



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**UNIDAD DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**  
**CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**  
**HOSPITAL DE ALTA ESPECIALIDAD**  
**“ANTONIO FRAGA MOURET”**



“Detección de cardiotoxicidad en pacientes con esclerosis múltiple tratados con mitoxantrona por medio de Strain longitudinal global versus Fracción de eyección”

## **TESIS**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:**

**DR. CARLOS ARTURO GONZÁLEZ NÚÑEZ**

### **ASESORES DE TESIS:**

Dra. Gabriela Medina García  
Dr. Erick Calderón Aranda.  
Dr. Luis Enrique Molina Carrión

CIUDAD DE MEXICO

FEBRERO 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

---

**DR. JESUS ARENAS OSUNA**

**Jefe de la División de Educación e Investigación en Salud  
Hospital Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”**

---

**DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA**

**Jefe del Servicio de Medicina Interna  
Hospital Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”**

---

**DR. CARLOS ARTURO GONZÁLEZ NÚÑEZ**

**Residente de 4° año de Medicina Interna  
Hospital Especialidades Centro Médico Nacional “La Raza”**

**No. DEFINITIVO DE PROTOCOLO R-2018-3501-164**

## ÍNDICE

<u>RESUMEN .....</u>	<u>1-2</u>
<u>INTRODUCCIÓN .....</u>	<u>3-7</u>
<u>MATERIAL Y MÉTODOS. ....</u>	<u>8-9</u>
<u>RESULTADOS.....</u>	<u>10-13</u>
<u>DISCUSIÓN. ....</u>	<u>14-16</u>
<u>CONCLUSIONES. ....</u>	<u>17</u>
<u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</u>	<u>18</u>
<u>ANEXOS .....</u>	<u>23-27</u>

## Resumen

**Objetivo:** Detectar la presencia de cardiotoxicidad en pacientes con Esclerosis múltiple manejados con mitoxantrona medida por GSL con ecocardiograma 2D speckle tracking versus la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio transversal en pacientes con Esclerosis Múltiple, con manejo actual o previo con mitoxantrona. Se efectuó la medición del strain global longitudinal, índice de Tei y fracción de eyección del ventrículo izquierdo para valorar cardiotoxicidad. Estadística descriptiva, con medias, desviación estándar y porcentajes. Chi cuadrada para asociaciones entre FEVI, strain global longitudinal e índice de Tei normal o anormal.

**Resultados:** Se analizaron 22 pacientes, El 95.5% presentó esclerosis múltiple recurrente remitente, con media en la escala de Kurtzke de 5.9. 68.2% mujeres, con edad media de 41.59, logrando detectar cardiotoxicidad en 13.6% por la fracción de eyección, 81.8% índice de Tei (MPI) y 54.5% con el Global strain longitudinal (GSL). La asociación entre la dosis acumulada >100 con el MPI y la FEVI presentó un valor de p significativo, p 0.05 y 0.03 respectivamente. Así mismo un valor de p 0.05 en cuanto a la FEVI y la dosis máxima de 140 mg/m<sup>2</sup>

**Conclusión:** El GSL y MPI son más eficientes para la detección oportuna de cardiotoxicidad que la fracción de eyección.

**Palabras Clave:** Esclerosis múltiple. Mitoxantrona. Cardiotoxicidad. Strain global longitudinal. Índice de Tei. Myocardial performance index. Fracción de eyección izquierda.

## Summary

. **Objective:** To detect cardiotoxicity in patients with multiple sclerosis previously treated with mitoxantrone using global longitudinal strain (GLS) with a 2D speckle tracking echocardiogram versus left ventricle ejection fraction (LVEF).

**Method and materials:** A cross-sectional study was done in patients with multiple sclerosis previously treated with mitoxantrone. GLS and LVEF, along with Tei Index (MPI) was obtained to detect cardiotoxicity. Descriptive analysis was performed obtaining the average and percentage of dependent variables. Chi squared test was used to obtain associations among LVEF, GLS and MPI.

**Results:** 22 patients were analyzed, 95.5% reported to have relapsing-remitting multiple sclerosis, with an average Kurtzke score of 5.9. 68.2% of our patients were women, with a mean age of 41.59. Cardiotoxicity was detected in 13.6% of patients using LVEF, 54.5% with GSL and 81.8% with MPI. The association between the cumulative dose, MPI, LVEF presented statistical significance ( $p=0.05$  and  $0.03$  respectively). The association between LVEF and maximum dose of  $140 \text{ mg/m}^2$  also had a statistical significance with a  $p$  value of  $0.05$

**Conclusion:** GSL and MPI are more efficient parameters to detect cardiotoxicity when compared with LVEF.

**Key words:** Multiple sclerosis. Mitoxantrone. Cardiotoxicity. Global longitudinal strain. Tei index. Myocardial performance index. Left Ventricular ejection fraction.

## Introducción

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune caracterizada por una respuesta inmunológica a través del sistema adaptativo e innato con afectación a nivel de sistema nervioso central, provocando desmielinización. (1) Se ha comentado que presenta una prevalencia de 50-300 por cada 100 000 habitantes, donde un estimado de 2.3 millones de personas viven con dicha enfermedad, incrementando su probabilidad al distanciarse del Ecuador. (2) Dicha enfermedad se divide en recurrente remitente (recuperación completa o secuelas mínimas después de la recuperación), primaria progresiva (como lo dice su nombre, deterioro continuo, sin periodos de recuperación), clínicamente aislado, radiológicamente aislado, secundario progresivo (recurrente remitente que cursa con cuadro como primario progresivo); donde para realizar dicho diagnóstico se utilizan los criterios de McDonald. Los criterios de McDonald, consideran la presencia de 1-2 ataques clínicos, acompañado de >2 evidencias clínicas objetivas, dicha evidencia podría ser la exploración neurológica, hallazgos en la resonancia magnética o en los potenciales evocados, en algunos casos, al presentar un ataque clínico, se puede requerir de información adicional como la demostración de bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo. Un ataque se considera episodio clínico monofásico, con duración de al menos 24 horas con o sin recuperación, presentando ausencia de fiebre o infección. Las presentaciones típicas incluyen: neuritis óptica unilateral, síndrome supratentorial focal, tronco encefálico focal o síndrome cerebeloso y mielopatía parcial. (1) En cuanto a la resonancia magnética de cráneo, es necesario presentar una o más lesiones hiperintensas en T2, en al menos 2 de 4 regiones típicas de afectación de la esclerosis múltiple del sistema nervioso central. Las regiones comentadas son: periventricular, cortical o yuxtacortical, infratentorial, médula espinal, dicha alteración secundaria a una respuesta inmunológica. (1)

Se estipula que la respuesta a nivel de sistema nervioso central es secundaria a la presencia de auto antígenos, sin embargo, ninguno se ha confirmado. (3) Existe una respuesta del sistema inmune y adaptativo en el sistema nervioso central con la presencia de linfocitos T reactivos en la mielina,

junto con la presencia de linfocitos B y macrófagos. La activación del sistema inmune produce distintas lesiones por la presencia de linfocitos T-17, mismos que activan una cascada inflamatoria a través de la interleucina 23. (4) Es de interés, saber que los linfocitos T, como se ha descrito brevemente, presentan un rol esencial para la activación y la expresión de la esclerosis múltiple. Se ha encontrado una sobreexpresión de los linfocitos Th1, como se ha visto en algunas enfermedades autoinmunes, es aquí donde algunos fármacos presentan una respuesta inmunomoduladora, siendo el tema de discusión.

El tratamiento de la esclerosis múltiple difiere entre una recurrente remitente y una primaria progresiva o secundaria progresiva. Inicialmente para el tratamiento de elección, sobre todo en pacientes con esclerosis múltiple recurrente remitente existen 3 esquemas, se recomienda iniciar con Interferón beta-1a o 1b, o glatiramer, en caso de presentar falla (1). Ya sea por intolerancia o progresión de la misma enfermedad se recomienda cambiar por medicamentos orales o de infusión, es aquí donde podría entrar la mitoxantrona, siendo medicamento de infusión, sin embargo, su uso cada vez es menor por su relación con la presencia de cardiotoxicidad. (5) En cuanto a la primaria progresiva, solamente se ha mostrado que el medicamento ocrelizumab ha mostrado evidencia para disminuir la progresión de dicha entidad. (6) En el caso de mitoxantrona, se ha considerado como una opción terapéutica de último recurso en pacientes con esclerosis múltiple primaria progresiva, escenario parecido a la variante recurrente remitente, sin embargo, con evidencia en reducción de la progresión de la esclerosis múltiple. (7). La mitoxantrona actúa intercalando el ADN y la producción de ADN provocando enlaces cruzados entre cadenas, donde interfiere con la síntesis de ARN, inhibiendo la enzima topoisomerasa II misma que ayuda con el proceso de reparación del ADN, provocando una respuesta sostenida de inmunomodulación, sin embargo, siendo dicho mecanismo, la fisiopatología asociada a la cardiotoxicidad. (8,9) La mitoxantrona, como las demás antraciclina, ocasionan disfunción cardíaca a través de mecanismos que involucran la formación de oxígeno reactivo, inducción hacia la apoptosis, daño en el ADN a través de interacción con la topoisomerasa II e inhibición de la síntesis de proteína. (12)



Dicho mecanismo es de interés, ya que dicha cardiotoxicidad es una de las limitantes para su manejo en pacientes con esclerosis múltiple. La fisiopatología asociada a la presencia de disfunción cardíaca es secundaria a la producción de especies reactivas de oxígeno provocando daño en el miocito, junto con un incremento en el estrés oxidativo, mismo que puede ocasionar peroxidación de la membrana lipídica celular, llevando a la presencia de vacualización, daño irreversible y por ende reemplazo de miocitos por tejido adiposo. (13) La topoisomerasa II se ha asociado con la presencia de apoptosis, en este caso provocando mayor apoptosis de los miocitos, acúmulo de hierro mitocondrial y desregulación de la autofagia del cardiomiocito. (14,15,16). Dicha cardiotoxicidad, no siempre se encuentra presente, ya que dicho fenómeno es dosis dependiente. En pacientes que han recibido una dosis acumulada de hasta 140 mg/m<sup>2</sup> han mostrado en un 2.6 a 6%, la presencia de insuficiencia cardíaca asociada a la administración de mitoxantrona. (10) En un estudio de cohorte multicéntrico, se mostró la presencia de disfunción cardíaca del 4.1% en pacientes con esclerosis múltiple manejados con mitoxantrona, la media de la dosis acumulada fue de 65.8mg/m<sup>2</sup> por superficie corporal, donde un 19.4% recibió más de 100 mg/m<sup>2</sup> (11). Sin embargo, en otro estudio de cohorte se observó la presencia de 12.4% de alteraciones cardíacas, esto con una dosis acumulada de 140 mg/m<sup>2</sup>, siendo la cifra máxima. Se evaluaron nuevamente alteraciones cardíacas por medio de hallazgos por ecocardiograma, alteración en la FEVI, arritmias, derrame pericárdico, así como cambios en el electrocardiograma. (12). Los estudios comentados previamente han enfocado la disfunción cardíaca en pacientes con FEVI disminuida, sin embargo, existen otros parámetros, como es el strain longitudinal global para valorar de manera más oportuna, la cardiotoxicidad asociada al uso de mitoxantrona.

En cuanto al ecocardiograma, ya existen varios estudios que avalan su uso, la desventaja es que no siempre se puede lograr valorar la presencia de disfunción cardíaca, ya que presenta una sensibilidad del 53% con una especificidad del 75%, caso contrario con el strain global longitudinal, que presenta una especificidad similar del 73% y una sensibilidad del 74%. (22)

El Strain Longitudinal Global (GSL, por sus siglas en inglés) corresponde al promedio obtenido de la medición de la deformabilidad en los segmentos basal, medio y apical de la pared del ventrículo izquierdo utilizando un algoritmo automatizado para la adquisición de imágenes (AFI, Automated function imaging) (18) Los valores normales del strain longitudinal global son  $>18\%$ , considerando un valor anormal  $<16\%$ , donde dicha cifra podría variar ya que dicho valor es dependiente de la edad del paciente, sexo y antecedentes como hipertensión arterial (17). Sin embargo, considerando que es un método más eficiente que la fracción de eyección, ya ha empezado a recomendarse; tal es el caso de la Asociación Americana de Cardiología, donde publicó este año, recomendaciones para pacientes sometidos a manejo con quimioterapia. (19).

El Ecocardiograma 2D, de manera tradicional, se utiliza diariamente en la práctica clínica para la evaluación de la movilidad de la pared cardíaca, global y regional, de forma cualitativa (Observación directa de la deformación radial de la pared miocárdica) y cuantitativa mediante el cálculo de la fracción de eyección ventricular que se obtiene mediante la regla modificada de Simpson que consiste en la suma del Volumen sistólico final y el Volumen diastólico final, lo que se traduce en una gran variabilidad interobservador que se ha reportado entre el 10 y 30%. (20)

En cuanto la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, desde el 2016 la Sociedad Europea de Cardiología, reclasificó los valores de diagnóstico para insuficiencia cardíaca utilizando la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Previamente se dividía en aquellos con fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada siendo  $>50\%$  y aquellos con fracción de eyección disminuida con valor igual o menor a  $40\%$ . Considerando que existía una brecha entre el valor  $40-50\%$  se reclasificó la insuficiencia cardíaca dividiéndose en insuficiencia cardíaca conservada o preservada  $>50\%$ , rango medio  $41-49\%$  y fracción de eyección reducida  $<40\%$ . (20)

A diferencia del ecocardiograma, el strain global longitudinal, puede detectar de manera más precoz, pacientes con disfunción cardíaca. Un claro ejemplo es un estudio prospectivo realizado por Jin Joo Park (21), donde se buscó medir la

mortalidad en 4,172 pacientes con insuficiencia cardiaca valorando la detección de insuficiencia cardiaca mediante la medición de la FEVI versus strain global longitudinal; concluyendo que el strain longitudinal global presentaba un valor predictivo mayor para mortalidad que la medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

En cuanto a pacientes con esclerosis múltiple, no existe información sobre el uso del strain global longitudinal como método de tamizaje de disfunción cardiaca para aquellos pacientes manejados con mitoxantrona, siendo esta la importancia de dicho estudio, donde las recomendaciones se han basado en la medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, utilizando el ecocardiograma transtorácico, resonancia magnética del corazón o a través de una ventriculografía nuclear, previamente comentado, siendo este el motivo de dicho estudio.

### **Material y métodos.**

Se realizó un estudio observacional transversal en el servicio de Medicina Interna en conjunto con el servicio de Registros gráficos y Neurología de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México durante el periodo de noviembre 2018 hasta Febrero 2019; con una muestra finita de 32 pacientes con antecedente de Esclerosis Múltiple, utilizando los criterios de McDonald (2017), así como manejo actual o previo con mitoxantrona. En dicha muestra se realizó la medición del strain global longitudinal, “myocardial performance index o índice de Tei” y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo para valorar cuadro asociado a cardiotoxicidad por el uso de mitoxantrona.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes de ambos sexos, edad >18 años, con diagnóstico de Esclerosis múltiple, que aceptaran participar firmando el consentimiento informado, tuvieran antecedente de manejo actual o previo con mitoxantrona, insuficiencia cardíaca NYHA I o II. Los Criterios de no inclusión fueron: Pacientes con antecedente de infarto agudo del miocardio, con signos de Insuficiencia Cardíaca Estadio III-IV de la NYHA, valvulopatía grave, embarazadas, antecedente de Linfoma Hodgkin/No Hodgkin, Cáncer de mama, hipotiroidismo e hipertiroidismo descontrolado. Los Criterios de eliminación fueron pacientes con mala ventana acústica. Para el análisis se utilizó estadística descriptiva, utilizando el programa estadístico SPSS versión 23, con la medición de la media de las variables cuantitativas, junto con la desviación estándar y porcentajes. Así mismo utilizando la Chi cuadrada para comparar valor normal de la FEVI, strain global longitudinal, índice de Tei e índice de Tei doppler tisular junto con la razón de momios para detección de riesgo cardiovascular utilizando las mediciones comentadas. La medición de los parámetros ecocardiográficos fue a través de Ecocardiograma 2D utilizando un equipo de ultrasonografía disponible de forma comercial (M3S probe, Vivid 7, GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). Acorde al método de Simpson, se calculó la fracción de eyección del ventrículo izquierdo por medio del ecocardiograma. El software del ecocardiograma mediante

un algoritmo automatizado reconoció las vistas de 2,3 y 4 cámaras del ventrículo izquierdo 17 segmentos, trazando los patrones ultrasonográficos cuadro por cuadro utilizando el algoritmo AFI, obteniendo el Global Strain Longitudinal.

## Resultados.

Se analizaron a 22 pacientes de los 32 contemplados inicialmente en el estudio. El 68.2% fueron mujeres y 31.8% hombres, con una edad media de 41.59 años. De los 22 pacientes, 95.5% presentaba esclerosis múltiple recurrente-remitente y solamente el 4.5% presentaba primaria progresiva, con una media del puntaje en la escala de Kurtzke de 5.93. Dentro de los pacientes evaluados 31.8% tenían antecedente de tabaquismo, 9.1% uso previo de rituximab y antecedente de diabetes, 4.5% hipotiroidismo y dislipidemia. El 81.8% presentó manejo con la dosis máxima de 140 mg/m<sup>2</sup> de mitoxantrona, donde un 86.4% presentó una dosis mayor de 100 mg/m<sup>2</sup>. El 54.5% presentó un strain global longitudinal anormal (Figura 1-3), el 13.6% de pacientes con FEVI anormal y un valor del Índice de Tei por arriba de 0.4 en el 81.8 %, así como un gasto cardiaco menor a 4 en un 68.2%. Se obtuvo la relación entre las variables independientes y dependientes, obteniendo los siguientes resultados reflejados en la tabla 1.

TABLA 1 Relación entre disfunción cardiaca y factores de riesgo			
GSL/MPI/FEVI Odds Ratio IC 95%			
	GSL <18%	MPI >0.4	FEVI <54%
Dosis <100 mg/m <sup>2</sup>	0.87 (0.61-1.24) p 0.28	0.83 (0.67-1.02) p 0.05*	0.32 (0.04-2.49) p 0.03*
Dosis >100 mg/m <sup>2</sup>	2.4 (0.25-22.75) p 0.28		1.34 (0.59-3.03) p 0.03*
Dosis Máxima 140 mg/m <sup>2</sup>	3.6 (0.44-29.45) p 0.55	1.67 (0.13-22) p 0.1	2.67 (0.18-39.63) p 0.05*
Tabaquismo	0.86 (0.14-5.23) p 0.08	1.5 (0.13-17.67) p 0.07	0,92 (0.07-12.28) p 0.35
Rituximab	1.22 (0.07-22.4) p 0.35	0.89 (0.76-1.05) p 0.06	0.89 (0.77-1.0) p 0.23
Gasto Cardiaco	2 (0.32-12.33)	0.385 (0.04-3.5) p 0.06	0.63 (0.44-0.89) p 0.35

\*Chi cuadrada para obtener el valor de  $p < 0.05$ , estadísticamente significativo. (GSL, global strain longitudinal). (MPI, myocardial performance index) FEVI (Fracción de eyección del ventrículo izquierdo)

Figura 1 Strain Global Longitudinal Normal

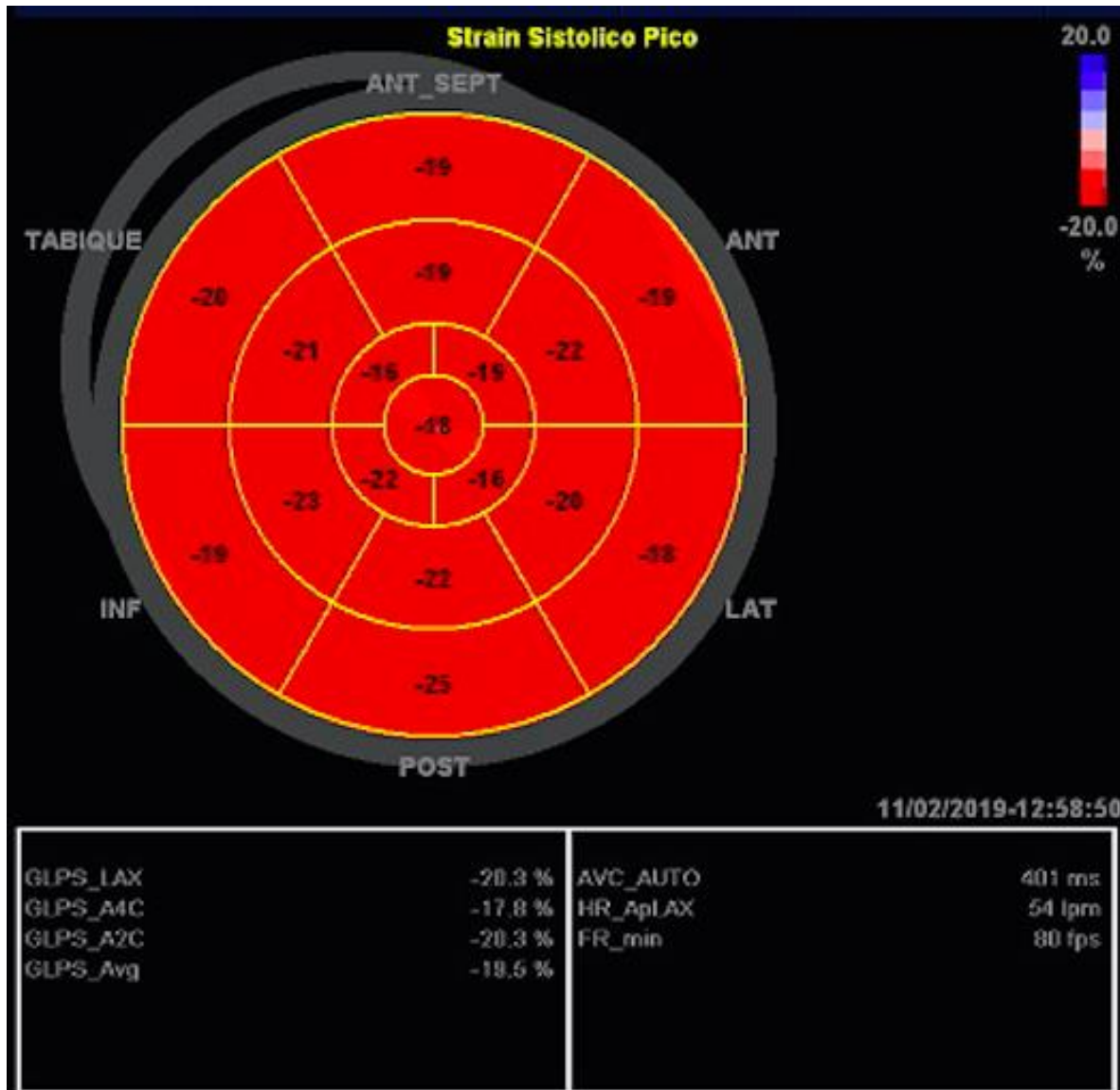


Figura 1: Strain global longitudinal con valor de 19.5% considerado normal en un paciente con esclerosis múltiple recurrente remitente manejada previamente con Mitoxantrona con dosis acumulada de 140 mg/m2. Dicha paciente con FEVI 65% MPI 0.49

Figura 2 Strain Global Longitudinal Anormal

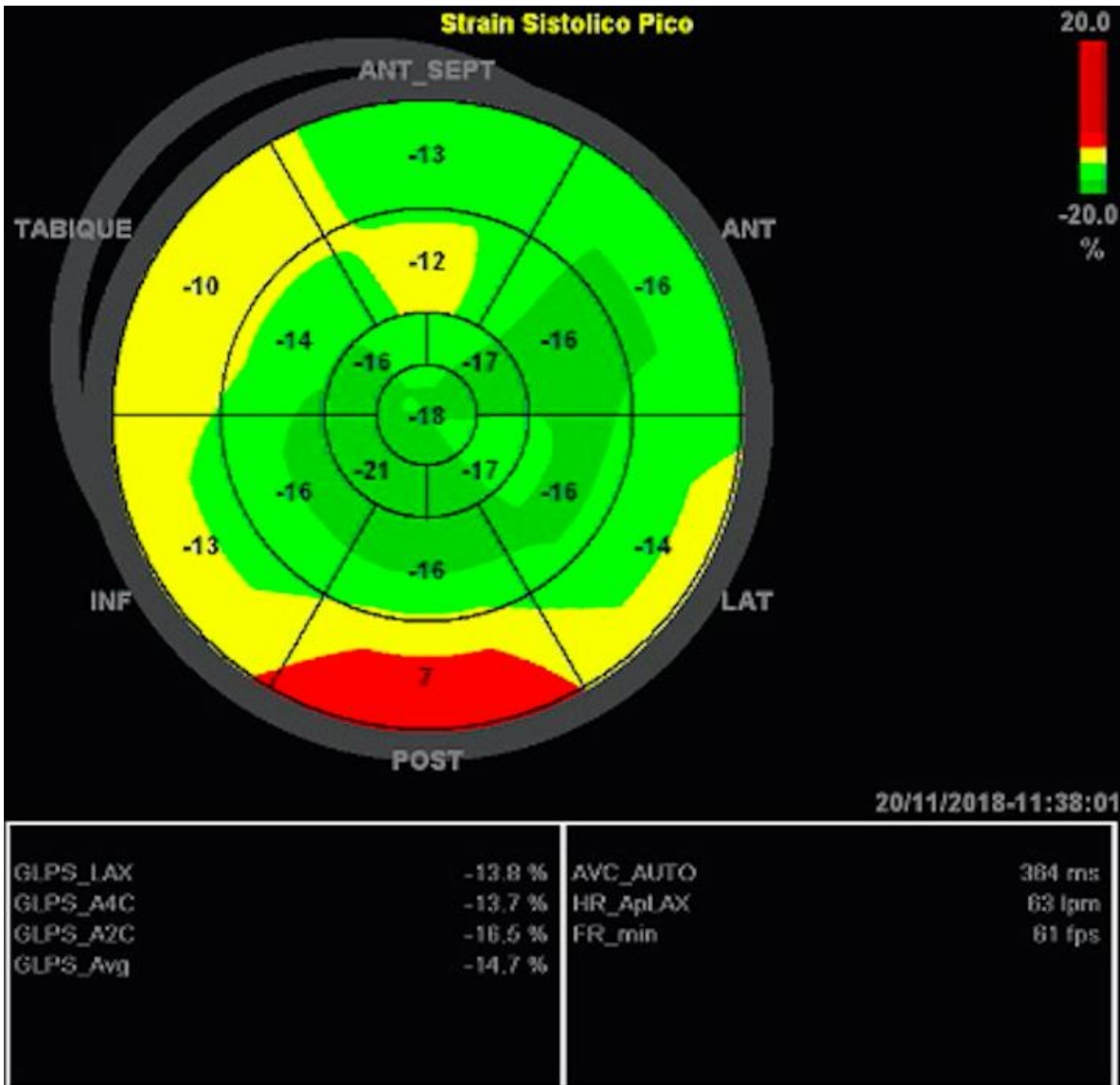


Figura 2: Strain global longitudinal con valor de 14.7% considerado anormal en un paciente con esclerosis múltiple recurrente remitente manejada previamente con Mitoxantrona con dosis acumulada de 140 mg/m2. Dicho paciente con FEVI 60% MPI 0.7



Figura 3 Strain Global Longitudinal Anormal

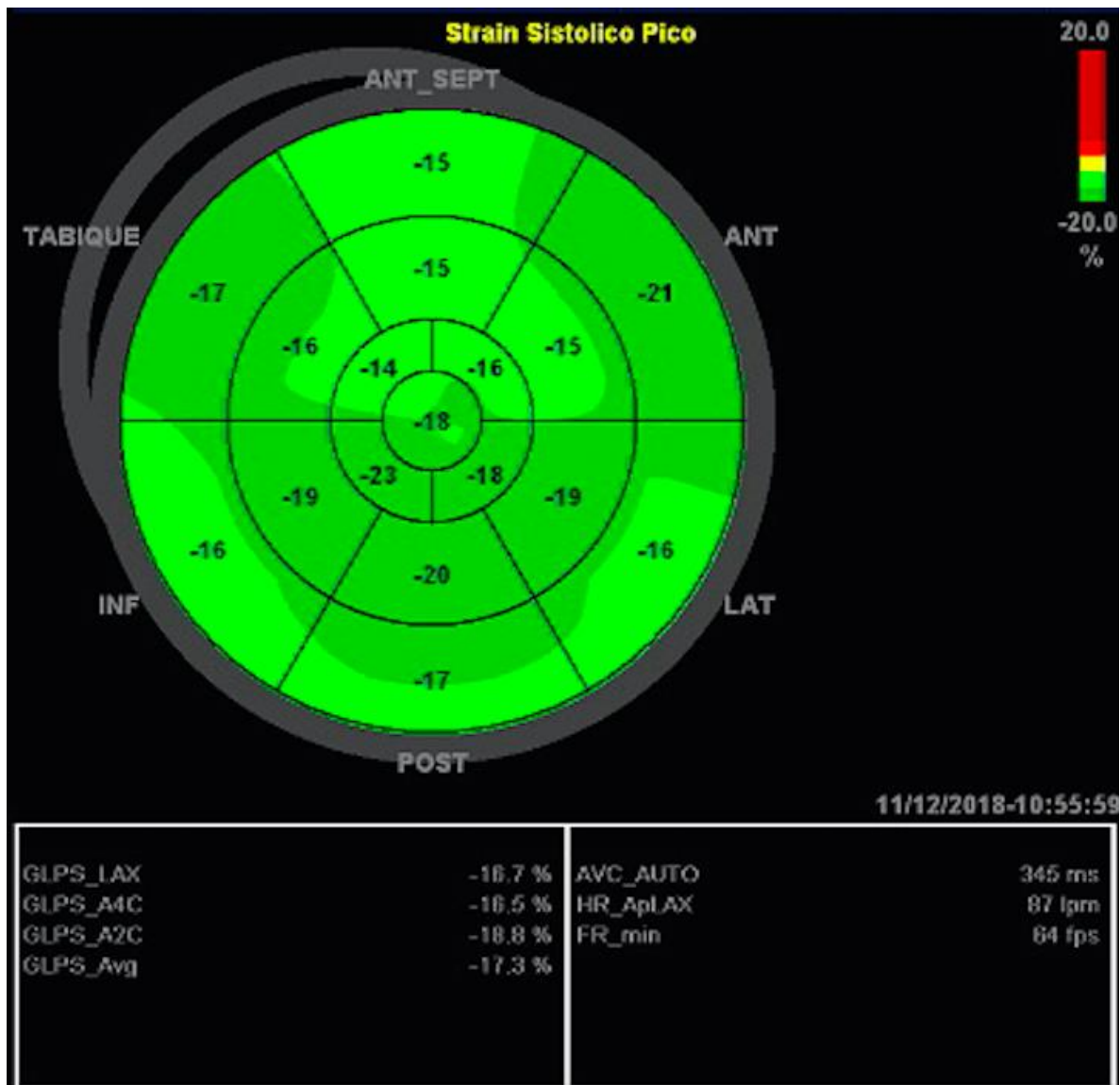


Figura 3: Strain global longitudinal con valor de 17.3% considerado anormal en un paciente con esclerosis múltiple recurrente remitente manejada previamente con Mitoxantrona con dosis acumulada de 97.2 mg/m<sup>2</sup>. Dicha imagen comprueba que no es necesario una dosis >100 mg/m<sup>2</sup> para presentar disfunción cardiaca en paciente con FEVI 60% MPI 0.61

## **Discusión.**

En el presente estudio se detectó un valor de strain global longitudinal (GLS, por sus siglas en inglés) disminuido en más de la mitad de los pacientes en comparación a la fracción de eyección (FEVI), lo cual apoya nuestro objetivo, donde la FEVI no refleja la disfunción cardíaca en la gran parte de los pacientes que reciban manejo con mitoxantrona.

En un estudio de cohorte prospectivo realizado por Fei HW et al, 2016, se realizó un ecocardiograma de control en 95 pacientes con cáncer de mama, siendo manejado con antraciclinas o trastuzumab, donde se identificó un 20% que presentó disfunción cardíaca, esto por medio del strain global longitudinal. Valor parecido al estudio realizado por Nazanin Fallah-Rad MD et al. 2011, siendo un estudio cohorte prospectivo de 42 pacientes con cáncer de mama manejado con antraciclinas, donde se observó la presencia de disfunción cardíaca en un 24% (24). Si bien nuestro estudio mostró mayor porcentaje de pacientes con disfunción cardíaca asociado a un strain global longitudinal anormal, considerando los estudios anteriores, se puede concluir que es un mejor método para detección de daño cardíaco subclínico, cumpliendo con nuestro objetivo de estudio.

Un punto a rescatar de nuestro estudio es la realización del Índice de Tei o "Myocardial Performance Index" (MPI), para la detección de daño cardiovascular, donde la gran parte de nuestra muestra presentó un valor anormal, inclusive mayor que aquellos con strain global longitudinal anormal, valor no contemplado ya que no era el objetivo de nuestro estudio. La ventaja del índice de Tei en comparación con la fracción de eyección, es que este último solamente mide la función sistólica. El índice de Tei mide el rendimiento tanto sistólico como diastólico, parámetro usado en pacientes con infarto agudo de miocardio, miocardiopatía dilatada o amiloidosis cardíaca. (25) Existe poca literatura en cuanto a su uso en pacientes con antecedente de manejo previo con quimioterapia cardiotoxicidad. El presente estudio no es pionero en describir la utilidad del índice de Tei, sin embargo, nuestros resultados son similares a otros estudios en pacientes

que recibieron manejo con antraciclinas. Un ejemplo podría considerar el estudio realizado por A. Fioretti et al. mostrando en 99 pacientes con diagnóstico de neoplasias hematológicas y manejo con antraciclinas su utilidad para valorar disfunción cardíaca (26). Es evidente pensar que al valorar el rendimiento del miocardio tanto en la fase sistólica como diastólica se podría considerar un estudio más sensible y específico, en comparación a la FEVI. Se ha reportado para el índice de Tei una sensibilidad del 94% y especificidad del 100%. (27) Considerando nuestros resultados, junto con la sensibilidad del estudio, podría ser una propuesta para reemplazar o fortalecer la detección de cardiotoxicidad, al usarse en combinación con la FEVI, donde es necesario el diseño de un estudio cohorte prospectivo con la finalidad de analizar su uso en más pacientes con esclerosis múltiple y uso de mitoxantrona. A pesar de su alta sensibilidad dicho estudio se debería tomar con cautela, ya que algunos pacientes pueden presentar pseudonormalización al presentar una fisiología restrictiva provocando una disminución en el tiempo de diástole y por ende un valor falso negativo (25) (28), por lo cual consideramos la combinación de FEVI, MPI y GLS un mejor parámetro para detección de cardiotoxicidad.

En cuanto a la FEVI, nuestro estudio mostró resultados similares al estudio realizado por Paolo Ragonese et al. en pacientes con esclerosis múltiple que fueron manejados con mitoxantrona (11), dicho estudio mostró una prevalencia de 12.4% resultado similar a nuestro estudio, punto a considerar en cuanto al uso de otros parámetros, ya previamente comentado.

En cuanto a la mitoxantrona su asociación con la cardiotoxicidad es dosis dependiente. Nuestro estudio logró documentar dicha asociación con una dosis acumulada de 100 mg/m<sup>2</sup>, donde un valor menor a éste presentó una tendencia protectora, con un valor de p significativo. Analizando el resultado de GLS y el índice de Tei anormal en la gran parte de la población, sobre todo en aquellos con una dosis acumulada de 100 mg/m<sup>2</sup>, se podría recomendar la medición de Strain global longitudinal e índice de Tei en aquellos que reciban una dosis igual o mayor a 100 mg/m<sup>2</sup>. Sin embargo, considerando que nuestro estudio es transversal con muestra pequeña, se debe tomar con cautela la interpretación de datos, ya que no

se pudo concluir una asociación estadísticamente significativa en la gran parte de las variables. Una de las razones por la cual nuestra muestra fue pequeña fue la imposibilidad de localizar a varios pacientes por cambio de domicilio, teléfono o incapacidad de traslado para la realización de dicho estudio, esto por la misma discapacidad de la enfermedad. Es necesario realizar un estudio de cohorte prospectivo con la finalidad de concluir la causalidad entre la dosis acumulada y la alteración entre los valores del strain global longitudinal e índice de Tei. Queda claro que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es un parámetro poco sensible y específico en comparación a los otros dos parámetros considerados en nuestro estudio, esto apoyado por literatura existente. Nuestros hallazgos no solamente quedan restringidos en pacientes con esclerosis múltiple, ya que también podría implementarse en pacientes oncológicos que reciban manejo cardiotóxico.

### **Conclusiones.**

El uso del strain global longitudinal y el Índice de Tei, son parámetros más objetivos para la valoración de disfunción cardíaca en comparación con la Fracción de eyección en pacientes con esclerosis múltiple manejados con mitoxantrona. Por lo anterior se sugiere su uso rutinario e inclusive obligatorio en cualquier paciente que reciba manejo cardiotóxico, considerando el strain global longitudinal y el myocardial performance index parámetros de monitoreo más sensible y específico, para establecer un pronóstico en cuanto a disfunción cardíaca y por ende un manejo oportuno.

### Referencias bibliográficas

1. Thompson A, Baranzini S, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018; 391(10130):1622-36.
2. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor B, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014; 83 (11):1022-24.
3. Hohlfeld R, Dornmair K, Meinl E, Wekerle H. The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 1: autoreactive CD4+ T lymphocytes as pathogenic effectors and therapeutic targets. *Lancet Neurol*. 2016;15(2):198-209.
4. Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, Dodelet-Devillers A, Cayrol R, Bernard M, et al. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med*. 2007;13(10):1173-75.
5. Rae-Grant A, Day G, Marrie R, Rabinstein A, Cree B, Gronseth G, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. *Neurology*. 2018; 90(17):777-88.
6. Montalban X, Hauser S, Kappos L, Arnold D, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017; 376(3):209-20.
7. Hartung H, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey S, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2002; 360 (9350):2018-25.
8. Goodin D, Arnason B, Coyle P, Frohman E, Paty D. The use of mitoxantrone (Novantrone) for the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and

Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2003; 61(10):1332-38.

9. Mather FJ, Simon RM, Clark GM, Von-Hoff DD. Cardiotoxicity in patients treated with mitoxantrone: Southwest Oncology Group phase II studies. *Cancer Treat Rep*. 1987; 71(6):609-13.

10. Fleischer V, Salmen A, Kollar S, Weyer V, Siffrin V, Chan A, et al. Cardiotoxicity of Mitoxantrone Treatment in a German Cohort of 639 Multiple Sclerosis Patients. *J Clin Neurol*. 2014;10(4):289-95.

11. Ragonese P, Aridon P, Realmuto S, Vazzoler G, Alessi S, Portera E, et al. Cardiovascular comorbidity in multiple sclerosis patients treated with Mitoxantrone therapy: a cohort study. *Mult Scler Demyelinating Disord*. 2017; 2(12):1-5.

12. Tan T, Neilan T, Francis S, Plana J, Scherrer-Crosbie M. Anthracycline-Induced Cardiomyopathy in Adults. *Compr Physiol*. 2015; 5(3):1517-40.

13. Singal P, Iliskovic N. Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 1998; 339(13): 900-5.

14. Capranico G, Tinelli S, Austin C, Fisher M, Zunino F. Different patterns of gene expression of topoisomerase II isoforms in differentiated tissues during murine development. *Biochim Biophys Acta*. 1992;1132(1):43-48.

15. Ichikawa Y, Ghanefar M, Bayeva M, Wu R, Khechaduri A, Prasad S, et al. Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation. *J Clin Invest*. 2014; 124(2):617-30.

16. Li D, Wang Z, Ding G, Tan W, Luo X, Criollo A, et al. Doxorubicin Blocks Cardiomyocyte Autophagic Flux by Inhibiting Lysosome Acidification. *Circulation*. 2016; 133(17):1668-87.
17. Menting ME, McGhie JS, Koopman LP, Vletter WB, Helbing WA, van den Bosch AE, et al. Normal myocardial strain values using 2D speckle tracking echocardiography in healthy adults aged 20 to 72 years. *Echocardiography*. 2016; 33(11):1665-75.
18. Winter R, Jussila R, Nowak J, Brodin L. Speckle Tracking Echocardiography is a Sensitive Tool for the Detection of Myocardial Ischemia: A Pilot Study from the Catheterization Laboratory During Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007; 20(8): 974-81.
19. Yang H, Wright L, Negishi T, Negishi K, Liu J, Marwick T. Research to Practice: Assessment of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Surveillance of Cancer Chemotherapeutic-Related Cardiac Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(8):1196-1201.
20. Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats A, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016; 37(27):2129-2200.
21. Park JJ, Park JB, Park JH, Cho GY. Global Longitudinal Strain to Predict Mortality in Patients with Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(18):1947-57.
22. Tan T, Scherrer-Crosbie M. Cardiac Complications of Chemotherapy: Role of Imaging. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2014;16(4):1-19.



23. Fei H, Ali MT, Tan TC, Cheng KH, Salama L, Hua L, et al. Left Ventricular Global Longitudinal Strain in HER-2 Breast Cancer Patients Treated with Anthracyclines and Trastuzumab Who Develop Cardiotoxicity Is Associated with Subsequent Recovery of Left Ventricular Ejection Fraction. *Echocardiography*. 2016; 33(4): 519-26.
24. Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, Lytwyn M, Bohonis S, Fang T, et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57(22):2263–70.
25. Karatzis E, Giannakopoulou A, Papadakis J, Karazachos A, Nearchou N. Myocardial performance index (Tei index): evaluating its application to myocardial infarction. *Hellenic J Cardiol*. 2009; 50(1):60-5.
26. Fioretti A, Oliva S, Giotta F, Iacobazzi A, Guarini A, Colucci G. Echocardiography monitoring in patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma: The Tei-Index evaluation. *J Clin Oncol*. 2016; 28(15):1.
26. Poulsen S, Nielsen J, Andersen H. The influence of heart rate on the Doppler derived myocardial performance index. *J Am Soc Echocardiogr*. 2000;13(5):379-84.
27. Goroshi M, Chand D. Myocardial Performance Index (Tei Index): A simple tool to identify cardiac dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Indian Heart J*. 2016; 68(1):83-7.

28. Nearchou NS, Tsakiris AK, Tsitsirikos MD, Karatzis EN, Lolaka MD, Flessa KD, et al. Tei index as a method of evaluating left ventricular diastolic dysfunction in acute myocardial infarction. *Hellenic J Cardiol.* 2005; 46(1):35-42.

## Anexos

### Anexo I

#### **Criterios McDonald 2017 para el Diagnóstico de Esclerosis Múltiple (EM)**

	Número de lesiones con evidencia clínica objetiva	Datos adicionales necesarios para un diagnóstico de esclerosis múltiple
≥2 ataques clínicos	≥2	Ninguno*
≥2 ataques clínicos	1 (así como evidencias históricas bien definidas de un ataque previo que involucró una lesión en una ubicación anatómica distinta †)	Ninguno*
≥2 ataques clínicos	1	Diseminación en el espacio demostrada por un ataque clínico adicional que implica un sitio SNC diferente o por RNM
1 ataque clínico	≥2	Diseminación en el tiempo demostrada por un ataque clínico adicional o por RNM§ O demostración de bandas oligoclonales específicas de LCR¶
1 ataque clínico	1	Diseminación en el espacio demostrada por un ataque clínico adicional que implica un sitio del SNC diferente o por RNM Y Diseminación en el tiempo demostrada por un ataque clínico adicional o por RNM§ O demostración de bandas oligoclonales específicas en LCR¶

Si se cumplen los criterios de McDonald 2017 y no hay una mejor explicación para la presentación clínica, el diagnóstico es esclerosis múltiple. Si se sospecha esclerosis múltiple en virtud de un síndrome clínicamente aislado, pero los criterios McDonald 2017 no se cumplen por completo, el diagnóstico es esclerosis múltiple posible. Si surge otro diagnóstico durante la evaluación que explica mejor la presentación clínica, el diagnóstico no es esclerosis múltiple.

\* No se requieren pruebas adicionales para demostrar la diseminación en espacio y tiempo. Sin embargo, a menos que la RNM no sea posible, se debe obtener una RNM cerebral en todos los pacientes en quienes se está considerando el diagnóstico de esclerosis múltiple. Además, se debe considerar el examen de RNM o LCR de la médula espinal en pacientes con evidencia clínica y de RNM insuficiente que apoyan la esclerosis múltiple, con una presentación que no sea un síndrome clínico típico aislado, o con características atípicas. Si las imágenes u otras pruebas (por ejemplo, LCR) son negativas, se debe tener precaución antes de hacer un diagnóstico de esclerosis múltiple, y se deben considerar diagnósticos alternativos.

† El diagnóstico clínico basado en hallazgos clínicos objetivos de dos ataques es más seguro. La evidencia histórica razonable de un ataque pasado, en ausencia de hallazgos neurológicos objetivos documentados, puede incluir eventos históricos con síntomas y características de evolución para un ataque desmielinizante inflamatorio previo; al menos un ataque, sin embargo, debe ser respaldado por hallazgos objetivos. En ausencia de evidencia objetiva residual, se necesita precaución.

§ Los criterios de RNM para diseminación en espacio y tiempo son:

- La diseminación en el espacio se puede demostrar por una o más lesiones hiperintensas en T2 que son características de la esclerosis múltiple en dos o más de cuatro áreas del SNC: regiones periventricular, cortical o yuxtacortical e infratentorial, y la médula espinal
- La diseminación en el tiempo se puede demostrar mediante la presencia simultánea de lesiones reforzadas con gadolinio y no reforzadas\* en cualquier momento o mediante una nueva lesión hiperintensa en T2 o reforzada con gadolinio en la RNM de seguimiento, con referencia a una exploración basal, independientemente de el momento de la RNM de referencia

¶ La presencia de bandas oligoclonales específicas de LCR no demuestra la diseminación a tiempo per se, pero puede sustituir el requisito de demostración de esta medida.

## Anexos II

### Escala del Estado de Incapacidad Ampliada de Kurtzke (EDSS)

Escala	Descripción
0	Examen neurológico normal
1.0	Sin incapacidad, signos mínimos en un sistema funcional
1.5	Sin incapacidad, signos mínimos en más de un sistema funcional
2.0	Incapacidad mínima en un sistema funcional
2.5	Incapacidad mínima en dos sistemas funcionales
3.0	Incapacidad moderada en un sistema funcional, o discapacidad leve en tres o cuatro sistemas funcionales, aunque completamente ambulatorio
3.5	Totalmente ambulatorio, pero con incapacidad moderada en tres o cuatro sistemas funcionales
4.0	Completamente ambulatorio sin ayuda, autosuficiente, hasta unas 12 horas al día a pesar de una incapacidad relativamente grave. Capaz de caminar sin ayuda o descansar unos 500 metros
4.5	Totalmente ambulatorio sin ayuda, levantado durante gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, de lo contrario podría tener alguna limitación de actividad completa o requerir asistencia mínima, caracterizada por una incapacidad relativamente grave. Capaz de caminar sin ayuda o descansar durante unos 300 metros
5.0	Ambulatorio sin ayuda o descanso por unos 200 metros; incapacidad lo suficientemente grave como para imposibilitar actividades diarias completas (por ejemplo, para trabajar todo el día sin disposiciones especiales)
5.5	Ambulatorio sin ayuda o descanso por unos 100 metros; incapacidad lo suficientemente severa como para imposibilitar actividades diarias completas
6.0	Ayuda constante intermitente o unilateral (bastón, muleta o corsé) para caminar unos 100 metros con o sin descanso
6.5	Asistencia bilateral constante (bastones, muletas o aparatos ortopédicos) requiere caminar unos 20 metros sin descansar
7.0	No puede caminar más de 5 metros incluso con ayuda. Esencialmente restringido a una silla de ruedas. Puede usar silla de ruedas manual

	estándar y puede transferirse solo. Activo en silla de ruedas alrededor de 12 horas al día
7.5	Incapaz de realizar más de unos pocos pasos. Restringido a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para transferir. Silla manual, pero no puede continuar en una silla de ruedas estándar un día completo. Puede requerir una silla de ruedas motorizada
8.0	Incapaz de caminar, esencialmente restringido a la cama, silla o silla de ruedas, pero puede estar fuera de la cama la mayor parte del día. Retiene muchas funciones de cuidado personal. Generalmente tiene un uso efectivo de los brazos
8.5	Esencialmente restringido a la cama la mayor parte del día. Tiene algún uso efectivo de brazo(s). Conserva algunas funciones de cuidado personal
9.0	Paciente en cama incapacitado. Puede comunicarse y comer
9.5	Paciente en cama totalmente incapacitado. Incapaz de comunicarse efectivamente o comer/tragar
10	Muerte por esclerosis múltiple

Anexo III Hoja de Recolección de Datos

Fecha de elaboración: \_\_\_\_\_

Nombre del Paciente: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_

Esclerosis Múltiple: Recurrente-remitente: \_\_\_\_\_ Primaria Progresiva: \_\_\_\_\_

Manejo con Mitoxantrona: >5 años: \_\_\_\_\_ <5 años: \_\_\_\_\_

Dosis acumulada: <100 mg/m<sup>2</sup>: \_\_\_\_\_ >100 mg/m<sup>2</sup>: \_\_\_\_\_

Dosis máxima acumulada: Si: \_\_\_ No: \_\_\_ Manejo actual/previo con Rituximab Si: \_\_\_

No: \_\_\_

Puntaje en la Escala de Kurtzke: \_\_\_\_\_ Tabaquismo: Si: \_\_\_ No: \_\_\_

COMORBILIDADES:

Hipertensión arterial sistémica: Si: \_\_\_ No: \_\_\_ Diabetes mellitus Si: \_\_\_ No: \_\_\_

Hipotiroidismo: Si: \_\_\_ No: \_\_\_ Hipertiroidismo: Si: \_\_\_ No: \_\_\_ Dislipidemia: Si: \_\_\_ No: \_\_\_

—

Ecocardiograma:	GSL:	
	STRAIN SEGMENTO BASAL	
	STRAIN MEDIO	
	STRAIN APICAL	
	PSAP	
	FRACCIÓN DE EXPULSIÓN	