



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**PETRÓLEOS MEXICANOS  
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD  
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS  
HOSPITAL CENTRAL SUR  
DE ALTA ESPECIALIDAD**

**FRECUENCIA DE ALTERACIONES  
ECOCARDIOGRAFICAS  
PRODUCIDAS POR EL USO DE ANTRACICLICOS EN  
PACIENTES HEMATO-ONCOLOGICOS PEDIATRICOS  
EN  
EL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD  
DEL AÑO 2003 AL 2008**

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
MEDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**DRA. LEILANI BUTRÓN ALVAREZ**

**DRA. PATRICIA GALINDO DELGADO**

**MEXICO, D. F.**

**2009**





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.

---

**DR. CARLOS FERNANDO DIAZ ARANDA  
DIRECTOR**

---

**DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA  
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

---

**DRA. ANA ELENA LIMÓN ROJAS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**

---

**DRA. PATRICIA GALINDO DELGADO  
ASESOR DE LA TESIS**

## AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por darme la vida, por estar siempre a mi lado, darme su apoyo de manera incondicional, escucharme, orientarme y amarme: por ser un ejemplo a seguir.

A Niuni y Teeni, por ser las mejores hermanas, por siempre estar ahí, por regalarme una palabra o un abrazo cuando lo necesito, por no ayudarme a no olvidar lo divertido de las cosas.

A Mariano, por apoyarme en todo momento, ayudarme, por la paciencia, su ternura y su amor, porque sin el este proceso hubiera sido mas difícil, gracias te amo amor.

A mis amigos: Malu, Alex, Carlos, Dani, Rafa, Ile, Kris, Karen, Alma, Pilar, Chino, Derricck, Irene, Ayari, Kike, Chava y a todos aquellos que saben qu fueron parte de esta experiencia, gracias por los momentos de estrés, de risas y hasta llanto, por su apoyo, su enseñanza. Gracias por hacer mi vida mas divertida y cada día una experiencia diferente, por no dejarme caer cuando lo creía, gracias por su amistad.

A mi familia, en especial a mi abuela Hortensia, por entenderme y apoyarme, por hacerme ver lo orgullosa que esta de mi.

A todos los doctores que fueron parte de mi vida en estos tres años, que tuvieron la dedicación y el tiempo de enseñarme, de orientame y corregirme, en especial a mis adscritos de pediatría la Dra. Limon, Dr. Wakida y Dr Orihuela.

A la Dra. Galindo, gracias por su dedicación, por enseñarme no solo de la medicina, sino a querer a los pacientes, por hacerme ver que no todos los médicos a final del tiempo se vuelven frios, a que no es tan malo involucrarse con los niños, por hacerme ver mis errores, corregirlos y aprender de ellos. Gracias por ser una amiga.

A todos los niños, quienes son el principal factor por el que disfruto la pediatría, aquellos angelitos que día a día me enseñan el valor de la vida y de una sonrisa, por compartir sus vivencias y dejarme ser parte de ellas, por abrirme su corazón y ganarse el mio, aquellos que ya no están por ser un impulso, aunque a veces difícil, de seguir adelante.

# ÍNDICE

1. INTRODUCCION.....	5
2. MARCO TEÓRICO .....	7
• Ciclo celular... ..	9
• Toxicidad general.....	10
• Resistencia.....	12
• Antraciclicos.....	13
• Radioterapia y efectos cardiotóxicos.....	15
• Ecocardiografía.....	16
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	17
4. JUSTIFICACION.....	17
5. OBJETIVO.....	18
6. MATERIAL Y METODOS.....	18
• Diseño de investigación.....	18
• Definición de población.....	18
• Criterios de inclusión .....	18
• Criterios de exclusión.....	19
• Criterios de eliminación.....	19
• Definición de variables.....	19
7. RESULTADOS.....	20
8. DISCUSION.....	25
9. CONCLUSIONES.....	28
10. BIBLIOGRAFIA.....	30
11. ANEXO1.....	34
12. ANEXO 2.....	36

## INTRODUCCION

El cáncer en la edad pediátrica ocupa la 2da causa de mortalidad en los países industrializados. Sin embargo en la República Mexicana en el año de 1977 ocupaba el 4to lugar entre los 5 a 14 años de edad. No fue sino en 1966 en que se reporta un aumento en la frecuencia; en la actualidad ocupan el segundo lugar entre las 10 causas más frecuentes de muerte en México entre los 5 a 14 años de edad. En la población mexicana entre 1 año de edad y los 4 años, el cáncer es la 6ta causa de mortalidad, con una tasa de 8 por 100,000 habitantes por año. En el lactante el cáncer representa la causa número 18 en mortalidad con una tasa de 2.9 por 100,000 nacidos vivos registrados. Por otro lado, la frecuencia de éste grupo de enfermedades de la infancia, representa el 5% de todos los padecimientos malignos de la población general. (10)

La incidencia de leucemia en pediatría muestra un aumento modesto en el período de 1975 a 1995, indiscutiblemente que las neoplasias más frecuentes continúan siendo las leucemias agudas, seguidas de neoplasias del Sistema Nervioso Central y de Linfomas

Se estima que la incidencia del cáncer infantil en la República Mexicana (0 a 18 años de edad) es de 120 nuevos casos por millón de habitantes por año.

La mortalidad para toda la población para ésta enfermedad es de 57 casos/100,000 por año. La mortalidad por debajo de los 15 años en México para todas las neoplasias malignas de 1980 al 2000 muestra un aumento de 20.3% de 46.8/1,000,000 en 1980 a 56.3/1,000,000 en el 2000. Todas estas entidades denotan una tendencia a la alta. (10)

La leucemia Aguda Linfoblástica es el padecimiento maligno más frecuente en el mundo entero, con mayor incidencia en China. Japón, Estados Unidos de Norteamérica, Inglaterra y el resto de los países sajones Europeos. Es mucho menos frecuente en el medio oriente y en el Continente Africano. En la República Mexicana, se reporta el mayor número de pacientes en el Distrito Federal, los estados de Puebla, Jalisco y Nuevo León.

Probablemente esta alta incidencia se deba a que son centros de referencia de muchas zonas geográficas aledañas (11)

Los progresos obtenidos en los últimos años con relación a la inmunología, la citogenética y la biología molecular han permitido definir con más exactitud distintos grupos de riesgo, aunque también es de gran importancia la respuesta temprana al tratamiento (12)

Es interesante comentar que desde el inicio del uso de la quimioterapia antineoplásica hace más de 50 años, los más grandes avances se dieron con la adquisición y síntesis de los agentes alquilantes, los antagonistas del ácido fólico, los antibióticos, los corticoesteroides, los agentes naturales, y otros muchos más que por su particular mecanismo de acción se clasificaron como misceláneos. Todos demostraron un potencial curativo solos o en combinación, asociados a la radioterapia y a la cirugía. (12)

En la actualidad la quimioterapia antineoplásica ya no es utilizada como antaño en forma empírica, ahora conocemos hasta cierto modo mejor la histopatología de los tumores con la introducción del uso de los marcadores histoquímicas, la microscopía electrónica, la citometría de flujo, entre otros. En nuestros tiempos actuales, es difícil no hacer un Diagnóstico preciso. Además la identificación de algunos oncogenes y genes brindan en algunos tumores resultados con valor pronóstico en lo que se refiere a la supervivencia y a las recurrencias. (13) La supervivencia del paciente pediátrico con padecimiento hematológico es de alrededor del 70%, siempre y cuando exista un diagnóstico oportuno, correcto y el tratamiento se efectúe en un centro hospitalario de alta especialidad. Para que esta premisa sea correcta es necesario contar con la suficiente infraestructura técnica y humana para desarrollar protocolos de tratamiento, pero además programas de investigación tanto clínicos como básicos en cáncer para poder lograr resultados definidos, sin embargo, esto sólo es posible en México en unidades de 3er nivel de atención médica que cuentan con un grupo multidisciplinario de especialistas e investigadores en la materia. (15)

La mayor preocupación en la Oncología Pediátrica es poder lograr una tasa alta de curación en el niño con cáncer. En las últimas 3 décadas se ha observado un cambio espectacular en la supervivencia de estos pacientes gracias a la aportación de la ciencia-investigación en ésta área de la medicina. Sin embargo mucho de la investigación en oncología clínica proviene de estudios clínico-farmacológicos en los cuales existe el planteamiento y diseño de estudios, la colección de información y la evaluación de información obtenida, pero ha sido hasta años recientes en que la aportación de otras ciencias afines han dado luz a nuevos conocimientos aplicados a esta enfermedad, tal es el caso de la participación de la citogenética, biología molecular, epidemiología molecular, inmunología y farmacología, entre otras. (14)

## MARCO TEORICO

En los conceptos modernos del tratamiento de las neoplasias malignas, la tercera arma terapéutica que ha venido a revolucionar el pronóstico en la población pediátrica es la quimioterapia. Los primeros esfuerzos se remontan a 1946, año en que se utilizó mostaza nitrogenada en un paciente con linfoma, sin embargo los primeros intentos terapéuticos fueron los del Dr. Sydney Farber en 1948 al utilizar aminopterina en niños con leucemia aguda y obtener respuestas terapéuticas temporales. Estos hallazgos dieron la pauta para la evaluación de diferentes agentes con potencial antineoplásico a nivel de laboratorio.(5)

Para la selección de quimioterapia, es conveniente considerar tanto el crecimiento celular del tumor así como la fase del ciclo celular en la que actúa cada antineoplásico. Desde el punto de vista terapéutico, las drogas antineoplásicas por poderosas que sean, son incapaces de producir una destrucción total del tumor con una sola dosis. La cantidad de células muertas se puede expresar como una curva exponencial negativa, y por lo tanto, los resultados de la quimioterapia experimental se expresarán en términos logarítmicos. (5)

Desde el punto de vista farmacológico los antineoplásicos se clasifican en:

ALCALOIDES	ALQUILANTES	ANTIBIOTICOS	ANTIMETABOLITOS	MISCELANEOS
Vincristina	Ciclofosfamida	Adriamicina	a) Análogos del ácido fólico: Metotrexate y Diclorometotrexate	Adrenocorticoesteroides
Vinblastina	Ifosfamida	Actinomicina	b) Análogos de las purinas: Azatioprina, 6- mercaptopurina, 6- tioguanina.	Epipodofilotoxinas

Vindesina	Clorambucil	Bleomicina	c) Analogs de la pirimidina: Arabinosido de citosina, 5- Fluorouracilo, 5- Fluorocitosina, 5- Azacitidina.	VM-26
	Busulfan	Daunorrubicina		VP-16
	Nitrosoureas	Epirrubicina		Hidroxiurea
	Mostaza nitrogenada	Mitomicina D		L-Asparinasa
		Mitracina		Cisplatino
				Carboplatino

Factores que hay que tener en cuenta al administrar un antineoplásico:

### A) CICLO CELULAR

De acuerdo a la teoría celular establecida por el biólogo alemán Rudolf Virchoff en el siglo XIX, “las células sólo provienen de células”. Las células existentes se dividen a través de una serie ordenada de pasos denominados ciclo celular; en el que la célula aumenta su tamaño, el número de componentes intracelulares (proteínas y organelos), duplica su material genético y finalmente se divide.(25)

El ciclo celular se divide en dos fases

1) Interfase, que consta de:

- Fase de síntesis (S): En esta etapa la célula duplica su material genético para pasarle una copia completa del genoma a cada una de sus células hijas.
- Fase G1 y G2 (intervalo): Entre la fase S y M de cada ciclo hay dos fases denominadas intervalo en las cuales la célula esta muy activa metabólicamente, lo cual le permite incrementar su tamaño (aumentando el número de proteínas y organelos), de lo contrario las células se harían más pequeñas con cada división.

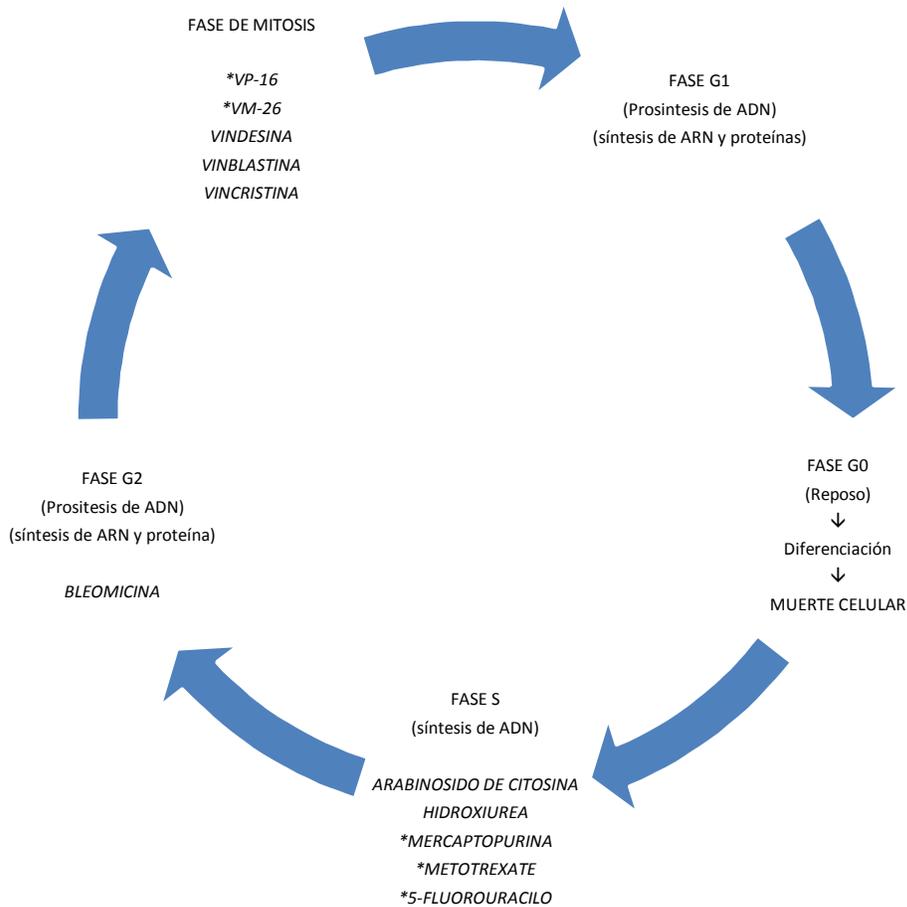
2) Fase M:

Mitosis (M): En esta fase se reparte a las células hijas el material genético duplicado, a través de la segregación de los cromosomas. La fase M, para su estudio se divide en:

- Profase: En esta etapa los cromosomas (constituidos de dos cromátidas hermanas) se condensan en el núcleo, mientras en el citoplasma se comienza a ensamblar el huso mitótico entre los centrosomas.

- **Metafase:** Comienza con el rompimiento de la membrana nuclear, de esta manera los cromosomas se pueden unir al huso mitótico (mediante los cinetocoros). Una vez unidos los cromosomas estos se alinean en el ecuador de la célula.
- **Anafase:** Se produce la separación de las cromátidas hermanas, las cuales dan lugar a dos cromosomas hijos, los cuales migran hacia polos opuestos de la célula.
- **Telofase:** Aquí ambos juegos de cromosomas llegan a los polos de la célula y adoptan una estructura menos densa, posteriormente se forma nuevamente la envoltura nuclear. Al finalizar esta fase, la división del citoplasma y sus contenidos comienza con la formación de un anillo contráctil.
- **Citocinesis:** Finalmente se divide la célula mediante el anillo contráctil de actina y miosina, produciendo dos células hijas cada una con un juego completo de cromosomas.

Cuando ya no se requieren más células, estas entran en un estado denominado G0, en el cual abandonan el ciclo celular y entran en un periodo de latencia, lo cual no significa que entren en reposo ya que éstas células presentan un metabolismo activo, pues si estas células reciben el estímulo adecuado abandonan el estado G0 y entran al G1. Algunas poblaciones celulares altamente especializadas como las fibras musculares o neuronas al entrar en estado G0 abandonan indefinidamente el ciclo celular. (25)



\* También actúan a otros niveles celulares

Representación esquemática del ciclo celular y algunos agentes quimioterapéuticos específicos del ciclo.(5)

**B) TOXICIDAD GENERAL:** Estos fármacos son citotóxicos, y por tanto, van a afectar también a todas aquellas células que se encuentran en proceso de división celular produciendo: En general, los citostáticos son más tóxicos para las células tumorales que para las normales. Estos fármacos son más activos sobre células en fase de reproducción.

Una de las principales características de los tumores malignos es su continua división celular sin fases de reposo, lo que los hace muy sensibles a los citostáticos. Sin embargo, algunas células normales, como las de la médula ósea, las de la mucosa del aparato

digestivo o las células de los folículos pilosos se dividen también con relativa rapidez por lo que son más sensibles a los citostáticos. (16)

- Depresión de la médula ósea.

Es uno de los más comunes y graves de muchos citostáticos. Aparecen precozmente a los pocos días de tratamiento y es global (hay anemia, leucopenia y trombopenia).

Estas alteraciones se pueden paliar, por ejemplo: La anemia y la trombopenia se corrigen con transfusiones de hematíes y plaquetas. La leucopenia mejora con los fármacos estimulantes de las colonias de granulocitos y las complicaciones infecciosas secundarias a la leucopenia se tratan con antibióticos y medidas de aislamiento.(16). La depresión medular es con frecuencia un factor limitante en el uso terapéutico de citostáticos.

- Afectación de las mucosas del aparato digestivo.

Aunque se puede producir en cualquier zona, lo más frecuente es una intensa inflamación de la mucosa bucofaríngea (estomatitis o mucositis). Si se produce una mucositis son útiles los lavados con una solución de anestésico local extremando las medidas higiénicas de la boca. También suele aplicarse una solución de un antifúngico (Nistatina) para evitar la infección por Candida. Cuando se afecta la mucosa yeyunal puede haber diarrea y hemorragia digestiva.(16)

- Afectación de los folículos pilosos.

Es frecuente la alopecia total que generalmente se resuelve al finalizar el tratamiento.

- Alteración de las gónadas.

En las mujeres es frecuente la amenorrea durante la administración de citostáticos pero habitualmente se recuperan los ciclos al interrumpir el tratamiento. En varones puede producir oligoespermia y en algunos casos esterilidad permanente.(16)

- Teratogenicidad, mutagenicidad y carcinogenicidad

Los citostáticos pueden inducir malformaciones u otras enfermedades congénitas, por eso durante el tratamiento y hasta 6 meses después se debe evitar tener descendencia.(16)

- Vómitos.

Para los cuales los antieméticos clásicos no suelen ser efectivos. El fármaco de elección es el Ondansetron y similares. (16)

Además, hay efectos tóxicos específicos de cada antineoplásico:

FARMACO	REACCION TEMPRANA	REACCION TARDIA
Vincristina	Parestesias, Dolor abdominal, ileo	Neuropatía periférica
Ciclofosfamida	Cistitis hemorrágica	Ca vejiga
Esteroides	Hiperglicemia, hiperlipidemia	Obesidad centrípeta Psicosis, osteoporosis
VP-16-231	Alopecia, leucopenia trombocitopenia	
6-mercaptopurina	Mielosupresión, náusea, vómito	Ictericia colestásica
L-Asparaginasa	Fenómenos alérgicos	Pancreatitis, CID
Metotrexate	Mucositis, dermatitis, hepatitis, leucopenia y trombocitopenia dp 9-10d	Fibrosis hepática, encefalitis
Citarabina	Anorexia, náusea, vómito	Ulceración anal, oral
Bleomicina	Fiebre, escalofríos	Hiperqueratosis, hiperpigmentación
Cisplatino	Hipocalcemia, tetania	Ototoxicidad
Daunomicina/Adriamicina Doxorrubicina, Mitoxantrona	Trombocitopenia, anemia, estomatitis	Cardiotoxicidad, pericarditis

### C) RESISTENCIA (natural o adquirida)

- Modificación de las características de la proteína diana
- Aumento del proceso de inactivación farmacológica
- Disminución de los mecanismos de penetración del fármaco
- Incremento de los mecanismos de salida o expulsión
- Aumento en la velocidad de reparación del DNA alterado
- Resistencia múltiple a varios fármacos: expresión excesiva de una bomba de salida general de fármacos (glucoproteína P) (16)

## ANTRACICLICOS

Los antracíclicos son componentes altamente pigmentados compuestos de núcleos planos tetracíclicos de antraquinona localizados en el grupo amino de una azúcar (daunosamina). El mecanismo de su acción antitumoral es multifactorial. (17). Los antibióticos son un grupo de compuestos naturales que tienen un efecto muy general sobre el ADN y ARN, inhibiendo el proceso celular común, tanto en las células normales como en las neoplásicas y por lo tanto carecen de la especificidad de los antibióticos antimicrobianos. (5) Los más representativos son: la doxorubicina, daunorrubicina (daunomicina), adriamicina, mitoxantrona, epirubicina e idarrubicina.

La adriamicina y la daunorrubicina, son extraídos de forma natural a partir de la fermentación aerobia de *Streptomyces peucetius* (hongo), desde el punto de vista estructural es similar a la daunomicina, siendo la única diferencia estructural la hidroxilación del átomo de carbono 14. Se enlaza específicamente al DNA intercalándose e entre los pares básicos contiguos de la estructura en doble espiral. Este fenómeno produce una alteración de la matriz de DNA y con ello una inhibición de todas las enzimas responsables de la replicación de DNA y de la transcripción (RNA polimerasa, DNA dependiente). A dosis bajas produce inhibición sobre la profase en forma precoz, mientras que a dosis mas elevadas la inhibición o bloqueo de la mitosis parece ser total.(5). Las antraciclina reaccionan con la reductasa de citocromo P450 en presencia de NADPH. También interactúan en las membranas celulares y alteran sus funciones, lo que suele revestir importancia en sus efectos antitumorales y su toxicidad cardiaca.

Los antracíclicos son de utilidad en el tratamiento tanto de tumores sólidos como de enfermedades hematológicas malignas(9). Cerca del 60% de los niños diagnosticados con cáncer reciben antracíclicos como parte del tratamiento, los más usados son del tipo de la adriamicina, doxorubicina, daunorubicina y epirubicina (7). La introducción de

antracíclicos al manejo obtuvo un incremento de la supervivencia de los niños con cáncer: 30% en 1960's al 70% hoy en día. (6)

### **Antracíclicos y cardiotoxicidad**

La cardiotoxicidad es la mayor complicación en los niños que reciben esta terapia. Los factores predisponentes son: dosis altas, dosis acumuladas, sexo femenino, inicio de tratamiento a corta edad. Los efectos cardiacos retardados del corazón comúnmente se manifiestan como un decremento global en su función, resultado de una lesión miocárdica. Mas tarde, la cardiotoxicidad crónica y progresiva por el uso de antracíclicos, es aquella que ocurre después del primer año de supervivencia, y consta de deterioro progresivo, adelgazamiento de la pared del ventrículo izquierdo, dilatación del ventrículo derecho y disminución de la contractilidad. (8)

El uso de antracíclicos es limitado por la cardiotoxicidad producida a dosis dependiente (6); el daño cardiaco causado no solo ocurre durante el tratamiento sino años después de concluido el tratamiento, en pacientes tratados con dosis acumulativa de de antracíclicos de 300mg/m<sup>2</sup> o mas tienen mayor riesgo. La incidencia de una disfunción cardiaca asintomática ha sido reportada en mas del 57% en una media de 6.4 años posteriores al tratamiento. (7)

Dentro de los efectos tardíos de los antracíclicos se incluyen primero cardiotoxicidad, malignidad en segundo lugar, trastorno neurocognitivo, neuropatía, trastornos musculoesqueleticos y disfunción endocrina. (8) 30 años después del diagnóstico de cáncer un tercio están sanos y un tercio tiene múltiples efectos por el cáncer o bien por la terapia recibida. 73% tiene una enfermedad crónica y 42% desestabilización o enfermedad fatal así como enfermedad cardiovascular, infarto, fibrosis pulmonar, enfermedad renal o segunda tumoración. (8)

La biopsia de miocardio se considera el estándar de oro para estudio de cardiopatía causada por uso de antracíclicos, pero este es un estudio invasivo. En varios estudios se ha observado la FEV (fracción de eyección ventricular) como determinante de toxicidad cardíaca. Se considera (TAOS) estatus total de antioxidante a la acción acumulativa de todos los antioxidantes presentes en el plasma y en los líquidos corporales, no se considera útil en los pacientes con LLA (leucemia linfoblástica aguda) debido a que los niveles séricos son bajos después del uso de antracíclicos (9).

El diagnóstico temprano en suero de la troponina I, es un marcador sensible y específico de lesión cardíaca, incluyendo daño pequeño a este nivel, de manera similar se ha utilizado el péptido natriurético (9).

En un estudio se observó que el uso de antracíclicos en dosis acumuladas produce un decremento significativo en la función cardíaca en ausencia de alguna enfermedad cardíaca previa. Se ha observado que dosis acumulativa mayor de 300mg/m<sup>2</sup> se asocia con un riesgo incrementado de falla cardíaca (2% después de 2 años y 5% después de 15 años) comparado dosis acumulada menor de 300mg/m<sup>2</sup>, siendo que el riesgo de falla cardíaca comienza con una dosis acumulada de 225mg/m<sup>2</sup> en niños. Un mes después de terminada la terapia con antracíclicos se encontró un incremento de los niveles de péptido natriurético, con disminución de la fracción de eyección y fracción de acortamiento, sin embargo las variaciones encontradas dentro de rangos normales. El incremento de la dosis de antracíclicos se ha asociado con un incremento significativo de los niveles del péptido natriurético y un decremento sérico de los niveles como antioxidante, lo que sugiere que el tener una monitorización de esto podría utilizarse para diagnóstico temprano de cardiotoxicidad provocada por antracíclicos (9). Varios estudios reportan la importancia de llevar un control ecocardiográfico previo y durante el uso de quimioterapia a base de antracíclicos (6). El reporte de la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo y la medida de daño cardíaco por medición de la troponina T son considerados marcadores con valor predictivo, para saber si en un futuro puede cursar clínicamente con falla cardíaca inducida por el uso de antracíclicos (9).

Se ha reportado en la literatura que el mecanismo por el que los antracíclicos pueden producir cardiotoxicidad es por incremento en el estrés oxidativo (9).

## **RADIOTERAPIA Y SUS EFECTOS CARDIOTOXICOS**

El uso de radioterapia durante la infancia se ha asociado con efectos cardiacos a largo plazo, que no limitan la cardiopatía restrictiva, enfermedad valvular, defectos intracardiacos de la conducción y enfermedad de las arterias coronarias, la mayoría son clínicamente significativas aunque pueden no sospecharse (8)

## **ECOCARDIOGRAFIA**

La eco cardiografía es una técnica diagnóstica de imagen, no invasiva que utiliza el ultrasonido para visualizar las estructuras cardiacas y los grandes vasos, que permite medir la capacidad del corazón para contraerse.

La primer persona con reconocimiento en el uso de ultrasonido doppler fue Spallanzani (1729-1799), el demostró que los murciélagos, podían navegar a pesar de ser ciegos, utilizando el eco de la reflexión de sonidos inaudibles. Los mamíferos acuáticos solo forman una imagen sónica en su entorno. El descubrimiento de electricidad en los cristales de cuarzo descubierto por los hermanos Curie dio inicio a una nueva era de las investigaciones científicas.(22)

La adquisición de conocimiento y la subsecuente translación de ideas acerca de la ultrasonografía cardiaca ocurrió por encima de 50 años de los adelantos en la investigación y técnicas. La aplicación preliminar del ultrasonido cardiaco fue utilizado en enfermedades de la válvula mitral y del pericardio. (22)

El primer experimento que se realizo para explorar las estructuras del corazón utilizando el reflejo de ondas de sonido, en pacientes con comisurotoma mitral, realizada por los doctores Inge Edler y Hellmuth Hertz en 1954.(22)

La incorporación del doppler fue por el profesor Christian Doppler un astrónomo australiano quien trato de explicar las diferencias de color de las estrellas, utilizando la misma analogía sobre el movimiento de las olas, el pensó que podía aplicarse el mismo principio al sonido y luz de las olas. (22)

El Dr. Satomura investigaron la velocidad de las estructuras cardiacas y después la velocidad de las células sanguíneas utilizando el Doppler. (22)

Actualmente, la eco cardiografía tiene avances que van mas alla de la anatomía real de las estructuras observadas, con el uso de diferentes herramientas, mas versátiles y completas, y realizándose en la cama del paciente, nos proporciona una descripción mas especifica de la anatomía, la función y la perfusión, en comparación con una tomografía o resonancia magnética cardiaca. (22)

En un futuro la eco cardiografía podrá permanecer como la herramienta de trabajo en cardiología del futuro, por su fácil accesibilidad, bajo costo y la habilidad para proporcionar una rápida información cuantitativa acerca de las estructuras cardiacas y su función en la cama del paciente. (22)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El tratamiento de elección en la mayoría de las enfermedades hemato-oncológicas es la quimioterapia, donde se incluye el uso de diferentes antineoplásicos los cuales actúan en las diferentes fases del ciclo celular ocasionando la muerte, tanto de las células tumorales como de las sanas; esto da como resultado que la mayoría de las veces se produzcan efectos adversos a diferentes órganos del paciente.

Todos los pacientes hemato-oncológicas, emplean como parte de su tratamiento el uso de antraciclicos los cuales, como ya es sabido, tienen efectos cardiotóxicos a corto o largo plazo que pueden alterar la sobrevida de estos pacientes.

## **JUSTIFICACIÓN**

Aproximadamente el 80% de los ingresos al servicio de pediatría son los hemato-oncológicas, sin embargo hay pocos estudios en pacientes pediátricas que reporten la incidencia de cardiotoxicidad causada por antraciclicos por lo que considero de importancia el detectar alteraciones a este nivel para de esta manera valorar el uso de cardioprotectores en un futuro.

## **OBJETIVO**

Identificar los cambios en la función sistólica y diastólica ventricular izquierda mediante eco cardiografía, posterior al uso de antraciclicos, determinando por este método la fracción de acortamiento, fracción de eyección, índice de rendimiento miocárdico global, patrón E/A mitral y la medición del desplazamiento de la fibra miocárdica (Strain sistólico pico) ventricular izquierdo, en los pacientes pediátricos, del Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX-Picacho.

## **MATERIAL Y METODOS**

### *-Diseño de Investigación:*

Estudio Descriptivo, Retrospectivo-Longitudinal, no experimental.

### *-Definición de la Población Objetivo:*

Se estudiaron pacientes recién nacidos a 16 años 11 meses de edad derechohabientes del Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX Picacho en el servicio de pediatría con diagnóstico de enfermedad hemato-oncológica, del año 2003-2008, con ecocardiograma de control previo al uso de quimioterapia.

### *-Criterios de Inclusión:*

Todos los pacientes recién nacidos a 16 años 11 meses de edad con padecimiento hemato-oncológico que recibieron manejo quimioterapéutico con antraciclicos en el servicio de Pediatría en el Hospital Sur de Alta Especialidad PEMEX Picacho del 2003 al 2008, con ecocardiograma previo a recibir tratamiento.

### *-Criterios de Exclusión:*

- Pacientes con cardiopatía de base
- Pacientes que hayan recibido manejo con radioterapia
- Pacientes que no firmen el consentimiento informado
- No tener ecocardiograma de control previo al tratamiento

### *-Criterios de Eliminación:*

- Pacientes que abandonen el tratamiento por dejar de asistir al hospital.
- Pacientes que hayan fallecido o fallezcan sin relación a cardiotoxicidad por antraciclicos.
- Pacientes que por alguna situación presenten daño cardiaco secundario a otra causa que no pueda ser relacionado a uso de antraciclicos (Ej: daño valvular por endocarditis infecciosa, etc)

#### *-Definición de Variables*

Sexo.

Edad al Diagnóstico.

Tipo de cáncer: Pacientes con cualquier tipo de Tumor sólido o patología hematológica maligna

Estado clínico cardiológico del paciente al inicio de tratamiento

Uso de antraciclicos en su esquema de quimioterapia

Dosis Total Acumulada de antraciclicos(DTA).

Tipo de Antracíclico: Daunorrubicina, doxorrubicina o Idarrubicina.

Ecocardiograma: se revisa ecocardiograma previo al tratamiento (valoración inicial) y posterior a recibir dosis de antraciclicos siendo este estudio en tiempo variable dependiendo de DTA así como si presentaron síntomas cardiacos.

## **RESULTADOS**

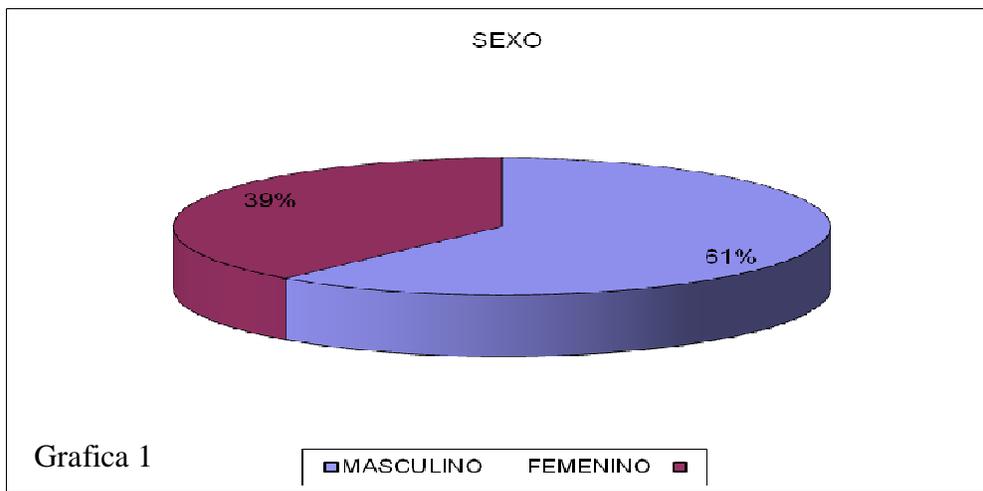
Se identificaron 87 pacientes hemato-oncologicos que reciben o recibieron tratamiento de quimioterapia en el servicio de pediatría del HCSAE, que comprendió del año 2003-2008.

Se excluyeron del estudio 29 pacientes (33.3%) de los cuales 10 fueron mujeres (34%) y 19, hombres (65.5%) por haber fallecido durante el periodo de estudio, por complicaciones

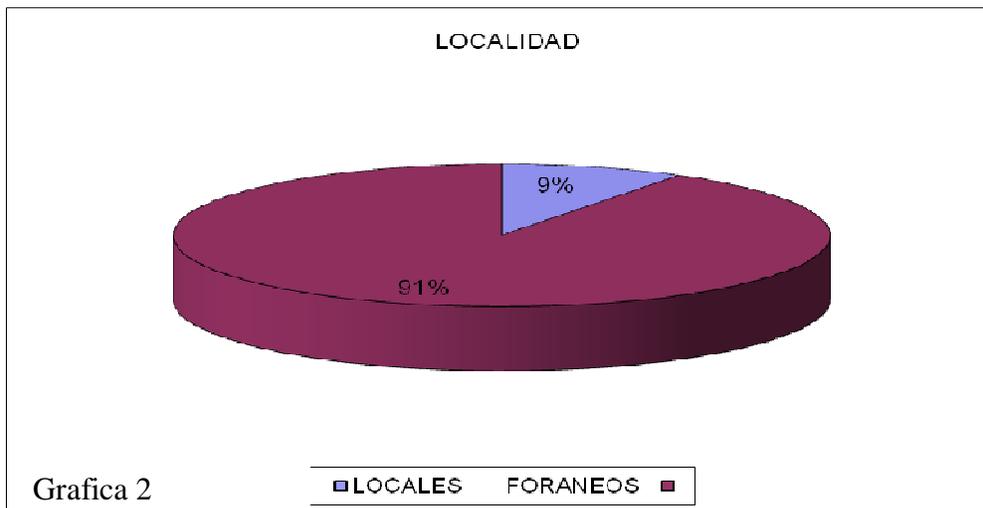
propias de la enfermedad, de estos 17 (58.6%) corresponden a patología hematológica (leucemia aguda) y 12 (41.3%) pacientes con tumores sólidos.

De igual manera se excluyeron 7 (8%) pacientes por dejar de ser derechohabientes del HCSAE y 7 (8%) por no recibir tratamiento quimioterapéutico a base de antraciclicos.

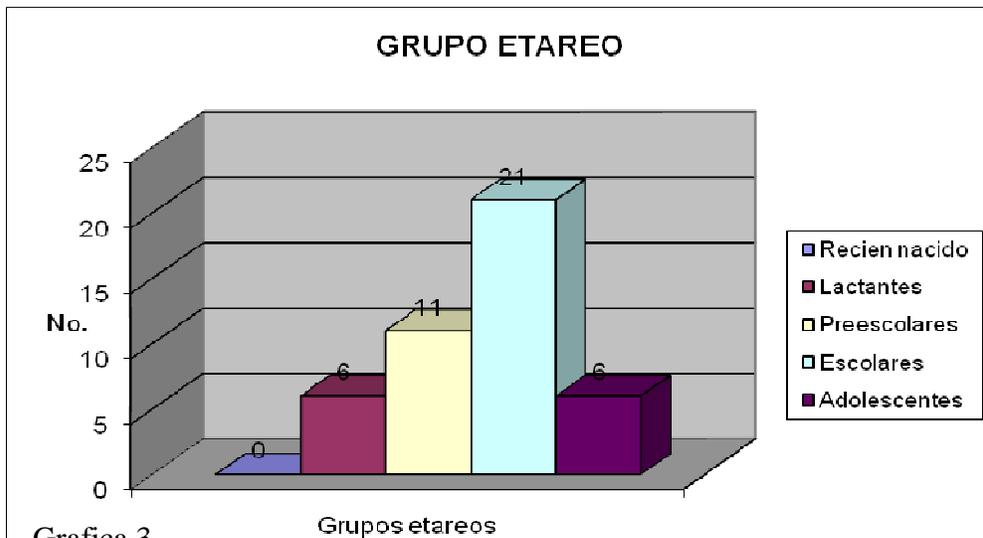
En base a los lineamientos del protocolo, se estudia un total de 44 pacientes, de los cuales 27 (61%) fueron hombres y 17 (39%) mujeres. Ver grafica 1.



Se identifico que la mayoría de los pacientes son foráneos 40 (91%) comparado con locales 4 (9%). Ver grafica 2.

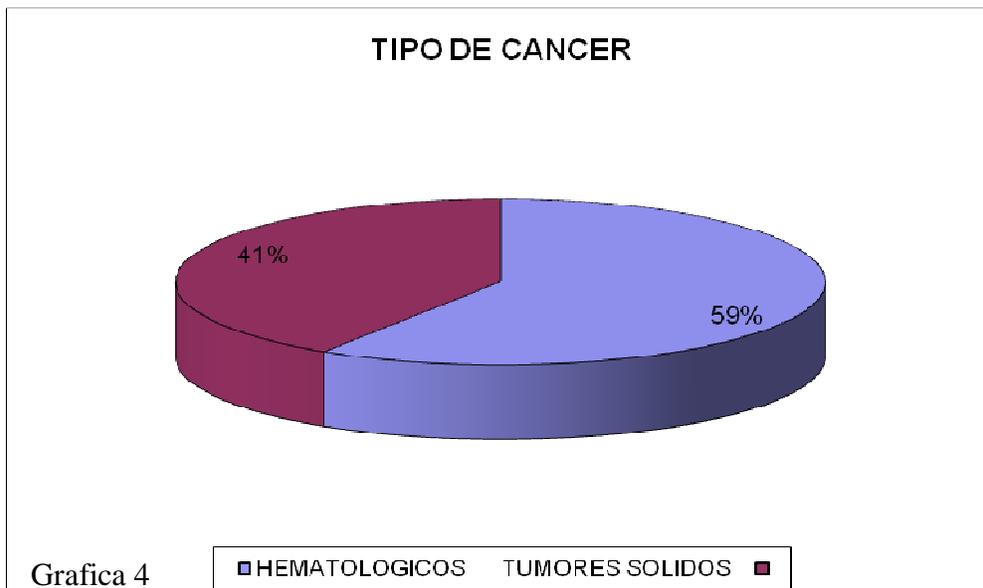


De acuerdo a grupo etario al diagnostico, se dividieron en RN de los cuales no hubo reporte de casos (0,0%), lactantes con un total de 6 pacientes (13.3%), preescolares 11 pacientes (25%), escolares 21 pacientes (47.7%) siendo el grupo de mayor prevalencia al diagnostico, y adolescentes 6 pacientes (13.3%). Ver grafica 3.



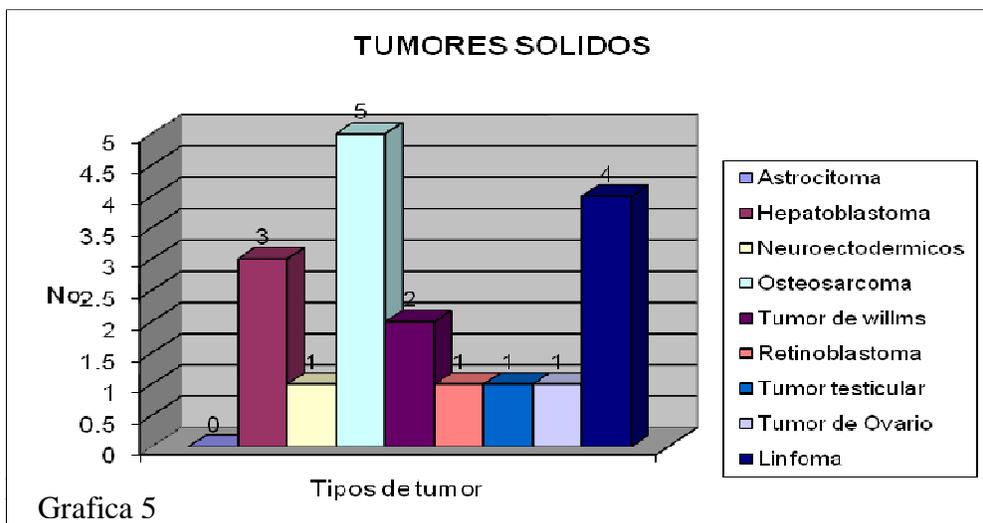
Grafica 3

De acuerdo al tipo de cancer se encontró un mayor porcentaje de pacientes con cáncer hematológico con un total de 26 pacientes (59%) todos con diagnostico de leucemia aguda y 18 pacientes (40.9%) con presencia de tumores sólidos (ver grafica 4).

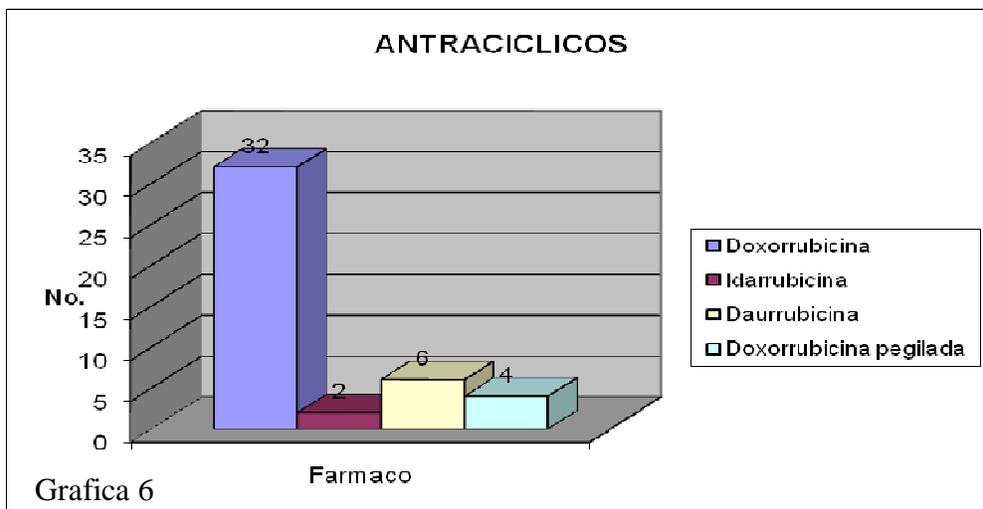


Grafica 4

Se realizo el desglose por frecuencia de tumores solidos encontrando 5 pacientes (27.7%) con diagnostico de osteosarcoma, seguido de 4 casos de linfoma (22.2%), 3 tumores hepáticos (16.6%), 2 hepatolastomas y 1 sarcoma hepático; 2 tumores renales tipo tumor de Willms (11.1%), 1 neuroectodermico primitivo (5.5%), 1 retinoblastoma (5.5%), 1 tumor testicular (5.5%) y un tumor de ovario (5.5%), sin reporte de tumores cerebrales. Ver grafica 5.

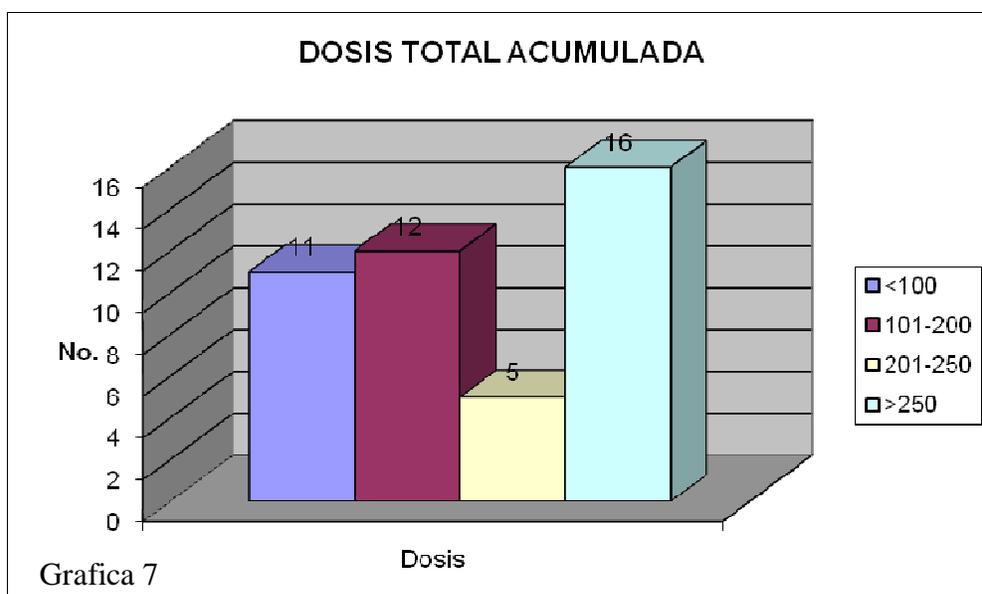


Grafica 5 tramos que el  
 más utilizado es la doxorrubicina en 32 pacientes (72.7%), seguido de la daunorrubicina en 6 pacientes (13.6%), doxorrubicina pegilada en 4 pacientes (9%) e Idarrubicina en 2 pacientes (4.5%). Ver grafica 6.



Grafica 6

Se analizó la dosis total acumulada (DTA) las cuales se catalogaron con los siguientes rangos: menos de 100mg, 11 pacientes (25%), de 101-200mg 12 pacientes (27.2%), de 201-250mg 5 pacientes (11.5%) y mayor de 250mg, 16 pacientes (36.6%). Ver grafica 7.

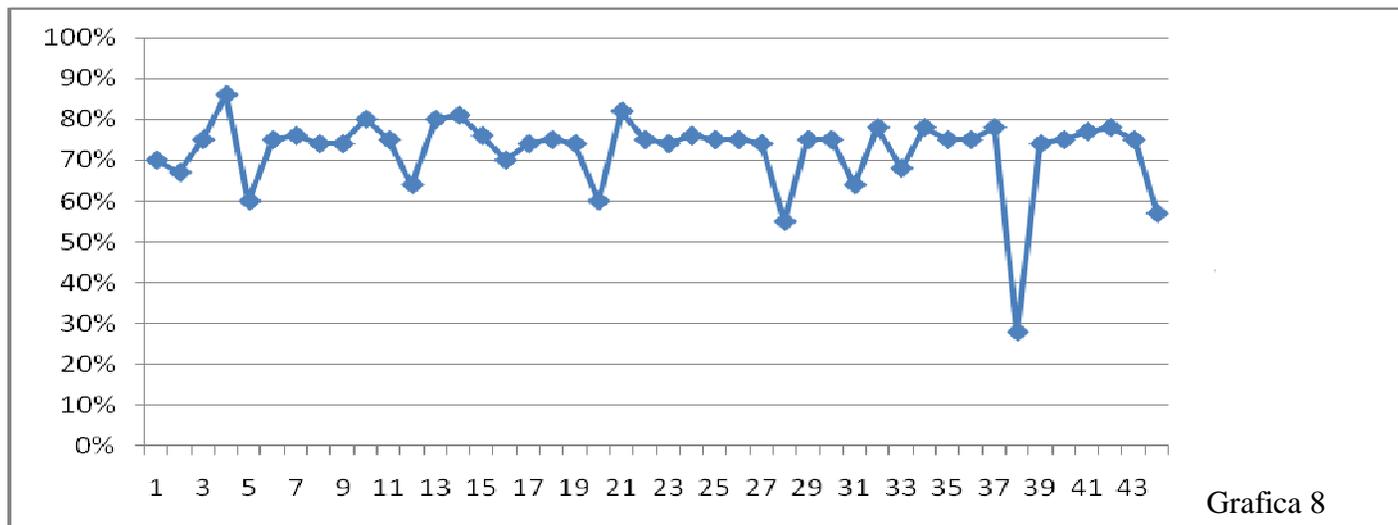


Todos los pacientes tenían un ecocardiograma previo a recibir antracíclicos y se realizó un control, tomando únicamente en cuenta la fracción de eyección debido a que en la mayoría de ellos no se realizó de manera rutinaria la fracción de acortamiento, el índice de rendimiento miocárdico global, así como la medición de desplazamiento de la fibra miocárdica .

Se tomó como valor fracción de eyección normal a todos los pacientes que tuvieran un valor mayor o igual al 60% y los que presentaron 59% o menos se consideraron con presencia de alteraciones secundarias al uso del fármaco.

Al analizar los datos se encontró que el 93.1% (41 pacientes) no presentaron alteraciones ecocardiograficas teniendo una fracción de eyección promedio 74% al realizar el estudio control, el 6.8% (3 pacientes) presentaron alteraciones en la fracción de eyección menor de 60%. Ver grafica 8

PORCENTAJE DE FRACCION DE EYECCION EN CADA PACIENTE



Grafica 8

Se realizo un análisis de manera individual del grupo de pacientes con alteraciones ecocardiograficas encontrando lo siguientes:

Paciente 1: Femenino de 8 años de edad al diagnostico, con hepatoblastoma que recibió una DTA de 444mgxm2sc presento una fraccion de eyección de 55% en el ecocardiograma posterior a recibir dosis de antraciclico.

Paciente 2: Masculino de 9 años con diagnostico de linfoma de Hodking con reporte de DAT 618mgxm2s con una FE de 28-30%.

Paciente 3: Femenino de 9 años de edad, con diagnóstico de osteosarcoma que recibió una DTA de 120mgxm2sc con una FE 57%.

En los 3 pacientes que presentaron alteraciones en la fracción de eyección, tuvieron una recuperación en 100% de la fracción de eyección de la siguiente manera: paciente 1 recuperando FE de 55% a 75%; paciente 2 con recuperación de 28-30 a 72% y paciente 3 de 57 a 78%.

## **DISCUSION**

Es reconocido el uso de antraciclicos en el tratamiento de tumores solidos así como de enfermedad hematológica malignas (9), en el HCSAE todos los pacientes con leucemia aguda reciben estos así como la mayoría de los pacientes con presencia de tumores solidos.

La mayor parte de los pacientes hemato-oncologicos del HCSAE, que reciben dosis de antraciclicos, tienen un control ecocardiografico rutinario previo al uso de estos, así como un seguimiento a base de controles con la finalidad de detectar alteraciones cardiacas, lo cual es de gran importancia, ya que varios estudios reportan la importancia de llevar un control ecocardiografico previo y durante el uso de quimioterapia a base de antraciclicos (6).

Se ha reportado en la literatura que de los factores predisponentes a padecer cardiotoxicidad se encuentran una DTA (Dosis Total Acumulada), el ser del sexo femenino así como un inicio de tratamiento a más temprana edad suelen ser de peor pronóstico (8), sin embargo en relación a los resultados obtenidos solo podemos corroborar que las DTA altas, y el sexo femenino (reporte de 3 casos de los cuales dos fueron del sexo femenino), pueden presentar cambios a nivel cardiaco, siendo el resto de las variables relacionadas de mayor predisposición negativas en nuestros pacientes en el estudio realizado en el HCSAE, llamando la atención la edad al diagnóstico, ya que los 3 casos se presentaron durante la etapa escolar (entre 6-10 años de edad), lo que difiere de lo citado en varios artículos en

donde el uso de antraciclicos a edades mucho más tempranas condiciona con mayor frecuencia la presencia de efectos adversos.

En un estudio realizado por B Erkus en la ciudad de Turquía, con 29 pacientes, en el 2006 observo que el uso de antraciclicos en dosis acumuladas produce un decremento significativo en la función cardiaca en ausencia de alguna enfermedad cardiaca previa. Se ha observado que la dosis acumulativa mayor de 300mg/m<sup>2</sup>sc se asocia con un riesgo incrementado de falla cardiaca (2% después de 2 años y 5% después de 15 años) comparada con dosis acumulada menor de 300mg/m<sup>2</sup>sc, siendo que el riesgo de falla cardiaca comienza con una dosis acumulada de 225mg/m<sup>2</sup>sc en niños (9) e incluso que el daño a nivel cardiaco puede ocurrir aun tiempo después de terminar tratamiento con antraciclicos como lo reportado por Van Dalen en el 2006 en la ciudad de Amsterdam en el Emma Children's Hospital, realizando una revisión bibliográfica de 1966 al 2006 incluyendo 12 trabajos, donde reportaron una disfunción cardiaca asintomática ha sido reportada en mas del 57% en una media de 6.4 años posteriores al tratamiento(7).

En el HCSAE gran parte de los pacientes con diagnósticos de tumores sólidos utilizan dosis altas de antraciclicos, como parte del manejo de la enfermedad, siendo la mayoría de las DTA en cifras superiores para presentar alteraciones cardiacas, lo que correlaciona con los resultados obtenidos en donde la DTA fue mucho mayor a la registrada como factor de riesgo para toxicidad de los 3 pacientes con disminución de la fracción de eyección, presentando una disminución de ésta por debajo de 60 mm Hg.

En un estudio realizado en el St. Jude Hospital Children's, se demuestra como parte del manejo de pacientes con osteosarcoma, el uso de altas dosis de doxorubicina, con carboplatino o cisplatino y metotrexate (28), correlacionando este manejo con los protocolos empleados en el HCSAE determinamos que todos los pacientes con diagnostico de osteosarcoma utilizan dosis altas de doxorubicina, por lo que se debe tener una mayor vigilancia de la DTA asi como la ecocardiografia periodica, como detectores tempranos de cardiotoxicidad, sin embargo, una de las pacientes con diagnostico de osteosarcoma, que presento datos de cardiotoxicidad, no concuerda con la literatura descrita

ya que en ella el reporte de DTA (120mgm2sc)era baja, considerando que cifras mayores a 225mgm2sc tienen mayor riesgo de producir alteraciones cardiacas. Lo que nos hace concluir que cada paciente es diferente en cuanto a sensibilidad de reaccionar a diferentes fármacos, debiéndose buscar otros factores predisponentes, por lo que es de importancia que todo paciente que recibirá y recibe quimioterapia con antraciclicos se le realice un ecocardiograma de forma rutinaria.

Se considera de gran importancia para control de los pacientes, llevar a cabo la realización de un ecocardiograma , debido a que se ha demostrado en diferentes estudios que la cardiotoxicidad es la mayor complicación en los niños que reciben esta terapia (8), y a pesar de que la fracción de eyección ventricular, en varios estudios se ha considerado como determinante de toxicidad cardiaca (9). Gracias a que se realizan en el HCSAE controles ecocardiograficos de control posterior al uso de antraciclicos hemos podido detectar de manera temprana alteraciones cardiacas (basándonos principalmente en disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo), aún cuando estos pacientes se mantienen asintomáticos, siendo que no se esperan los médicos tratantes a realizar los controles hasta llegar a una DTA que para criterios de cada medico se considere de riesgo, ya que como se comento previamente la mayoría de los pacientes hemato-oncologicos reciben quimioterapia a base de antraciclicos.

Con los avances tecnológicos, hoy en día, es posible realizar ecocardiogramas mas detallados, con el mismo tiempo, y sin mayor costo, ya que considero de importancia, que en todos los pacientes hemato-oncologicos que recibirán dosis de antraciclicos, se emplee la medición de otros marcadores ecocardiograficos (fracción de acortamiento, el índice de rendimiento miocardico global, así como la medición de desplazamiento de la fibra miocárdica) que hoy en día nos pueden ayudar a detectar mínimas lesiones que, a pesar de que la fracción de eyección sigue siendo un indicador de toxicidad, nos permita realizar detecciones mas tempranas de alteraciones que disminuyan la morbi-mortalidad de los pacientes.

## CONCLUSIONES

Debido a que todos los pacientes con leucemia aguda y la mayoría de los pacientes con tumores sólidos, reciben como parte fundamental de su tratamiento antracíclicos deberán de monitorizarse de forma mucho más estrecha en el área cardíaca a fin de disminuir al mínimo la probabilidad de presentar cardiotoxicidad.

Como lo hemos planteado en este estudio en la gran mayoría de los casos no se cuentan con reportes adecuados en los ecocardiogramas realizados a los pacientes que recibirán y reciben tratamiento con antracíclicos siendo esta información en muchos de los casos incompleta.

Se debe realizar de forma rutinaria monitorización ecocardiográfica detallada a todos los pacientes que vayan a recibir tratamiento con antracíclicos así como dar seguimiento una vez iniciado estos, para de esta manera evitar o disminuir la morbi-mortalidad ocasionada por daño cardíaco.

Así mismo es importante hacer notar que aunque tuvimos pacientes con DTA muy por arriba de los valores determinados como seguros, esto se encontró en pacientes con múltiples recaídas en los cuales se valora el riesgo beneficio de utilizar dosis más altas a pesar del riesgo de cardiotoxicidad por la agresividad de la enfermedad y dado que los antracíclicos son un pilar fundamental en el tratamiento de estos pacientes; por lo que en estas circunstancias especiales el monitoreo ecocardiográfico debe de ser aun mucho más estrecho en estos pacientes.

Lo que nos llama la atención es que a pesar de lo que menciona la literatura, en nuestro medio la frecuencia de cardiotoxicidad por antracíclicos fue baja 6.8% comparadas con las frecuencias reportadas en la literatura que reporta hasta un 57%, y a pesar de las DTA incrementadas encontradas en la mayoría de los pacientes con un 36.6% que recibieron dosis por arriba de 250 mgm<sup>2</sup>SC y solo 1 de ellos aun con dosis por debajo del riesgo de

cardiotoxicidad que presentò una disminuciòn de la funciòn ventricular con repercusiòn grave aunque con recuperaciòn posterior

Este estudio deberá de servir como base fundamental para que el futuro en todo paciente hemato-oncologico que va a recibir dosis de quimioterapia y por antraciclicos lleve un control ecocardiografico temprano y secuencial y utilizando los nuevos métodos ecocardiograficos para detectar hasta las lesiones mínimas y poder garantizar en lo posible que las alteraciones cardiacas en estos pacientes no sean un mayor incremento al riesgo en la morbi-mortalidad de estos pacientes.

## BIBLIOGRAFIA

1. Behrman R, Kliegman R, Jenson H . **Tratado de Pediatría de Nelson**. Madrid, España: Elsevier, 2004.
2. Vergara B, Cedré T, Martínez L, López C, González F, Pich V. **Supervivencia y calidad de vida de pacientes con leucemia linfocítica aguda. Resultados del Hospital Pediátrico «José Luis Miranda» (1969-2003)**. Revista Cubana de Pediatría. 2005; 77: 3-4.
3. Paredes R. **Leucemias Agudas en Niños**. Gaceta Médica mexicana. 2003; 139 [Suppl]:S113-S118.
4. Rapaport S. **Introducción a la Hematología**. Barcelona, España: Salvat, 2000.
5. Rivera Luna R. **Oncología Pediátrica, Conceptos Básicos y Clínicos**. México: Intersistemas, 2002.
6. Van Dalen E, Van Den Drug M, Caron H, Kremer L. **Antracycline-induced cardiotoxicity: Comparison of recommendations for monitoring cardiac function during therapy in oncology trials**. European Journal of Cancer. 2006; 42: 3199-3205.
7. Van Dalen E, Caron H, Kremer L. **Prevention of antracycline-induced cardiotoxicity in children: The evidence**. European Journal of Cancer. 2007; 43: 1134-1140.
8. Alvarez J, Scully R, Miller T, Armstrong D, Louis S. Constine, Friedman D, Lipshultz S. **Long-term effects of treatments for childhood cancers**. Current opinion in pediatrics 2007; 19:23-31.

9. Erkus B, Demirtas S, Akbay A, Can M, Genc Y, Karaca L. **Early prediction of anthracycline induced cardiotoxicity.** Acta Pediatrica 2006; 96: 506–509.
10. **INEGI.** Sistema nacional de información estadística y geográfica. <http://www.inegi.gob.mx> (consultado en diciembre 5,2008)
11. Rivera Luna R. **Hemato-Oncología Pediátrica, Principios Generales.** México, D.F.: Editores de Textos Mexicanos, 2006.
12. MINISTERIO DE SALUD DE CHILE. **Guía Clínica Leucemia en menores de 15 años.**  
1st Ed. Santiago: Minsal, 2005.
13. **Perspectivas sobre el Cáncer en la Niñez.** Poplak D./Publicación Electronica del Texas Cancer Center.  
<http://www.texaschildrenshospital.org/CareCenters/Cancer/Perspectives/12-06sDreyer.html> (consultado en diciembre 6,2008).
14. LeukemiaNet. European working group for adult acute lymphoblastic leukemia.  
[http://www.leukemia-net.org/content/patients/leukemias/all/e4417/infoboxContent4967/Pat\\_Manual\\_AL\\_L\\_spanish.pdf](http://www.leukemia-net.org/content/patients/leukemias/all/e4417/infoboxContent4967/Pat_Manual_AL_L_spanish.pdf) (consultado en noviembre 19, 2008).
15. Vergara B, Cedré T, Martínez L, López C, González F, Pich V. **Supervivencia y Calidad de Vida de Pacientes con Leucemia Linfoide Aguda. Resultados del Hospital Pediátrico “José Luis Miranda”.** Revista Cubana de Pediatría. 2004; 77:3-4.
16. **Universidad autónoma de Madrid.** Departamento de farmacología y terapéutica de la Facultad de Medicina.

[http://www.uam.es/departamentos/medicina/farmacologia/especifica/F\\_General/FG\\_T75.pdf](http://www.uam.es/departamentos/medicina/farmacologia/especifica/F_General/FG_T75.pdf) (consultado en noviembre 15,2008).

17. Pizzo A, Poplack D. **Principles and practices of Pediatric Oncology**, Philadelphia. USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
18. Yahalom J, Portlock C. **Long-term cardiac and pulmonary complications of cancer therapy**. Hematology Oncology Clinics of North America, 2008; 22: 305-318.
19. Ganame J, Claus P, Eyskens B, Uyttebroeck A, Renard M, D`hooge J, Gewillig M, Bijmens B, Sutherland G, Mertens L. **Acute cardiac functional and morphological changes after anthracyclin infusions in children**. The American Journal of Cardiology, 2007; 99: 974-978.
20. Belham M, Kruger A, Pritchard C. **The Tei index identifies a differential effect on left and right ventricular function whit low-doses anthracycline chemotherapy**. Journal of the American Society of Echocardiography 2006; 19:206-210.
21. Guimaraes-Filho F, Than D, Braga J, Rodrigues A, Waib P, Matsubara B. **Ventricular systolic reserve in asymptomatic children previously treated whit low doses of anthracyclines**. The American Journal of Cardiology, 2007; 100:1303-1306.
22. Krishnamoorthy V, Sengupta P, Gentile F, Khandheria B. **History of echocardiography and its future applications in medicine**. Critical Care Medicine 2007; 35 [suppl.]: S309-S313.
23. Stapleton G, Stapleton S, Martinez A, Ayres N, Kovalchin J, Bezold L, Pignatelli R, Eidem B. **Evaluation of longitudinal ventricular function with tissue Doppler**

- echocardiography in children treated with anthracyclines.** Journal of the American Society of Echocardiography, 2007; 20:492-497.
24. Ganame J, Claus P, Eyskens B, Uyttebroeck A, Renard M, D`hooge J, Bijmens B, Sutherland G, Mertens L. **Myocardial dysfunction late after low-dose anthracycline treatment in asymptomatic pediatric patients.** Journal of the American Society of Echocardiography 2007; 20:1351-1358.
25. Murray R, Mayer P, Granner D, Rodwell V. **Bioquímica de Harper.** México: Manual moderno,1997.
26. Aldrete J. **Registro histopatológico de neoplasias en México,** México, JGH Editores SA de CV, DF, p 25-51.
27. Velázquez A, Olaya V, cols. **Indicadores de mortalidad temprana en niños con leucemia aguda linfoblástica, tesis de postgrado.** México DF, Facultad DE Medicina UNAM. 2003
28. Hartford C, Wodowski Karen, Rao B, Khoury J, Neel Michael, Daw Najat. **Osteosarcoma Among Children Aged 5 Years or Younger: The St. Jude Children's Research Hospital Experience.** Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 2006. 28(1):43-47.

ANEXO 1



PETRÓLEOS MEXICANOS  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_ de \_\_ años de edad.  
Con domicilio en: \_\_\_\_\_ de NO. Ficha: \_\_\_\_\_  
Nombre del representante legal, familiar o allegado: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_ años de edad.  
Con domicilio en: \_\_\_\_\_ En calidad de: \_\_\_\_\_

*D E C L A R O*

QUE LA DOCTORA: LEILANI BUTRON ALVAREZ

Me ha explicado que es conveniente proceder en mi situación a:

Participar en el protocolo de investigación titulado "Frecuencia de alteraciones ecocardiográficas producidas por el uso de antracíclicos en pacientes hemato-oncológicos pediátricos que reciben quimioterapia en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad Pemex Picacho del año 2003-2008"

Todo acto médico diagnóstico o terapéutico, sea quirúrgico o no quirúrgico, lleva implícito una serie de complicaciones mayores o menores, a veces potencialmente serias, que incluyen cierto riesgo de mortalidad y que pueden requerir tratamientos complementarios, médicos o quirúrgicos, que aumenten su estancia hospitalaria. Dichas complicaciones unas veces son derivadas directamente de la propia técnica, pero otras dependerán del procedimiento, del estado previo del paciente y de los tratamientos que esté recibiendo o de las posibles anomalías anatómicas y/o de la utilización de los equipos médicos.

Entre las complicaciones que pueden surgir se encuentran: NINGUNA

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el médico que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento.  
Del mismo modo designo a \_\_\_\_\_ para que exclusivamente reciba información sobre mi estado de salud, diagnóstico, tratamiento y/o pronóstico.  
Y en tales condiciones

**C O N S I E N T O**

En que se me realice: el protocolo de investigación titulado "Frecuencia de alteraciones ecocardiográficas producidas por el uso de antracíclicos en pacientes hemato-oncológicos pediátricos que reciben quimioterapia en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad Pemex Picacho del año 2003-2008"

Me reservo expresamente el derecho a revocar mi consentimiento en cualquier momento antes de que el procedimiento objeto de este documento sea una realidad.

En México, D.F., a los 11 del mes de diciembre del 2008.

DRA. LEILANI BUTRON ALVAREZ  
NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO TRATANTE

NOMBRE Y FIRMA DEL PADRE O TUTOR

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

*Este apartado deberá llenarse en caso de que el paciente revoque el Consentimiento*

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ años de edad.  
Con domicilio en: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ y N° de Ficha: \_\_\_\_\_

Nombre del representante legal, familiar o allegado: \_\_\_\_\_ de  
\_\_\_\_\_ años de edad.  
Con domicilio en: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ y N° de Ficha: \_\_\_\_\_

En calidad de: \_\_\_\_\_

Revoco el consentimiento prestado en fecha \_\_\_\_\_ y no deseo proseguir el tratamiento, que doy con esta fecha por finalizado, eximiendo de toda responsabilidad médico-legal al médico tratante y a la Institución.

En México, D.F., a los \_\_\_\_\_ del mes de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_\_.

NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO TRATANTE

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

