



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GÓMEZ

**VALORACION DE LA FUNCION VENTRICULAR IZQUIERDA EN
PACIENTES ONCOLOGICOS QUE RECIBEN ANTRACICLINAS
TESIS**

**PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA PEDIATRICA**

PRESENTA

DRA. VIRGINIA GUDIÑO HERNANDEZ

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. ALFREDO VIZCAINO ALARCON**

**ASESORES DE TESIS
DRA BEGOÑA SEGURA STANFORD
DR LORENZO REYES DE LA CRUZ
DR GONZALO ESPINOZA ISLAS**



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO D.F.

FEBRERO 2011



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.

INDICE

Planteamiento del problema.....	1
Antecedentes.....	2
Marco teórico.....	3
Hipótesis.....	25
Justificación	26
Objetivos.....	27
Metodología.....	28
Definición operacional de variables.....	29
Limitación del estudio.....	29
Resultados.....	30
Discusión.....	35
Conclusión.....	38
Gráficas.....	39
Bibliografía.....	40

Planteamiento del Problema

La supervivencia en los pacientes oncológicos en edad pediátrica ha incrementado en los últimos años debido a un mejor esquema de tratamiento. Actualmente el grupo de medicamentos utilizados en estos pacientes como lo son las antraciclinas, de las cuales se es bien conocido su efecto cardiotóxico dependiente de la dosis acumulada y su afectación a largo plazo.

La intervención terapéutica de manera oportuna se asocia a una recuperación clínica hasta en un 59% de los casos, por lo que es de capital importancia el monitoreo de la función ventricular en pacientes tratados con antraciclinas.

En años previos se usaba la ecocardiografía en modo M, midiendo únicamente la fracción de eyección y acortamiento en la valoración de la función ventricular en los pacientes oncológicos, la cual se veía afectada una vez que el paciente tenía dosis acumulada mayor a 400mg/m² o se presentaba con manifestaciones clínicas de insuficiencia cardiaca secundaria a miocardiopatía dilatada por antraciclinas.

No hay estudios previos reportados donde se utilicen las nuevas técnicas ecocardiográficas para valoración de función ventricular en pacientes oncológicos.

Por lo anterior surge la necesidad de la valoración de la función ventricular izquierda con todos los métodos disponibles en la actualidad como lo son el doppler tisular, Strain rate y Strain bidimensional para detectar de forma temprana alteraciones miocárdicas además de los métodos convencionales.

Antecedentes

Las antraciclinas (doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina), son empleados ampliamente en el tratamiento del cáncer.

Su uso es crucial en enfermedades como la leucemia, los linfomas y otros tumores sólidos.

Estos agentes se intercalan en el ADN, interfiriendo en la actividad de las ADN y ARN polimerasas. Su mecanismo de toxicidad sobre la célula miocárdica es desconocido, ha sido atribuido a la producción de radicales libre de oxígeno.

Las antraciclinas pueden interferir con la bomba Na-K del sarcolema e interferir en el transporte de electrones en la cadena mitocondrial. Lo que podría explicar la propensión a cardiotoxicidad de estos fármacos por ser el corazón rico en mitocondrias. (1).

Otra explicación es la posibilidad de inhibición selectiva del gen del músculo cardíaco para lecitina, troponina cadena ligera de miosina y de la isoforma m de la creatinquinasa por parte de las antraciclinas, con pérdida miofibrilar. El daño miocárdico se debe a la apoptosis de los miocitos, lesión tisular y fibrosis. (3).

La cardiotoxicidad, especialmente la que aparece a largo plazo, es un problema que ha ido adquiriendo importancia en los últimos años. Esto se debe fundamentalmente a un aumento de los casos detectados secundario al incremento de la supervivencia de los pacientes tratados con antraciclinas en la infancia. A la ausencia de estrategias eficaces para su prevención y a las graves consecuencias que conlleva para el paciente. Casi un 60% de los niños diagnosticados con cáncer reciben antraciclinas. El riesgo de muerte en los supervivientes debido a enfermedad cardíaca es hasta 8 veces superior al esperado para la población normal.

Desde el punto de vista clínico se conocen varios efectos tóxicos asociados a estos medicamentos. Incluyendo las arritmias y trastornos de la repolarización.

La toxicidad crónica se observa en función de la dosis acumulada de la droga. Una dosis total de 300mg/m²SC en niños se asocia a una incidencia de

insuficiencia cardíaca en un 0.14%. Sin embargo esta incidencia se incrementa al 7% con dosis de 550mg/m² SC.

La toxicidad crónicamente progresiva de inicio precoz es la más característica y suele aparecer durante el primer año después del tratamiento consiste en la aparición de miocardiopatía y clínicamente se manifiesta como insuficiencia cardíaca y afecta del 1.6% al 2.1% de los pacientes tratados. (2). Pero la susceptibilidad de los pacientes varía en función de la presencia de diversos factores de riesgo, como el sexo femenino, las edades extremas de la vida, la cardiopatía previa, la enfermedad hepática y el tratamiento concomitante con irradiación mediastínica o con otros fármacos anticancerosos cardiotoxicos como la ciclofosfamida o el Trastuzumab.

No obstante el factor de riesgo principal es la dosis total acumulada que varía para cada antraciclina. Para la doxorubicina el dintel tóxico se sitúa en una dosis igual o superior a 550mg/m² (300mg/m² en los niños), aunque hay cierta variabilidad interindividual, y se han descrito casos de cardiotoxicidad con dosis acumuladas inferiores y pacientes que ha tolerado dosis muy superiores. (3)

La cardiotoxicidad crónicamente progresiva de inicio tardía también se debe al desarrollo de miocardiopatía y se ha observado hasta 20 años después del tratamiento. Hay una cierta variabilidad en la incidencia de cardiotoxicidad a largo plazo en los diferentes estudios. Estas variaciones se pueden explicar, en parte, por la presencia de otros factores de riesgo para la aparición de cardiotoxicidad y por los diversos períodos de seguimiento de los estudios. En un estudio retrospectivo, Van Dalen et al describen que el riesgo de insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con antraciclinas durante la infancia aumenta con el tiempo (el 2% a los 2 años de seguimiento y el 5.5% a los 20 años). En los pacientes tratados con dosis superiores a 300mg/m² el aumento era casi del 10%. El aumento de la incidencia de cardiotoxicidad con el tiempo de seguimiento también se ha descrito en otros estudios con diseño similar. En cuanto a las alteraciones subclínicas, en una revisión sistemática se describe que la incidencia de disfunción cardíaca asintomática a largo plazo varía mucho en los distintos estudios, en parte debido a la utilización de

diferentes técnicas para detectarla, y puede llegar a ser del 57% a los 6.4 años de seguimiento.

En los años previos se había utilizado la valoración de la función ventricular izquierda en este grupo de paciente mediante ecocardiografía con modo M, donde únicamente se determinaba la fracción de eyección y acortamiento, así como el pico EA mitral. (11). Actualmente con el advenimiento de nuevas técnicas ecocardiográficas como el índice de performance miocárdico o también conocido como doppler tisular, el índice de deformidad miocárdica o Strain rate, así como también el Strain bidimensional los cuales permiten detectar alteraciones en la función miocárdica de forma temprana.

Los efectos de toxicidad aguda incluyen la presencia de arritmias y trastornos de la repolarización, siendo la taquicardia sinusal el trastorno de ritmo más frecuentemente reportado en la literatura internacional.⁴ Ocasionalmente pueden observarse arritmias más peligrosas como taquicardia ventricular, extrasístoles, bloqueos cardíacos o taquicardia Supra-ventricular. Existen reportes de raros casos de falla ventricular izquierda aguda, pericarditis o miocarditis de curso incluso fatal. La mortalidad directamente relacionada con insuficiencia cardíaca posterior a uso de Doxorubicina es sustancial, hasta un 20% en algunos reportes.

Las principales antraciclinas son:

- Daunorrubicina.
- Doxorubicina.
- Epirubicina.
- Idarrubicina
- Esorrubicina
- Pirarrubicina
- Aclarrubicina
- Mitoxantrona

Se han descrito casos de cardiotoxicidad principalmente con daunorrubicina y doxorubicina, las antraciclinas más utilizadas. El daño cardíaco puede

manifestarse clínicamente o no dar síntomas y detectarse sólo mediante exploraciones complementarias y puede aparecer durante, poco después o varios años tras la finalización del tratamiento.

Algunos autores consideran que la clasificación de los tipos de cardiotoxicidad por antraciclinas es artificial y que, en realidad el daño cardíaco empieza con las primeras dosis de antraciclinas y va progresando con el paso del tiempo, y que la miocardiotoxicidad crónica tardía en realidad puede ser una lesión precoz no diagnosticada o detectada al año de finalizar el tratamiento. (3).

No obstante, los resultados del estudio de Steinherz et al y otros con diseño prospectivo apoyan la posibilidad de que las alteraciones cardíacas por antraciclinas puedan iniciarse de forma tardía, aunque en una baja proporción de pacientes. En el primero, con un diseño en parte prospectivo y en parte retrospectivo, un 12% de los pacientes con ecocardiografía normal al año del tratamiento presentó alteraciones tras un tiempo medio de seguimiento de 7 años (intervalo de 4 a 20 años), y en 4 pacientes presentaron insuficiencia cardíaca de forma tardía. En otro estudio realizado en Jinlavska por ELBL Lubomir et al. se valoraron los efectos tardíos de antraciclinas con dosis acumulada en promedio de 240mgm² con seguimiento a 6 años donde encontró 6% de los pacientes con cardiotoxicidad subclínica.(12). En el estudio de Creutzig et al (longitudinal con datos de 2 protocolos de ensayos clínicos en niños con leucemia mieloide aguda), la incidencia acumulada de miocardiopatía a los 11 años de seguimiento fue del 5+- 1%; fue sintomática en un 2.5+- 1%.y de inicio mas allá de los 5años en la mayoría. Finalmente, en el estudio de Lipshultzetal (longitudinal con resultados seriados de 499 ecocardiografías en 115 niños supervivientes de una leucemia aguda linfoblástica tratada con doxorubicina) se describe una alteración de la función del ventrículo izquierdo persistente y progresiva con el tiempo, más marcada con dosis acumuladas superiores a 300mg/m² pero también posible con dosis inferiores.

El tratamiento de la miocardiopatía por antraciclinas es similar al de las otras causas de insuficiencia cardíaca, y en los casos más graves se puede llegar a

requerir un trasplante cardíaco. Además de limitar la dosis total acumulada, se han evaluado otras intervenciones para reducir el riesgo de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas, como el uso de análogos menos cardiotóxicos las antraciclinas liposomales, el uso de diferentes esquemas de dosificación y el uso de agentes cardioprotectores como el desrazoxano. No obstante, los datos de eficacia de estas estrategias proceden de estudios con cortos períodos de seguimiento y en indicaciones y subgrupos de pacientes concretos. En una revisión de la biblioteca Cochrane se concluye que el desrazoxano disminuye de forma significativa la aparición de insuficiencia cardíaca en los pacientes tratados con antraciclinas (riesgo relativo [RR] de 0,29; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,20 a 0,41) sin reducir la tasa de respuestas del tumor ni la supervivencia respecto al grupo control. Los autores indican que su uso podría estar justificado en los pacientes en los que se prevea un riesgo cardíaco elevado. Sin embargo, la mayoría de los estudios se han realizado en mujeres con cáncer de mama avanzado y no se dispone de resultados en niños ni en otros subgrupos. En otra revisión de la biblioteca de Cochrane, los autores concluyen que el tratamiento con la doxorubicina liposomal reduce el riesgo de insuficiencia cardíaca clínica y el de insuficiencia cardíaca clínica y subclínica combinadas (RR de 0,20, IC del 95%: 0,05 a 0,75, y RR de 0,38, IC del 95%: 0,24 a 0,59, respectivamente) en comparación con doxorubicina convencional, pero la mayoría de los estudios se han realizado en pacientes con tumores sólidos y no se dispone de datos en niños tratados con antraciclinas. Finalmente, las revisiones sobre el uso de los diferentes esquemas de dosificación de antraciclinas indican una menor toxicidad cardíaca con las infusiones de mayor duración 6 h o más en comparación con la administración en bolo. Se recomienda que antes del inicio del tratamiento se establezca si el paciente está en condiciones de recibir antraciclinas y se determine el riesgo de cardiotoxicidad. Para el seguimiento de los pacientes a largo plazo se recomienda valorar la función ventricular mediante ecografías anuales.(3) Algunos autores, sobre la base de los resultados de los estudios de los supervivientes de cáncer, incluso recomiendan un control de la función cardíaca de por vida.

Por tal motivo se diseñó un estudio en pacientes oncológicos que han recibido quimioterapia con antraciclinas del Hospital Infantil de México con las nuevas técnicas ecocardiográficas para detectar de forma temprana alteraciones en la función ventricular en este grupo de pacientes.

Marco Teórico:

Avances recientes en la tecnología han dado la oportunidad para el análisis de imágenes digital es de ecocardiografía bidimensional.

La valoración exacta de función ventricular izquierda regional y global es esencial para la evaluación y manejo de los pacientes con enfermedad cardiaca.

Métodos no invasivos han sido desarrollados para la evaluación de la función miocárdica, algunos son subjetivos y dependen de la experiencia y solo muestran una cuantificación parcial.

La imagen de doppler tisular (TDI) ha sido extensamente aplicada en la evaluación y cuantificación regional de la contractilidad miocárdica.

El registro de la velocidad miocárdica permite la estimación de la deformación de la fibra miocárdica (Strain y Strain Rate) Usando el TDI, el SR es calculado como $(V1-V2)/L$ donde L es la distancia entre los 2 puntos de la velocidad medida y Strain (ϵ) es obtenido por integración del SR.

STRAIN Y STRAIN RATE.

El Strain provee una medida dimensional del total de la deformación de la fibra miocárdica durante la contracción y es expresado como porcentaje mientras el Strain Rate es expresado en m/s.

El Strain describe la velocidad de la deformidad miocárdica y el patrón de contracción/relajación. Puede ser calculado en varias dimensiones como longitudinal, circunferencial o radial.

Frecuentemente el deterioro de la función ventricular izquierda no es global pero sí regional. La extensión de la disfunción sistólica parcial puede ser valorada cuantitativamente o cualitativamente.

Mirsky and Parmley, fue el primero en introducir el concepto de Strain y Strain rate (SR) como una medida de la propiedad mecánica del miocardio. El Strain miocárdico es un índice para medir la capacidad de deformidad miocárdica en respuesta a la fuerza aplicada y es expresado como una fracción o porcentaje.

El SR es el tiempo derivado del Strain medido como unidad por segundo y representa la diferencia entre 2 puntos. Y se expresa en valores negativos. (4).

Strain Dimensional $e = \frac{\Delta L}{L_0}$

$$SR = \frac{\Delta L / L_0}{\Delta t} = \frac{v(L_1) - v(L_0)}{L_0}$$

Donde ΔL es el cambio en longitud, Δt es el tiempo que toma para cambiar en longitud, L_0 es la longitud inicial y v es la velocidad. (fig. 1).

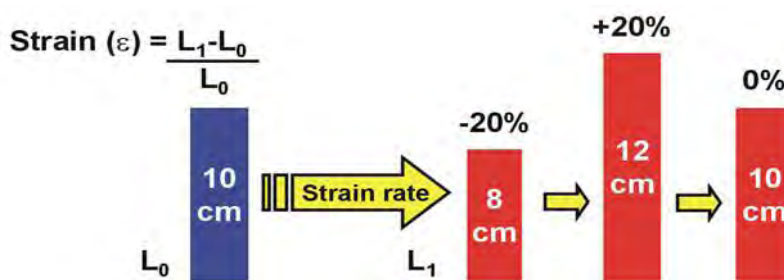


Fig. 1.

MEDIDAS DE EL STRAIN MIOCARDICO

Las medidas iniciales de la deformación miocárdica intrínseca o también llamado Strain, implantaron marcadores radio opacos para registrar el movimiento mediante cineografía biplanar o video midiendo el movimiento y angulación por medio agujas perforadas en la pared del miocardio usando una técnica de inducción electromagnética.

Más recientemente los parámetros pudieron ser no invasivos por usando imagen de resonancia magnética IRM, o ecocardiografía en modo M y doppler tisular.

GRADIENTE DE VELOCIDAD MIOCARDICA.

El gradiente de velocidad miocárdica fue primero descrito por Fleming et al, y fue originalmente obtenido de una pendiente de regresión lineal formada por puntos de velocidad múltiple, o pixeles, que cruzan la pared del miocardio

obteniendo de esa forma medidas de doppler tisular modo M. Esto fue validado y definido posteriormente por Uematsu et al como

$$(V_{\text{endo}} - V_{\text{epi}}) \times \cos \theta.$$

Donde $V_{\text{endo}} - V_{\text{epi}}$ es la diferencia de velocidad entre el endocardio y el epicardio, L es el grosor de la pared miocárdica, y θ es el ángulo doppler de incidencia con respecto a la pared. Normalmente el miocardio se mueve más rápido que el epicardio, así se genera un gradiente de velocidad de el epicardio y el endocardio como grosor de la pared miocárdica en sístole, la cual puede servir como un marcador de contractilidad regional. (4).

Este método calcula la velocidad del tejido codificados por color, que reducen resolución espacial y no puede ser ideal para detectar SR bajas. Este método es más adecuado para análisis de los segmentos en los que los bordes endocárdico y epicárdico son perpendiculares al ultrasonido. Por lo tanto, el análisis MVG es generalmente restringido al eje paraesternal largo (septum anterior basal y segmento inferolateral). Y eje corto (segmentos medial anterior y medial inferior).

El desarrollo de una técnica en línea, de alta velocidad y gran cantidad de adquisición de imágenes junto con una técnica de detección del borde miocárdica automatizado, va facilitar dicha aplicación en un futuro.

El SRI en tiempo real 2-dimensional presente tiene mejor resolución espacial y se calcula para todos los puntos de la región de interés simultáneamente, sobre la base de datos de señales de eco Doppler, produciendo un color de la deformación miocárdica.

STRAIN ECOCARDIOGRAFICO Y TECNICAS DE STRAIN POR IMAGEN DE RESONANCIA MAGNETICA.

El Strain derivado del Strain rate difiere de aquel que es obtenido por imagen de resonancia magnética marcado en la elección de la longitud original de referencia y los planos de medición. las técnicas y la medida de la ecocardiografía modo M en el que la dimensión final diastólica se utiliza en vez de la longitud átona como la longitud inicial. Imagen de Doppler tisular (DTI)

derivado de medidas de strain que utiliza la longitud instantánea como longitud de referencia y es calculada como la medida temporal integral de Doppler tisular derivado de SR. (4).

La IRM ha sido limitada por la disponibilidad y puede ser muy variable en cada paciente como ejemplo por: claustrofobia o pacientes con dispositivos metálicos. El análisis del Strain por RM no es en tiempo real, y esto da una resolución temporal menor comparado con SR. Los avances incluyen una resolución espacial superior y mejor calidad de imagen, y la facilidad para medir el Strain en 3 puntos. El Strain por imagen de resonancia magnética es expresado como Strain principal en una dirección específica.

ADQUISICION DE DATOS.

Si bien la integración de una curva de velocidad de las medidas regionales de desplazamiento regional, la integración de una curva de SR va derivar de la curva regional. (Fig. 6).

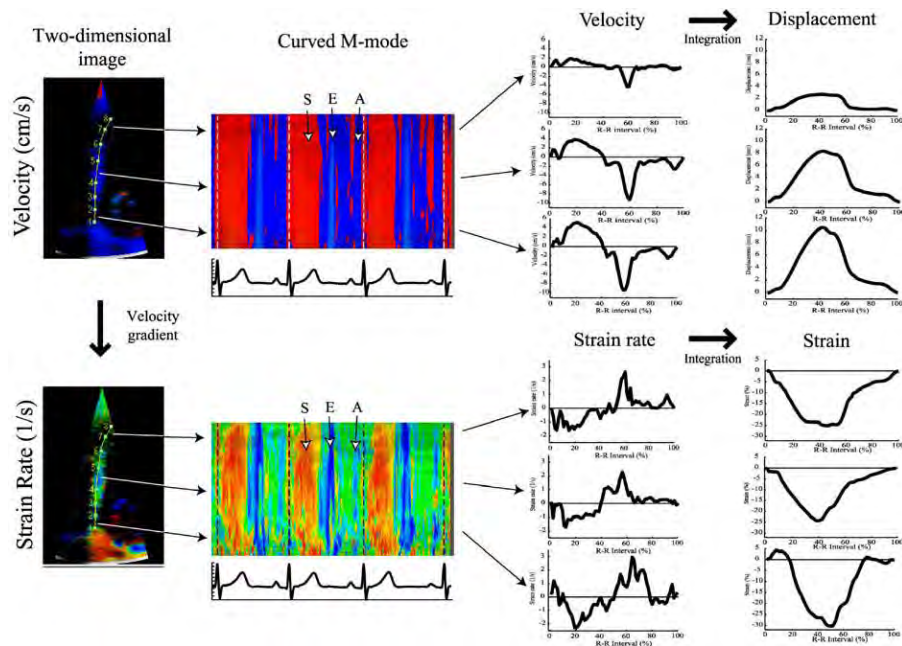


Fig. 6.

Aunque el strain sistólico regional mide la frecuencia de deformación local, el strain sistólico regional expresa el porcentaje de deformación. Cada curva de strain regional puede ser subdividida dentro de componentes, cada uno representa una fase mecánica diferente del ciclo cardiaco. (Fig. 7). Esta subdivisión se realiza por la incorporación sincronizada de datos para los eventos mecánicos globales dentro de la curva de SR. Normalmente cada subdivisión de las curvas de SR es en base a la determinación de la sincronización de la apertura de la válvula aórtica, cierre valvular aórtico y apertura de la válvula mitral. (5).

Actualmente el strain radial solo puede ser procesado de forma fiable para los segmentos de pared posterior. El strain radial no puede ser medido en el septum por métodos comunes.

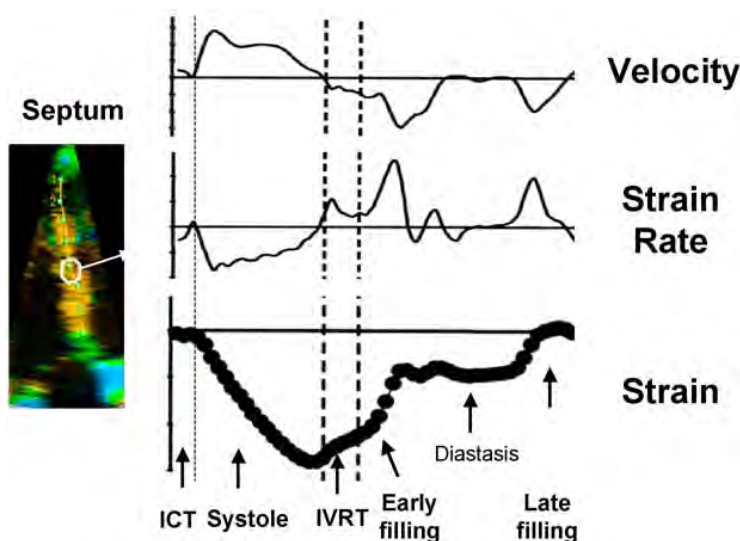


Fig.7.

CAMBIOS EN LA PRECARGA POSTCARGA Y CONTRACTILIDAD.

La deformación miocárdica es el resultado de una interacción compleja de fuerza de contracción intrínseca y condiciones extrínsecas que se aplica a un tejido con propiedades elásticas variables. Para ello los cambios en la precarga y postcarga, y los cambios en la rigidez, son determinantes importantes de el patrón y la magnitud de la deformación miocárdica. Así el Strain rate e índice de strain no son medidas directas de contractilidad.

Un estudio de modelo matemático podría predecir que el valor de strain sistólico pico va aumentar con el incremento de la precarga siempre que la función contráctil este preservada, mientras que los valores del strain sistólico pico disminuye con el aumento del tamaño del ventrículo en la postcarga. El valor regional del pico sistólico también va disminuir si la contractilidad intrínseca esta reducida, como en presencia de isquemia regional o en miocardiopatías. Es interesante observar que el valor del Strain longitudinal en final de sístole debe ser proporcionalmente mas disminuido por dilatación cuando se compara con el valor radial. (Fig.8).

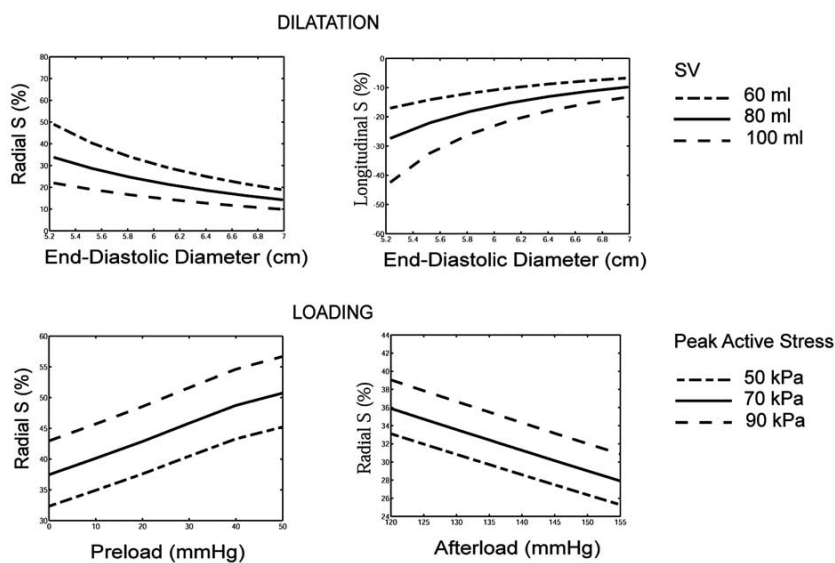


Fig. 8. Potencial de los complejos de strain regional con estimaciones del tamaño de la cavidad ventricular izquierda, la precarga, y la postcarga en un modelo matemático.

ADQUISICION DE IMAGEN

Las imágenes de doppler tisular de 3 o 4 ciclos son adquiridas al final de la espiración. Para optimizar las señales de velocidad tisular, la imagen bidimensional es optimizada usando las ganancias para obtener una diferencia clara entre el miocardio y el paso de sangre. Ajustes en la repetición de pulso también se deben hacer para evitar alguna unión dentro de la pared miocárdica. (usualmente 1-2kHz). El marco de frecuencia es maximizado usando el marco de control y reduciendo el sector de tamaño si es posible. Un alto marco de frecuencia provee una mejor calidad de señal en doppler tisular

y de Strain rate. (4). Avances recientes en tecnología permiten más de 200 frame/s y cada intento debe ser hecho para adquirir imágenes por encima de 150 frame/s. El resultado de una alta resolución temporal también permite un análisis detallado de eventos mecánicos de sincronización regional o global. La velocidad por arriba del rango de la velocidad miocárdica también debe maximizarse al nivel justo debajo de la velocidad más alta registrada durante el reposo o stress. La configuración del límite superior de la escala de velocidad es aproximadamente 14 a 20 cm/s para el reposo y el stress. La velocidad miocárdica puede ser analizada en tiempo real o fuera de este. (Fig.3).

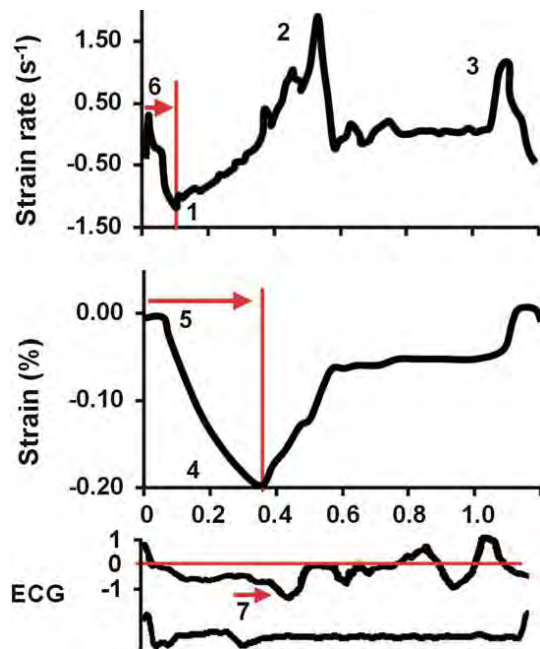


Fig. 3.

LIMITACIONES DEL STRAIN ECOCARDIOGRAFICO.

Similar a unas técnicas de doppler, las señales de strain rate son altamente dependientes del ángulo de donde se toma la imagen. La imagen debe ser tomada a menos de 30° del transductor en el eje longitudinal. (Fig. 4).

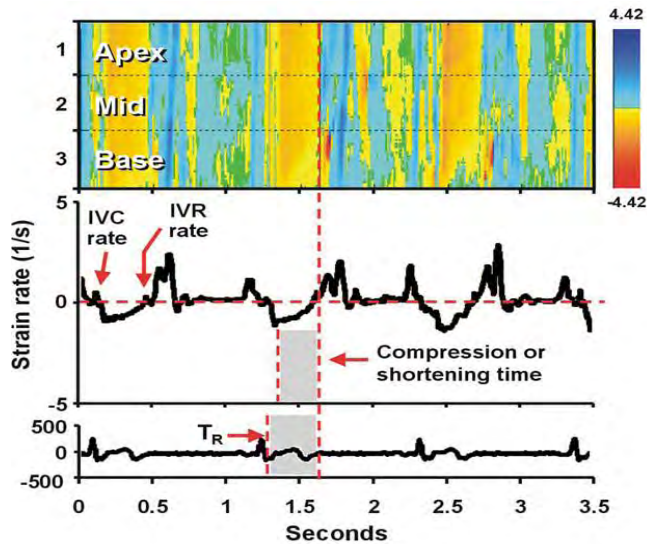


Fig. 4.

APLICACIONES CLINICAS DEL STRAIN RATE.

- Cardiopatía isquémica (Fig. 5 y 9)
- Pruebas de stress ecocardiografico.
- Viabilidad miocárdica
- Medición de la deformación miocárdica durante el periodo isovolumétrico.
- Miocardiopatias.

El estudio de la función regional del ventrículo izquierdo usando Strain Rate, específicamente durante la diástole temprana, puede detectar cambios patológicos de la estructura miocárdica de varias miocardiopatías antes de las manifestaciones morfológicas. El gradiente de velocidad miocárdica en el pico diastólico temprano fue menor, demostrado en enfermedad cardiaca hipertensiva y en miocardiopatía dilatada. Y fue considerado como un indicador más específico de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. (4).

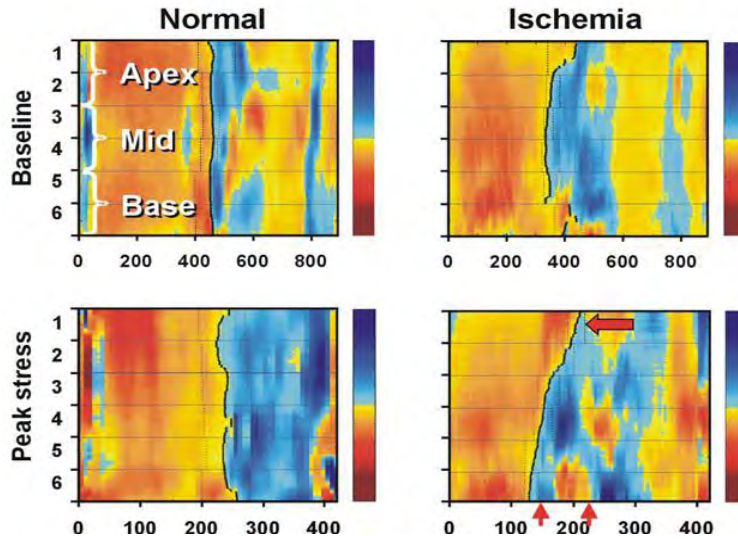


Fig. 5. Ejemplo de cambios típicos en tiempo de onda R en el ECG con cambios de contracción y patrón de relajación durante la infusión de dobutamina en pacientes con isquemia y pacientes control.

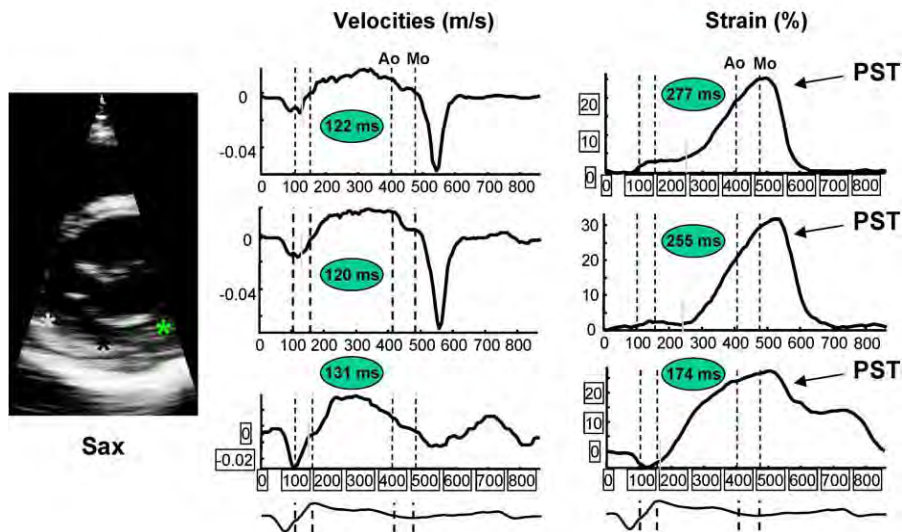


Fig. 9. Comparación de la velocidad radial y curvas de deformación en paciente con miocardiopatía dilatada y bloqueo de rama izquierda. Los datos son tomados de 3 puntos en la pared posterior. El tiempo de inicio de movimiento de la pared posterior en sístole es casi idéntica para los 3 puntos, pero el tiempo de inicio de deformación es muy diferente y mucho más heterogéneo. Esta diferencia entre velocidad y deformación son hallazgos comunes en el corazón.

En un estudio que se realizó en el departamento de enfermedades cardíacas en el Hospital San Donato de Milan, Italia, se realizó la cuantificación de la velocidad de strain miocárdico y strain rate en población pediátrica y adultos para evaluación de los valores de referencia. Donde se incluyeron 45

voluntarios sanos: 30 adultos y 15 niños, en un promedio de edad de 6 a 10 años, en quienes se realizó examinación ecocardiográfica con strain 2D y strain rate adquiriendo imágenes en eje 4 cámaras, 2 cámaras y eje corto. (Fig. 10).

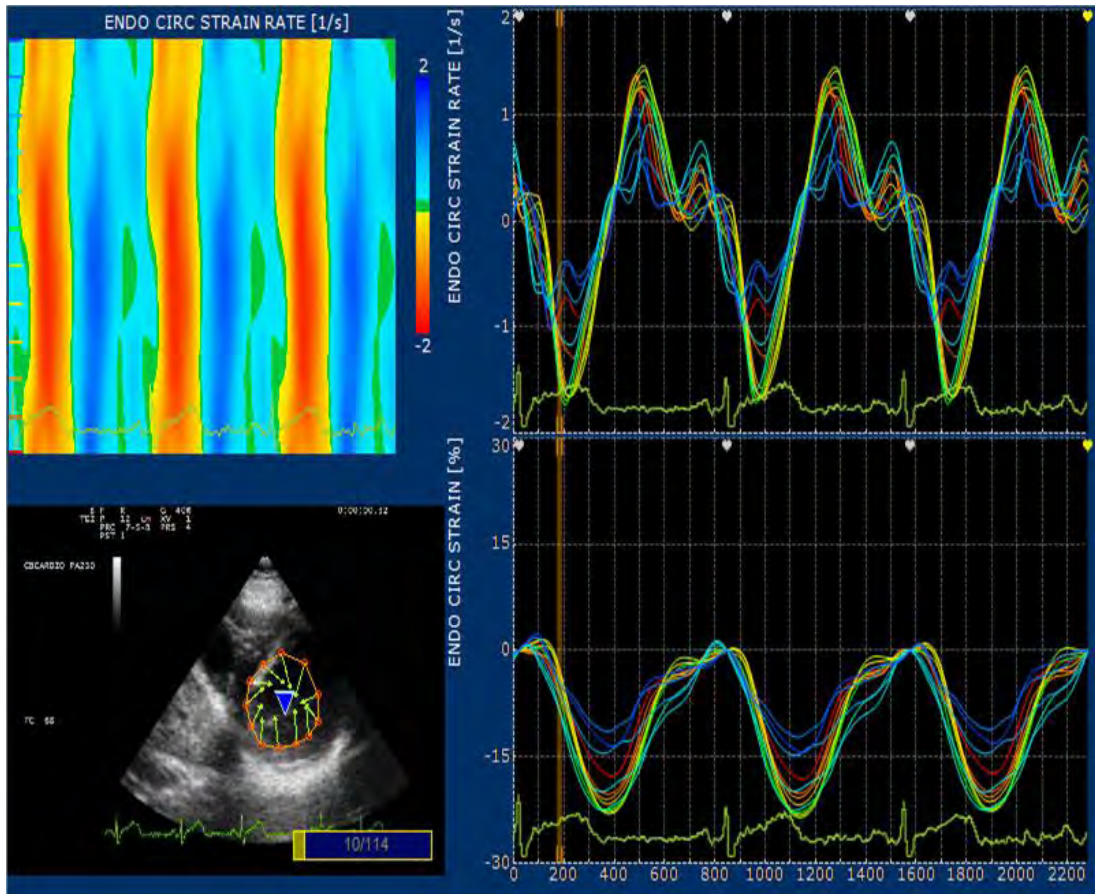


Fig. 10. Grafica con parte de le proceso de resultado de una vista en eje corto a nivel de la mitral. Después de la selección de 12 puntos equidistantes dividiendo el ventrículo izquierdo en segmentos. En el cuadrante superior izquierdo el reporte de análisis color del SR circunferencial y la curva reporta el valor de strain circunferencial y SR para cada punto seleccionado.

Sin embargo solo un estudio de cuantificación de los valores normales para strain y strain rate ha sido reportado. Este estudio en el que el objetivo fue establecer valores de referencia de Strain y Strain rate en niños sanos, se vio limitado por un pequeño tamaño de muestra y la distribución de edad limitada. El efecto de la frecuencia cardíaca en los niños y otros factores demográficos en el S y SR, como la edad y la longitud del cuerpo, no se ha abordado adecuadamente. (7).

VALORES NORMALES DE STRAIN 2D Y STRAIN RATE.

Los valores de las velocidades longitudinal y circunferencial, en sístole y diástole, medidas en la población general son reportadas en la tabla 1. Las velocidades logitudinal sistólica in el ciclo cardiaco completo, ambos en adultos y niños, mostraron valores decrecientes de la base al vértice. Similar a lo reportado en la literatura basado en doppler tisular. Para las velocidades diastólica, lo niños mostraron significativamente velocidades más altas de la onda E en el anillo mitral septal y el septum basal en comparación con los adultos, y una velocidad pico de onda A menor en el anillo septal mitral en 4 cámaras. (tabla 1).

Tabla 1. Valores sistólicos y diastólicos de la velocidad longitudinal en adultos y niños.

Apical 4 Chambers View								
Systolic Peak Velocity (cm/sec)								
	Sept.Mit. Ann.	Bas Sept	Mid Sept	Ap sept	Ap lat	Mid lat	Bas Lat	Mit Ann LW
Children	4.9 ± 0.6	4.3 ± 0.4	2.9 ± 0.6	1.22 ± 0.6	0.63 ± 0.5	2.3 ± 0.8	4.6 ± 0.8	5.4 ± 0.7
Adults	5.1 ± 1.2	4.4 ± 1.1	3.2 ± 0.98	1.70 ± 0.7	1.02 ± 0.97	2.9 ± 1.9	4.7 ± 1.2	5.5 ± 1.4
P value	0.557	0.624	0.297	0.05	0.147	0.264	0.831	0.939
Diastolic Peak Velocity E (cm/sec)								
Children	-7.6 ± 0.9	-6.6 ± 0.9	-3.7 ± 1.1	-1.1 ± 0.8	-0.58 ± 0.9	-3.1 ± 1.4	-6.4 ± 1.3	-8.4 ± 1.2
Adults	-6.3 ± 1.8	-5.2 ± 1.8	-3.6 ± 1.5	-1.5 ± 0.9	-0.97 ± 0.9	-3.4 ± 1.5	-6.2 ± 1.7	-7.4 ± 1.9
P value	0.0075	0.0058	0.8273	0.1589	0.2070	0.4230	0.7091	0.088
Diastolic Peak Velocity A (cm/sec)								
Children	-2.5 ± 1.3	-2.1 ± 1.1	-1.5 ± 0.8	-0.4 ± 0.5	-0.1 ± 0.2	-0.57 ± 0.6	-1.8 ± 1.1	-2.3 ± 1.5
Adults	-3.9 ± 1.6	-3.2 ± 1.3	-2.6 ± 1.3	-1.0 ± 1.1	-0.8 ± 0.7	1.9 ± 1.9	-2.9 ± 2.3	-3.6 ± 2.8
P value	0.0201	0.0335	0.0204	0.0936	0.0047	0.0262	0.1315	0.1461

Tabla 2. Valores de Strain y Strain rate longitudinal y circunferencial en adultos y niños.

Apical 4 Chambers segmental mean Systolic Strain %						
	Bas Sept	Mid Sept	Ap sept	Ap lat	Mid lat	Bas Lat
Children	-20.6 ± 4.4	-20.9 ± 3.9	-25.4 ± 6.1	-19.8 ± 5.8	-23.3 ± 4.2	-22.9 ± 3.4
Adults	-15.8 ± 3.5	-17.7 ± 4.1	-24.0 ± 0.8	19.9 ± 4.82	-18.9 ± 4.9	-17.9 ± 5.2
P value	0.0002	0.0133	0.4664	0.4236	0.0052	0.0013

Global mean circumferential Systolic Strain % by sections			
	Mitral	Mid Ventricular	Apex
Children	-22 ± 4	-24 ± 6	-32 ± 7
Adults	-21 ± 6	-22 ± 5	-27 ± 6
P value	0.5861	0.4032	0.05

Tabla 3. Valores normales de Strain 2D y Strain rate longitudinal y circumferencial global en adultos y niños.

Global Longitudinal Strain (all subjects)	-20.16 ± 3.37	Global Longitudinal SR (all subjects)	-1.16 ± 0.22
Global Longitudinal Strain Adults	-19.05 ± 3.05	Global Longitudinal SR Adults	-1.07 ± 0.19
Global Longitudinal Strain Children	-22.18 ± 3.06	Global Longitudinal SR Children	-1.30 ± 0.20
Global Circumferential Strain (all subjects)	-24.86 ± 6.76	Global Circumferential SR (all subjects)	-1.78 ± 0.58
Global Circumferential Strain Adults	-24.93 ± 7.35	Global Circumferential SR Adults	-1.67 ± 0.55
Global Circumferential Strain Children	-25.60 ± 7.08	Global Circumferential SR Children	-1.95 ± 0.60

La tecnología de Strain 2D ha demostrado ser altamente precisa y reproducible, y se aplicara en una gran población de enfermedades cardiacas, sustituyendo el Doppler tisular que es consistente pero la información es limitada con respecto al strain 2D. (6).

Estas nuevas técnicas pueden ser usadas actualmente y con resultados reproducibles de las medidas de la función ventricular derecha e izquierda y la deformidad de la pared miocárdica.

Además pueden ser usadas para determinar disfunción diastólica y disincronía cardíaca, al mismo tiempo la Imagen de Doppler Tisular (TDI) es una de las

técnicas más prometedoras para la selección de pacientes que requieren resincronización cardíaca.

OTROS PARAMETROS DE MEDICION DE LA FUNCION VENTRICULAR IZQUIERDA.

CUANTIFICACION DE LA FUNCION VENTRICULAR SISTOLICA POR DOPPLER TISULAR.

El método de doppler tisular muestra el movimiento miocárdico (medido como velocidad tisular) en segmentos específicos del miocardio. La velocidad tisular indica la frecuencia a la cual un punto particular en el miocardio se mueve hacia el transductor o se aleja de este, la integración de la velocidad sobre el rendimiento de desplazamiento de tiempo o la distancia absoluta recorrida desde ese punto.

La imagen de Doppler tisular (TDI). Es un método muy valioso para el diagnóstico de isquemia miocárdica. Se diseñó un estudio para investigar como los patrones de la velocidad miocárdica en el miocardio isquémico se refiere a la función regional y para determinar las velocidades de eyección y en relación con las fases isovolumétrica pueden aumentar el poder diagnóstico del Doppler tisular. El índice de Tei se ha encontrado para ser útil para analizar la función ventricular sistólica y diastólica global en una amplia variedad de anomalías cardíacas congénitas y adquiridas. Sin embargo, existen algunas discrepancias entre los informes sobre los valores normales para el índice de Tei obtenidos por los diferentes técnicas ecocardiográficas y por diferentes investigaciones. (9). Se desarrolló un estudio prospectivo para determinar el rango normal del índice de Tei del ventrículo izquierdo en una amplia muestra de niños empleando doppler tisular, doppler de onda pulsada y ecocardiografía en modo M. se estudiaron 289 niños con hallazgos normales en ecocardiograma en un rango de edad de 1 a 18 años, área de superficie corporal de 0.08-2.4m², frecuencia cardíaca 46-182/min. En este estudio el índice de Tei fue calculado por los 3 métodos en cada paciente durante una examinación ecocardiográfica. (9). Y fue comparado con resultados de estudios previos. (Fig. 11 y 12).

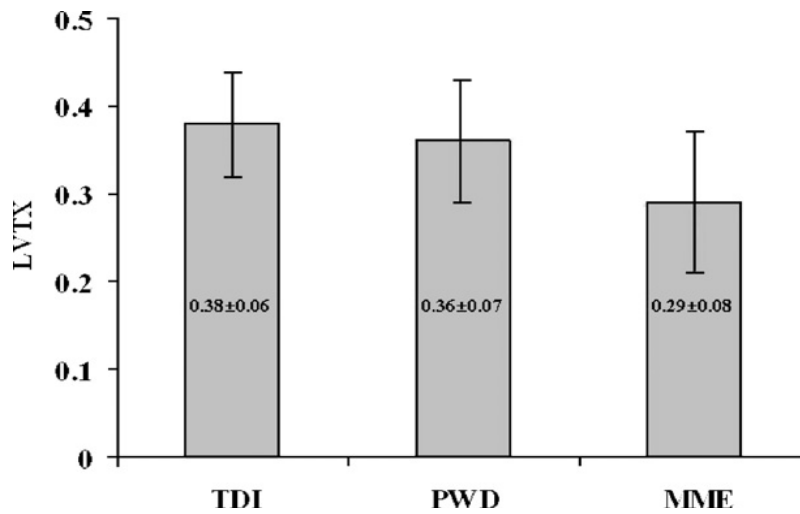


Fig. 11 Índice de Tei ventricular izquierdo, valor normal para doppler tisular, doppler pulsado y modo M expresado en SD.

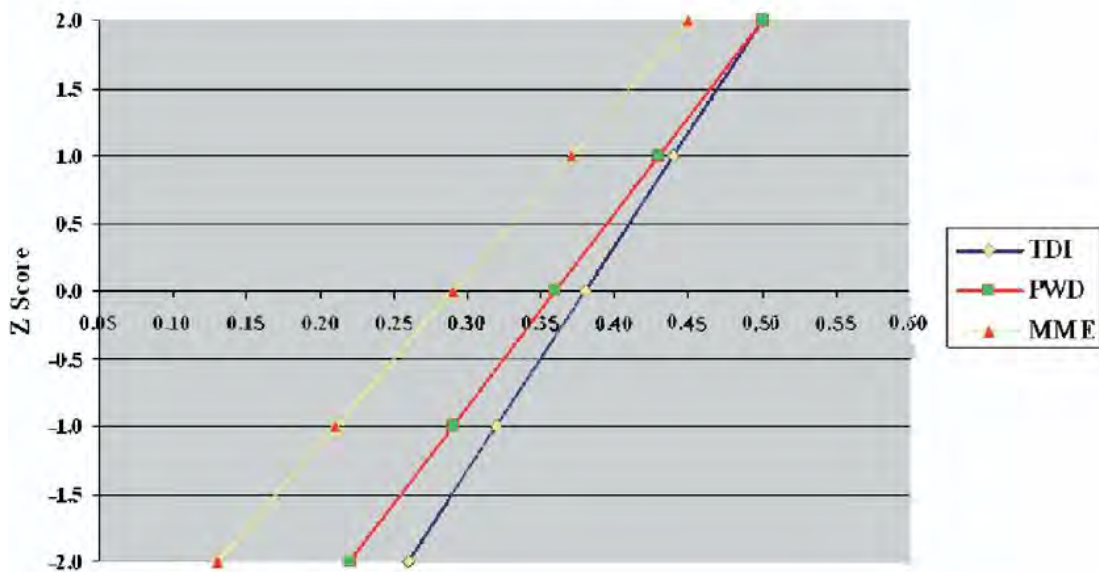


Fig. 12. Índice de Tei ventricular izquierdo. Valores normales para doppler tisular, doppler de onda pulsada y ecocardiografía modo M. métodos expresados como Z score.

El índice de Tei puede ser calculado por los 3 métodos. Para los cuales el componente *a* es equivalente a la suma del tiempo de contracción isovolumétrica más el tiempo de eyección más el tiempo de relajación isovolumétrica. el componente de *b* es igual al tiempo de eyección del ventrículo

izquierdo. El índice de Tei se calcula como la diferencia del componente a menos el b dividido entre el componente b . El componente a se mide desde el final del borde de la onda A mitral diastólica. El valor b del Tei se mide a partir del borde posterior de la válvula mitral en sístole. (Fig. 13).

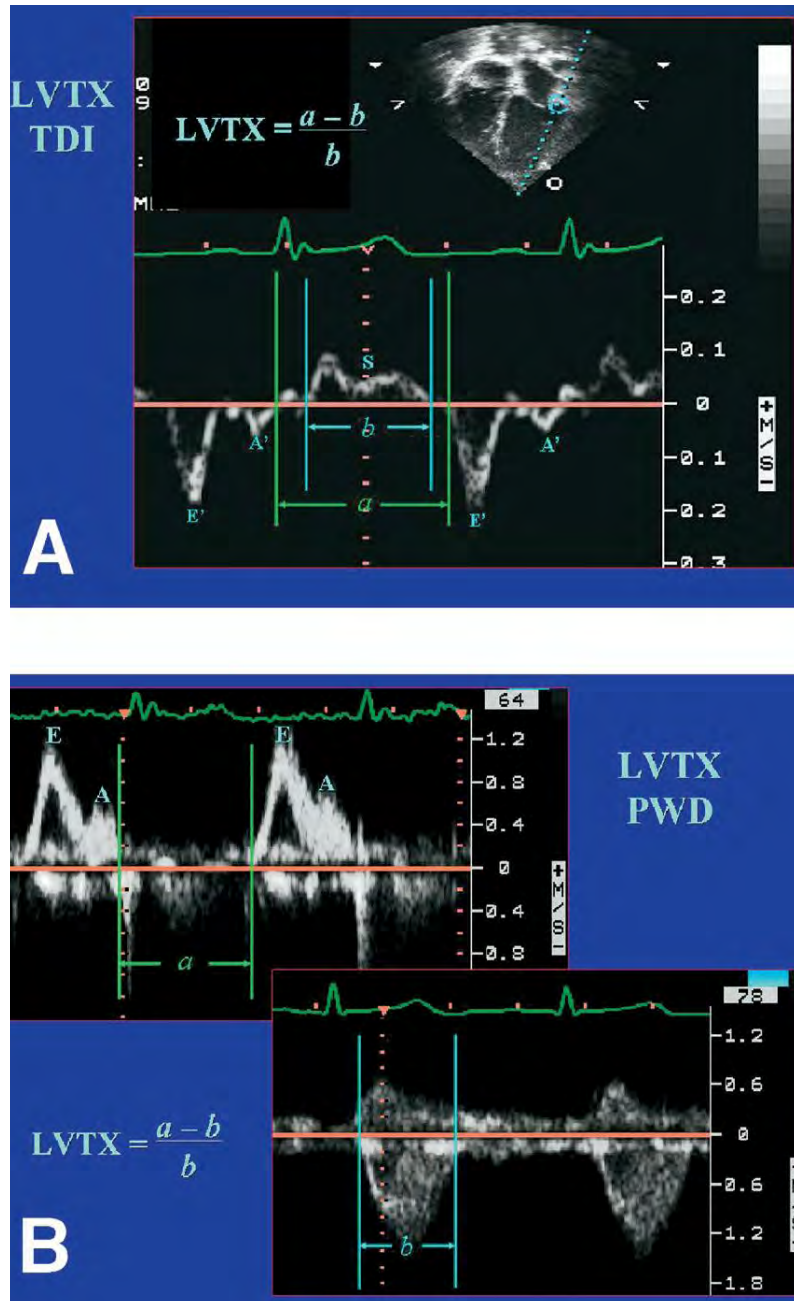


Fig. 13. **A**, índice de Tei ventricular izquierdo usando el doppler tisular. El componente a (tiempo de contracción isovolumetrica + tiempo de eyección + tiempo de relajación isovolumétrica) es medido en la diástole tardía en el anillo mitral al final de la onda A mitral. El componente b es medido del borde del inicio de la onda S sistólica mitral al final de la misma. **B**, cálculo del índice de Tei usando el doppler pulsado.

El valor normal del índice de TEI para el ventrículo izquierdo es 0.39 ± 0.05 . el tiempo de contracción isovolumétrica con valor normal de 40mseg. (10).

El índice de Tei, es una herramienta de inestimable utilidad para la evaluación ventricular sistólica y diastólica y es un indicador de mal pronóstico en varias enfermedades cardiovasculares cuando su valor es elevado. Clásicamente se mide mediante el DF mitral y del tracto de salida de VI. Recientemente se ha propuesto medir el índice de Tei mediante el DT con la ventaja de medir los intervalos en un solo ciclo cardiaco a diferencia del método clásico donde es necesario medir intervalos en diferentes ciclos por lo que puede alterarse con fluctuaciones de la frecuencia cardiaca. (10).

En un estudio se compararon mediciones entre los dos métodos. Se encuentra que hay diferencia significativa en todas las mediciones con una $p < 0.05$. Así el intervalo "a" (intervalo entre el fin de la onda A y el inicio de la onda E del siguiente ciclo) medido por Doppler Tisular (453.38ms) es mayor que el medido por el método tradicional (432.82 ms), el intervalo "b" (intervalo entre el inicio y fin del flujo aórtico) por DT (294.43 ms) es menor que el método clásico (300.77 ms). La suma del tiempo de contracción isovolumétrica mas el tiempo de relajación isovolumétrica es mayor medido por el DT (158.96 ms) que el DF (132.05 ms). El IPM es mayor por DT (0.56) que el medido por Doppler de flujo. (0.45). (Tabla 4.)

Tabla 4.

ÍNDICE DE PERFORMANCE MIOCÁRDICO SEGÚN GRADO DE DISFUNCIÓN DIASTÓLICA				
	GRADO DE DISFUNCIÓN DIASTÓLICA			
	NORMAL N = 25	GRADO I RELAJACION ANORMAL N = 40	GRADO II PSEUDO NORMAL N = 8	GRADO III RESTRICTIVO N = 7
	MEDIA ± DS	MEDIA ± DS	MEDIA ± DS	MEDIA ± DS
IPM POR DOPPLER PULSADO F	0.29 ± 0.10	0.46 ± 0.13	0.58 ± 0.10	0.62 ± 0.26
IPM POR DOPPLER TISULAR	0.39 ± 0.09	0.50 ± 0.16	0.70 ± 0.10	0.83 ± 0.31

Existe una buena correlación lineal en la medición del índice de Tei mediante el doppler pulsado y el doppler tisular, pero sus valores no son equivalentes siendo el medido por doppler tisular levemente mayor. El índice de Tei medido por ambos métodos tiene una buena correlación (inversa) con la fracción de eyección.

El índice de performance miocárdico (IPM) medido por ambos métodos se relaciona directamente con el grado de disfunción diastólica, a mayor severidad de disfunción diastólica mayor es el IPM. Así se encuentra un valor medio de IPM por DF de: 0.29, 0.46, 0.58 y 0.62 para una función diastólica normal, una disfunción diastólica grado I (patrón de llenado tipo relajación anormal), grado II (pseudonormal) y grado III (restrictivo) respectivamente. Se evidencia un valor medio de IPM por doppler tisular de 0.39, 0.50, 0.70 y 0.83 para una función diastólica normal, una disfunción diastólica grado I, II y III respectivamente.

Hipótesis

Los pacientes oncológicos en edad pediátrica que reciben antraciclinas con dosis acumulada mayor 150mgm²SC presentan disfunción ventricular en un 10%.

Justificación

Con el advenimiento de nuevas técnicas ecocardiográficas más precisas es posible determinar de forma temprana alteraciones de la función sisto-diastólica en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia con antracíclicos, aun con dosis menores a las referidas como cardiotóxicas.

Objetivos:

General: valoración de la función ventricular izquierda en pacientes oncológicos que han recibido quimioterapia con antraciclinas.

Específicos: Evaluar la función ventricular izquierda utilizando nuevas modalidades ecocardiográficas de mayor precisión que incluyen: doppler tisular y doppler convencional para determinar índice de rendimiento miocárdico global y medición de la deformidad de la fibra miocárdica (strain rate y strain 2D) además de las determinaciones que se emplean convencionalmente medición de la onda E y A mitral, fracción de eyección y acortamiento.

Metodología

Diseño del Estudio: prospectivo, analítico, transversal, doble ciego.

Diseño de la muestra: Universo: pacientes oncológicos que se encuentran recibiendo quimioterapia con antraciclinas del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Criterios de selección:

Inclusión: pacientes oncológicos en edad pediátrica que han recibido quimioterapia con antraciclinas con dosis acumulada mayor a 150mg/m²sc.

Exclusión: pacientes que han recibido radioterapia, pacientes con otra patología de base.

Eliminación: pacientes que durante tratamiento reciban radioterapia, complicaciones graves (sangrado, choque séptico)

Análisis estadístico: se efectuará descripción de variables cuantitativas mediante medidas de tendencia central, dispersión de datos, T student, regresión logística y chi cuadrada.

Análisis descriptivo: mediante una hoja se hará recolección de datos relacionados con las dosis acumuladas del grupo en tratamiento y del grupo en vigilancia.

El análisis ecocardiográfico será realizado por dos ecocardiografistas ciegos a la dosis acumulada del paciente, para determinar un valor Kappa inter-observador.

Análisis comparativo de las variables obtenidas con valores normales.

Recursos humanos: 2 médicos ecocardiografistas, personal de estadística, 1 residente del 2do año de cardiología pediátrica.

Población: pacientes del HIMFG que han recibido antraciclinas a dosis mayor de 150mg/m²

Equipo: ecocardiógrafo General Electric VIVID7, transductor matricial M4S.

El análisis de los datos se realizara en SPSS versión 16.

Definición operacional de las variables

Variables Dependientes: función ventricular.

Variables Independientes: edad, sexo, dosis acumulada de antraciclinas.

Limitación del Estudio

Tamaño de la muestra.

Resultados

CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS DE LOS PACIENTES

Se estudiaron inicialmente 25 pacientes, se eliminaron 7 pacientes que recibieron radioterapia, de los cuales 8 son hombres que corresponde al 44.4% y 10 mujeres (55.5%), con edad mínima de 2 años 5 meses y una máxima de 19 años, con una media de 10.7 años de edad, que son atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) con diagnósticos de leucemia linfoblástica aguda en 10 pacientes (55.5%), 5 pacientes con leucemia mieloblástica aguda (27.7%), 1 paciente con neuroblastoma (5.5%) y con hepatoblastoma 2 pacientes (11.1%). Los cuales se encuentran recibiendo quimioterapia con antraciclina, con doxorubicina principalmente en 7 pacientes (38.8%), daunorrubicina en 6 pacientes (33.3%), adriamicina solo en 1 paciente (5.5%), 3 pacientes (16.6%) con terapia combinada: doxorubicina con mitoxantrona y doxorubicina con daunorrubicina, y un paciente recibiendo mitoxantrona (5.5%).

Se dividieron los pacientes en 2 grupos de acuerdo a la dosis acumulada de antraciclina, quienes tienen una dosis acumulada, grupo 1 pacientes con dosis de 150 a 250mgm²sc y grupo 2 pacientes con dosis mayor de 250mgm²sc. La dosis acumulada de antraciclina mínima fue de 180mgm²sc y la dosis máxima acumulada fue de 481mgm²sc. En el grupo 1 son 6 pacientes, en el grupo 2 son 12 pacientes.

CARACTERISTICAS ECOCARDIOGRAFICAS

A todos los pacientes se les realizó una valoración ecocardiográfica de la función ventricular izquierda empleando medición de la Fracción de eyección y acortamiento por medio de modo M, cálculo del índice de rendimiento miocárdico mediante índice de TEI por doppler pulsado convencional y por doppler tisular (TDI), valor de onda EA mitral, Strain 2D y Strain rate.

La fracción de eyección en pacientes con dosis acumulada (6 pacientes) menor de 250mgm²sc (grupo 1) se encontró en promedio de 72.1% (DS 7.22) y en los pacientes con dosis acumulada mayor de 250mgm²sc en 12 pacientes fue

en promedio de 66.5%. para la fracción de acortamiento fue en el grupo 1 de 40% y en el grupo 2 de 40 y 36% respectivamente.

Se analizó el Strain rate y el Strain 2D de acuerdo a la dosis acumulada por segmentos en los 2 grupos de pacientes, en el grupo 1 el SR septal inferior fue en promedio de .21 y el grupo 2 fue de -0.41, en el segmento basal inferior en el grupo 1 fue de 0.89 y en el grupo 2 fue -0.45, en el segmento medial septal en el grupo 1 fue de 0.75 y en el grupo 2 fue de -3.6, en el segmento medial posterior en el grupo 1 fue de 1.5 y en el grupo 2 fue de 0.5. Encontrándose mayor alteración de la función sistó-diafistólica por medio de la valoración del Strain rate en el segmento posteromedial.

Analizando el Strain rate de acuerdo a la dosis acumulada en ambos grupos, en el grupo 1 con dosis menor de 250mgm²sc en el corte 4 cámaras fue de -21.2% y en el grupo 2 fue de -16.7%, en el corte 2 cámaras fue de -20.5% y -15.2% respectivamente, en el corte 3 cámaras fue de -19.7% para el grupo 1 y -15.5% para el grupo 2, encontrándose un global de -20.9 para el grupo 1 (DS 1.6) y -16% para el grupo 2 con una desviación estándar de 4.

En el Strain 2D global se encontró en promedio en ambos grupos -18% , con un máximo de -25% y un mínimo de -9%, este último corresponde a una paciente con dosis acumulada de antraciclina de 481mgm²sc.

RESULTADO DE VALORACION POR DOPPLER TISULAR

Se encontró alteración en el doppler tisular en 6 pacientes con dosis menor de 250mgm²sc y en 12 pacientes con dosis mayor a 250mgm²sc,

Al comparar el método doppler convencional en ambos grupos de pacientes, nos da una diferencia estadísticamente significativa con una P de 0.005 al medir el valor α , sin encontrar una diferencia significativa en el índice de rendimiento miocárdico por este método con una P 0.518.

Sin embargo al hacer el análisis usando el doppler tisular (TDI), si se encontró una diferencia significativa en ambos grupos con una P 0.007. por lo que se

puede decir que este método es eficaz para detectar disfunción sisto-diastólica con dosis acumulada menor a 250mgm2sc.

	Grupo 1 <250mgm2sc NO= 6	Grupo 2 >250mgm2sc N0= 12	Valor de P
TDI a	0.367+- 0.021	0.334+- 0.0398	0.038
TDI b	0.287+- 0.016	0.240 +- 0.027	0.000
TCIV	43.66 +- 5.9	49.16 +- 12.7	0.231
TRIV	34.51 +- 8.3	45.33 +- 14.0	0.59
TDI r	0.280 +- 0.032	0.380 +- 0.10	0.007

TDI a: intervalo a del doppler tisular, TDI b: intervalo b del doppler tisular, TCIV: tiempo de contracción isovolumétrica, TRIV: tiempo de relajación isovolumétrica, TDI r: índice de rendimiento miocárdico o valor de TEI por doppler tisular.

No se encontró una diferencia significativa al usar el modo M para medir la fracción de eyección. Se puede demostrar una diferencia significativa al medir el Strain Rate en el segmento postero-medial con una P significativa de 0.050, así como también por medio de Strain 2D en 2 segmentos (4 cámaras y 2 cámaras) y en el Strain 2D global con una P 0.003.

Se hizo un análisis por medio de regresión logística encontrando un OR de 2.0, lo que nos traduce que con una dosis mayor de 250mgm2sc se tiene el doble de posibilidad de encontrar alteración en el Strain 2D comparado con la Fracción de eyección normal.

	Dosis <250mgm2sc N= 6	Dosis >250mgm2sc N= 12	Valor de P
FE %	72.1+- 7	66.5+- 8	NS
FA %	40.1+- 6	36.2+- 7	NS
SR si	0.21+- 0.5	-0.41+- 1.8	NS
SR bi	0.86+-0.60	-0.45+- 1.7	NS
SR ms	0.75+- 0.94	-0.36+- 2.2	NS
SR pm	1.53+-1.29	0.05+- 1.4	0.050
S2D 4c	-21.2+-2.3	-16.7+- 5.1	0.026
S2D 2c	-20.5+- 1.9	-15.2+- 6.3	0.022
S2D 3c	-19.7+-2.8	-15.5+- 6.6	NS
S2D global	-20.9+-1.6	-16.2+- 4.0	0.003

FE: fracción de eyección, FA: fracción de acortamiento, SR si: Strain rate septal inferior, SR bi: Strain rate basal inferior, SR ms: Strain rate medial septal, SR pm: Strain rate posterior medial, S2D 4c: Strain 2D 4 cámaras, S2D 3c: Strain 2D 3 cámaras, S2D 2c: Strain 2D 2 cámaras, S2D global: Strain 2D global. NS: no significativo.

Se hizo una comparación de acuerdo a la dosis acumulada con un punto de corte mayor de 300mgm2sc para valorar la FE frente a Strain rate y Strain 2D.

	<300mgm2sc N=12	>300mgm2sc N=6	Valor de P
FE %	70.5+-9.2	64.1+-4.9	0.078
FA %	39.4+-8,2	33.8+-2.7	0.051
SR si	0.25+- 0.7	-1.12+- -2.25	0.20
SR bi	0.13+-0.53	0.53+-1.5	0.60
SR ms	0.23+-0.99	-0.43+-3.2	0.64
SR pm	0.88+-1.38	-0.18+-1.7	0.26
S2D 4c	-18%+- -5	-17.9+-4.9	0.97
S2D 2c	-19.4+- -3.1	-12.0+- -6.9	0.04
S2D 3c	-18.5 +- -5.8	-13.5 +- 5.1	0.09
S2D global	-19.0 +- 3.7	-15.4 +- 3.7	0.07

FE: fracción de eyección, FA: fracción de acortamiento, SR si: Strain rate septal inferior, SR bi: Strain rate basal inferior, SR ms: Strain rate medial septal, SR pm: Strain rate posterior medial, S2D 4c: Strain 2D 4 cámaras, S2D 3c: Strain 2D 3 cámaras, S2D 2c: Strain 2D 2 cámaras, S2D global: Strain 2D global.

La dosis acumulada máxima fue de 481mgm2sc en una paciente con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda L1 de alto riesgo por edad, que presentó 2 recaídas durante su tratamiento por lo que se tuvieron que usar dosis mayores a las referidas en la literatura como cardiotóxicas, actualmente se encuentra con miocardiopatía dilatada secundaria a antraciclinas, a 7 años de seguimiento y se encuentra en vigilancia. En clase funcional de la NYHA II.

DISCUSION

Hay una cierta variabilidad en la incidencia de cardiotoxicidad a largo plazo en los diferentes estudios. Estas variaciones se pueden explicar, en parte, por la presencia de otros factores de riesgo para la aparición de cardiotoxicidad y por los diversos períodos de seguimiento de los estudios. En un estudio retrospectivo, Van Dalen et al describen que el riesgo de insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con antraciclinas durante la infancia aumenta con el tiempo. En los pacientes tratados con dosis superiores a 300mg/m² el aumento era casi del 10%.

El aumento de la incidencia de cardiotoxicidad con el tiempo de seguimiento también se ha descrito en otros estudios con diseño similar. Las alteraciones subclínicas, en una revisión sistemática se describe que la incidencia de disfunción cardíaca asintomática a largo plazo varía mucho en los distintos estudios, en parte debido a la utilización de diferentes técnicas para detectarla. En el estudio de Creutzig et al (longitudinal con datos de 2 protocolos de ensayos clínicos en niños con leucemia mieloide aguda), la incidencia acumulada de miocardiopatía a los 11 años de seguimiento fue del 1%; fue sintomática en un 2,5% y de inicio más allá de los 5 años en la mayoría. En el estudio de Lipshultz et al (en 115 niños supervivientes de una leucemia aguda linfoblástica tratada con doxorubicina) se describe una alteración de la función del ventrículo izquierdo persistente y progresiva con el tiempo, más marcada con dosis acumuladas superiores a 300mg/m² pero también posible con dosis inferiores.

En décadas pasadas la valoración de la función ventricular izquierda en este grupo de pacientes se ha venido realizando de forma convencional utilizando modo M para medir la fracción de eyección y acortamiento, la cual como ya se menciono anteriormente, se puede ver alterada con una dosis acumulada de antraciclinas mayor a 300mg/m²/sc, lo cual no permite detectar de forma temprana alteraciones en la función ventricular izquierda, de igual manera se utiliza el cálculo del índice de rendimiento miocárdico por medio de doppler pulsado de flujo, por este método se puede valorar la función diastólica del ventrículo izquierdo y el cual está relacionado de forma inversa con la fracción

de eyección, así también para el doppler tisular, siendo este último más sensible para detectar disfunción diastólica.

En este estudio se pudo ver que en la valoración de la función ventricular específicamente la función diastólica, midiendo el índice de rendimiento miocárdico por medio del doppler tisular, se puede ver alterado con dosis de antraciclicos menor de 250mg/m²/sc.

Desde el advenimiento de los métodos que se aplicaron para este estudio, al Strain rate se le han dado varias aplicaciones clínicas de importancia, como lo son en pacientes isquémicos con enfermedad coronaria, pruebas de stress con dobutamina y miocardiopatías, pero todo esto se había realizado únicamente en la población adulta.

Solo hay un estudio reportado en el 2009 en Italia, donde se reportan los valores de referencia para Strain rate y Strain 2D, en adultos y niños sanos.

No hay estudios previos reportados donde se apliquen estos métodos para valorar la función ventricular en pacientes oncológicos en edad pediátrica.

Dado que estos nuevos métodos son bastante sensibles para detectar alteraciones en la función ventricular tanto derecha como izquierda, y teniendo los valores de referencia, se estudiaron pacientes oncológicos que se encuentran recibiendo quimioterapia con antraciclinas, en los cuales se logro detectar disfunción sisto-diastólica en los pacientes que han recibido dosis menor a 250mg/m²/sc.

En base a los resultados obtenidos en este estudio, se puede determinar que la función ventricular izquierda en los pacientes oncológicos que reciben antraciclinas se encuentra afectada incluso con dosis menor a 250mg/m²/sc, que se pudo ver mediante los valores obtenidos por Strain rate y Strain 2D, donde se detectaron alteraciones en la función sistodiastolica, así como también por Doppler tisular en este grupo de pacientes.

La fracción de eyección solamente puede detectar de manera significativa una diferencia en pacientes con dosis acumuladas de 300mg/m²/sc a diferencia del

Strain rate que puede detectar alteración en la función ventricular con dosis menores de 250mgm2sc.

CONCLUSIONES.

Los pacientes oncológicos que se encuentran recibiendo quimioterapia con antraciclinas, pueden presentar diversos grados de disfunción ventricular izquierda, esto en relación con la dosis acumulada, siendo un grupo de pacientes susceptibles a daño miocárdico a largo plazo.

El presente estudio de la función ventricular en niños que reciben antraciclicos demuestra que la incorporación de la técnica de Strain permite detectar afección miocárdica más precozmente y en un número mayor de pacientes, que empleando las otras técnicas hasta ahora utilizadas y confirma que la valoración clínica y uso de fracción de eyección son insuficientes para evaluar el efecto tóxico de la droga durante su administración.

Los índices ecocardiográficos de función sistólica como lo son la fracción de eyección y fracción de acortamiento no se alteran tempranamente en los pacientes que ha recibido dosis acumulada menor a 250mgm²sc y se altera en algunos pacientes del grupo 2 sin ser estadísticamente significativa. (P 0.07).

El índice de rendimiento miocárdico por doppler tisular, se encontró anormal en ambos grupos con una P significativa en el grupo 1 de 0.007.

Con método de Strain Rate se analizó la capacidad de deformidad de la fibra miocárdica en 4 segmentos, en los cuales se encontró mayor alteración en el segmento posteromedial con una P significativa 0.05 en el grupo de pacientes con dosis menor de 250mgm²sc.

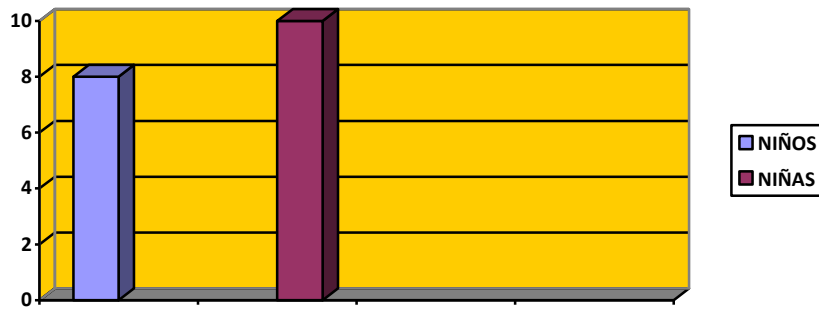
La valoración con el método de Strain 2D, mostró alteración en ambos grupos, siendo la P significativa 0.003 para el grupo 1.

La relación EA mitral analizada por doppler convencional no mostró significancia estadística.

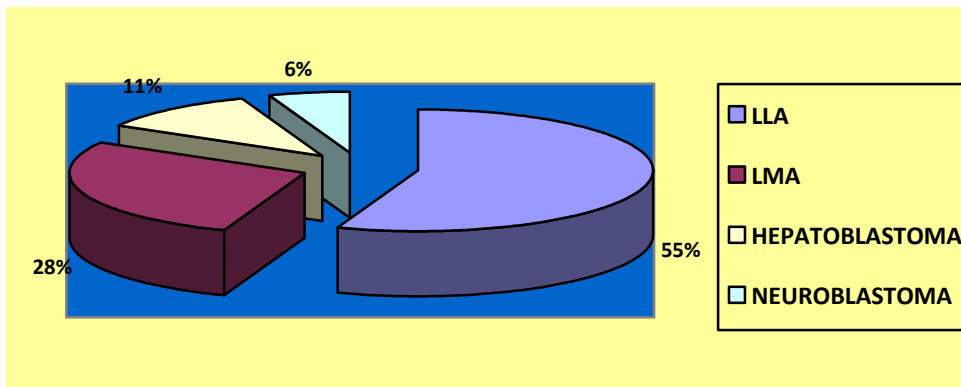
GRAFICAS

CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS DE LOS PACIENTES

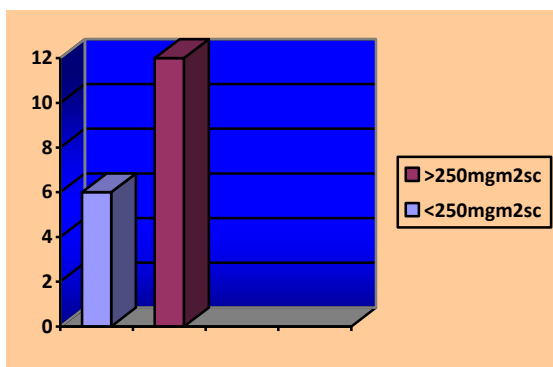
Grafica 1. Distribución de los pacientes por sexo



Grafica 2. Diagnósticos principales



Grafica 3. Dosis acumulada.



BIBLIOGRAFIA

- 1- Oscar Diaz, Carlos Almendares, Rafael Mojica, Cardiotoxicidad inducida por antraciclinas, Rev Med Hondureña, vol 66 no 4 1998.

- 2- Clara Pérez, M. Antonia Agusti y Pilar Tornos. Cardiotoxicidad tardía inducida por antraciclinas. Med clin (Barc). 2009; 133 (8): 311-313.

- 3- Gabriel Yip, MD, et al. Clinical applications of Strain Rate Imaging. Journal of the American Society of Echocardiography. Rochester, Minnesota. Dic 2003. 09. 004 1334-1342.

- 4- George R. Sutherland, FESC, Giovanni Di Salvo, MD, Piet Claus, PhD, Jan D'hooge, PhD, and Bart Bijmens, PhD. Leuven, Belgium. Strain and Strain Rate imaging: A new clinical Approach to Quantifying Regional Myocardial Function. Journal of the American Society of Echocardiography. July 2004.03.027, 788-800.

- 5- C Bussadori, A Moreo, M Di Donato, B De Chiara et al. A new 2D-based method for myocardial velocity strain an strain rate quantification in a normal adult and pediatric population: assessment of reference values. Cardiovascular Ultrasound 2009, 7:8. 1-11.

- 6- Petra Boettler, MD, Maximilian Hartmann, BA, Karolin Watzl, BA, Eleni Maroula, BA, Juergen Schulte-Moenting, PhD†, Walter Knirsch, MD, Sven Dittrich, MD, Deniz Kececioglu, MD. Heart Rate Effects on Strain and Strain Rate in Healthy Children. Journal of the American Society of Echocardiography. Nov 2005 Vol 18, Issue 11, Pages 1121-1130

- 7- Wei Cui, MD, and David A. Roberson, MD, Oak Lawn. Left ventricular Tei Index in Children: comparison of Tissue Doppler Imaging, Pulse Wave Doppler, and M-Mode Echocardiography normal Values. Journal of the American Society of Echocardiography. Vol 19 no. 12, 1438-1444.

8- Theodore P. Abraham, MD, Veronica L. Dmaano, MD, Hsin-Yueh Liang, MD. Role of Tissue Doppler and Strain Echocardiography in current clinical practice. *Circulation*. 2007; 116: 2597-2609.

9- Thor Edvardsen, MD; Stig Urheim, MD; Helge Skulstad, MD; Kjetil Steine, MD, PhD; Halfdan Ihlen, MD, PhD; Otto A. Smiseth, MD, PhD Quantification of Left Ventricular Systolic Function by Tissue Doppler Echocardiography. *Circulation*.2002;105:2071.)© 2002 American Heart Association, Inc

10- Dr Ronald Bastidas Tirado, Dr Javier Pinto Concha. Comparación del índice de performance miocárdico por doppler pulsado de flujo y doppler pulsado tisular. *Rev Peruana de Cardiología*, vol XXXIII No 1; 4-13.

11- Iarussi Diana, Galderisi Maurizio, Ratti Gennaro et. al, Left ventricular systolic an diastolic function after anthracycline chemotherapy in childhood. *Clinical Cardiology Journal*, 2001, vol 24 no 10 pp 663-69.

12- Lubomir Elbl, Hrstkova Hana, Chaloupka vaicav, The late consequences of anthracycline treatment on left ventricular function after treatment for childhood cancer. *European Journal of Pediatrics*. 2003 vol 162 no 10, pp 690-696.

13- Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gotlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer*. 1973;32:302–14.

14- Cohen M, Kronzon I, Lebowitz A. Reversible doxorubicin-induced congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1982;142:1570 –1.

15- Fazio S, Calmieri EA, Ferravate B, Bonè F, Biondi B, Saccà L. Doxorubicin-induced cardiomyopathy treated with carvedilol. *Clin Cardiol* 1998;21:777

16- Jens-Uwe Voigt, MD, Gerd Lindenmeier, MD, Bert Exner, MD, Matthias Regenfus, MD, Incidence and Characteristics of Segmental Postsystolic

Longitudinal Shortening in Normal, Acutely Ischemic, and Scarred Myocardium. Journal of the American Society of Echocardiography, mayo 2003.

17- Kunitsugu Takasaki, MDa, A. Marc Gillinov, MDb, Tetsuhiro Yamano, MDa, Yoshiki Matsumura, MDa, Manotomo Toyono, MDa, and Takahiro Shiota, MDc, Detection of Left Ventricular Dysfunction With Tei Index in Normal Ejection Fraction Patients With Mitral Regurgitation Before Mitral Valve Surgery.