento del QT por fármacos anticancerígenos. En estos pacientes habrá de considerarse no sólo la supervivencia sino también la calidad de vida. Los efectos adversos en cuanto a la miocardiopatía se conocen desde 1966 pero el tratamiento de cáncer induciendo arritmias se estudió a partir del 2009. La toxicidad cardiovascular es de los conflictos más peligrosos en estos pacientes. Como idea final, el QTc es hallazgo común en ellos, frente a la torsión de puntas (TdP) que es rara pero peligrosa (12-14).

En estos pacientes son varios los conflictos que pueden presentarse: el cáncer en sí puede predisponer las arritmias (en general las series toman en cuenta un número inadecuado de pacientes), una enfermedad preexistente proporcionaría mayor vulnerabilidad a la terapia anticancerígena induciendo arritmias; además, la sinergia, un tratamiento previo contra el cáncer, el empleo de polifarmacia, la arritmia preexistente con pobre monitoreo previo y los factores comunes de riesgo (15-16).

Uno de los métodos habituales para el tratamiento del cáncer es la quimioterapia, un proceso por el cual un paciente ingiere productos químicos específicos que destruyen los tejidos cancerosos, aunque también causan efectos adversos. Entre los muchos agentes químicos que se usan para estos tratamientos, pero en nuestro estudio investigaremos específicamente escogimos el paclitaxel y el 5fluoruracilo que son de los más utilizados en nuestro centro.

Se encuentra el paclitaxel (comercialmente conocido como taxol, nombre que se usará habitualmente en este artículo), una molécula muy efectiva para ciertos cánceres. El paclitaxel es complicado de preparar por procesos de síntesis

química, pero se puede obtener de fuentes naturales como el Tejo.(19)

El tejo (*Taxus spp.*) es una gimnosperma que se encuadra en una familia de plantas muy antiguas, las Taxáceas. Este árbol pertenece a la clase Pinópsida y al orden Taxales. Tienen cierta similitud con las coníferas, otra familia de gimnospermas a la que pertenecen los pinos, abetos y cedros.(19)

El taxol inyectable presenta un amplio espectro de acción contra una gran variedad de tipos de cáncer, tales como cáncer de seno, pulmón, ovario, colon, gástrico, cervical, próstata, hígado, enfermedad del riñón policístico dominante autosomal, e incluso se utiliza para tratar la artritis reumatoide y la malaria.(19)

El taxol tiene un mecanismo de acción biológico exclusivo que consiste en inhibir la polimerización de las unidades α y β tubulina de los microtúbulos, impidiendo la mitosis en las células. (14)

El 5-fluorouracilo (5-FU), derivado pirimidínico fluorinado ampliamente usado en el tratamiento de tumores gastrointestinales y de cabeza y cuello. (20)

Tiene un perfil de toxicidad principalmente dirigido al aparato digestivo presentándose como estomatitis, náuseas, vómito, diarrea, entre otros síntomas; a la médula ósea manifestándose lo más frecuente como linfopenia y plaquetopenia; manifestaciones cutáneas como síndrome mano-pie, siendo mucho menos frecuentes la toxicidad cardiovascular y la neurológica.(20)

El fluorouracilo es un antimetabólito que inhibe la timidilato sintasa y, por lo tanto interfiere con la síntesis del RNA y del DNA.(20)

Las reacciones adversas sobre el sistema cardiovascular observadas con el 5-fluoruracilo incluyen taquicardia ventricular, shock cardiogénico, dolor torácico inespecífico, alteraciones electrocardiográficas, infarto de miocardio y muerte súbita. En general, el dolor torácico se manifiesta a las varias horas después de la tercera o cuarta dosis del fármaco.(21)

En los diversos ciclos, el dolor torácico recurre y, aunque en general se resuelve espontáneamente, ocasionalmente puede producir algunas secuelas más graves. En estos pacientes, los cateterismos coronarios muestran la normalidad por lo que se supone que el 5-fluoruracilo produce una angina vasospástica. Se han observado cambios asintomáticos del electrocardiograma hasta en el 65% de pacientes lo que sugiere una isquemia cardíaca. (21)

El monitoreo de la cardiotoxicidad durante el tratamiento oncológico inicia con una evaluación general de las comorbilidades y los factores de riesgo cardiovasculares, una educación sobre estilos de vida saludable para el control de los factores de riesgo como: la hipertensión y la dislipidemia, y medidas para disminuir la cardiotoxicidad como el monitoreo durante la administración de medicamentos como: el

5-FU y el paclitaxel, para garantizar un monitoreo constante antes, durante y después de la terapia oncológica (21)

La evaluación clínica basal y el uso del electrocardiograma es importante en pacientes que inician la terapia con: las antraciclinas, el paclitaxel y 5fluoruracilo.

Justificación y problema científico

Al haber una estrecha relación entre la terapia oncológica y los procesos cardiovasculares que pueden ocurrir en estos pacientes, es vital que exista un equipo armonioso entre oncólogos y los cardiólogos a la hora de enfrentar estos conflictos y tomar las decisiones más certeras. El Dr. Manuel Bazán creador del primer grupo de Cardio-Oncología en el Instituto de Oncología y radiobiología, con planes futuros de crear unidades en otros

hospitales del país nos alentó a desarrollar el tema, lo cual beneficiaría los pacientes, al enfocar la estratificación de riesgo cardiovascular, su temprana detección, prevención y tratamiento. Todo ello en estrecha relación con los oncólogos, quienes guían las estrategias a seguir. En Cuba no existen datos concretos sobre los resultados por medio de electrocardiografía para medir cardiotoxicidad.

Lo anterior da paso a la siguiente interrogante ¿Cuál será la variación de la despolarización y la repolarización ventriculares en pacientes sometidos a quimioterapia?

Objetivo General

- Determinar el valor predictivo de la variación de la despolarización y la repolarización ventriculares para generar arritmias malignas en pacientes sometidos a quimioterapia

Objetivos Específicos

- Caracterizar demográficamente el universo estudiado.
- Determinar la variación de las variables electrocardiográficas (Intervalo QT, dispersión del QT, Intervalo Tp- Tf (mide la dispersión de la repolarización del ventrículo izquierdo), razón Tp-Tf/QT y duración del QRS.
- Identificar el valor pronóstico de las variables electrocardiográficas para la predicción de arritmias malignas ventriculares.

Diseño Metodológico

Se realizará un estudio observacional, prospectivo y longitudinal en el cual se realizó por a través una revisión de historias clínicas y electrocardiogramas de 12 derivaciones pertenecientes a los pacientes sometidos a quimioterapia con paclitaxel y 5-flurouracilo en el Cardiocentro

CIMEQ, en el período comprendido entre diciembre del 2019 y junio del 2021.

El universo estará constituido por todos aquellos pacientes sometidos a los quimioterápicos seleccionados en el servicio de oncología para el seguimiento de la *variación por de las alteraciones de la despolarización y la repolarización ventriculares* en el electrocardiograma luego de cada dosis de quimioterapia.

Muestra

Todos aquellos que cumplan los criterios siguientes:

Criterios de inclusión.

- Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, tratados con los quimioterápicos seleccionados.
- Pacientes que aprobaron participar en el estudio.

Criterios de exclusión.

- Pacientes con fracción de eyección deprimida.
- Pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular estructural importante identificada por ecocardiografía.
- Pacientes operados de cirugía cardíaca.
- Negación de los pacientes.
- Artefactos en el ECG que no se pueda leer correctamente.

I. Variables relacionadas con características demográficas y factores de riesgos cardiovasculares.

- a. Edad: Variable cuantitativa continua, expresada en años cumplidos, a partir de la fecha de nacimiento.
- b. Sexo: Variable cualitativa nominal dicotómica, definida según género en masculino y femenino.
- c. Factores de riesgo: Variable cualitativa nominal politómica, definida en: dislipidemias, hábito de fumar, hipertensión arterial (HTA), Diabetes mellitus (DM).

Dislipidemias: las dislipemias cubren un amplio espectro de trastornos lipídicos, que resultan en cambios de la función y/o de las concentraciones de lipoproteínas en plasma. Las dislipemias pueden estar relacionadas con otras enfermedades (dislipemias secundarias) o con la interacción entre la predisposición genética y los factores del entorno. Se caracterizan por aumento en las concentraciones plasmáticas de colesterol y/o triglicéridos, una marcada predisposición familiar, un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular prematura de causa aterosclerótica y la presencia de depósitos variables de colesterol en tejidos extravasculares como la piel, los tendones y el hígado.

Hábito de fumar: se incluyen en esta categoría todos los pacientes que tienen hábito de fumar hasta el momento de ser diagnosticados con neoplasia.

Hipertensión Arterial Sistémica esencial (HTA): Cifras tensionales $\geq 140/90$ y/o referencia de enfermedad tratamiento antihipertensivo independientemente de las cifras de tensión arterial.

Diabetes Mellitus (DM): Alteración metabólica de etiología múltiple caracterizada por hiperglicemia crónica (Glucemia en ayunas ≥ 7 mmol/l y 2 h glucemia postprandial ≥ 11.1 mmol/l) con alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y las proteínas, con una secuencia de defectos en la secreción o la acción de la insulina, o una combinación de ambas.

II- Variables Electrocardiográficas

Intervalo QT(corregido por formula de friderichia): Variable cuantitativa continua .El intervalo QT definido como el intervalo que abarca desde el inicio del complejo QRS y el final de la onda T,fue medido de forma manual en la derivación D2().para una correcta evaluación,este valor obtenido fue ajustado a la frecuencia cardíaca utilizando la fórmula de Fridericia obteniéndose el intervalo QT corregido(QTC)

A continuación se especifica el cálculo realizado por la fórmula de Fridericia:

Fridericia(22): $QTc = QT/RR^{1/3}$

Intervalo QTc : Variable cuantitativa continua. se define como prolongado cuando es mayor de 470 mseg según la Guia del manejo de los pacientes con arritmias ventriculares malignas y prevención de muerte súbita del 2017 de la AHA-ACC-HRS.

Dispersión del QT: La dispersión del QT es definido como la diferencia del QT máximo y mínimo de las 12 derivaciones.

Intervalo Tp- Tf (mide la dispersión de la repolarización del VI): variable cuantitativa continua.Constituye el tiempo en milisegundo que transcurre desde el pico de la onda T hasta el final de esta. Para su medición se tuvieron en cuenta solamente las derivaciones precordiales.

Razón Tp-Tf/QT: es la relación de Tp-Tf con el intervalo QT

Duración del QRS: Variable cuantitativa continua. Tiempo en milisegundos transcurrido desde el inicio de la onda Q o R hasta el final de la R o S.

Operacionalización de las variables

Variable	Clasificación	Definición Operacional	Escala	Indicador
Edad	Cuantitativa continua	Expresada en años cumplidos a partir de la fecha	Dato numérico	Media y desviación Estándar

		de nacimiento		
sexo	Cualitativa Nominal Dicotómica	Clasificación a corde al género.	a) Masculino b) Femenino	Frecuencia absoluta y porcentaje
Factores de riesgo	Cualitativa nominal dicotómica	Enfermedades o hábitos que se relacionan con riesgo de aparición de enfermedades cardiovasculares.	1.Dislipidemia 2.Tabaquismo 3. Hipertensión arterial 4. Diabetes Mellitus	Frecuencia absoluta y Porcentaje.
Intervalo QTc	Cuantitativa continua	intervalo que abarca desde el inicio del complejo QRS y el final de la onda T ,fue medido de forma manual en la derivación D2.	Dato numérico	Media y Desviación estándar(media na y rango intercuartílico).
Dispersión del QT	Cuantitativa continua	Diferencia entre el QT máx. y min medido en 12 derivaciones del ECG.	Dato numérico	Media y desviación estándar(media na y rango intercuartílico).
Duración del QRS	Cuantitativa continua	Tiempo en milisegundos medido desde el inicio de la onda q al final de la onda s.	Dato numérico expresado en milisegundo.	Media y desviación estándar(media na y rango intercuartílico).
Intervalo Tp-Tf	Cuantitativa continua	Tiempo desde el pico de la onda t hasta el final de la misma en	Dato numérico expresado en milisegundo.	Media y desviación estándar(media na y rango

		derivaciones precordiales.		intercuartílico).
--	--	-------------------------------	--	-------------------

Análisis Estadístico

Como indicador se utilizará el porcentaje en las variables cualitativas. Como medidas de resumen y de dispersión de las variables cuantitativas se empleará la media y la Desviación estándar en las variables con distribución normal según la prueba de Kolmogorov - Smirnov, mientras que se adoptará la mediana y el rango intercuartílico en las que no se distribuyan normalmente, respectivamente. Siempre se tomará un intervalo de confianza de 95 %.

Se realizará análisis de varianza (ANOVA de un factor), ante eventos que involucren más de dos grupos de variables cuantitativas con distribución simétrica. Si las distribuciones cumplen la condición de asimetría se utilizara la prueba de Kruskal – Wallis.

Se construirán modelos de regresión simple aplicados a pares de variables cuantitativas continuas, para evaluar el grado de asociación y dependencia que el cambio de una determinada característica (variable independiente) produce sobre otra (variable dependiente).

Para validar los resultados en términos de significación se utilizará el intervalo de confianza de 95 % y se considerará significativo todo valor de $p < 0,05$ para el estadígrafo asociado con la prueba.

Técnicas y procedimientos

El electrocardiograma (ECG) es el registro gráfico de la actividad eléctrica del corazón, este registro se realiza a través de electrodos, que se colocan en la superficie corporal y se conectan a una máquina llamada electrocardiógrafo. Mediante esta prueba obtendremos 12 derivaciones,

seis frontales y seis precordiales, que nos darán información de distintos puntos del corazón. (22)

Material

Electrocardiógrafo.

Cable con cuatro terminales para las extremidades y seis para la superficie del tórax.

Gasas.

Alcohol, suero fisiológico o gel conductor.

Maquinilla de afeitar si fuese necesario.

Electrodos desechables o con ventosa.

Papel milimetrado.

Guantes no estériles.

Procedimiento

Cuando vayamos a hacer un ECG, prepararemos todo el material necesario e identificaremos al paciente al que se lo vamos a realizar, nos lavamos bien las manos y nos pondremos los guantes. Una vez identificado le explicaremos tanto a él como a su familia la prueba que vamos a practicarle y le pediremos su colaboración.

Empezaremos pidiéndole que se descubra el tórax, los tobillos y las muñecas, le retiraremos todo objeto metálico que posea como joyas, reloj, etc, para garantizar la calidad de la prueba, le pediremos que se coloque en decúbito supino, que mantenga los brazos pegado al cuerpo sin estar en contacto con otra superficie, que abra un poco las piernas y que durante la prueba respire normalmente y que no hable hasta la finalización de la misma.

Valoraremos el estado de la piel, si tuviese mucho pelo en el tórax, lo rasuraremos, si tuviese resto de lociones corporales, limpiaremos bien con alcohol y esperaremos que seque.

Empezaremos encendiendo el electrocardiógrafo y le aplicaremos en las muñecas, tobillos y tórax el suero, alcohol o gel conductor, cualquier sustancia nos servirá, ya que son buenas conductoras.

Colocaremos los cuatro electrodos correspondientes a las extremidades, evitaremos ponerlos en prominencias óseas, es preferible las zonas carnosas, si tuviera una amputación, lo colocaremos en la parte más distal de ésta.

La forma de colocación es la siguiente:

Cable rojo (RA): electrodo en la muñeca derecha.

Cable amarillo (LA): electrodo en la muñeca izquierda.

Cable negro (RL): electrodo en el tobillo derecho.

Cable verde (LL): electrodo en el tobillo izquierdo.

Colocaremos los seis electrodos precordiales, si son ventosas apretaremos la pera para que quede fijado, si son pegatinas desechables retiraremos el papel protector y las pegaremos en la piel.

La forma de colocación es la siguiente:

V1 (rojo): cuarto espacio intercostal derecho.

V2 (amarillo): cuarto espacio intercostal izquierdo.

V3 (verde): entre V2 y V4.

V4 (marrón): en el quinto espacio intercostal izquierdo, en la línea media claviclar.

V5 (negro): en el quinto espacio intercostal izquierdo, en la línea axilar anterior.

V6 (morado): en el quinto espacio intercostal, en la línea media axilar.

Una vez colocados todos los electrodos, configuraremos el electrocardiógrafo si no estuviera programado, para ello fijaremos la velocidad del papel en 25 mm/segundo y el voltaje a 10 mm/mv, seleccionaremos la forma de hacerlo en manual o automático, si es manual obtendremos 3 ó 4 complejos de cada derivación. Realizaremos el registro hasta la obtención de las 12 derivaciones. Al finalizar, retiraremos los electrodos y apagaremos la máquina. Si vemos que queda gel conductor en la piel del paciente la limpiaremos con una gasa. Le pediremos que se vista y lo dejaremos en una postura cómoda y adecuada.

En el registro del ECG, apuntaremos la fecha y hora de la realización y lo guardaremos en la historia clínica del paciente o se lo daremos al médico para que lo valore, registraremos la prueba en las incidencias de enfermería.

Nociones básicas del ECG

El ECG se mide en papel milimetrado. Cada cuadradito (1mm) de este papel mide 0,04 segundos, por lo 5mm equivale a 0,2 segundos.

Los componentes del ECG son:

Onda P: representa la despolarización de las aurículas.

Complejo QRS: representa la despolarización de los ventrículos.

Onda T: representa la repolarización de los ventrículos.

Onda U: a veces aparece, lo que indica una frecuencia cardiaca baja.

Interpretación

Para poder interpretar un ECG, tendremos en cuenta lo siguiente:

Intervalos: es la distancia entre las ondas.

Intervalo P-R: representa la conducción aurículo-ventricular (A-V), lo normal es que mida de 3-4 mm o entre 0,12 y 0,2 segundos.

Intervalo Q-T: su medida normal es entre 0,35 y 0,43 segundos.

Segmentos: son las líneas isoelectricas que se dan en el ECG.

Segmento P-R: Va desde la onda P hasta la Q, ambas incluidas.

Segmento S-T: Va desde la S hasta la onda T, ambas incluidas.

Punto J: es el punto de inflexión donde acaba el complejo QRS y comienza el segmento S-T.

Onda P: tanto en altura como en longitud no debe pasar de los 2,5mm.

Complejo QRS: lo normal es que sea menor de 3mm, a veces la onda Q no es visible.

Consideraciones bioéticas.

Se tuvieron en cuenta los acuerdos de la Asociación Médica Mundial, Declaración de Helsinki (23), sobre los principios médicos para las investigaciones médicas en humanos, cumpliendo con los principios básicos de toda investigación médica.

A los pacientes objeto de estudio se les explicó los objetivos de la investigación y la importancia de su participación, garantizándole la confidencialidad de la información así como la posibilidad de abandonar el estudio si lo desearan. Además se les aseguró que todos los estudios médicos a realizar fueran adecuados y no perjudiciales para el estado de salud y se solicitó autorización al jefe del cardiocentro y a los oncólogos del área clínica.

PLANIFICACIÓN DE LAS TAREAS DE LA INVESTIGACIÓN

Tareas Principales	Fecha de inicio	Fecha de terminación	Ejecutor
Revisión bibliográfica, confección y entrega del protocolo.	Noviembre 2019	Febrero 2020	Autora
Recolección de Datos	Noviembre 2019	Junio 2021	Autora y Tutor
Procesamiento de los datos	Marzo 2021	Abril 2021	Autor y Tutor
Elaboración del informe final	Mayo 2021	Junio 2021	Autor
Entrega y discusión del informe final	Julio 2021	Agosto 2021	Autor

RECURSOS

Investigador: Dra. Daniela Martínez Riverón.

Costo por concepto de salario

Tiempo de duración de la investigación: 24 meses

Tiempo dedicado a la investigación: 6h semanales

$$4 \text{ semanas} \times 6 \text{ horas} = 24 \text{ h mensuales} \times 24 \text{ meses} \\ = 576 \text{ h dedicadas al proyecto}$$

Salario mensual: \$ 1425.00

$$\$1425.00 \text{ mensuales} \div 24 \text{ días hábiles} = \$ 59 \text{ diario}$$

$$\$59 \div 8 \text{ horas} = \$ 7.37 \text{ la hora}$$

$$\$ 7.37 \times 576 \text{ horas} = \$ 4245$$

Recursos materiales

MATERIAL	UM	PRECIO CUC	CANT	IMPORTE
Hojas de papel	millar	\$3.00	2	\$6.00
Bolígrafos.	uno	\$0.25	2	\$0.50
Carpetas	uno	\$1.50	2	\$3.00
Total	-	-	-	\$18.50

Otros gastos	Depreciación mensual	Tiempo de utilización	Total
Computadora	\$14.43	20 meses	\$280.31
Impresora	\$2.47	3meses	\$7.41

Referencias Bibliográficas

1. Ganame J, Lepori A. Cardiotoxicidad posquimioterapia: la magnitud del problema. Rev del CONAREC 2017;33(138):16-21.
2. Dra. Margarita Dorantes Sánchez, Despolarización y repolarización ventriculares para estratificar riesgo de arritmias ventriculares malignas y muerte súbita) CorSalud 201 8 Jul - Sep;10 (3): 266 - 2 7
3. *Hondeghem LM, Carlsson L, Duker G. Instability and triangulation of the action potential predict serious proarrhythmia, but action potential duration prolongation is antiarrhythmic. Circulation. 2001;103:2004–2013)*
4. Dra. Dorante S. Margarita, Bazán, Manuel. Repolarización ventricular en la terapia oncológica. Corsalud. 2019;11(2):146-152.
5. Antzelevitch C. Cardiac repolarization. The long and short of it. Europace. 2005;7(Supl 2):3-9.
6. Viskin S. The QT interval: too long, too short or just right. Heart Rhythm. 2009;6(5):711-5.
7. Parvez B, Darbar D. Novel ECG markers for ventricular repolarization: is the QT interval obsolete? Heart Rhythm. 2011;8(7):1044-5.
8. Morita H, Wu J, Zipes DP. The QT syndromes: long and short. Lancet. 2008;372(9640):750-63.
9. Verrier RL, Huikuri H. Tracking interlead heterogeneity of R- and T-wave morphology to disclose latent risk for sudden cardiac death. Heart Rhythm. 2017;14(10):1466-75.
10. Kentta TV, Nearing BD, Porthan K, Tikkanen JT, Vitasalo M, Nieminen MS, et al. Prediction of sudden cardiac death with automated high-throughput analysis of heterogeneity in standard resting lead electrocardiograms. Heart Rhythm. 2016;13(3):713-20.
11. Shimizu W. Where does heterogeneity exist in ventricular tachyarrhythmias? Heart Rhythm. 2015;12(6):1304-5.
12. Coronel R, Wilms-Schopman FJ, Opthof T, Janse MJ. Dispersion of repolarization and arrhythmogenesis. Heart Rhythm. 2009;6(4):537-43.

13. Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, Amir E, Chan J, Nanthakumar K, et al. Incidence, diagnosis, and management of QT prolongation induced by cancer therapies: a systematic review. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2017[citado 28 Dic 2018];6(12):e007724. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/JAHA.117.007724>
14. Coppola C, Rienzo A, Piscopo G, Barbieri A, Arra C, Maurea N. Management of QT prolongation induced by anti-cancer drugs: target therapy and old agents. Different algorithms for different drugs. *Cancer Treat Rev*. 2018;63:135-43.
15. Buza V, Rajagopalau B, Curtis AB. Cancer treatment-induced arrhythmias focus on chemotherapy and targeted therapies. *Circ Arrhythm Electrophysiol* [Internet]. 2017 [citado 5 Ene 2019];10(8): e005443. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCEP.117.005443>
16. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:14-25.
17. Daniel B. Longley, D. Paul Harkin. 5-Fluorouracil: mechanisms of action and Clinical strategies. *Nature Reviews Cancer* 3, (May 2003); 330-338.
18. Hebert JB, Felipe CH, Luis BG, El paclitaxel. *Rev de Química Pucp*, 2015, vol 29, 1.
19. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F, On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010;21 Supplement 5:v277–82. May 1.
20. Talapatra K, Rajesh I, Rajesh B, Selvamani B, Subhashini J. Transient asymptomatic bradycardia in patients on infusional 5-fluorouracil. *J Cancer Res Ther* 2007;3:169-71.
21. De Forni M, Malet-Martino MC, Jaillais P, Shubinski RE, Bach JM, Lemaire L, et al. Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion

fluorouracil: a prospective clinical study. J Clin Oncol, 1992;10:1795-801.

22. Fridericia LS. The Duration of Systole in an Electrocardiogram in Normal Humans and in Patients with Heart disease. Annals of Noninvasive Electrocardiology 2003; 8(4): 343-51.

23. World Medical Association declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. (sitio en Internet) (citado el 28 de marzo del 2010) Disponible en <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>.

Anexos

Anexo 1

Planilla de consentimiento informado.

Yo: _____ por medio de la presente planilla he sido informado de las características y peculiaridades de la investigación de la cual seré objeto, la importancia y significación positiva en mi estado de salud. Se me informa que dicho estudio está exento de riesgo o daños para mi salud y que tengo derecho de aceptar o no ser incluido. Así como abandonar el mismo cuando lo desee. Para que así conste, doy mi fé por escrito para formar parte del proceso de estudio.

Nombre y apellidos del paciente.

Nombre y apellidos del Investigador.

Firma del Paciente.

Firma del Investigador.

Anexo 2

Ficha de recolección de datos.

CENTRO DE INVESTIGACIONES MÉDICO QUIRÚRGICAS

CARDIOCENTRO

Ficha de recolección de datos.

Nombre: _____ Edad: ____ años

Sexo: M__F__

Ecocardiograma: FEVI _____ Fecha: ____/____/____

1. Factores de riesgo: hipercolesterolemia ____ tabaquismo ____

Hipertensión arterial ____ diabetes mellitus ____ obesidad ____

2. Enfermedad coronaria: Significativa: ____ No significativa: ____

3. Tipo de cáncer y tratamiento

Farmaco

Dosis

Ciclo

1. Electrocardiograma

Cantidad en total: ____

Variable	EKG 1	EKG 2	EKG 3	EKG 4	EKG 5
D QRS					
QTc					
Disp QTc					
D Tp-Tf					
R Tp-Tf/QT					