



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO (ISSSTE)
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

**“ECO-STRAIN MIOCARDICO EN LA EVALUACION DE PACIENTES SOMETIDOS
A QUIMIOTERAPIA CON ANTRACICLINAS”**

T E S I S
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MEDICO ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:
DR. ABEL ALEXIS SOLORIO PINEDA

ASESOR DE TESIS:
DRA. JULIETA DANIRA MORALES PORTANO

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN

DR. MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ Subdirector de Enseñanza e Investigación
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

DR. ENRIQUE GÓMEZ ÁLVAREZ Profesor titular de la especialidad de Cardiología
Jefe de Servicio de Cardiología, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

DRA. JULIETA DANIRA MORALES PORTANO Profesor adjunto de la especialidad
de Cardiología Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE, Asesor de Tesis

DR. ABEL ALEXIS SOLORIO PINEDA Autor de tesis Médico Residente de
Cardiología

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi familia por siempre estar disponible y guiar mi camino hasta este punto, en especial a mi **Padre** por ser un ejemplo de médico cardiólogo al cual siempre admire y fue gran inspiración al momento de elegir carrera y especialidad además de llevarme de la mano hasta consolidar esto por lo que tanto hemos luchado, por esto y por muchas cosas mas gracias siempre padre

A mi **Madre** por ser paredes y cimientos de nuestro hogar y por todo el amor que brinda a cada integrante de la familia, por su lucha interminable por ofrecernos siempre lo mejor a cada uno de sus hijos, además de brillante medico siempre poniendo por delante la salud de sus pequeños...

A mi Mujer **Liz** quien desde hace años lucha del hombro con migo para salir adelante y superarnos, por su apoyo en los peores momentos, y su amor incondicional y sobretodo por darle la vida al pequeño sol que ilumina todos y cada uno de mis días y que desde su nacimiento se convirtió en motor y fuerza de mi vida entera mi amada **Mia Lucina** producto del amor entre su madre y yo.

Al Centro Medico Nacional 20 De Noviembre y los médicos que en el laboran por ser excelentes médicos y personas en especial al Dr. Enrique Gómez y la Dra. Julieta Morales por permitirme ser parte de este proyecto y aportar mi granito de arena para que esta cede siga creciendo y se consolide como la mejor sede formador de cardiólogos del país y por permitirme alcanzar el grado de medico subespecialista, siempre estaré infinitamente agradecido.

Agradecimientos Especiales para los Doctores de oncología Dr. Guerrero y la jefa del servicio de Hematología Dra. Cervantes por creer en el proyecto y el beneficio que este podría traer a sus pacientes, gracias por su confianza

Dedicatoria

El Esfuerzo logrado en este trabajo es dedicado a mi Padre por todos sus consejos y enseñanzas a lo largo de la vida, por enseñarme como ser un buen medico durante años de profesión, mantenerse actualizado y sobretodo brindar servicios de alta atención y calidad a todos y cada uno de sus pacientes, por todas esas cuestiones que no se aprenden en la facultad ni en la terapia de cuidados intensivos coronarios gracias papa. A Mama por siempre invitarme a perseverar hasta alcanzar mis sueños, alimentando desde el día uno de nacimiento, mi cuerpo y mi alma con lo mejor posible, por siempre sostener esa balanza entre las necesidad y los placeres, fomentando siempre generar un patrimonio que se construyo con el trabajo diario en tan hermosa profesión, dedicada incansable y fraternal gracias mama
Liz y Mia mi hermosa familia, que gran porcentaje de los éxitos alcanzados son gracias a ellas, sacrificando noches de cine o paseos los fines de semana por sentarse a verme trabajar por horas en la computadora, por eso y por todo lo que representan gracias las amo siempre

Alexis Solorio...

ÍNDICE

TÍTULO.....	6
RESUMEN	7
ABREVIATURAS.....	8
INTRODUCCIÓN.....	10
ANTECEDENTES.....	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
JUSTIFICACIÓN	16
HIPÓTESIS	17
OBJETIVOS	18
METODOLOGÍA.....	19
ASPECTOS ÉTICOS	24
CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD	25
RESULTADOS.....	26
DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	33
CONCLUSIONES	35
BIBLIOGRAFÍA	36

TÍTULO

**“ECO-STRAIN MIOCARDICO EN LA EVALUACION DE PACIENTES
SOMETIDOS A QUIMIOTERAPIA CON ANTRACICLINAS”**

RESUMEN

Los Antracíclicos son agentes quimioterapéuticos comunes en el tratamiento de pacientes con cáncer, pero con efectos secundarios que incrementan la morbilidad y mortalidad, induciendo cardiotoxicidad frecuentemente irreversible, a través de la generación de radicales libres de oxígeno que finalizan en lesión del ADN y muerte celular del miocardio. Esta cardiotoxicidad, generalmente cursa asintomática, manifestándose hasta que el tejido miocárdico se encuentra en etapas de lesión irreversible, manifestándose como fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) baja y falla cardíaca aguda.

El estudio de ecocardiografía en la modalidad Strain (deformidad) evalúa la contractilidad longitudinal del miocardio, identificando con precisión disfunción en la contractilidad ventricular, incluso en etapas iniciales de disfunción del cardiocito. Esta modalidad ecocardiográfica no ha sido explorada en pacientes sometidos a fármacos potencialmente lesivos del tejido miocárdico, que en perspectiva podría identificar en etapas iniciales el efecto de las antraciclina, permitiendo realizar un abordaje cardiológico conjunto con la atención oncológica.

Objetivo: Evaluar el ECO-STRAIN miocárdico en pacientes sometidos a quimioterapia con antraciclina

Material y Método: A pacientes con padecimientos oncológicos sometidos a quimioterapia con antraciclina se realizará ecocardiografía en modalidad Strain longitudinal y circunferencial antes y después del tratamiento oncológico. Se registrarán las siguientes variables, edad, sexo, diagnóstico oncológico, dosis de antraciclina, FEVI, masa ventricular indexada, grosor parietal relativo (GPR), velocidad de contracción miocárdica, tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo (TRIVI), Función diastólica (DD), valvulopatías.

Análisis estadístico: La información se registrará en una base de datos EXCELL y el análisis se realizará con el programa estadístico SPSS 25.0 para Windows.

ABREVIATURAS

Fraccion de expulsion del ventriculo izquierdo	(FEVI)
Grosor parital relativo	(GPR)
Insuficiencia cardíaca	(IC)
Radicales Libres de Oxigeno	(ROS)
Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato	(NADP)
H. oxidasas	(NOX)
Oxigeno	(O ₂)
Peróxido de hidrogeno	(H ₂ O ₂)
Radical hidroxilo	(OH ⁻)
Óxido nítrico	(ON)
Especies de nitrógeno reactivas	(RNS)
Óxido nítrico sintasas endotelial	(eNOS)
Óxido nítrico sintasas neuronal	(nNOS)
Electrocardiograma	(EKG)
Centro Médico Nacional	(CMN)
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado	(ISSSTE)
Leucemia linfoblástica aguda	(LLA)
Tercera dimesion	(3D)
Volumen telesistólico	(VTS)
Volumen telediastólico	(VTD)
Strain Global Longitudinal	(SGL)
Cambio de Area Fraccional	(FAC)

Indice de dispersion sistolica	(IDS)
Ventriculo izquierdo	(VI)
Fracción de expulsión del ventriculo derecho	(FEVD)

INTRODUCCIÓN

La disfunción miocárdica y la insuficiencia cardíaca (IC), secundaria a quimioterapia con antraciclinas incrementan la morbilidad y la mortalidad asociada a cáncer, requiriendo la intervención del cardiólogo para la atención integral de estos pacientes, aunque frecuentemente el efecto en el tejido miocárdico se manifiesta en etapas avanzadas de lesión tisular, con poca esperanza de recuperación. (1)

El efecto tóxico de las antraciclinas consiste en un incremento del estrés oxidativo que causa un desequilibrio entre los mecanismos amortiguadores y la producción de Radicales Libres de Oxígeno (ROS) por las xantinas oxidasas, las nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP), H. oxidasas (NOX) y los complejos mitocondriales I y III. Los fármacos antineoplásicos pueden activar la NOX2 miocárdica, que se encuentra normalmente en estado latente, la cual produce a su vez oxígeno (O₂)⁻, mientras que la NOX4, que es activa de forma constitutiva, genera peróxido de hidrogeno (H₂O₂). El estrés oxidativo se amplifica, además por la conversión de las ROS en el radical hidroxilo más tóxico (OH⁻) a través de varios procesos que tienen lugar dentro y fuera de las mitocondrias, incluida la reacción del óxido nítrico (ON) con posterior formación de especies de nitrógeno reactivas (RNS) que generan el NO las óxido nítrico sintasas endotelial (eNOS o NOS3) y neuronal (nNOS o NOS1), que se expresan de forma constitutiva en los cardiocitos, así como por la NOS2 que inducible (iNOS), estimulando mediadores proinflamatorio.

Estos procesos mórbidos, pueden causar una peroxidación de los lípidos de la membrana y un daño del ADN, con posterior lesión de la membrana y muerte celular por apoptosis. Las ROS/RNS estimuladas y el daño causado por la NOX contribuyen a producir el inicio y la progresión de muchos cánceres sólidos y hematopoyéticos, mientras que los fármacos antineoplásicos, y en especial las antraciclinas, pueden inducir cardiotoxicidad a través de una alteración de la

producción de ROS/RNS o del sistema antioxidante endógeno en el sistema cardiovascular. (2-4)

Los avances en la quimioterapia han mejorado los resultados terapéuticos en pacientes con neoplasias malignas sólidas y hematológicas, mejorando la supervivencia y permitiendo a los pacientes tener esperanzas de curación y una mejor calidad de vida. Sin embargo, la disfunción cardíaca relacionada con la terapéutica del cáncer está emergiendo como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad entre los sobrevivientes de cáncer. Los métodos para la detección precoz de la lesión cardíaca subclínica son útiles para seleccionar individuos que podrían beneficiarse de intervenciones terapéuticas para evitar un mayor deterioro de la función ventricular izquierda con progresión a sucesos cardiovasculares posteriores. (5)

El momento en que la cardiotoxicidad se vuelve clínicamente manifiesta varía sustancialmente, dependiendo de una serie de factores aún no bien aclarados, aunque se sospecha que posiblemente exista una resistencia natural a los efectos deletéreos de las antraciclinas. (6) No obstante, en los pacientes que cursan con cardiotoxicidad las manifestaciones clínicas se presentan cuando los efectos en el miocardio se encuentran en etapas irreversibles, por lo que la búsqueda de herramientas diagnósticas de cambios negativos tempranos en la función contráctil del miocardio cobra importancia relevante en los pacientes con cáncer sometidos a tratamiento con antraciclinas.

Proponemos el presente estudio para evaluar la contractilidad longitudinal y circunferencial del tejido miocardio para conocer mediante un estudio no invasivo de ecocardiografía en modalidad Strain Rate los cambios en la función contráctil del corazón de pacientes con cáncer sometidos a tratamiento con antraciclinas y sirva de base para investigaciones subsecuentes dirigidas a una detección oportuna de cardiotoxicidad en pacientes con esta enfermedad oncológica.

ANTECEDENTES

En pacientes tratados con antraciclina mayores de 65 años, la tasa de insuficiencia cardíaca asociada al uso de antraciclinas puede llegar a ser hasta del 10%. La clasificación (temprana y tardía) se basa en estudios retrospectivos en los que la disminución de la FEVI se determinó después del desarrollo de síntomas de insuficiencia cardíaca o en evaluaciones aleatorias en pacientes pediátricos con cáncer. (6)

Las antraciclinas tienen una alta eficacia para el tratamiento de tumores sólidos y neoplasias hematológicas, el evitar su uso debido a preocupaciones sobre los efectos secundarios cardíacos puede tener un impacto negativo en el pronóstico onco-hematológico. Sin embargo, las antraciclinas pueden causar daños cardíacos irreversibles asociándose a insuficiencia cardíaca congestiva incluso después de la primera dosis. (6) La cardiotoxicidad inducida por antraciclinas puede ser aguda, temprana o tardía. La toxicidad aguda se presenta predominantemente como arritmia supraventricular, disfunción transitoria del ventrículo izquierdo y cambios electrocardiográficos (ECG), evolucionando eventualmente hacia una cardiotoxicidad temprana o tardía. (8)

Cardiotoxicidad

El efecto tóxico de las antraciclinas consiste en un incremento del estrés oxidativo que causa un desequilibrio entre los mecanismos amortiguadores y la producción de Radicales Libres de Oxígeno (ROS) por las xantinas oxidasas, las NAD(P), H oxidasas (NOX) y los complejos mitocondriales I y III. Los fármacos antineoplásicos pueden activar la NOX2 miocárdica, que se encuentra normalmente en estado latente, la cual produce a su vez O_2^- , mientras que la NOX4, que es activa de forma constitutiva, genera peróxido de hidrogeno (H_2O_2). El estrés oxidativo se amplifica, además por la conversión de las ROS en el radical hidroxilo más tóxico (OH^-) a través de varios procesos que tienen lugar dentro y fuera de las mitocondrias, incluida la reacción del óxido nítrico

(NO) con posterior formación de especies de nitrógeno reactivas (RNS) que generan el NO las óxido nítrico sintasas endotelial (eNOS o NOS3) y neuronal (nNOS o NOS1), que se expresan de forma constitutiva en los cardiocitos, así como por la NOS2 que inducible (iNOS), estimulando mediadores proinflamatorio.

Estos procesos mórbidos, pueden causar una peroxidación de los lípidos de la membrana y un daño del ADN, con posterior lesión de la membrana y muerte celular por apoptosis. Las ROS/RNS estimuladas y el daño causado por la NOX contribuyen a producir el inicio y la progresión de muchos cánceres sólidos y hematopoyéticos, mientras que los fármacos antineoplásicos, y en especial las antraciclinas, pueden inducir cardiotoxicidad a través de una alteración de la producción de ROS/RNS o del sistema antioxidante endógeno en el sistema cardiovascular. (2-4)

Se han utilizado diversas técnicas de imagen para evaluar la función contráctil del ventrículo izquierdo, sin embargo, su complejidad tecnológicas y uso de otros fármacos con potencial efecto nefrotóxico ha limitado su uso diagnóstico en pacientes con quimioterapia. Debido a su seguridad, amplia disponibilidad y bajo costo, la ecocardiografía bidimensional (2D) es considerada en la actualidad como el método de primera línea para la evaluación de los cambios de la función ventricular, sin embargo, con limitaciones para identificar deterioro temprano de la función contráctil del tejido miocárdico, llegando a detectar falla cardíaca hasta estadios avanzados de lesión miocárdica, frecuentemente en etapas irreversibles. (8)

Ecocardiografía Strain

En los últimos años, ha habido avances significativos en el campo de la ecocardiografía, especialmente la obtención de imágenes de deformación de la fibra miocárdica mediante el seguimiento de puntos endocárdicos específicos, también conocido como imagen de deformación. Los cambios fraccionados en la longitud de un segmento de miocardio son identificados como Strain y al

compararse en un tiempo determinado se identifica la tasa de deformación conocida como Rate que en conjunto se le conoce como Strain Rate, expresando su resultado en porcentaje. La velocidad de deformación se puede medir en 3 dimensiones: longitudinal (GLS), radial y circunferencial, cada una de las cuales se puede medir en una región predefinida o globalmente para todo el ventrículo. El GLS sistólico máximo promedio se calcula utilizando el promedio de las mediciones de deformación longitudinal de 3 vistas del corazón en el eje largo. (11)

La detección previa a un daño clínico claro puede ser evaluada con strain o deformación cardiaca; actualmente sabemos que el valor de corte del strain longitudinal es $<19\%$, con sensibilidad de 74% , especificidad de 73% , VPP de 53% y VPN de 87% . La disminución de más de 5% del strain longitudinal es predictivo de cardiotoxicidad subsecuente. (11, 12)

Planteamiento del Problema

Los Antracíclicos son agentes quimioterapéuticos comunes en el tratamiento de pacientes con cáncer, pero con efectos secundarios que incrementan la morbilidad y mortalidad, induciendo cardiotoxicidad frecuentemente irreversible, a través de la generación de radicales libres de oxígeno que finalizan en lesión del ADN y muerte celular del miocardio. Esta cardiotoxicidad, generalmente cursa asintomática, manifestándose hasta que el tejido miocárdico se encuentra en etapas de lesión irreversible, manifestándose como FEVI baja y falla cardiaca aguda.

El estudio de ecocardiografía en la modalidad Strain evalúa la contractilidad longitudinal del miocardio, identificando con precisión disfunción en la contractilidad ventricular, incluso en etapas iniciales de disfunción del cardiocito. Esta modalidad ecocardiográfica no ha sido explorada en pacientes sometidos a fármacos potencialmente lesivos del tejido miocárdico, por lo que planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el comportamiento del ECO-STRAIN Miocárdico en la evaluación de pacientes sometidos a quimioterapia con antraciclinas?

Justificación

La cardiotoxicidad tiene un impacto directo la calidad de vida y sobrevida de los pacientes que han recibido tratamiento con antraciclinas. La Cardiotoxicidad se caracteriza por una disminución en la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI), la cual depende múltiples factores: Precarga, poscarga, contractilidad miocárdica, frecuencia cardiaca y estado de volemia sanguínea, los cuales para cuando la FEVI disminuye, todos los sistemas compensadores se habrán visto sobrepasados y el grado de daño miocárdico en términos generales es avanzado.

La detección temprana de la afección de la fibra cardiaca mediante la evaluación de la deformación longitudinal y circunferencial conocida como Strain Rate podría dar una pauta a evaluación ecocardiográfica más estrecha de la capacidad contráctil del tejido miocárdico por regiones y segmentos específicos.

Proponemos el presente estudio para evaluar la contractilidad longitudinal y circunferencial del tejido miocardio para conocer mediante un estudio no invasivo de ecocardiografía en modalidad Strain los cambios en la función contráctil del corazón de pacientes con cáncer sometidos a tratamiento con antraciclinas y sirva de base para investigaciones subsecuentes dirigidas a una detección oportuna de cardiotoxicidad en pacientes con esta enfermedad oncológica.

Hipótesis

El estudio que se propone es de tipo descriptivo, sin embargo, considerando que se realizará una evaluación basal y a 30 días postquimioterapia con antraciclinas, planteamos la siguiente hipótesis:

H1: El ECO-STRAIN Miocárdico en la evaluación de pacientes sometidos a quimioterapia con antraciclinas tiene diferencias significativas

H2 El ECO-STRAIN Miocárdico en la evaluación de pacientes sometidos a quimioterapia con antraciclinas tiene diferencias no significativas

H0 El ECO-STRAIN Miocárdico en la evaluación de pacientes sometidos a quimioterapia con antraciclinas mejorara despues de la exposicion.

Objetivos

Objetivo general:

Evaluar el ECO-STRAIN Miocárdico en pacientes sometidos a quimioterapia con antraciclinas y si tiene diferencias significativas pre y post exposición

Objetivos específicos:

En pacientes sometidos a quimioterapia con antraciclinas conocer:

- Las velocidades de deformación longitudinal y circunferencial (Strain longitudinal y circunferencial) del tejido miocárdico regional y global del ventrículo izquierdo.
- La fracción de eyección del ventrículo izquierdo
- Los diámetros y volúmenes sistólicos y diastólicos del ventrículo izquierdo.
- Conocer las dosis de antraciclinas administradas.
- Incidencia respecto al tipo de cáncer

Metodología

Diseño y tipo de estudio:

- Cohorte

Población de estudio:

- Pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia con antraciclinas en el servicio de Oncología y hematología del CMN 20 de Noviembre

Universo de trabajo:

- Pacientes con cáncer atendidos en el servicio de Oncología y Hematología del CMN 20 de Noviembre.

Tiempo de ejecución:

- 3 meses

Definición del grupo a intervenir.

- El estudio que se propone no contempla ninguna intervención. La quimioterapia con antraciclinas forma parte del tratamiento requerido por el paciente portador de cáncer, el cual se administrará independientemente de su participación en el estudio para la realización del estudio de ecocardiografía en modalidad Strain

Criterios de inclusión:

- Pacientes hombres y mujeres adultos con cáncer sometidos a quimioterapia con antraciclinas por primera vez
- Ritmo sinusal
- Pacientes que firmen consentimiento informado.
- Mayores de 18 años

Criterios de exclusión.

- FEVI < 50% (basal)
- Exposición previa a quimio o radioterapia
- Cardiopatía isquémica previa
- Enfermedad valvular
- Enfermedad renal crónica terminal

Criterios de eliminación.

- Pacientes con deseo de retirar su consentimiento informado.
- Pacientes con ventana ecocardiográfica insuficiente para la realización del eco strain

Nombre variable	Definición	Tipo de variable	Unidad de medida
Disfunción miocárdica	Inhabilidad de dicho órgano para funcionar adecuadamente como bomba, derivando en una disminución progresiva del gasto cardíaco o en un aumento exagerado de la presión de fin de lleno ventricular, y, básicamente, una insuficiente entrega de oxígeno a los tejidos, con una profunda alteración del metabolismo energético que da comienzo a la	Cuantitativa	Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo en porcentaje Grado de deformidad de la fibra miocárdica en porcentaje

	disfunción multiorgánica.		
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Cuantitativa	18-100 años
Género	Conjunto de personas o cosas que tienen características generales comunes.	Cualitativa	Hombre/Mujer
Disfuncion diastolica	Velocidad de regurjitacion tricuspidea, flujos de llenados tramitral, volumen de auricula izquierda indexados	Ordinal	Grados I, II, III
Diagnóstico de base	Motivo de inicio de quimioterapia en área de hospitalización del CMN 20 de Noviembre.	Cancer de mama Leucemia/linfoma	Nominal
Diametros del ventriculo izquierdo	Medias ecocardiograficas en eje paraesternal largo al final de la diastole y la sistole	Cuantitativa	Milímetros

Técnicas y procedimientos a emplear.

Posterior a la autorización del protocolo que se propone por los comités de Investigación, Ética y Bioseguridad. A los pacientes que cumplan los criterios de selección, el investigador responsable explicara en detalle las características del estudio, solicitando firma de consentimiento informado.

Antes y 30 días después de la quimioterapia con antraciclinas, en cubículo de ecocardiografía de Cardiología se les realizará estudio ecocardiográfico transtorácico con equipo marca Siemens Acuson SC 2000 con transductor transtorácico S51, con el paciente en decúbito lateral izquierdo, y en reposo; se realizaron las proyecciones básicas eje largo, eje corto, cuatro cámaras, y supraesternal utilizando modo M, bidimensional, doppler color, doppler pulsado y Strain en 4, 3,2 cámaras para la obtención del valor total así como en ejes cortos

Del expediente clínico registraremos la siguiente información: Edad, sexo, peso, talla, factores de riesgo para enfermedad coronaria, FEVI, dosis de antraciclina, morbilidad y mortalidad. El estudio ecocardiográfico es un procedimiento no invasivo que no tiene riesgo para el paciente ni para el operador, por lo que no considera eventos adversos.

Los eventos adversos relacionados con la quimioterapia con antraciclinas forman parte de los riesgos propios del tratamiento, el cual, se realizará independientemente de la participación del paciente en el estudio que se propone. No obstante, los investigadores del estudio se comprometen a mantener vigilancia estrecha en conjunto con el oncólogo responsable del paciente hasta que el evento adverso relacionado con la quimioterapia se corrija. Los pacientes que muestren anomalías en la función ventricular serán canalizados al servicio de Cardiología para mantener vigilancia y tratamiento específico de la falla ventricular.

Procesamiento y análisis estadístico.

El análisis descriptivo se realizará con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la prueba de normalidad con prueba de Shapiro Wilks. Las diferencias pre y post quimioterapia con antraciclinas se evaluará con prueba t de student para muestras relacionadas o U de Mann Whitney de acuerdo a la prueba de normalidad. Consideraremos significancia estadística con un valor de $p < 0,05$

ASPECTOS ÉTICOS.

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es considerado de bajo riesgo ya los pacientes no corren ningun riesgo al ser evaluadas con ultrasonido cardiaco unicamente a presentar reacciones adversas topicas leves al gel utilizado como conductor, que resolveran incluso sin requerir tratamiento farmacológico por lo cual se otorga al paciente un formato de Consentimiento Informado explicando los riesgos y los beneficios de participar en el protocolo.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki

Consideraciones de bioseguridad.

Se considera un protocolo con riesgo mínimo ya que las ondas de ultrasonido que emite el ecocardiograma no se consideran nocivas para la salud de los humanos por lo que el realizar las mediciones eco cardiográficas es considerado un riesgo bajo para el paciente, únicamente con la posibilidad de presentar reacciones alérgicas al gel utilizado durante su realización, presentando prurito y resequedad que por lo general serán transitorias y no requerían tratamiento farmacológico para su resolución.

La quimioterapia no forma parte de este proyecto. Es parte del tratamiento empleado por los servicios tratantes, durante el protocolo únicamente se realizarán medidas ultrasonográficas en ningún momento se interviene con el tratamiento de los servicios tratantes.

Resultados

Se realizó un estudio de investigación en el Centro Medico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE en la ciudad de México, esta investigación fue realizada y dirigida por el servicio de Cardiología de Adultos del mismo hospital. El objetivo de este estudio fue conocer el comportamiento del Strain de las fibras miocárdicas evaluadas por ecocardiografía en los paciente que serían sometidos a quimioterapia con antraciclicos por sus diagnósticos nosológicos. Una vez realizado el analisis estadístico correspondiente se obtuvieron los siguientes resultados.

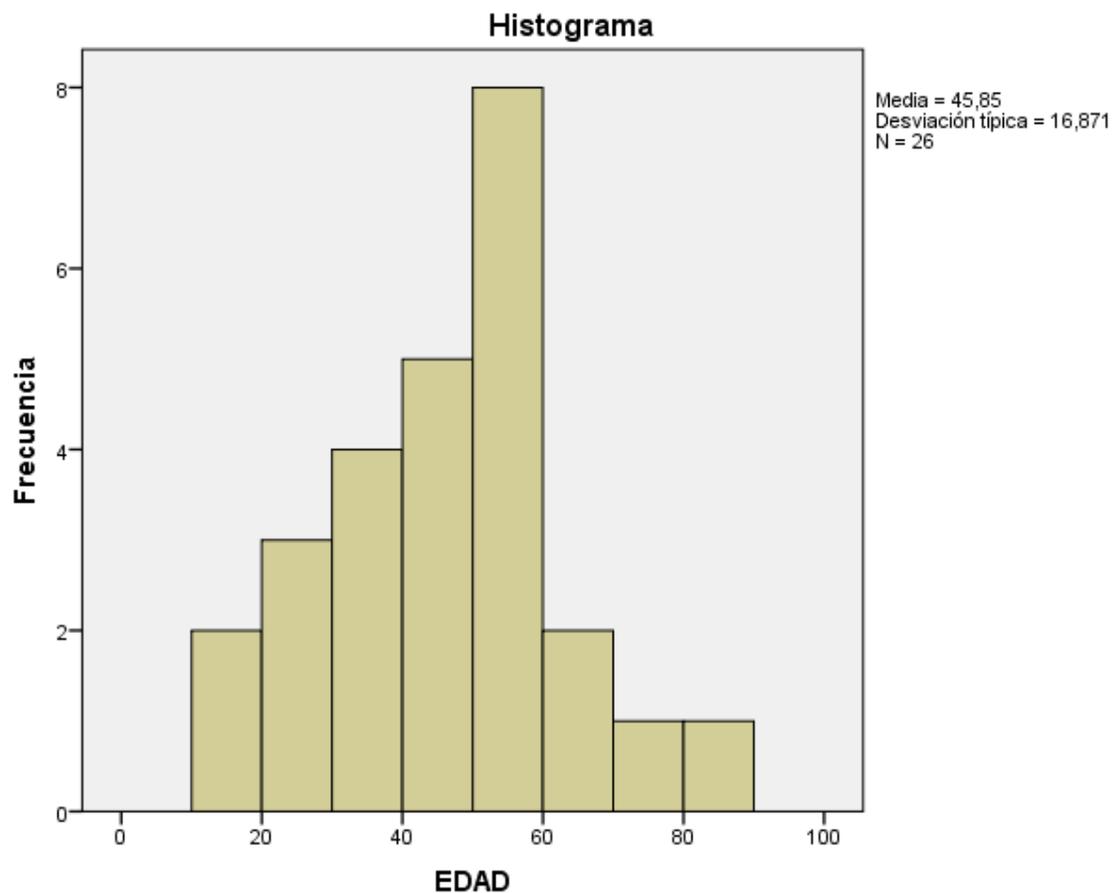
Un total de 26 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión de este estudio donde la media de edad fue de 45 años (+/- 16) , donde el 88% de la poblacion eran menor de 65 años, el 7.7% se encontraba entre 65 y 75 años y unicamente el 3.8% se encontraba por arriba de los 75 años. De acuerdo al genero el 35% eran varones y el 65% femeninos (Tabla 1 y 2)

TABLA 1.

Distribución de la Edad			
Edad	N	Media (años)	Desviación estándar
(años)	45	45	16.87
Distribución por edad	< 65 88%	>65-<75 7.7%	> 75 3.8%

Fuente: Departamento de Cardiología adultos Ecocardiografía de investigación del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE en CDMX.

Gráfico 1 distribución por edad



Fuente: Departamento de Cardiología adultos Ecocardiografía de investigación del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE en CDMX.

TABLA 2.

Distribución por genero		
Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	17	65.4
Masculino	9	34.6
Total	19	100,0

Fuente: Departamento de Cardiología adultos Ecocardiografía de investigación del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE en CDMX.

El 50% de los pacientes tuvo antecedente de tabaquismo, el 27% portadores de hipertensión arterial, 15% de ellos portadores de diabetes mellitus tipo 2 y el 15% portadores de dislipidemia (Tabla3)

TABLA 3.

Factores de riesgo cardiovascular		
Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Tabaquismo	13(26)	50%
Hipertensión arterial sistémica	7 (26)	27%
Diabetes mellitus II	3(26)	11.5%
Hipercolesterolemia	4(26)	15.4%

Fuente: Departamento de Cardiología adultos Ecocardiografía de investigación del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE en CDMX.

Los padecimientos oncológicos que reciben tratamiento con antraciclinas mas frecuentes en nuestra población fueron el cáncer de mama HER2/neu(-) en el 61.5% de nuestra población, la leucemia promielocítica y el linfoma linfoblastico ambos agudos en el 38.5% de nuestro universo de estudio (Tabla 4). Las principales antraciclinas utilizadas en nuestro centro son Epirubicina y Daunorrubicina, la primera de estas se utilizo en el 50% de nuestros pacientes todas ellas mujeres y fue enfocada en el tratamiento del cáncer de mama. La Daunorrubicina se utilizo en otro 50% de nuestros pacientes de los cuales 30% del genero masculino y 20% femeninos (Tabla4, 5 y Grafico 2).

TABLA 4.

Prevalencia de padecimientos oncológicos que reciben antraciclinas		
	Frecuencia	Porcentaje
Cáncer de mama	16 (26)	61.5%
Leucemias y linfomas	10 (26)	38.5%

Fuente: Departamento de Cardiología adultos Ecocardiografía de investigación del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE en CDMX.

TABLA 5.

Prevalencia de padecimientos oncológicos que reciben antraciclinas				
	Epirrubicina	%	Daunorrubicina	%
Masculino	0 (26)	0%	8 (26)	30
Femenino	10 (26)	38%	4 (26)	15

Fuente: Departamento de Cardiología adultos Ecocardiografía de investigación del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE en CDMX.

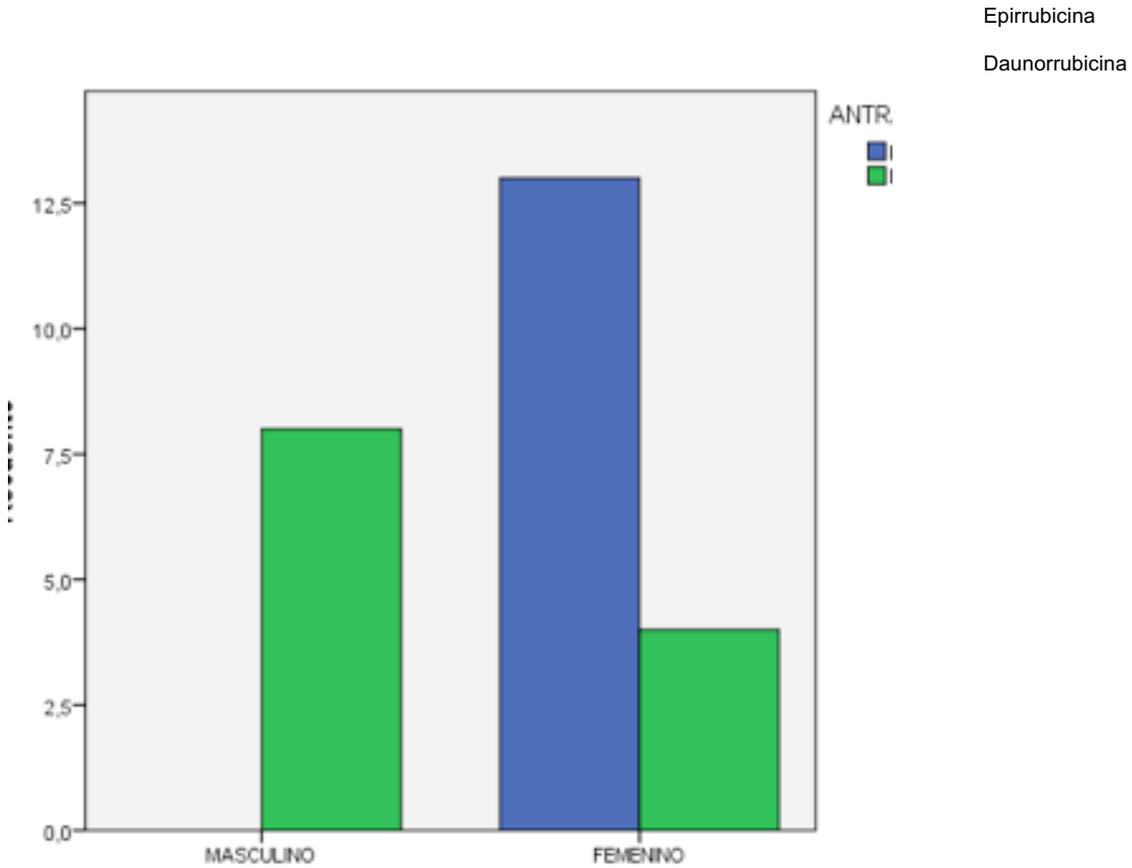
La dosis acumulada de antraciclicos en los pacientes del estudio fue en promedio de 382.20 mg/m², con una DS de 80 mg/m² (Tabla 6)

TABLA 6.

Dosis acumulada mg/m²		
	Frecuencia	DS
Dosis acumulada	282mg/m ²	80 mg/m ²

Fuente: Departamento de Cardiología adultos Ecocardiografía de investigación del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE en CDMX

Grafico 2 proporcion por genero y por tipo de antraciclina utilizada



Fuente: Departamento de Cardiología adultos Ecocardiografía de investigación del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE en CDMX.

Se realizaron mediciones ecocardiográficas previo a la exposición a antracíclicos y posterior a los mismos se comparan el promedio del grupos antes y después de la exposición de las siguientes variables: FEVI 3D, VTS, VTD, IDS, Strain 4,3 y 2 Camaras, así con el SGL y FAC (Tabla 7)

Tabla 7

Mediciones Ecocardiográficas		
	Basales	Post exposición
FEVI 3D	58.65% (+/-5.4)	54.57(+/-5.4)
Volumen Telesistólico	36 ml (+/- 11)	35 ml (+/- 12)
Volumen Telediastolico	87ml (+/-23)	80ml (+/-27)
Índice de dispersión sistólico	3.7% (+/-2.2)	4.3(+/-1.0)
Strain 4 Cámaras	-20.44% (+/-3.09)	-17.62(+/-2.88)
Strain 3 Cámaras	-19.53%(+/-3.87)	-20.03(+/-2.65)
Strain 2 Cámaras	-20.2%(+/-3.37)	-18.57(+/-3.87)
Strain Global Longitudinal	-18.42%(+/-7.67)	-18.76(+/-2.75)
Cambio de Area Fraccional (VD)	41.62%(+/- 7.89)	33.86(+/-3.53)

Fuente: Departamento de Cardiología adultos Ecocardiografía de investigación del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE en CDMX.

Debido a las características y la distribución de la población de nuestro estudio de se realizo una prueba t de muestras relacionadas para realizar el análisis estadístico y determinar si las diferencias que existían entre los valores pre y post exposición eran estadísticamente significativas, obteniendo los siguientes resultados:

TABLA 8

Prueba de muestras relacionadas								
	Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
				Inferior	Superior			
FEVI 3D	6,714	3,684	1,392	3,307	10,121	4,822	6	,003
VTD	-2,429	6,294	2,379	-8,250	3,393	-1,021	6	,347
VTS	-6,429	4,077	1,541	-10,199	-2,658	-4,172	6	,126
IDS	-1,457	1,182	,447	-2,550	-,364	-3,263	6	,017
SGL 4C	2,641	2,380	,900	,440	4,843	2,936	6	,026
SGL 3C	,810	2,679	1,013	-1,668	3,288	,800	6	,454
SGL 2C	-,470	5,630	2,128	-5,677	4,737	-,221	6	,833
SGL Total	,966	1,754	,663	-,657	2,588	1,457	6	,195
FAC - Ventriculo	7,143	7,244	2,738	,443	13,842	2,609	6	,040

Fuente: Departamento de Cardiología adultos Ecocardiografía de investigación del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE en CDMX.

Discusión de resultados

Acorde a los valores obtenidos en la tabla 6 y 7 podemos observar una disminución en la FEVI evaluada por método 3D en los pacientes con exposición a antracíclicos con la dosis acumulada de 282 mg/m² que paso de 58% a 54% con una disminución de 4%, que si bien se han establecido puntos de corte a partir de 5% en asociación a síntomas para considerarlo de acuerdo a recomendaciones actuales como con significancia clínica, el descenso de 4% de la FEVI no es despreciable, ya que de acuerdo al análisis estadístico de este estudio esta disminución fue significativa (0.003). Al estar recibiendo aun quimioterapia con antracíclicos la mayoría de los pacientes se mantendrá en aumento la dosis acumulada del mismo y como ya es conocido, el incremento en dosis acumulada de antracíclicos es inversamente proporcional a la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, es decir, a mayor dosis de Antracíclicos recibida, mayor probabilidad de descenso de la FEVI, Por lo tanto una buena practica en nuestros pacientes con padecimientos oncológicos que serán sometidos a quimioterapia con antracíclicos seria el realizar ecocardiograma basal y repetirlo cuando nuestros pacientes alcancen dosis acumuladas de 282 mg/m² para evaluar cambios en la FEVI por método 3D.

No se observaron diferencias significativas en cuanto a los volúmenes telesistolicos ni telediastólicos del ventrículo izquierdo, lo que pudiera sugerir que si bien existe daño miocardio evidenciado por la caída de la FEVI a las dosis acumuladas de antracíclicos previamente mencionadas, pudiera no ser tan severo como para modificar los diámetros del ventrículo sistémico a las dosis acumuladas de quimioterapia previamente descritas.

La sincronía intraventricular del ventrículo izquierdo es en realidad un fenómeno tridimensional, por lo que en teoría el ecocardiograma 3D en tiempo real es una técnica ideal para evaluarla. La ventaja es que permite la evaluación de todos los segmentos miocárdicos en un mismo ciclo cardiaco, además de que técnicamente se realiza la segmentación y medición de la velocidad y tiempo en ellos mediante un método semiautomatizado. Se ha obtenido un índice de disincronía sistólica a través de la dispersión del tiempo al mínimo volumen regional de los 16 segmentos del VI, el cual a encontrado su mayor utilidad en terapia de resincronización cardiaca siendo pronóstico para remodelado inverso del VI. Este índice también fue medido pre y post, con la finalidad de evaluar el efecto del las antraciclina con el grado de sincronía para la contracción del VI, el cual resulto un valor inicial promedio de 3.7% y un valor post exposición promedio de 4.3% y posterior al análisis estadístico con diferencia significativa (0.01) que correlaciona con la disminución del porcentaje del strain longitudinal en 4 cámaras, no así en el 2 cámaras ni en el 3 cámaras, dando un resultado no significativo en el SGL Total.

Si bien la función ventricular derecha es un parámetro complejo de medir por su compleja arquitectura y morfología, existen parámetros que son útiles en la ecocardiografía para valorar la función sistólica del ventrículo derecho entre ellas el desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo, la onda S medida por doppler tisular y el cambio de área fraccional entre otros, si bien esta última y la FEVD 3D han demostrado mayor correlación con la función ventricular derecha evaluada por resonancia magnética, por lo que se tomó este parámetro para evaluar la FEVD, con media en el grupo de pacientes pre exposición de 41% y post exposición de 33% rango que se encuentra por debajo del umbral de normalidad con una diferencia estadísticamente significativa (0.04). A diferencia del ventrículo izquierdo, su contraparte derecha cuenta con menor número de fibras musculares además de paredes más delgadas, al estar conectado a un sistema de baja presión, dichas características en ausencia de patología son suficientes para llevar a cabo la función de llevar la sangre del retorno venoso sistémico a los lechos pulmonares para su oxigenación. Estas mismas características pudieran hacerlo más susceptible al daño directo por antracíclicos, algo que aun no es estudiado.

Si bien el diseño del estudio no fue planeado para la medición de la función ventricular derecha, de acuerdo a las mediciones y los resultados reportados, se deberían hacer protocolos de investigación enfocados en la función ventricular derecha y su comportamiento en relación con la exposición a antracíclicos

Conclusiones

En los pacientes con padecimientos oncológicos sometidos a quimioterapia con antracíclicos que alcanzan valores acumulados superiores a 280 mg/m² se observa una disminución estadísticamente significativa del strain miocárdico evaluado en 4 cámaras y una caída de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo de 4% también con significancia estadística.

El Strain longitudinal evaluado en 2 y 3 cámaras así como el Strain longitudinal total no sufrió cambios significativos después de la exposición a antracíclicos

La función ventricular derecha presento una disminución estadísticamente significativa posterior a la exposición a antracíclicos por lo que será de vital importancia evaluar dicha función en los pacientes que serán sometidos a quimioterapia

Este estudio únicamente contemplo realizar una medición posterior a la aplicación de quimioterapia, por lo que resulta de gran interés seguir evaluando a los pacientes en el tiempo así como el comportamiento del Strain longitudinal total, la FEVI 3D y la función ventricular derecha.

Se requieren estudios con mayor numero de pacientes, la participación de varios centros, así como fortalecer la relación entre los servicios de Cardiología, Hematología y Oncología con la finalidad de dar una atención de calidad y de vanguardia a nuestros derechohabientes.

Bibliografia

- (1) Travis LB, Rabkin CS, Morris Brown L, et al. Cancer survivorship: genetic susceptibility and second primary cancers: research strategies and recommendations. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:15-25.
- (2) Mele D, Tocchetti CG, Pagliaro P, et al. Pathophysiology of anthracycline cardiotoxicity. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016;17 Suppl 1:S3–S11.
- (3) Mele D, Nardoza M, Spallarossa P, et al. Current views on anthracycline cardiotoxicity.
- (4) *Heart Fail Rev*. 2016;21:621–634.
- (5) Sterba M, Popelova O, Vavrova A, et al. Oxidative stress, redox signaling, and metal chelation in anthracycline cardiotoxicity and pharmacological cardioprotection. *Antioxid Redox Signal*. 2013;18:899–929.
- (6) Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49:1374–1403
- (7) Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12:620.
- (8) Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus 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. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27:911–939.
- (9) Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, Civelli M, Lamantia G, Colombo N, Curigliano G, Fiorentini C, Cipolla CM. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015;131:1981–1988.

- (10) Geeta Gulati Siri Lagethon Heck , et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol Geeta Gulati European Heart Journal, Volume 37, Issue 21, 1 June 2016, Pages 1671–1680
- (11) Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, Civelli M, Lamantia G, Colombo N, Curigliano G, Fiorentini C, Cipolla CM. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015;131:1981–1988.
- (12) 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.
- (13) DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB , *et al* Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*2014;**64**:252–71
- (14) Maddams J ,Utley M ,Møller H. Projections of cancer prevalence in the United Kingdom, 2010-2040. *Br J Cancer*2012;**107**:1195–202