



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA

**ROL DEL ÍNDICE DE FUNCIONAMIENTO MIOCÁRDICO Y
PARÁMETROS DE DOPPLER TISULAR EN LA DETECCIÓN
TEMPRANA DE
MIOCARDIOPATÍA INDUCIDA POR ANTRACICLINAS:**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN:**

CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dr, José Luis Siller Alvarez

ASESORES:

**Dr. Fernando Alcántara Rodríguez
Médico Adscrito al Servicio de Cardiología Pediátrica**

**Dr. Araceli Nohemí Gayosso Domínguez
Jefe de Departamento de Cardiología Pediátrica**

28 DE FEBRERO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dra. Luz Arcelia Campos Navarro

Directora de educación e investigación en salud , UMAE Hospital General " Dr. Gaudencio González Garza ". Centro Médico Nacional La Raza

Dra. Araceli Nohemí Gayosso Domínguez

Jefe del servicio de Cardiología Pediátrica UMAE Hospital General " Dr. Gaudencio González Garza ". Centro Médico Nacional La Raza

Dr. Fernando Alcántara Rodríguez

Médico Adscrito al servicio de Cardiología Pediátrica UMAE Hospital General " Dr. Gaudencio González Garza ". Centro Médico Nacional La Raza

INVESTIGADORES

Dr. José Luis Siller Alvarez
Residente sexto año cardiología pediátrica
Servicio de Cardiología pediátrica
Jose.siller.mdmail.com
UMAE ' Dr. Gaudencio González Garza' La Raza
Tel. 5724 5900 ext. 23497

Dr. Araceli Nohemí Gayosso Domínguez
Jefe del servicio de Cardiología Pediátrica
Servicio de Cardiología pediátrica
UMAE ' Dr. Gaudencio González Garza' La Raza
Tel. 5724 5900 ext. 23497

Dr. Fernando Alcántara Rodríguez
Médico Adscrito al servicio de Cardiología Pediátrica
Departamento de Cardiología pediátrica Hospital General
'Dr. Gaudencio González Garza' La Raza'
Tel. 5724 5900 ext. 23497

Dictamen de autorización

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, quien siempre está apoyando mis proyectos con confianza infinita en mí, recordándome siempre seguir el camino de la rectitud

A La Dra. Aracely Gayosso y al Dr. Alcántara, quién me ha guiado y complementado como profesional ética y clínicamente.

A La Dra. Teresa Ramos, quién nos ha guiado por todo el procedimiento con gran apego, profesionalismo y calidad

ÍNDICE

PAGINAS

•	INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	10
•	MARCO TEÓRICO	14
•	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
•	MATERIALES Y MÉTODOS	19
	○ CRITERIOS DE INCLUSIÓN	19
	○ CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	19
•	CRONOGRAMA	20
•	VALORACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA	21
•	JUSTIFICACIÓN	23
•	OBJETIVOS	24
•	HIPOTESIS	25
•	ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	25
•	ASPECTOS ÉTICOS	27
•	RESULTADOS	27
•	DISCUSIÓN	32
•	CONCLUSIONES	34
•	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	36
•	CONSENTIMIENTO INFORMADO	37
•	BIBLIOGRAFÍA	38

INTRODUCCIÓN

Es bien conocido el potencial de cardiotoxicidad asociado al uso del grupo de antraciclinas y derivados como agentes quimioterapéuticos en el rubro oncológico. Las antraciclinas son agentes glucosídicos del tipo quinonas con un potente efecto quimioterapéutico en una amplia variedad de entidades oncológicas, siendo los derivados con mayor aplicación clínica actual la doxorubicina, daunorrubicina e idarrubicina.

Aproximadamente un 60 % de los niños con trastornos oncológicos reciben antraciclinas. Un 5,5 % de éstos desarrollan miocardiopatía en los siguientes 20 años (*Van Dalen et al*)(1). En un estudio publicado por Lipzshultz y col. Con pacientes menores a 15 años tratados con antraciclinas: hasta un 57 % desarrolla alteraciones en la función cardíaca evaluada por ecocardiograma en 2.5 años de seguimiento con una mortalidad de la miocardiopatía dilatada inducida por antraciclinas: 50 % a los 2 años del inicio de la I.C. clínica. (2) (3)

Con la doxorubicina se observa toxicidad habitualmente, a partir de dosis acumulativas de 550 mg/m², aunque existen otros factores predisponentes que incrementan el riesgo de padecer esta complicación como los extremos de edad enfermedades cardíacas asociadas insuficiencia hepática o renal (4) tratamiento antraciclínico previo, deficiencias nutricionales, forma de administración o combinación con otras drogas oncológicas.

No obstante, se han publicado casos en los cuales dosis totales pequeñas han ocasionado trastornos cardíacos severos. Por lo tanto, existe una cierta

variabilidad individual en cuanto al desarrollo de la cardiotoxicidad. Limitar la dosis acumulativa total de antraciclínicos no siempre puede prevenir esta complicación.

El mecanismo de daño es mediante un estrés oxidativo al miocito, mediado por la producción de radicales libres. Los sistemas enzimáticos celulares encargados de eliminar estos radicales libres y sus derivados son relativamente deficitarios en la célula miocárdica causando peroxidación de membrana celular, con daño irreversible del miocito el que es reemplazado por tejido fibroso.

La función ventricular sistólica, se refiere a la capacidad del corazón para expulsar sangre con el fin de mantener un gasto cardíaco normal, el cual está directamente relacionado con la capacidad contráctil miocárdica, la frecuencia cardíaca, la precarga, y la postcarga. Su valoración seriada es imprescindible en el manejo clínico del paciente en tratamiento con antracíclicos.

El Ecocardiograma permite valorar la función ventricular tanto de la función sistólica como de la diastólica, esto presentando implicaciones pronósticas y terapéuticas. El estudio de los diámetros ventriculares permite estudiar la función sistólica.

Mediante el modo M podemos estimar la fracción de acortamiento que expresa el porcentaje de la reducción del diámetro del VI con la sístole. Permitiría una **evaluación cualitativa** de la Función Sistólica, los valores normales están en cifras $>28\%$, así como el estudio de la fracción de eyección mediante el **método de Teichholz**. Permite realizar una **evaluación cuantitativa** de la función sistólica de VI. Este método permite calcular los volúmenes telediastólico y telesistólico y a partir de ellos la fracción de

eyección. Este método es el más usado por su simplicidad y facilidad de aplicación siempre que el ventrículo no esté dilatado y no tenga anomalías de la contracción segmentaria y mantenga una morfología normal. Si no se cumplen estas premisas no puede aplicarse para estimar la función sistólica global.

El índice de funcionamiento miocárdico (IFM) o índice de Tei, es una medición ecocardiográfica repetible, validada y no dependiente del operador, que permite hacer una evaluación objetiva de la función global de ambos ventrículos, incorporando parámetros tanto sistólicos como diastólicos. (5)

Además puede modificarse antes que otros indicadores de disfunción cardiaca, por lo que es considerado un marcador precoz de disfunción miocárdica

Asimismo, Las paredes ventriculares producen señales Doppler de alta energía y baja frecuencia originadas en el miocardio contráctil que son utilizadas para la evaluación de las propiedades del mismo y pueden ser analizadas con técnicas de Doppler "Pulsado" o "codificado en color" evaluando las velocidades en los diferentes tiempos del ciclo cardíaco.

La técnica del Doppler tisular consiste en modificar los parámetros de las señales Doppler para detectar las bajas velocidades originadas a partir del movimiento de la pared ventricular, eliminando con filtros las señales de alta velocidad provenientes de la circulación sanguínea (la velocidad de la sangre es de aproximadamente 100 cm./seg. y las de la pared del corazón cerca de 10 cm./seg.) y ajustando el límite de Nyquist en +20 -20 cm./seg. Esta tecnología

es fácilmente incorporada en los equipos convencionales de ultrasonido y otorga información en un examen ecocardiográfico regular haciéndola promisorio para la evaluación cardiológica rutinaria.

Miyatake y cols (6) en Japón demostraron por medio de estudios in-vivo e in-vitro que las velocidades analizadas con técnica de Doppler color tisular codificado se relacionaban adecuadamente con las reales y que este sistema podía representar las velocidades del tejido para ser utilizadas en la práctica clínica cotidiana. Kukulski (7) demostró excelente correlación con técnicas de Doppler color y Doppler pulsado en el análisis de las velocidades in vivo e in vitro.

El objetivo del presente estudio es demostrar la utilidad del doppler tisular y el índice de función miocárdica en la medición de la función cardiaca, como indicadores precoces de disfunción miocárdica en aquel paciente que se encuentre en tratamiento con antraciclinas en nuestra institución , lo que permitirá establecer una escala de estratificación de riesgo en los pacientes en quienes se inician agentes quimioterapéuticos del grupo de las antraciclinas.

MARCO TEÓRICO

Se han identificado factores de riesgo que aumentan la probabilidad de cardiotoxicidad de las antraciclinas, el más importante es la Dosis Acumulada, el tratarse de un paciente pediátrico, cardiopatía preexistente, radioterapia sobre mediastino y uso concomitante de otros fármacos con potencial cardiotóxico.(8,9).

Es bien conocido el papel de la ecocardiografía en el estudio de la función ventricular seriada en pacientes con disfunción miocárdica de diversas etiologías, con una buena disponibilidad y menor costo, sin necesidad de exposición a radiación ionizante. En nuestra institución se utiliza el esquema propuesto por Steinhertz y Graha en 1999 (10) para monitorización:

I- Determinación Basal de función sistólica de v. Izquierdo con ecografía

II- Repetir estudio al alcanzar 300 mg/m^2 y antes del siguiente ciclo

III- Repetir estudio antes de cada nuevo ciclo al superar 300 mg/m^2

a. Si se efectúa radioterapia simultánea sobre 1000 cGy , complementar con estudio radioisotópico

IV- Sobre 400 mg/m^2 de dosis alcanzada efectuar ecografía y ventriculografía radioisotópica antes de cada nuevo ciclo

V- Control posterior al fin de la quimioterapia

a. Ecografía a los 3, 6 y 12 meses. Ventriculografía opcional a los 12 meses

b. Si la función ventricular es normal, controlar cada 2 años

c. Si la función ventricular es anormal, control según evolución

d. Electrocardiografía continua de 24 hrs cada 5 años

e. Se considera presencia de cardiotoxicidad si se observa disminución de la fracción de acortamiento determinada por ecocardiografía:

1. Disminución en 10% absoluto

2. Valor menor a 29%

Pacientes de alto riesgo se pueden complementar con estudio radioisotópico

La cardiotoxicidad por antraciclinas se presenta en un patrón bimodal : Cardiotoxicidad precoz (en las horas siguientes a la infusión) no es dosis dependiente , Manifestada por arritmias, disfunción cardíaca sistólica y diastólica, Miocarditis, pericarditis, derrame pericárdico. No depende de la dosis administrada. (11)

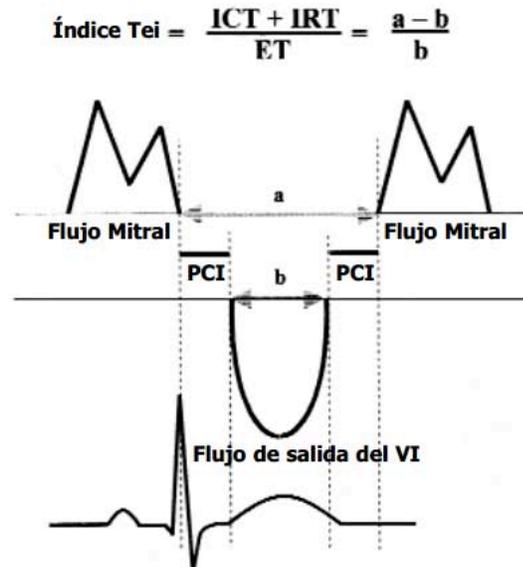
Posteriormente existe una fase de afección tardía (3 meses desde la última dosis). Siendo esta dosis dependiente, identificada cuando hay una dosis acumulada de 450 mg/m² (2.2%) o mayor a 550 mg/m² (riesgo de 30%) y más de 750 mg/m²: 40 % . de Adriamicina.

Se ha demostrado que en la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva en la miocardiopatía dilatada coexisten tanto alteración de la función sistólica como disfunción de la diastólica y, en muchos casos, la función sistólica se encuentra normal y la insuficiencia cardiaca está sustentada solamente por la disfunción diastólica, hecho que tiene implicancias diagnósticas, terapéuticas y pronósticas. Tei y colaboradores propusieron un nuevo índice Doppler que permite el estudio combinado de algunos de los intervalos sistólicos y diastólicos

Es de interés señalar que la evaluación de la función diastólica con ecografía mediante el estudio en modo M de la motilidad de raíz aórtica y de la válvula mitral y de las velocidades de la fase de llenado (precoz (E) y auricular (A), de la relación E/A y de otros parámetros eco-doppler ha sido señalada como un indicador más precoz de daño miocárdico, de aparición incluso anterior a los signos de disfunción sistólica, aún cuando faltan estudios prospectivos con mayor casuística para definir bien este aspecto.

Este planteamiento ya había sido establecido por Erdoğan D y col. En la universidad de Turquía estudio a 31 pacientes adultos, encontrando que el índice de Tei proporciona datos de disfunción sistólica en etapas tempranas, mucho antes de que la Fracción de

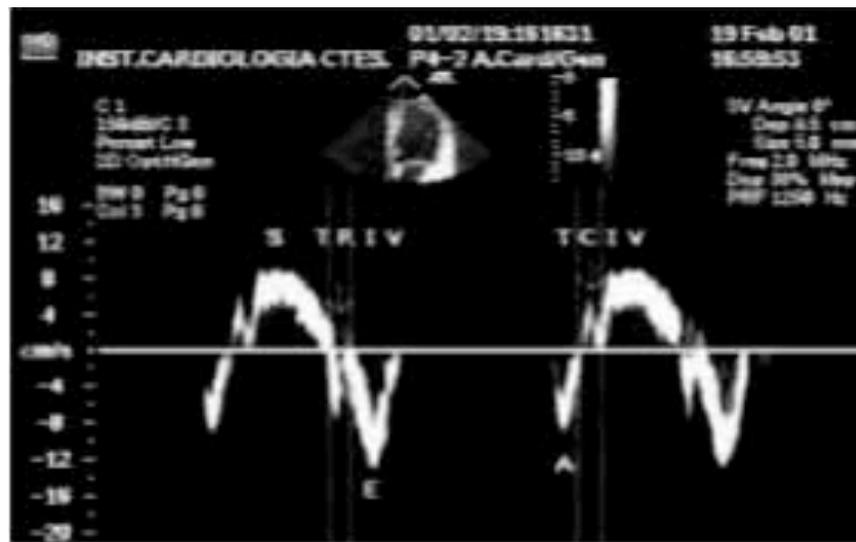
eyección se deteriore. (12)



Índice Tei: sumando los períodos de contracción y de relajación isovolumétrica y dividiéndolo por el período de eyección. Se considera como valor de corte del índice 0,439 Schwammenthal et al. Chest. 2003;124(5):1645-51.

El patrón espectral normal del Doppler Tisular está constituido por una onda sistólica

que se inscribe en forma positiva denominada "onda S", una onda que se encuentra en la diástole precoz, de inscripción negativa, que es la "onda E" y otra onda también de tipo negativa y que corresponde a la contracción auricular en la telediástole denominada "onda A". A su vez se detecta entre el final de la onda a y el inicio de la onda S el tiempo de contracción isovolumétrica (TCIV) Entre el final de la onda S y el comienzo de la onda E se encuentra el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV)



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La cardiotoxicidad inducida por quimioterapia es un problema en aumento dado creciente número de pacientes que en nuestra institución sobreviven a diversos diagnósticos oncológicos. . La forma más frecuente de presentación es una miocardiopatía tras tratamiento con antraciclinas que conduce a insuficiencia cardíaca. La historia natural de la miocardiopatía inducida por antraciclinas en pediatría así como su respuesta al tratamiento actual no es bien conocida, por lo que existen pocas recomendaciones con evidencia científica relevante.

Los autores concluyen que en pacientes que desarrollan miocardiopatía inducida por antraciclinas, se puede conseguir una recuperación de la disfunción ventricular y reducción de los eventos cardíacos cuando de forma precoz se detecta la disfunción ventricular y se inicia rápidamente tratamiento con IECAs y betabloqueantes.(13) (14).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron a 75 pacientes menores a 18 años, en tratamiento con quimioterapia, derechohabientes del IMSS enviados al Servicio de Ecocardiografía pediátrica en el Centro Médico Nacional “La Raza”, para valoración de la función ventricular izquierda y que aceptaran la realización del estudio, mediante consentimiento firmado.

.Criterios de inclusión:

- 1) Menores a 18 años.
- 2) Corazón estructuralmente sano
- 3) Adecuada función ventricular basal
- 4) Manejo QT con Antraciclinas.

Criterios de exclusión:

- 1) Enfermedad cardíaca conocida de cualquier tipo
- 2) Trastornos del ritmo cardíaco
- 3) Enfermedad valvular
- 4) Cardiopatía congénita
- 5) Fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 50%.

CRONOGRAMA

AÑO		2013	2014			
ACTIVIDAD / MES	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO
INVESTIGACIÓN BIBLIOGRÁFICA	X	X				
INGRESO DE REGISTRO A CLIEIS			X			
RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN DE PACIENTES			x	x	x	
PROGRAMACIÓN DE ECOCARDIOGRAMA			x	x	x	
ANÁLISIS ESTADÍSTICO					x	x
REDACCIÓN					x	x
PRESENTACIÓN						x
SOLICITUD DE PUBLICACIÓN						x

Valoración ecocardiográfica

La valoración ecocardiográfica se llevó a cabo en el Servicio de Ecocardiografía del departamento de cardiología pediátrica con un equipo iE33 (Royal Philips Electronics, Eindhoven, Holanda). Las mediciones se llevaron a cabo con el paciente en decúbito lateral izquierdo con modo M, bidimensional y Doppler.

- El IFM se midió con la fórmula descrita por Tei y colaboradores que para el VI consiste en el tiempo de contracción isovolumétrica del VI + tiempo de relajación isovolumétrica del VI / tiempo de expulsión de la válvula aórtica; se considera anormal cuando su valor rebasa 0.45, y a mayor incremento del IFM, mayor deterioro de la función miocárdica.
- S' (Velocidad de contracción sistólica): Medido desde el pico de velocidad de la onda del movimiento sistólico del anillo mitral en sus porciones medial y lateral (valor $6 + 1.14$ cm/s). En estudios de Jeong-Sook Seo y col. Se establece una mejor

correlación entre métodos invasivos de medición de función ventricular con este parámetro que con la FEVI

- Patrón E/A mitral: Valoración de la función diastólica del Ventrículo izquierdo; se compone de la onda E que representa la protodiástole, o llenado pasivo y la onda A que presenta la telediástole, que refleja la contracción auricular, siendo una relación de 1 considerada normal. La disfunción diastólica se evidencia cuando existe una relación $E/A < 1$. Esto es expresión de una relajación retardada del VI.

- Índices E/Ea lateral y medial : Medición de onda pulsada con Doppler tisular del flujo transmitral protodiastólico (onda E) y medición del flujo telediastólico o contracción atrial (onda a) a nivel de las porciones lateral y medial respectivamente en el anillo mitral (valor 8 ± 2 cm/s)

JUSTIFICACIÓN

Aproximadamente 60% de los niños con enfermedades neoplásicas reciben antraciclina y se estima que el daño cardíaco por estos fármacos es superior a 57%. Dado que los niños tienen mayor riesgo de cardiotoxicidad que los adultos ha sido necesario limitar la dosis de antracíclico, modificar el esquema de administración, uso de análogos antracíclicos menos tóxicos así como el empleo de fármacos cardioprotectores.

Limitar la dosis puede comprometer la curación. Dado que no existen estudios descriptivos en nuestra población pediátrica y que el grado de variabilidad demográfica de injuria miocárdica correlacionado a la dosis acumulada esta bien establecida creo que deben establecerse rangos concretos de exposición a antracíclicos para seleccionar a los pacientes que de verdad su riesgo amerita ajuste de tratamiento

OBJETIVOS

- Determinar la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en forma temprana mediante ecocardiografía Doppler tisular en pacientes que reciben quimioterapia
- Estandarizar en nuestra población pediátrica una correlación específica de dosis acumulada de antraciclinas a la incidencia de miocardiopatía dilatada o disfunción diastólica asociada por el método de IFM
- Evaluar la evolución de los pacientes de acuerdo al grado de disfunción ventricular
- Evaluar el rol del ecocardiograma en la decisión de ajustar o sustituir un fármaco específico.

HIPOTESIS

Se planteó la hipótesis de que que el ecocardiograma, específicamente la fracción de eyección, el índice EA de función diastólica y la motilidad pueden en conjunto estratificar a pacientes que reciben o que recibieron tratamiento con antraciclinas y establecer rangos de riesgo asociados a dosis acumulada en nuestra población en control en el departamento de Oncología pediátrica del Hospital general de La Raza

ANALISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó media y desviación estándar para variables cuantitativas, moda y porcentaje para aquellas variables cualitativas. Para las mediciones ecocardiográficas se utilizó estadística paramétrica (ANOVA) y análisis multivariado para cálculo de riesgo relativo

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Índice de funcionamiento ventricular	valoración simultánea ecocardiográfica de la función sistólica y diastólica ventricular izquierda	Tiempo de contracción isovolumétrica del VI + tiempo de relajación isovolumétrica del VI/tiempo de expulsión de la válvula aórtica	Cuantitativa	puntaje
Patrón E/A mitral	Relación entre el llenado temprano (E) y tardío (A-atrial) del ventrículo izquierdo en diástole	Siendo normal cuando (E > A)	Cuantitativa	Puntaje
Dosis acumulada de antracíclicos	Correlación entre la administración de un agente QT del tipo antracíclico con la superficie corporal total	Relación de administración (mg.) por superficie corporal (mg/m ²)	Cuantitativa	mg/m ²
Sexo	Conjunto de características físicas y psicológicas propias del género	masculino Femenino	Dicotómica	Proporción
Índice E/Ea lateral	Relación entre el llenado temprano (E) y tardío (A-atrial) de la porción lateral ventrículo izquierdo en diástole	Medición de onda pulsada del flujo transmitral (onda E) y medición con Doppler tisular (onda Ea) a nivel del anillo mitral	Cuantitativa	Puntaje
A/a	Velocidad diastólica tardía	Medido desde el pico de velocidad de llenado tardío debido a contracción auricular (valor 5.99 ± 1.73 cm/s).	Cuantitativa	Puntaje
S/A	Velocidad de contracción sistólica	Medido desde el pico de velocidad de la onda del movimiento sistólico del anillo mitral (valor 5.97 ± 1.14 cm/s).	Cuantitativa	Puntaje

ASPECTOS ÉTICOS

Siendo la valoración ecocardiográfica de rutina en el paciente con seguimiento de paciente oncológico, el presente protocolo no representa conflicto ético, ni violación a las garantías individuales del paciente, ya que no es invasivo, no implica costo extra y se realiza bajo consentimiento informado.

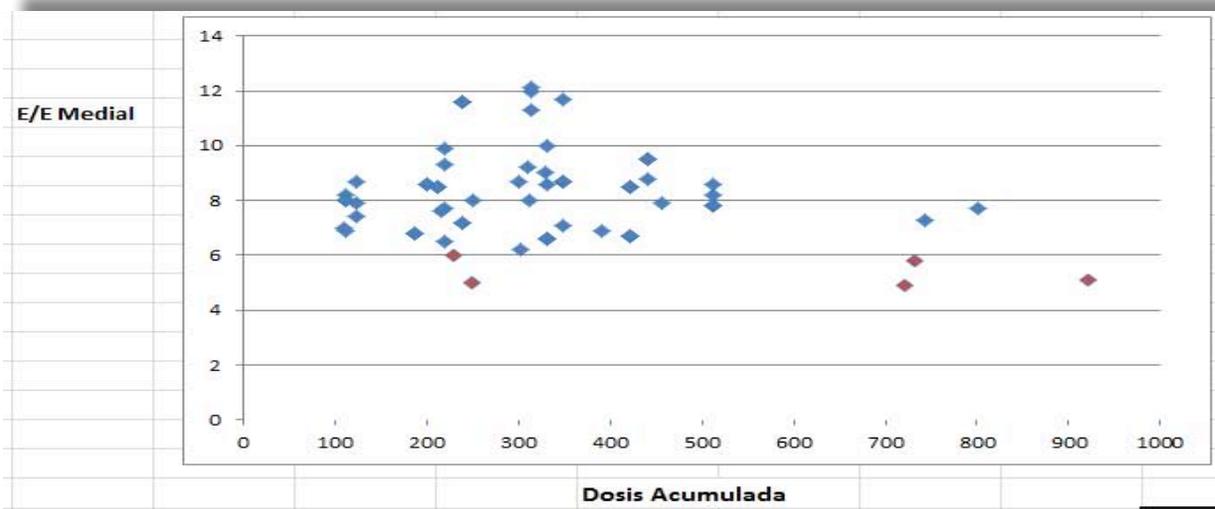
RESULTADOS

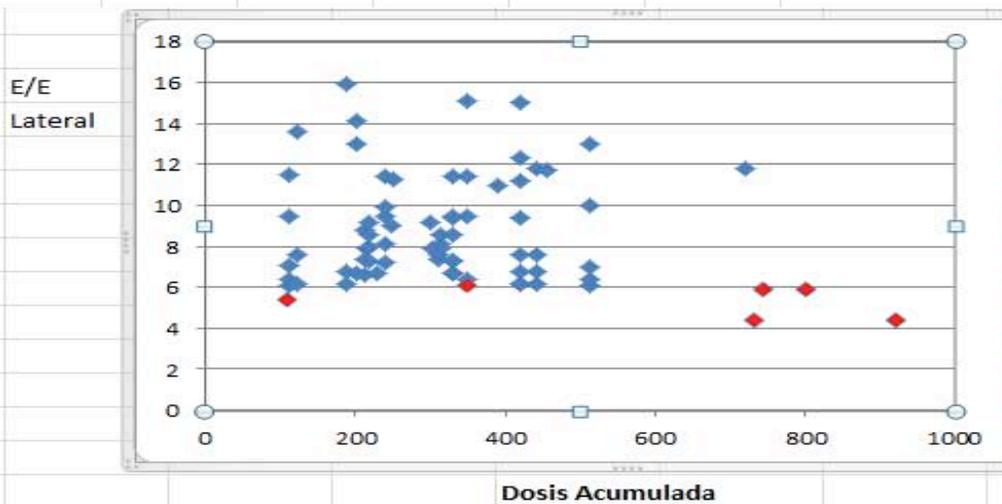
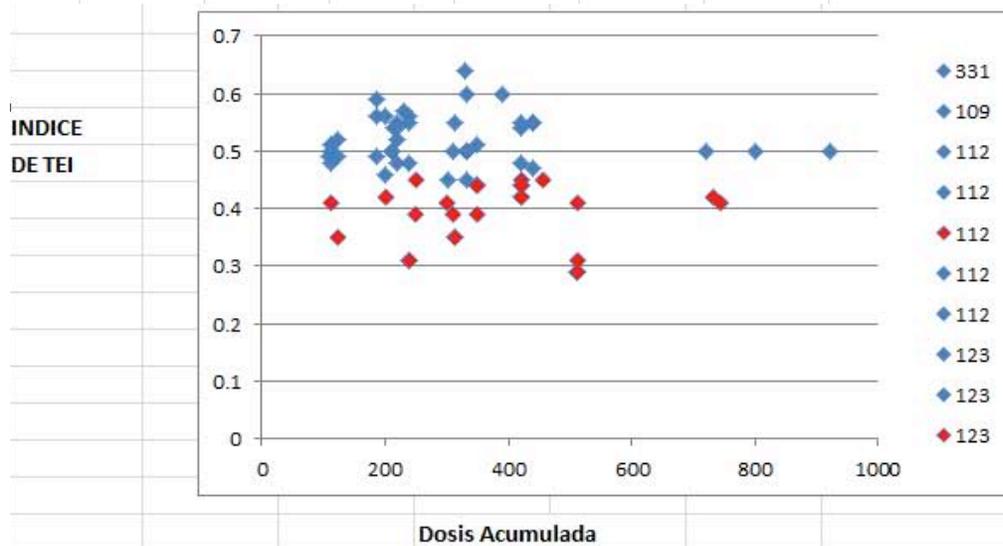
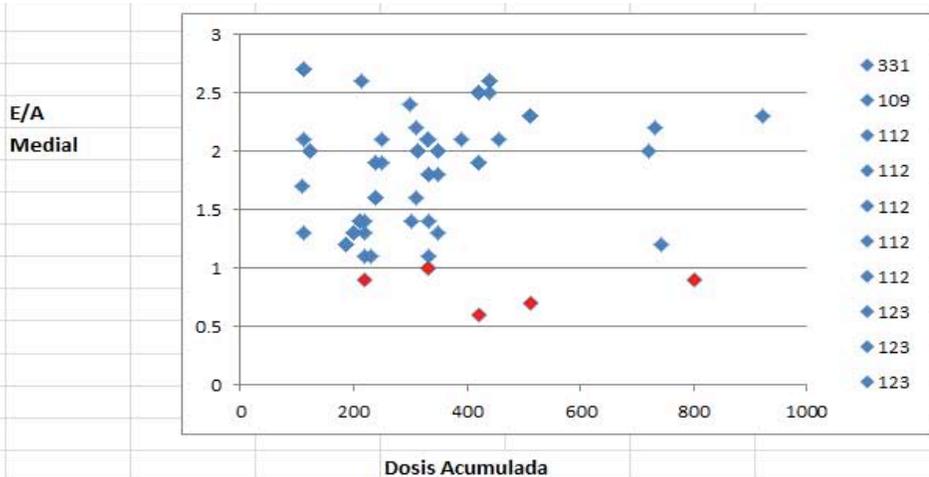
Se estudiaron 76 pacientes entre 1-15 años, sin correlación entre la edad o sexo con el grado de disfunción por ecocardiografía, 23 pacientes en tratamiento con Daunorrubicina, 7 con Doxorrubicina y 46 con epirrubicina.

Los diagnósticos Oncológicos fueron por frecuencia LLA-1 (34), Linfoma de Burkitt(14) ,Linfoma de Hodkin (7), Carcinoma renal Papilar(4) Linfoma de Burkitt (3) , Tumor de Willms (2) Tumor Askin (2) hepatocarcinoma(2), Linfoma no Hdkin (1) Tumor neuroectodérmico primitivo(1), teratoma germinal Mixto(1) Rbdomiosarcoma alveolar (1)

Neuroblastoma (1), Tumor de células marginales (1) Tumor neuroectodérmico primitivo(1) Osteosarcoma(1).

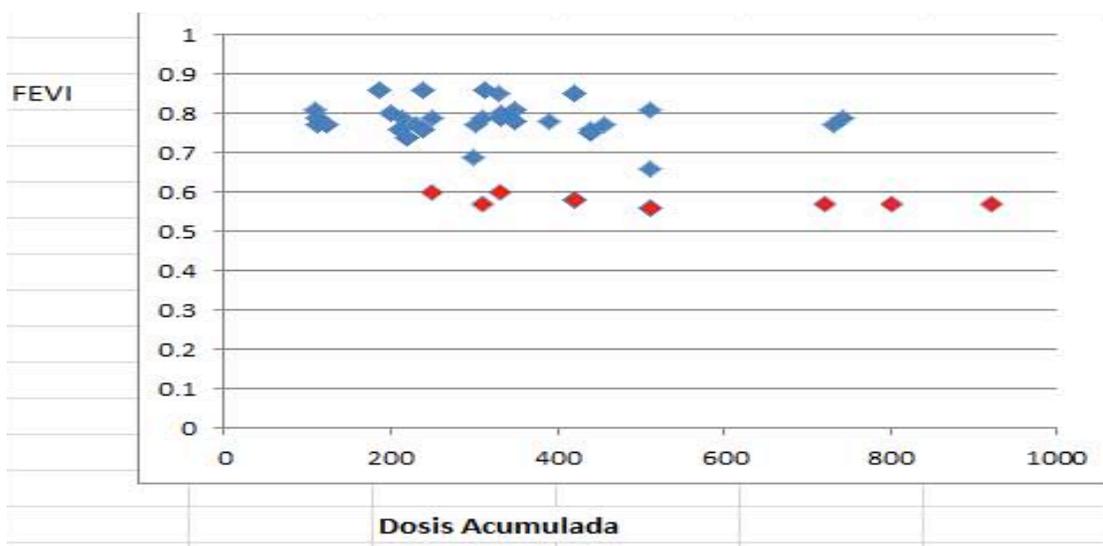
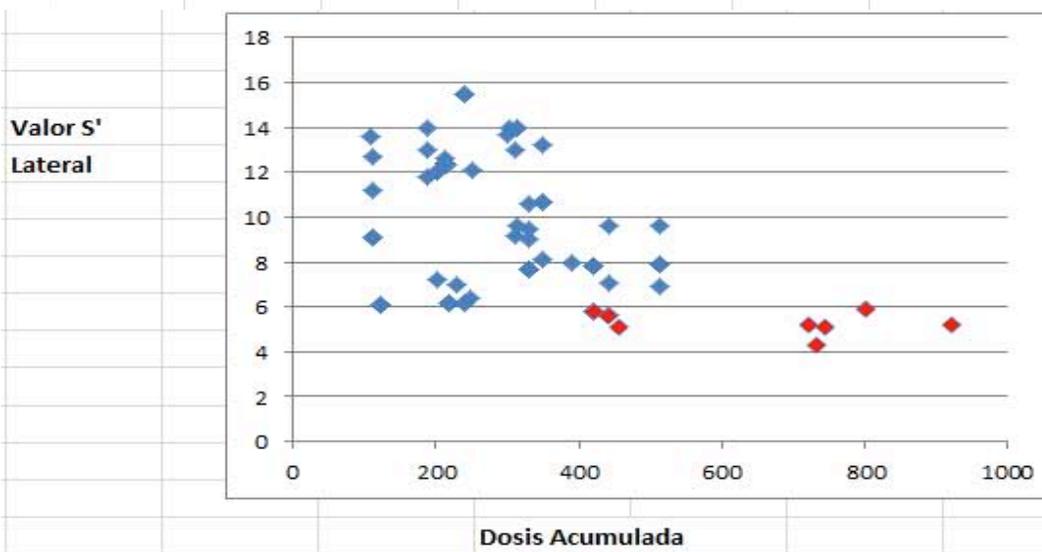
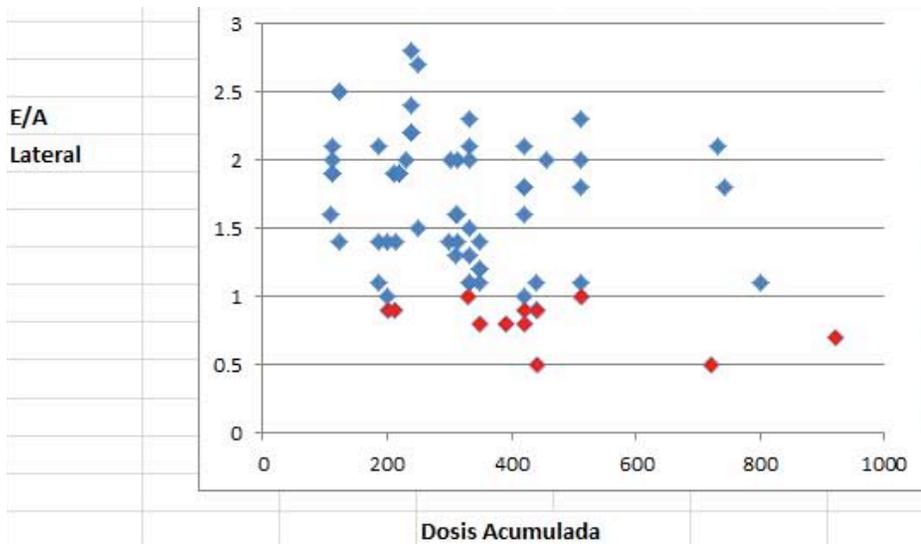
La dosis total acumulada osciló entre 109 y 921 mg./m²sct. La relación entre el IRM miocárdico, La FEVI y el Valor S' Lateral se comparó con la cifra corte de 400 mg./m²sct.





Valores graficados en azul: dentro de rangos de normalidad

Valores graficados en Rojo: valores considerados patológicos



Valores graficados en azul: dentro de rangos de normalidad

Valores graficados en Rojo: valores considerados patológicos

Dosis acumulada/Valores alterado	FEVI	I.Tei	S' Lateral
<400 mg. mg/m ² sct	12	10	0
>400 mg/m ² sct	4	12	11

Parámetros ecocardiográficos alterados según dosis acumulada de antracíclicos, el índice de Tei presento mayor sensibilidad (77%) y poca especificidad

DISCUSION

La disfunción subclínica del ventrículo izquierdo, es una entidad poco reconocida bajo los regímenes actuales de quimioterapia, ya que origina manifestaciones clínicas inespecíficas en estos pacientes, existiendo actualmente pocos métodos diagnósticos para su detección. Con respecto a esto la ecocardiografía Doppler tisular se ha mostrado como método útil, y no invasivo para la detección de esta entidad. En nuestro estudio, nosotros observamos que las mediciones derivadas de la ecocardiografía Doppler tisular detectaron de una manera temprana la disfunción subclínica del ventrículo izquierdo en pacientes que recibieron quimioterapia independientemente de la dosis y esquema de tratamiento, con función sistólica conservada. Como se ha observado en otros estudios realizados en Europa y Estados Unidos, cabe señalar que en ellos, sólo incluyen un solo diagnóstico y un solo agente quimioterapéutico, a diferencia del presente estudio donde se incluyen varios protocolos anti quimioterapéuticos.

Se demostró además que el daño miocárdico secundario al uso de medicamentos antineoplásicos, no es homogéneo, ya que algunos pacientes en el estudio mostraron variabilidad en las mediciones tomadas de diferentes zonas del ventrículo izquierdo, esto apoyando la bibliografía previa y lo observado en otros estudios, donde la biopsia miocárdica ha mostrado que el daño miocárdico no es homogéneo, sino en parches, observándose buena correlación con las mediciones obtenidas de la ecocardiografía Doppler tisular, aumentando aún más, su sensibilidad y especificidad para la detección de daño miocárdico.

CONCLUSIONES

La evaluación ecocardiográfica continua siendo una herramienta de gran valor para la detección oportuna de disfunción ventricular secundaria al uso de antraciclina.

En el presente estudio se observa que el índice de función miocárdica tiene alta sensibilidad pero poca especificidad para detectar el problema, lo que lo hace una prueba útil para el escrutinio.

Este estudio correlaciona de manera lineal modalidades ecocardiográficas de fácil acceso en la mayoría de los Dispositivos ecocardiográficos, siendo esta una de las principales razones de que este estudio sea costeable, repetible y reproducible.

El índice de rendimiento miocárdico o índice de Tei, mostró una alta sensibilidad para detectar disfunción miocárdica, contrastando con su poca especificidad. Este hallazgo al parecer de los investigadores podría complementarse con el hecho de que la medición de la velocidad sistólica de la pared lateral del anillo mitral mostro una mayor especificidad para detectar la disfunción sistólica.

LA relación E'/A' en el anillo lateral mostró también una adecuada correlación para detectar disfunción diastólica de forma temprana.

En conclusión el índice de función miocárdica como tamizaje de disfunción miocárdica temprana puede servir para selección de pacientes debido a la alta sensibilidad que presenta, mejor si es complementada junto con la medición de la velocidad S del anillo mitral lateral que presentó la mas alta especificidad e incluso correlación lineal con la dosis acumulada de antracíclicos.

Se inicia, asimismo, una base de datos de los pacientes que están en seguimiento continuo y en colaboración con las áreas de oncología y hematología pediátrica en nuestra área de ecocardiografía que podría ser de aprovechamiento para estudios posteriores.

En la opinión de los investigadores Estas 2 modalidades combinadas tienen una sensibilidad y especificidad suficiente para detectar disfunción sistólica de ventrículo izquierdo incluso de forma temprana y efectiva sin modificar el costo de los protocolos actuales de tamizaje ecocardiográfico

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- El ecocardiograma es un estudio relativamente dependiente del operador y mayor variabilidad en las mediciones de parámetros de función ventricular han dificultado su uso, especialmente, en el estudio evolución seriado.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

HOSPITAL GENERAL "GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Con fundamento en el reglamento de ley general de salud en materia de prestación de servicios de atención médica(artículos 80,81,82,83, norma oficial mexicana NOM -168-SSA1-1998 del expediente clínico fracciones 10.1.1.1 a la 10.1.1.4

Nosotros _____ expreso mi libre voluntad para autorizar al

(nombre de ambos padres)

personal médico activo del servicio de cardiología pediátrica para la realización del estudio ecocardiográfico denominado índice de funcionamiento miocárdico, que permite anticipar cualquier lesión cardíaca asociada al uso de quimioterapia, a razón de poder ajustar el tratamiento en caso de asociarse a la misma, esto sin generar algún costo extra, necesidad de invasión al paciente, algún efecto asociado, así como ser de rápida realización.

Se me ha explicado y entiendo :

- a) Dicho estudio se realizará con los recursos del hospital y dentro del mismo.
- b) Que el hecho de ya tener un diagnóstico establecido no excluye la posibilidad de identificar algún padecimiento concomitante no diagnosticado previamente.
- c) Se nos responderá cualquier duda que pudiéramos plantear sobre la utilidad del estudio y el riesgo y diagnósticos identificados, en caso de existir tales
- d) Una vez aceptado y firmado este formato de consentimiento informado se deberán seguir las normas de disciplina y horarios que rigen al departamento de Cardiología pediátrica, mismos que están establecidos precisamente para el buen funcionamiento y bienestar de su hijo(a).
- e) Una vez ingresado su hijo al protocolo de estudio, conservan sin embargo, el derecho de abandonarlo en el momento que lo juzguen conveniente sin que afecte esto la atención médica que reciben en el Instituto.

NOMBRE COMPLETO Y FIRMA DEL PADRE(S) O TUTOR LEGAL

Nombre completo y forma de testigo

Nombre completo y matrícula del médico que realiza el estudio

BIBLIOGRAFÍA

1. High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors van der Pal HJ, van Dalen EC, van Delden E, van Dijk IW, Kok WE, Geskus RB, Sieswerda E, Oldenburger F, Koning CC, van Leeuwen FE, Caron HN, Kremer LC. *J Clin Oncol.* 2012 May 1;30(13):1429-37. doi: 10.1200/JCO.2010.33.4730. Epub 2012 Apr 2.
2. Colan SD, Lipshultz SE, Lowe AM, Sleeper LA, Messere J, Cox GF, Lurie PR, Orav EJ, Towbin JA. Epidemiology and cause-specific outcome of hypertrophic cardiomyopathy in children: Findings from the Pediatric Cardiomyopathy Registry. *Circulation* 2007; 115:773-781
3. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD et al. Late cardiac effect of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med* 1991; 324: 808.
4. Jain D Cardiotoxicity of doxorubicina and other anthracycline derivatives. *J Nucl Cardiol*, 2000; 7: 53-6
5. Tei C, Ling L, Hodge D, et al. New index combined systolic and diastolic myocardial performance: A simple and reproducible measure of cardiac function: A study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995; 26:357-366.
6. Miyatake K, Yamagishi M, Tanaka N, et al. A new method for the evaluation of left ventricular wall motion by color-coded tissue Doppler imaging: in vitro and in vivo studies. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995;25:717-724.
7. Kukulski T, Voigt JU, Wilkenshoff UM, Strottmann JM, Wranne B, Hatle L, Sutherland GR. A comparison of regional myocardial velocity information derived by pulsed and color Doppler techniques: an in vitro and in vivo study. *Echocardiography* 2000;17:639-651.
8. Unverferth DV, Magorien RD, Leier CV et al. Doxorubicin cardiotoxicity. *Cancer Treat Rev.* 1982; 9: 149-64
9. Billingham ME, Mason JW, Bristow MR et al. Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes. *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 865-7
10. Steinherz LJ, Graham T, Hurwitz R et al. Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: report of the Cardiology Committee of the Childrens Cancer Study Group..

Pediatrics 1992; 89 (5 pt 1): 942-9

11. Singal PK, Deally CMR, Weinberg LE. Subcellular effects of adriamycin in the Heart: A concise review. *J Mol Cell Cardiol* 1987; 19: 817-28
12. Anthracycline chemotherapy impairs the structure and diastolic function of the left ventricle and induces negative arterial remodelling. Mizia-Stec KGościńska AMizia MHaberka MChmiel APoborski WGąsior *ZKardiol Pol.* 2013;71(7):681-90. doi: 10.5603/KP.2013.0154.
13. Tajer C, Santos D, Manente D, Arias L. Cardiotoxicidad inducida por drogas de uso en oncología. *Tópicos en Oncología* 2003; 2: 1-5
14. Steinherz LJ, Graham T, Hurwitz R et al. Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: report of the Cardiology Committee of the Childrens Cancer Study Group.. *Pediatrics* 1992; 89 (5 pt 1): 942-9
15. Jeong-Sook Seo , Dae-Hee Kim , Won-Jang Kim , Jong-Min Song , Duk-Hyun Kang , Jae-Kwan Song *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* Published 1 May 2010 Vol. 298 no. H1608-H1615 DOI: 10.1152/ajpheart.01231.2009