



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

CARDIOTOXICIDAD POR RESONANCIA MAGNÉTICA CARDÍACA EN  
PACIENTES ONCOLÓGICOS TRATADOS CON ANTRACÍCLICOS EN EL  
PERIODO NOVIEMBRE 2021 A JUNIO 2022 EN EL SERVICIO DE  
HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO.

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA**

PRESENTA

**DR. IRVING HORACIO TORRES LOPEZ**

DIRECTOR DE TESIS

**DRA. LETICIA CASTELLANOS CAÍNAS**

**DIRECCION DE INVESTIGACION  
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO**

**Número de Registro de Protocolo: HJM 126/21-R**

**CIUDAD DE MEXICO, JULIO DE 2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## AUTORIZACIÓN DE TESIS

Título de tesis: **CARDIOTOXICIDAD POR RESONANCIA MAGNÉTICA CARDÍACA EN PACIENTE ONCOLÓGICOS TRATADOS CON ANTRACÍCLICOS EN EL PERÍODO NOVIEMBRE 2021 A JUNIO 2022 EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO.**

Número de registro: **HJM 126/21-R.**



**Dr. Irving Horacio Torres López**

1-NOMBRE Y FIRMA DEL(LA) TESISISTA



**Dra. Leticia Castellanos Caínas**

2.-NOMBRE Y FIRMA DIRECTOR/A (ASESOR CLÍNICO) DE TESIS



**Dr. Leobardo Valle Molina**

3.- NOMBRE Y FIRMA DEL DIRECTOR/RA (ASESOR) METODOLÓGICO DE TESIS



**Dra. Erika Gómez Zamora**

4.- NOMBRE Y FIRMA SUBDIRECTOR/A DE ENSEÑANZA H.J.M.



**Dr. Erik Efraín Sosa Durán**

5.- NOMBRE Y FIRMA JEFE/A DEL SERVICIO DE POSGRADO

## **AGREDECIMIENTOS**

A Dios, por permitirme llegar hasta esta etapa de mi vida, de mucho aprendizaje, y con salud. Esperando que todo ese aprendizaje sea puesto a su servicio.

A mis padres, por amarme, encaminarme en la medicina y por siempre apoyarme. Por siempre, los médicos que más admiraré

A mis hermanos, por su apoyo y ejemplo de perseverancia y tenacidad en lo que emprenden. Soy su admirador.

A la Dra Leticia Castellanos, por su ser una cardióloga muy completa, por su enseñanza y asesoría al realizar esta tesis. Pero sobre todo, por la gran calidad de ser humano que es.

Al Dr Leobardo Valle por el excelente médico, maestro y líder que es.

Al Dr Hernández Santamaría por creer en mí y haberme seleccionado en su curso de posgrado. Se cumplió la promesa, maestro.

**“Si he visto más lejos, es porque estoy sentado sobre los hombros de gigantes”. Isaac Newton**

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN -----	6
2. MARCO TEÓRICO-----	8
3. JUSTIFICACION-----	17
4. OBJETIVOS-----	18
5.- MATERIALES Y METODOS-----	19
6. RESULTADOS-----	23
6. DISCUSIÓN-----	27
7. CONCLUSIONES-----	32
8. BIBLIOGRAFIA-----	33

## INTRODUCCION

La incidencia del cáncer en México se ha estimado en 126 casos/millón/año. Informes realizados por la Organización Mundial de la Salud demuestran que la incidencia de cáncer en adultos ha aumentado en más de 200 % en los países en desarrollo, con predominio de las leucemias y los linfomas<sup>1</sup>.

En México, el Registro Epidemiológico de Neoplasias Malignas informa por cada 100 000 habitantes de la población general una incidencia anual de leucemias agudas de 2; de leucemia linfocítica aguda de 1.3% y de leucemia mielocítica aguda de 0.7%. Diversas complicaciones han surgido para la realización de registros para las neoplasias hematológicas<sup>2</sup>.

Además del incremento de la incidencia mundial de cáncer, los tratamientos han mejorado, logrando incrementar la supervivencia, pero también se han incrementado las reacciones adversas asociadas a los tratamientos.

Las antraciclinas son una primera opción para numerosos tipos de cánceres, sobre todo, es la piedra angular de diversos esquemas quimioterapéuticos para neoplasias hematológicas. Pero cerca del 10 % de los pacientes que las reciben desarrollan alguna forma de cardiotoxicidad y posterior desarrollo de insuficiencia cardíaca<sup>3</sup>. Siendo entonces una limitante para su prescripción.

La utilidad clínica de estos agentes queda limitada por la aparición de cardiomiopatías, cuya presencia depende de la dosis total del fármaco y suele ser irreversible.<sup>4</sup> En epidemiología de México, la prevalencia reportada de daño miocárdico por el uso de antraciclinas, llega a ser de hasta un 3%, como lo reportado en Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG)<sup>4</sup>.

Los mecanismos de daño incluyen: inhibición de la replicación del ADN, transcripción del ARN, generación de radicales libres que dañan el ADN, peroxidación lipídica e inhibición de topoisomerasas. A nivel tisular, la toxicidad temprana a la antraciclinas se ha asociado con inflamación del miocardio, visualización, y edema celular. La dosis acumulada es uno de los principales factores de riesgo, además de la edad, enfermedades cardiovasculares asociadas y prescripción de otros agentes. Debido al pronóstico de los pacientes, se han propuesto herramientas diagnósticas y pronósticos de cardiotoxicidad como: biomarcadores (troponina I y péptido natriurético cerebral) y estudios de imagen (ecocardiografía, resonancia magnética y medicina nuclear).

La causa principal de morbilidad y mortalidad prematuras entre los paciente que sobreviven > 5 año después de su diagnóstico y tratamiento inicial de un cáncer hematológico, son los eventos cardiovasculares. Entre ellos son la insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular e isquemia e infarto de miocardio

Varias pautas se han publicado recomendaciones para la monitorización de la cardiotoxicidad, incluida las recomendaciones de la American Heart Association (AHA) / American College of Cardiology (ACC) para la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas, que recomiendan el uso de imágenes con radionúclidos, incluidas las exploraciones con ventriculografía nuclear (MUGA por sus siglas en inglés), y ecocardiografía para la monitorización de la fracción de eyección. Sin embargo, no se han especificado otras modalidades de imagen para el control de la función cardíaca durante el tratamiento con antraciclinas, y se dan solo recomendación de expertos sobre el uso de resonancia magnética cardíaca en caso de no tener una buena ventana ecocardiográfica.

La resonancia magnética cardíaca, con varias nuevas técnicas de secuencias de imágenes, podría mejorar la caracterización del tejido miocárdico incluyen el contraste temprano con gadolinio, las imágenes o mapas potenciados en T2 y T1 y las imágenes con contraste tardío de gadolinio.

La importancia de la detección de cardiotoxicidad en pacientes oncológicos que han tenido tratamiento con antraciclinas, debe de ser por las implicaciones terapéuticas y pronósticas. En la actualidad, se utiliza la combinación de los distintos factores de riesgo clínico, métodos bioquímicos (biomarcadores) y métodos de de imagen cardiovascular para estratificar a los pacientes oncológicos con riesgo de cardiotoxicidad. Ponderándose la resonancia magnética cardíaca como nuevo marcador de imagen cardiovascular. No obstante, hasta la fecha, no existe un registro en algún hospital en México sobre la utilización y los hallazgos de resonancia magnética cardíaca en pacientes oncológicos para detectar cardiotoxicidad clínica o subclínica. Sobre la base de estos datos, el objetivo de este trabajo fue determinar y describir la cardiotoxicidad por resonancia magnética cardíaca en pacientes oncológicos tratados con antraciclinas, del Hospital Juárez de México.

## MARCO TEÓRICO.

### Definición e incidencia de cardiotoxicidad.

Las antraciclinas (doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina e idarrubicina) son algunos de los agentes anticancerígenos más antiguos actualmente en uso. Descubiertos por primera vez en la década de 1950<sup>5</sup>, se utilizan en una amplia gama de cánceres incluyendo mama, linfoma, leucemia, sarcoma. Han contribuido al aumento dramático en las tasas de supervivencia a 5 años para algunos tipos de cáncer, ahora > 80%. Sin embargo, a medida que su uso se generalizó, se reconoció la ocurrencia de una cardiotoxicidad dependiente de la dosis. Su administración está asociada con lesión y muerte de cardiomiocitos que conduce a la disfunción ventrículo izquierdo y la insuficiencia cardíaca. Inhiben la función de la topoisomerasa 2B en cardiomiocitos, lo que produce roturas de doble cadena del ADN, disfunción mitocondrial, desarrollo de especies reactivas de oxígeno y daño o muerte de los cardiomiocitos. Los pacientes que han recibido una dosis acumulada de > 250-300 mg / m<sup>2</sup> de doxorubicina o su equivalente se consideran en alto riesgo de desarrollar cardiotoxicidad; sin embargo, existe una variabilidad individual con algunos pacientes que desarrollan cardiotoxicidad a dosis acumuladas más bajas.

La cardiotoxicidad se define como la aparición de una disfunción del músculo cardíaco a causa de la exposición a un tratamiento antineoplásico, con la posibilidad de que progrese a insuficiencia cardíaca (IC). Se denomina cardiotoxicidad subclínica o cardiotoxicidad preclínica a la fase inicial de esta miocardiopatía, cuando la enfermedad aun n no es clínicamente manifiesta. Dado que el diagnóstico actual de la cardiotoxicidad sigue basándose en la aparición de síntomas de IC o una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), y teniendo en cuenta la variabilidad interobservadores existente en la determinación de la FEVI, la incidencia de la cardiotoxicidad puede variar según el tipo de tratamiento antineoplásico y el tipo de sistema de detección utilizado para establecer el diagnóstico<sup>6</sup>.

La cardiotoxicidad, como definición operacional, es una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) > 5 % de una FEVI basal < 55 % con síntomas de falla cardíaca, o una reducción asintomática de la FEVI > 10 % de una FEVI basal < 55 %. Según la Sociedad Canadiense de Cardiología, esta debe incluir el mismo estudio de imagen para valorar FEVI además de otro parámetros como strain longitudinal (ya sea por ecocardiograma o resonancia magnética) y otros parámetros propios del protocolo de imagen que se use <sup>6</sup>. La Sociedad Europea de Cardiología identifica el 50% como punto de corte de normalidad, al igual que registros previos. Sin embargo, en pacientes tratados con antraciclinas y trastuzumab, una FEVI en rango bajo-normal (50-55%) aumenta de forma significativa el riesgo de disfunción ventricular secundaria a cardiotóxicos. Por ese

motivo, y en concordancia con las recomendaciones de cuantificación de cámaras cardíacas, la Sociedad Americana de Ecocardiografía y la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular utilizan el 53% como límite normal.

Se han descrito dos tipos de cardiotoxicidad. El tipo 1 es una toxicidad irreversible, dependiente de la dosis, que resulta de cambios ultra estructurales en el miocardio. Se tipifica por cardiotoxicidad por antraciclinas. La cardiotoxicidad tipo 2 es en gran parte reversible, no dependiente de la dosis, y no causa cambios ultra estructurales en el miocardio. Se caracteriza por la cardiotoxicidad por trastuzumab.

También se puede clasificar a la cardiotoxicidad dependiendo del tiempo de presentación de haber iniciado el tratamiento. Se divide en temprana y tardía. La cardiotoxicidad temprana se refiere al daño cardíaco que se desarrolla durante la quimioterapia o dentro del primer año de tratamiento, mientras que la cardiotoxicidad tardía se refiere al que se manifiesta después de un año o más de completar el tratamiento con antraciclinas. El riesgo de falla cardíaca permanece de por vida, en especial en adultos jóvenes que tienen una expectativa de vida larga después de un tratamiento exitoso contra el cáncer<sup>7</sup>

Hay alguna literatura que divide la cardiotoxicidad en aguda, que ocurre en <1% de los pacientes inmediatamente después de la infusión de la antraciclina y se manifiesta como una disminución aguda y transitoria de la contractilidad miocárdica, que generalmente es reversible. Y la forma crónica, que es aparición temprana ocurre en 1.6% -2.1% de los pacientes, durante la terapia o durante el primer año después del tratamiento. La cardiotoxicidad crónica inducida por antraciclina de inicio tardío ocurre al menos 1 año después de la finalización de la terapia en 1.6%-5% de los pacientes.

Factores de riesgo para el desarrollo de cardiotoxicidad.

En realidad, la incidencia y el momento de ocurrencia de la cardiotoxicidad inducida por antraciclina aún no están bien definidos. Los factores de riesgo para la toxicidad de antraciclina incluyen la dosis acumulada de antraciclinas, la administración de bolo intravenoso; dosis únicas más altas; historial de irradiación previa; el uso de otros agentes concomitantes que se sabe que tienen cardiotoxicidad incluyendo ciclofosfamida, trastuzumab y paclitaxel; género femenino; enfermedad cardiovascular subyacente; edad (> 65 años o <18 años); aumento en el tiempo desde la finalización de la quimioterapia; elevación de biomarcadores cardíacos, como troponinas y péptidos natriuréticos, durante y después de la administración, insuficiencia renal y condiciones que aumentan la concentración de hierro en los tejidos (hemocromatosis).

Los factores de riesgo adicionales incluyen la radioterapia que involucra la silueta cardíaca, así como el uso de trastuzumab. El reconocimiento de estos factores de riesgo y la respuesta a ellos mediante el uso de quimioterapia sin antraciclinas cuando sea apropiado, ha disminuido la incidencia de insuficiencia cardíaca (IC) inducida por antraciclinas.

La exposición acumulada a la antraciclina es un factor de riesgo constante. El riesgo de insuficiencia cardíaca clínica relacionada con la doxorubicina oscila entre el 0,2 y el 100 % para dosis acumulativas que oscilan entre 150 y 850 mg/m<sup>2</sup><sup>8,9</sup>.

La cardiotoxicidad se presenta como disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, que generalmente es irreversible. Clínicamente, los pacientes presentan miocardiopatía dilatada. Aquellos con cardiotoxicidad progresiva crónica de inicio tardío pueden presentar hasta 1-2 décadas después de la finalización de la terapia contra el cáncer. Mucho menos comúnmente, la cardiotoxicidad por antraciclinas puede presentarse de forma aguda como una disfunción sistólica del ventrículo izquierdo inmediatamente después de la administración de una dosis de antraciclina y puede ser reversible.

La incidencia de disfunción ventricular izquierda clínicamente significativa se ha informado como 10%, 16%, 32% y 65% a dosis totales de doxorubicina de 250, 300, 400 y 550 mg / m<sup>2</sup>, respectivamente. Sin embargo, hay evidencia de que la cardiotoxicidad de la antraciclina puede ser aún más común. Usando métodos ecocardiográficos capaces de detectar cambios sutiles en la contractilidad cardíaca, demostraron que la incidencia de cardiotoxicidad subclínica de doxorubicina es considerablemente más alta de lo que se sospechaba previamente.

La evaluación del paciente comienza antes del inicio de la quimioterapia estimando el riesgo de cardiotoxicidad. La Sociedad Europea de Oncología Médica publicó algoritmos para el monitoreo cardíaco en serie de pacientes con riesgo de cardiotoxicidad de tipo 1 y tipo 2. Además, la Asociación Europea de Imágenes Cardiovasculares (EACVI) y la Sociedad Americana de Ecocardiografía (ASE) publicaron una declaración de consenso en 2014 sobre la evaluación de imagen multimodal de pacientes durante y después del tratamiento del cáncer. La ecocardiografía se utiliza con frecuencia en la evaluación seriada de Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) en pacientes sometidos a quimioterapia debido a su amplia disponibilidad y la ausencia de exposición a la radiación. Sin embargo, la resonancia magnética cardíaca y la angiografía con radio nucleótidos bloqueados también pueden usarse para la evaluación seriada de la función cardíaca. Cualquiera que sea la técnica que se elija para la monitorización de la FEVI en un paciente dado, es importante que se utilice la misma técnica para la

obtención de imágenes de seguimiento de ese paciente. Una limitación importante del uso de la fracción del ventrículo izquierdo para monitorizar la disfunción cardíaca es que los cambios en la FEVI generalmente ocurren en una etapa posterior cuando ya se ha producido una toxicidad significativa. Para minimizar el riesgo de miocardiopatía irreversible, el objetivo es identificar los signos de toxicidad tan pronto como sea posible para iniciar el tratamiento médico.

Cuando la cardiotoxicidad se define incluyeno el desarrollo de disfunción sistólica del VI asintomática, las tasas de cardiotoxicidad son más altas (Tabla 1). En un estudio, la tasa de disfunción cardíaca inducida por doxorubicina (ya sea sintomática o asintomática pero con una disminución de la FEVI) fue de 6,5, 8,8, 17,9 y 32.4 % con dosis acumuladas de 150, 250, 350 y 400 mg/m<sup>2</sup>. Si bien hay datos limitados disponibles sobre el pronóstico de una disminución asintomática de la FEVI entre pacientes tratados con antraciclinas, los estudios con poblaciones grandes de pacientes con disfunción sistólica asintomática han identificado un mayor riesgo de Insuficiencia Cardíaca (IC) y muerte cardiovascular<sup>10</sup>.

**Tabla 1. Incidencia de disfunción ventricular izquierda asintomática con antraciclinas**

**Incidence of LV dysfunction with chemotherapy drugs**

Chemotherapy agents	Incidence of heart failure (%)	Incidence of decline in LVEF (%)
<b>Anthracyclines (cumulative dose)</b>		
Doxorubicin (Adriamycin)		
100	0	0.5
150 mg/m <sup>2</sup>	0.2	7
300 mg/m <sup>2</sup>	0.6	16
400 mg/m <sup>2</sup>	3 to 5	32
550 mg/m <sup>2</sup>	7 to 26	65
700 mg/m <sup>2</sup>	18 to 48	86
Idarubicin (>90 mg/m <sup>2</sup> )	5 to 18	
Epirubicin (>900 mg/m <sup>2</sup> )	0.9 to 11.4	
Mitoxantrone (>120 mg/m <sup>2</sup> )	2.6	
Liposomal anthracyclines (>900 mg/m <sup>2</sup> )	2	

LVEF: left ventricular ejection fraction. Decline in LVEF is defined as a decline in absolute value of at least 20 percent in LVEF from baseline, a decline in absolute value of at least 10 percent in LVEF from baseline and to below the institution's lower limit of normal, a postbaseline decline in absolute value of at least 5 percent in LVEF below the institution's lower limit of normal, or the occurrence of heart failure.

La resonancia magnética cardiovascular (RMC) utiliza campos magnéticos y pulsos de radiofrecuencia para producir imágenes fijas y en movimiento del corazón. La RMC está libre de radiación y ofrece la medida estándar de oro de FEVI. Se debe considerar la RMC en situaciones en las que se contempla la suspensión de regímenes quimioterapéuticos secundarios a cardiotoxicidad debido a FEVI límite, cuando la estimación de la FEVI está técnicamente limitada o la calidad de las imágenes ecocardiográficas es subóptima. Las ventajas adicionales de la RMC incluyen la caracterización aditiva del tejido, incluida la capacidad de detectar fibrosis miocárdica y edema miocárdico, así como la detección temprana de cardiotoxicidad subclínica (mucho antes de que ocurra falla una fase preclínica, o síntomas, y antes de que la FEVI caiga por la media o haya elevación de biomarcadores). El seguimiento por ecocardiograma doppler y el papel de la cardiotoxicidad subclínica y el tratamiento con troponinas en la identificación de inhibidores, con el fin de pretratar con inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA) para tratar la reducción de la FEVI es una estrategia efectiva que ha surgido en los últimos 15 años. Aún se puede lograr una recuperación parcial o completa de la FEVI si la disfunción cardíaca se detecta poco después del final de la quimioterapia y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca se inicia de inmediato, o incluso mejor si detecta en fases subclínicas, de lo cual, la resonancia magnética cardíaca tiene un mejor umbral para detectar daño subclínico por cardiotoxicidad.

En el documento de posición de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC por sus siglas en inglés), sobre tratamientos cáncer y toxicidad cardiovascular, menciona que la resonancia magnética cardíaca (RMC es útil para determinar la causa de disfunción ventricular izquierda, para aclarar además si existe disfunción ventricular derecha en casos difíciles (es decir, pacientes con resultados dudosos o contradictorios de otras imágenes). La RMC también sirve para evaluar el pericardio, especialmente en pacientes con irradiación torácica. El realce tardío con gadolinio (LGE por sus siglas en inglés) puede ser útil para detectar cicatrices o fibrosis, que puede tener implicaciones pronósticas en el contexto de deterioro de la función ventricular izquierda.

La detección temprana del daño cardíaco en una etapa aún reversible es fundamental porque la cardiotoxicidad por antraciclicos, eventualmente progresará a una fase irreversible, y la detección del deterioro subclínico de la contractilidad miocárdica en una etapa latente permitirá el tratamiento temprano y la recuperación completa.

Después del tratamiento con antraciclinas, es importante volver a evaluar la función cardíaca de todos los pacientes para identificar a los pacientes asintomáticos que están experimentando un aumento del daño cardíaco; si la FEVI ha disminuido en 15 puntos porcentuales, o 10 puntos porcentuales a un valor inferior a 50, y una

evaluación repetida después de 3 semanas confirma el hallazgo; o si la troponina o el BNP son elevados, se deben analizar opciones de quimioterapia alternativas, ya que el tratamiento continuo con una antraciclina conlleva un mayor riesgo de cardiotoxicidad. El tratamiento de la disfunción cardíaca inducida por antraciclina justifica una intervención agresiva con modalidades estándar consistentes con tratamientos para otras formas de insuficiencia cardíaca. Pacientes de alto riesgo, aquellos con enfermedad cardiovascular subyacente o aquellos que recibieron > 300 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina o equivalente, pueden ser monitoreados con mayor frecuencia, aunque no se informaron los datos para respaldar una ventaja de resultado resultante de tal monitoreo.

Se recomienda para la detección por imagen de cardiotoxicidad y seguimiento, utilizar una misma modalidad de imagen, preferentemente aquella que tenga mayor reproducibilidad y sensibilidad para su detección temprana. La RMC con base en estos principios, se encuentra bien posicionada en vistas a la capacidad simultánea en el mismo estudio en la valoración de la función ventricular, caracterización tisular, y en caso de necesidad la evaluación de perfusión miocárdica tras estrés farmacológico para detección de cardiopatía isquémica.

En el caso de la estratificación de riesgo, la RMC se encuentra recomendada en aquellos con pobre ventana acústica, enfermedad cardiovascular previa compleja o cuando se considere de utilidad la RMC de estrés. Para la detección de cardiotoxicidad durante la terapia, definida actualmente como una caída de fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) mayor del 10% o a valores mayores del 50%, la RMC tiene grandes ventajas respecto a otras técnicas de imagen: ausencia de limitación de ventana acústica, alta reproducibilidad en la medición de FEVI, ausencia de radiación y posibilidad en el mismo estudio de valorar estructura cardíaca, función, deformación miocárdica, caracterización tisular, descarte de cardiopatía isquémica y patología pericárdica/cardiaca asociada<sup>8</sup>.

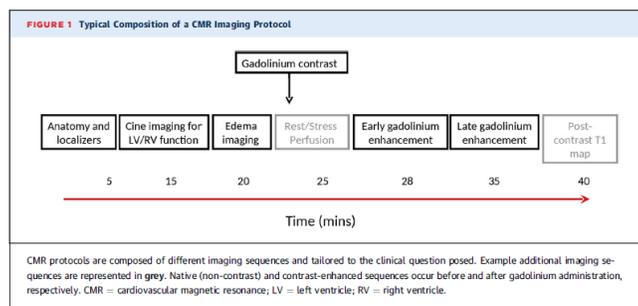
La evidencia a favor del uso de protocolos rápidos sin contraste con RMC para la monitorización de cardiotoxicidad se encuentra en crecimiento continuo, convirtiéndola en una estrategia costo-efectiva y prometedora en pacientes de alto riesgo, y/o aquellos con mala ventana ecocardiográfica.

La caracterización tisular utilizando secuencias potenciadas en T2 (STIR, *short-tau-inversion recovery*) y secuencias de mapeo T2 para valoración de edema, así como la evaluación de fibrosis difusa mediante mapeo T1 previo-posterior al contraste, y con ello el volumen extracelular (VEC) han sido validadas en los últimos años para este fin. Recientemente, se ha demostrado en animales, que el tratamiento con antraciclinas eleva los valores de mapa T2 con correlación histológica, antes de objetivar alteraciones en valores mapa T1, VEC o función ventricular. En aquellos en los que se realizó una detención temprana del tratamiento oncológico tras la

detección del aumento de mapa T2, no existió un cambio en los valores de T1, VEC o FEVI. Mientras que en los que se continuó tratamiento con antraciclinas se presencié una caída de FEVI, aumento de T1 y VEC, con hallazgos histológico de fibrosis. Por lo que, en base a lo previo, se plantea las secuencias de mapeo T2 (elevación de sus valores) como un marcador temprano de cardiotoxicidad por antraciclinas en un estadio donde el daño miocárdico continúa siendo reversible.

Mientras que el realce tardío de gadolinio aporta información pronóstica en gran variedad de enfermedades cardiovasculares, no es comúnmente objetivada en miocardiopatía relacionada a tratamiento oncológico donde la histología confirma la presencia de fibrosis difusa más que fibrosis focal, lo que apoyaría la implementación de protocolos rápidos sin contraste con RMC. Por otro lado, la masa ventricular izquierda cae tras la administración de antraciclinas, y por tanto, representa un marcador de riesgo adicional de cardiotoxicidad, con una relación inversamente proporcional entre la masa ventricular izquierda indexada y la dosis de antraciclinas administrada, asociado a mayor eventos cardiovasculares en este grupo de pacientes.

La RMC es una excelente técnica de imagen cardíaca en pacientes bajo tratamiento oncológico. En el momento actual, su aplicación en práctica clínica principalmente en pacientes de alto riesgo de desarrollo de cardiotoxicidad y/o aquellos donde la ventana ecocardiográfica representa un reto para el operador. Por tanto, la RMC, probablemente mediante protocolos rápidos de adquisición, tanto con o sin contraste, con técnicas de mapeo T1-T2 se generalicen cada vez más en hospitales con pacientes oncológicos para la toma de decisiones en el manejo clínico de esta población<sup>11</sup>. El protocolo de imagen de resonancia magnética cardíaca incluye:



Anatomía, imagen de cine de función ventricular izquierda y derecha, secuencias T1 y T2 mapping, perfusión y perfusión de estrés, contraste con gadolinio, realce temprano con gadolinio, realce tardío con gadolinio, eco de gradiente y eco spin, datos de cardiotoxicidad. El cual está estandarizado según valores en población normal<sup>12</sup>.

## **Mapeo miocárdico con resonancia magnética cardíaca: nuevas secuencias**

### **MAPEO T1 Y T2**

La descripción detallada de los principios físicos de la RMC queda fuera del ámbito de esta revisión. En resumen, la RMC genera las imágenes genés mediante la transferencia de energía a los protones Hidrógeno del agua y la grasa; esta energía se libera cuando recuperan su estado basal ("relajación<sup>2</sup>) y se puede detectar y cartografiar en una distribución espacial de los protones. Determinan la velocidad a la que se produce esta relajación los tiempos T1 y T2 (tiempos de relajación longitudinal y transversal respectivamente). Los tiempos T1 y T2 son propiedades intrínsecas de los tejidos que dependen también de la intensidad del campo magnético: T1 aumenta en los campos de mayor intensidad, mientras que T2 se mantiene relativamente constante, aunque el T2 miocárdico tiende a reducirse. Los medios de contraste a base de gadolinio modificándolos tiempos de relajación, sobre todo por reducción de T1. Un mapa T1 o T2 es una imagen en la que la intensidad de señal de cada voxel es directamente proporcional al tiempo T1 o T2 del tejido en que se encuentra. Se puede comparar estos tiempos con los de una zona lejana del miocardio en los procesos focales o heterogéneos o con valores de referencia normales en los casos de enfermedad difusa. Mientras que el RTG detecta la fibrosis de sustitución localizada, las técnicas de mapeo T1 se desarrollarlo inicialmente para el estudio de la fibrosis intersticial difusa, aunque sus aplicaciones continúa ampliándose. El objetivo principal del mapeo T2 es la detección de edema. Tiempo T1 nativo Una posible aplicación del mapeo T1 es la cuantificación del T1 miocárdico nativo (es decir, previo al contraste). El T1 nativo puede prolongarse o reducirse en diversos trastornos clínicos. Dado que no requiere la administración de contraste, el mapeo del T1 nativo aporta un potencia el diagnóstico en pacientes con contraindicaciones relativas para el uso de gadolinio (p. ej., insuficiencia renal avanzada). Las características histopatológicas correlacionadas con el T1 no están completamente esclarecidas, pero el T1 refleja los cambios que reproducen tanto en el compartimento intracelular como en el extracelular, y se ve influido por la presencia de edema, colágeno u otras proteínas, hierro y lípidos<sup>13</sup>.

### **Tiempo T1 pos contraste.**

El T1 puede calcularse tras la administración de gadolinio. La mayoría de los contrastes a base de gadolinio son compuestos extracelulares: se distribuyen en los compartimentos intravascular e intersticial, pero no en el interior de las células. En consecuencia, el T1 pos contraste refleja el acceso al espacio intracelular (p. ej., pérdida de la integridad de la membrana celular en la necrosis aguda) o la expansión del espacio intersticial, que se considera en gran parte un indicador sustitutivo indirecto de la fibrosis intersticial. Aunque este fue el primer enfoque utilizado para

la elaboración de mapas de T1 miocárdicos, el uso del T1 poscontraste ha perdido algo de popularidad debido a su dependencia del tiempo transcurrido tras la administración del gadolinio, la dosis de contraste utilizada, la composición corporal, la función renal, la frecuencia cardíaca y el hematocrito. No obstante, se han propuesto métodos para corregir estas variaciones.

#### Volumen extracelular

El volumen extracelular (VEC) incorpora una corrección respecto al volumen plasmático sanguíneo. Pueden generarse también mapas del VEC. De ser posible, se debe determinar el hematocrito simultáneamente a la exploración por RMC. Sin embargo, se ha puesto en duda esta recomendación por cuestiones logísticas y la considerable variabilidad de las determinaciones del hematocrito. Además, recientemente se ha propuesto y validado un método que utiliza el hematocrito estimado a partir del R1 de la sangre que puede obviar la necesidad de una determinación real.

En condiciones normales, el espacio extracelular constituye aproximadamente un 25% del volumen del miocardio. El VEC está formado por la combinación del espacio intersticial y el espacio intravascular y, de manera similar a lo que ocurre con el T1 poscontraste, a menudo se lo considera un indicador indirecto sustitutivo de la fibrosis intersticial<sup>15</sup>. El VEC puede cuantificarse durante una infusión continua y lenta de contraste o con una aproximación razonable al menos 15 min después de la inyección de un bolo, aunque esto tiende a sobrestimar los valores de VEC altos. Aunque el VEC es menos sensible a los factores de confusión, las secuencias utilizadas pueden ser, de todos modos, propensas al error y persiste cierta influencia de la concentración de gadolinio (a su vez influida por la dosis de contraste, el retraso pos contraste o la complejión). Actualmente, el T1 nativo y el VEC son los índices preferidos obtenidos a partir del mapeo T1.

#### Tiempo T2 nativo

El tiempo T2 aumenta en proporción al contenido de agua<sup>21</sup> y, por consiguiente, el aumento del T2 refleja en gran parte el edema del miocardio. Las imágenes potenciadas en T2 estándares tienen limitaciones como consecuencia de su susceptibilidad a los artefactos y la interpretación subjetiva, por lo que el mapeo T2 brinda la posibilidad de una detección y una cuantificación más objetivas de la inflamación o el edema asociado a la reperfusión.

#### CUANTIFICACIÓN DE T1 Y T2

Las secuencias de RMC para el mapeo T1 se basan en la generación de imágenes a diferentes grados de relajación

Longitudinal con objeto de generar una curva de la intensidad de señal respecto al tiempo (figura 2) con la que se pueda calcular el T1. Esto puede hacerse mediante adquisiciones repetidas con diversos tiempos de inversión-recuperación sin embargo, requiere múltiples apneas. En consecuencia, se han diseñado secuencias que permitan la adquisición de todas las imágenes necesarias en una sola apnea y en la misma fase del ciclo cardiaco.

La primera de ellas, desarrollada en 2004, se denomina inversión recuperación de *look-locker* modificada (MOLLI). Se han propuesto diversas modificaciones de la secuencia MOLLI y otros enfoques alternativos como una versión acortada (shMOLLI) que permite reducir el tiempo de apnea. De manera análoga, el mapeo de T2 se basa en el ajuste de una curva de valores de intensidad de señal en diferentes momentos durante la relajación transversal. Esto se realiza habitualmente empleando pulsos T2 preparatorios o con tiempos de eco diferentes durante la adquisición, y las diferentes secuencias muestran puntos fuertes y limitaciones específicas. Aunque menos pronunciadamente y menos explorada sistemáticamente que en el caso del mapeo T1, se ha descrito una posible dependencia de la frecuencia cardiaca en los valores de T2 medidos.

## **JUSTIFICACION.**

La evaluación de la prevalencia, el tipo y la gravedad de la toxicidad cardíaca causada por diversos tratamientos contra el cáncer es un tema de gran avance para el manejo del paciente. Las pautas para prevenir, controlar y tratar los efectos secundarios cardíacos son una necesidad médica importante. Se necesitan esfuerzos para promover estrategias para la prevención, detección y manejo del riesgo cardíaco, evitando consecuencias involuntarias que pueden impedir el desarrollo, la aprobación regulatoria y el acceso del paciente a la terapia novedosa.

En el servicio de hematología del Hospital Juárez de México, existe una gran cantidad de pacientes con diagnóstico de Leucemia, tanto de estirpe mieloide o linfoide, a los cuales se les inicia tratamiento con esquemas de quimioterapia que incluyen elevadas dosis acumuladas de antracíclicos, con previo monitoreo de la función cardíaca; en todos los casos, siendo con un ecocardiograma transtorácico antes del inicio de la quimioterapia. Pero no existe un registro a nivel hospitalario de resultados obtenidos con la resonancia magnética cardíaca, con todas su secuencia de imágenes (protocolo estandarizado de resonancia magnética cardíaca), y con las ventajas mencionadas de mejor caracterización del tejido miocárdico. Por lo tanto, se desconoce la prevalencia de cardiotoxicidad secundaria a este tipo de quimioterapia evaluada por resonancia magnética cardíaca.

Con este trabajo se pretende conocer la incidencia de afección cardíaca por antracíclicos en un grupo de pacientes determinados con diagnóstico de Leucemia. Esto no solo ayudaría en un mejor manejo del tratamiento del cáncer mediante la detección temprana de la disfunción cardíaca, sino que también mejoraría los resultados al proporcionar terapias adicionales de apoyo en pacientes que reciben regímenes cardiotóxicos, además de que conllevaría a una mejor optimización de los factores de riesgo cardíaco antes del inicio de la quimioterapia ya que existe una variación considerable en la medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y de caracterización del tejido miocárdico, en que los factores no relacionados con el medicamento contra el cáncer pueden tener un impacto sustancial en la función cardíaca.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la frecuencia de cardiotoxicidad por resonancia magnética cardíaca en pacientes oncológicos tratados con antracíclicos en el período noviembre 2021 a junio 2022 del Servicio de Hematología del Hospital Juárez de México?

## **OBJETIVOS**

- **Objetivo primario.**

1.- Conocer la frecuencia de cardiotoxicidad por resonancia magnética cardíaca en pacientes con diagnóstico leucemia tratados con antracíclicos en el servicio de Hematología del Hospital Juárez de México en el período enero 2016 a diciembre 2020.

- **Objetivo secundarios.**

1.- Definir la frecuencia cardiotoxicidad temprana y tardía relacionada al uso de antracíclicos diagnosticada por resonancia magnética cardíaca.

2.- Describir las características clínicas de los pacientes que presentan cardiotoxicidad por antracíclicos, diagnosticados por resonancia magnética cardíaca.

3.- Describir mediante la resonancia magnética cardíaca, los hallazgos y caracterización de cardiotoxicidad estructural predominante.

4.- Determinar mediante la resonancia magnética cardíaca el parámetro del protocolo de imagen (secuencia de T1 , T2 mapping, realce tardío de Gadolinio) que más se asocie a cardiotoxicidad.

5.- Determinar si existe asociación de la presencia de cardiotoxicidad por resonancia magnética cardíaca con la cantidad de dosis acumulada de antracíclicos.

## **METODOLOGIA**

### **1. Diseño de la investigación**

Se trata de un estudio ambispectivo, longitudinal descriptivo y analítico que tomará como base a los pacientes con diagnóstico de primera vez de Leucemia que hayan concluido al menos un esquema de quimioterapia con doxorubicina, del servicio de Hematología del Hospital Juárez de México del periodo enero del 2016 a diciembre del 2020 en quienes se les realizará estudio de protocolo de resonancia magnética cardíaca.

## 2. Definición de la población

Pacientes del servicio de Hematología del Hospital Juárez de México con diagnóstico de Leucemia que hayan concluido al menos un esquema de quimioterapia que incluya antraciclinas; del periodo enero del 2016 a diciembre del 2020

## 3. Definición de variables

### VARIABLES INDEPENDIENTES

VARIABLE	Definición	Tipo de variable	Escala de medición
<b>CARDIOTOXICIDAD</b>	Disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, de al menos 5% a menos del 53% con o sin síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (galope S3, taquicardia o ambos) o una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, de al menos 10% a menos del 53% sin signos o síntomas acompañantes.		Si / No
<b>CARDIOTOXICIDAD TEMPRANA</b>	Cardiotoxicidad que se desarrolla durante la quimioterapia o dentro del primer año de tratamiento de quimioterapia	Nominal	Si / No
<b>CARDIOTOXICIDAD TARDIA</b>	Cardiotoxicidad que se desarrolla después de un año o más de completar el tratamiento con quimioterapia	Nominal	Si / No
<b>PROTOCOLO DE IMAGEN DE RESONANCIA MAGNÉTICA CARDÍACA</b>	1.- Fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI)	Cuantitativa	FEVI en porcentaje (del 0-100%)
	2.- T1 mapping nativo. Tiempo de relajación de 1050 ms	Nominal	Sí/No (Se realizará medición por resonancia magnética)
	3.- T2 mapping nativo.	Nominal	

	Tiempo de relajación de 60 ms	Nominal	Sí/No (Se realizará medición por resonancia magnética)
	4.-Cuantificación de Fracción Volumen Extracelular (23% a 28%)	Nominal	Sí/No (Se realizará medición por resonancia magnética)
	5.-Realce con gadolinio (valoración de presencia de fibrosis local)		Sí/No (Se realizará medición por resonancia magnética)

#### VARIABLES DEPENDIENTES

VARIABLE	Definición	Tipo de variable	Escala de medición
<b>DOSIS ACUMULADA TÓXICA PARA CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINA (DOXORRUBICINA, EPIRRUBICINA, DAUNORRUBICINA, IDARRUBICINA).</b>	La probabilidad acumulada de insuficiencia cardíaca inducida por antraciclina (doxorubicina, epirubicina, daunorubicina, idarrubicina) encontrada tasas en el rango de 3% - 5% con 400 mg / m <sup>2</sup> , 7% -26% a 550 mg/m <sup>2</sup> y 18% -48% a 700 mg/m <sup>2</sup> . La dosis acumulada máxima de por vida recomendada para la doxorubicina es de 400-550 mg/m <sup>2</sup> .	Cuantitativa continua	Miligramos por metro cuadrado.
<b>ECOG</b>	Estado funcional del paciente al inicio del esquema de quimioterapia.	Cualitativa	0,1,2,3,4,5
<b>SEXO</b>	Se refiere a género.	Nominal	Femenino Masculino
<b>EDAD</b>	Se refiere a edad del inicio del esquema de quimioterapia.	Cuantitativa Continua	Años cumplidos numérico

#### 4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1) Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de Leucemia que hayan recibido al menos un esquema completo de quimioterapia que incluya

antracíclicos en el servicio de Hematología del Hospital Juárez de México en el periodo enero del 2016 a Diciembre del 2020.

2) Pacientes que autoricen mediante consentimiento informado realizar el estudio de resonancia magnética cardíaca.

3)

#### **5. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- 1) Pacientes con patología cardiovascular previa conocida o diagnosticada.
- 2) Pacientes que hayan recibido radioterapia.
- 3) Pacientes quienes hayan recibido otro esquema de tratamiento previo que sea cardiotoxícos y que no incluya antraciclínas.
- 4) No contar con expediente clínico completo

#### **6. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- 1.- Paciente que revoquen su consentimiento informado.

### **TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.**

Se solicitará a la jefatura de servicio de hematología y de Archivo clínico, la revisión de expedientes, evaluando las características clínicas, para solicitar al paciente el acudir a realizarse, al término de la quimioterapia, un protocolo de resonancia magnética cardíaca como técnica de detección de cardiotoxicidad.

### **ANALISIS E INTERPRETACION DE RESULTADOS.**

El análisis estadístico se realizará con medidas de tendencia central, los datos se expresarán en promedio, se utilizará la prueba estadística de chi cuadrada para determinar la posible asociación entre variables, y en todos los casos se considerará un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo. El análisis de los datos se realizará utilizando el Statistical Package for Social Science versión 21.0 para Windows (IBM SPSS Statistics v.21.0 para Windows, Armonk, NY)

### **RECURSOS.**

- 1) Recursos humanos.

Responsable: Irving Horacio Torres López. Médico Residente de 3° año de Cardiología del Hospital Juárez de México. Director de tesis: Leticia Castellanos Cainas. Médico especialista en Cardiología y alta especialidad en Resonancia Magnética Cardíaca y angiotomografía. Adscrita al servicio de cardiología del Hospital Juárez de México. Asesor de tesis: Leobardo Valle Molina. Médico adscrito al servicio de cardiología clínica, del hospital Juárez de México.

- Recursos materiales: Expedientes clínicos, hoja de recolección de datos, computadora con paquetería de Office y programa SPSS, hojas blancas, plumas, conexión a internet.
- 2) Resonador magnético (Servicio de imagenología del hospital).
- 3) Recursos financieros

Financiado en su totalidad por la responsable de tesis quien se hará cargo de todos los gastos que impliquen el desarrollo del estudio.

### **ASPECTOS ÉTICOS.**

Para realizar el presente estudio se tomaron en cuenta las normas de la Declaración de Helsinki y en el estudio se consideró sin riesgo de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17, Fracción II, 20 publicado en el Diario Oficial el 6 de enero de 1987, debido a que se trata de un estudio descriptivo y la única intervención diagnóstica no plantea ningún tipo de riesgo a los pacientes.

## RESULTADOS.

Se incluyeron un total de 16 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, y que se les pudo realizar la resonancia magnética cardíaca entre noviembre 2021 a junio 2022. En la Tabla 2 se resumen las características demográficas y factores de riesgo de los 16 pacientes incluidos en el análisis.

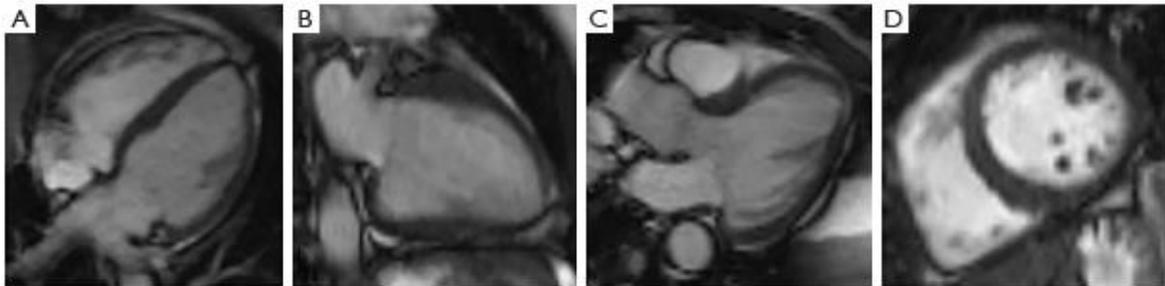
**Tabla 2. Características demográficas y factores de riesgo para cardiotoxicidad.**

<i>Género masculino</i>	<b>6 (37%)</b>
<i>Género femenino</i>	<b>10 (63%)</b>
<i>Edad (años)</i>	<b>41 ± 15 (rango 19-67)</b>
<i>DM</i>	<b>0</b>
<i>HAS</i>	<b>1 (6.2%)</b>
<i>Dislipidemia</i>	<b>0</b>
<i>Tabaquismo</i>	<b>0</b>
<i>Obesidad</i>	<b>3 (18%)</b>
<i>FEVI disminuida previamente</i>	<b>0</b>

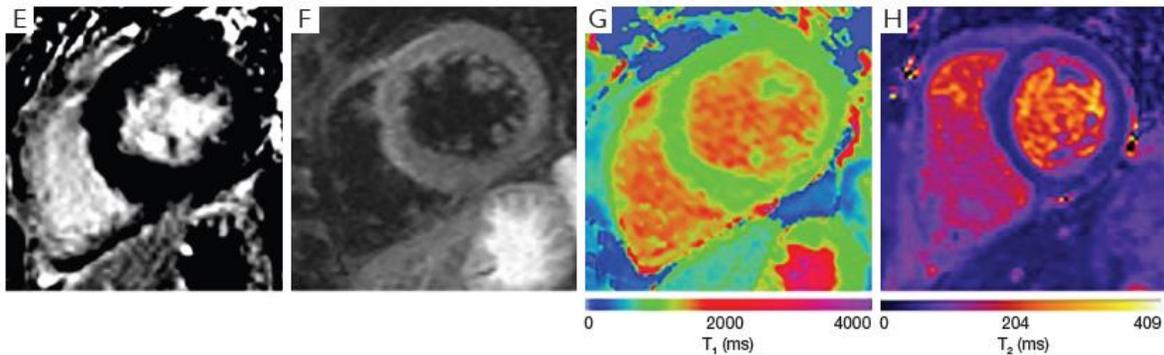
DM: Diabetes mellitus, HAS: hipertensión arterial sistémica.

De los 16 pacientes, 6 (36%) fueron hombres y 10 (7.3%) mujeres, el promedio de edad fue de 41 ± 15 años. Ninguno de los pacientes estudiados tuvo diagnóstico de diabetes mellitus, solo un paciente (6.2%) era hipertenso, solo 3 de los pacientes tenía obesidad (18%), y ninguno de los pacientes tenía dislipidemia y ninguno de ellos tenía el hábito de fumar. En cuanto síndrome de insuficiencia cardíaca, ninguno de los pacientes se encontrada en clase funcional de la NYHA al momento del estudio.

**Variables de Resonancia Magnética Cardíaca.** Los parámetros funcionales y estructurales que fueron analizados en el estudio de resonancia magnética con la técnica de reforzamiento tardío (IRM-RT) incluyen: valoración anatómica por cine-RM (**figura 1**), con índice de volumen telediastólico (IVTD) y telesistólico (IVTS), fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI), masa miocárdica. En las imágenes pre y post contraste, obtenemos el reforzamiento relativo, reforzamiento global, reforzamiento tardío (incluyéndose el tipo de patrón), T1 mapping precontraste, T1 mapping post contraste, con respectivos valores en cada pared de ventrículo izquierdo, volumen extracelular y T2 mapping (**figura 2**). La tabla de valores se puede apreciar en la Tabla 3.



**Fig 1.** IRM cardíaca con las diferentes proyecciones anatómicas en las secuencias de cine-RM. A) Cuatro cámaras. B) Dos cámaras. C) Tres cámaras. D) Eje corto



**Fig 2.** IRM cardíaca. Las técnicas de caracterización de tejidos incluyen imágenes tardías con gadolinio (E), imágenes ponderadas en T2 (F) y mapeo paramétrico T1- (G) y T2 (H).

PROTOCOLO DE RESONANCIA MAGNÉTICA CARDÍACA

PARAMETROS ESTRUCTURALES				REFORZAMIENTO				T1 MAPPING PRECONTRASTE					T1 MAPPING POSTCONTRASTE					VOLUMEN EXTRACELULAR	T2 MAPPING					CARDIOTOXICIDAD				
WTD	IVTS	FEVI	MASA MIOCARDICA (g)	REFORZAMIENTO GLOBAL	REFORZAMIENTO RELATIVO	REFORZAMIENTO TARDIO	TIPO DE PATRON ZONA	Pared anterior	Pared septal	Pared inferior	Pared lateral	Promedio	Valores de sangre	Pared anterior	Pared septal	Pared inferior	Pared lateral		Promedio	Valores de sangre	Pared anterior	Pared septal	Pared inferior	Pared lateral	Promedio	POSITIVO	TEMPRANA	TARDIA
54.8	24.4	55	90	7.1	1.3	No	No	938	946	875	955	928	1513	531	556	559	572	554	382	22.96%	49	52	43	49	48	NO		
42.5	9.8	77	77	5.6	2.4	SI	Patrón de fibrosis difusa	906	1066	958	1164	1021	1573	502	506	513	621	535	535	58.43%	59	60	59	50	57	SI		SI
77.7	33.3	57	113	19	1.24	SI	Patrón de fibrosis difusa	1007	1054	1038	1034	1036	1818	616	640	602	639	620	624	77.27%	58	60	52	53	55	SI		SI
46	16.5	64	45	3.2	1.7	SI	Mesocardio de la pared septal a nivel basal y medio	892	893	856	942	895	1334	440	432	435	424	432	289	23.86%	47	55	46	49	49.2	SI		SI
76.5	36.5	52%	84	18	1.52	SI	Mesocardio de predominio en pared anterior y septal	1080	1043	1221	1089	1098	1300	512	456	446	504	479	330	35.92%	65	54	50	59	56	SI		SI
38.2	11.7	70	69	19	1.9	SI	Patrón de fibrosis difusa	1022	1106	1012	1009	1037	1758	621	598	606	573	599	490	34.73%	54	68	52	62	58	SI		SI
57.2	19.1	67	114	1.1	2.2	No	No	1060	1009	977	1050	1024	1607	552	630	554	570	576	457	27.79%	50	59	47	55	54	SI		No
49.9	23.3	53	85	18	2.1	SI	Patrón de fibrosis difusa	1080	1090	1120	1049	1084	1555	491	564	508	540	525	336	30.31%	67	65	51	45	57	SI		SI
74.3	33.9	54	85	21	1.7	SI	Fibrosis con patrón difuso	986	1003	1055	1025	1017	1327	545	495	499	476	503	331	25.26%	45	54	53	55	51.7	SI		X
84.7	36.9	56	97	30	1.96	SI	Fibrosis con patrón difuso	957	988	912	942	977	977	586	544	567	594	572	435	31.48%	47	52	50	51	50	NO		
42.2	18.4	56	51	2.8	1.56	NO	no	896	904	892	900	898	1408	500	506	515	481	500	389	27.16%	42	46	50	49	48	NO		
94.7	50.4	47	111	7.5	2.6	SI	Fibrosis con patrón difuso	1013	1088	1034	1016	1032	1458	652	571	599	601	605	476	30.93%	53	51	51	47	50.5	SI		X
55	25	56	85	7	1.2	No	No	935	945	870	950	925	1510	530	555	555	570	550	390	21.55%	45	50	40	45	45	NO		
43	10	55	75	5.5	2.3	No	No	905	1060	955	1180	1020	1580	505	500	500	620	530	530	57.50%	55	55	55	45	55	NO		
75	25	57	110	18	1.1	SI	Patrón de fibrosis difusa	1005	1055	1035	1030	1035	1810	615	635	600	630	615	620	76.50%	56	55	50	50	50	SI		X
86.3	41.6	52	130	4.5	1.31	SI	Patrón de fibrosis difusa, de predominio en paredes septal e inferior	1101	886	1032	904	908	1647	530	518	550	524	530	387	26.3%	54	47	54	51	53	SI		x

Tabla 3. Resultado de valores medidos en los pacientes sometidos a protocolo de resonancia magnética

De los 16 pacientes, ninguno tenía un síndrome de insuficiencia cardíaca. El 100% (16) tenía diagnóstico de una neoplasia hematológica, siendo la principal la leucemia linfoblástica aguda, encontrándose en 7 pacientes (44%), con 3 pacientes con leucemia mieloide (19%), y 6 pacientes (37%) con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin. El fármaco antracíclico más utilizado fue doxorubicina, en al menos 13 pacientes (81%), y el resto de los pacientes (3), utilizaron daunorrubicina. Todos los pacientes tenían una calidad de vida con un ECOG 0, y en cuanto a tiempo de quimioterapia, todos los pacientes tenían menos de 3 meses de haber tenido su última dosis de quimioterapia. El intervalo desde el inicio de quimioterapia hasta la realización de ecocardiograma de control fue entre 4 meses y 1 año, siendo la doxorubicina el antracíclico más utilizado.

En cuanto la dosis acumulada, se dividió aquellos que tuviesen una dosis menor a  $250 \text{ gr/m}^2$ , o aquellos que tuviesen una dosis mayor a  $250 \text{ gr/m}^2$ , ya que esto es uno de los principales factores de riesgo para cardiotoxicidad por antracíclicos. Solo 3 de los pacientes (18%) tuvieron una dosis menor a  $250 \text{ gr/m}^2$ , y dos de estos pacientes, son los que tenían un diagnóstico de Linfoma No Hodgkin.

En cuanto los valores de resonancia magnética cardíaca, todos los pacientes mostraban conservados los volúmenes telediastólicos y telesistólicos. Sólo uno de los pacientes mostró FEVI ligeramente disminuida (FEVI de 47%). Del reforzamiento global (RG) y reforzamiento relativo (RR), que es uno de los parámetros para valorar miocarditis, siendo los puntos de corte de RG de  $>4$  y de  $>2$  en RR. De esto, 13 pacientes tuvieron elevación en RG, y 5 tuvo un RR elevado. Del realce tardío de gadolinio, que es uno de los parámetros para valorar fibrosis, se obtuvo que 11 pacientes presentaron realce tardío, siendo de predominio un patrón difuso, y 2 tuvieron un patrón localizado, siendo de predominio en pared septal en porción basal y media. El resto de los paciente no mostró cambios en cuanto al realce con gadolinio.

En las secuencias de T1 Mapping nativo (precontraste), se valorar con tiempo en milisegundos (ms), siendo el punto de corte de 1050 ms, teniendo solo 1 paciente con una cifra de 1090 ms. Del T2 mapping nativo, el punto de corte es de 60 ms, siendo este muy característico para demostrar edema en miocardio. No se obtuvo que ninguno de los pacientes tuviese una cifra mayor a 60 ms. Con las secuencias de T1 mapping pre y post contraste, aunado a la correlación con el hematocrito del paciente, podemos obtener la cifra de Volumen Extracelular (VEC), que el punto de corte en porcentaje es  $<30\%$ , siendo un indicador del remodelado tisular. De los 16 pacientes valorados, 8 pacientes (50%) tuvo una cifra de VEC mayor al 30%. Por último, el diagnóstico de cardiotoxicidad por resonancia magnética se realizó por una especialista en cardiología con alta especialidad en resonancia magnética cardíaca, concluyendo que 11 pacientes (68%) tenían positividad a cardiotoxicidad.

De los cuales, ninguno de estos 11 pacientes tuvo cardiotoxicidad tardía ya que ninguno de ellos tenía mayor a 1 año de haber iniciado la quimioterapia. Esto puede observarse en **tabla 4** de diagnósticos finales.

**Tabla 4. Diagnósticos finales de resonancia magnética cardíaca**

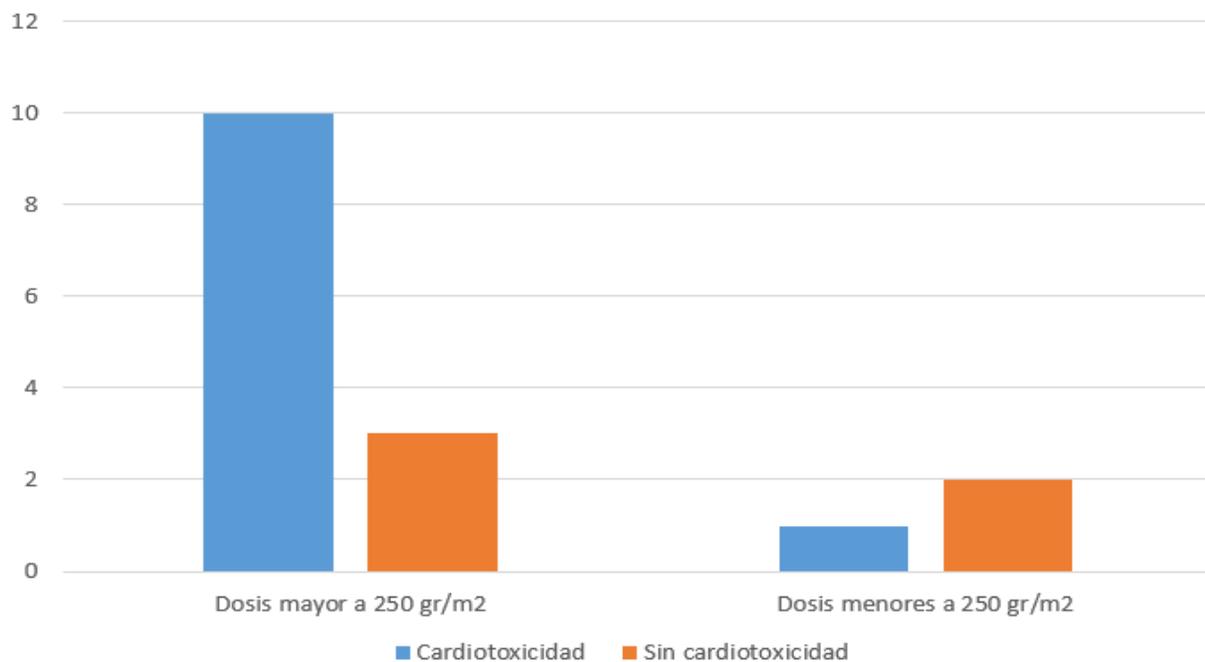
POSITIVO	CARDIOTOXICIDAD		CONCLUSIONES DEL ESTUDIO
	TEMPRANA	TARDIA	
NO			Estudio negativo para miocarditis/ función sistólica ventricular izquierda normal con FEVI del 55%/ función sistólica ventricular derecha normal 49% /T1 mapping con valores normales/ mapping T2 con valores normales/ pericardio normal
SI		SI	Estudio positivo para miocarditis/ Función sistólica ventricular izquierda normal FEVI 77%/ Función sistólica ventricular derecha normal FEVD del 66%/ Estudio de viabilidad con realce tardío presentado fibrosis difusa/ T1 mapping con valores elevados en pared septal y lateral/ T2 mapping con valores normales/ pericardio normal
SI		SI	Estudio negativo para miocarditis/ función sistólica ventricular izquierda normal con FEVI del 57%/ función sistólica ventricular derecha normal 49% /Estudio para viabilidad miocárdica con realce tardío muestra fibrosis difusa/T1 mapping con valores elevados (fibrosis difusa)/mapping T2 con valores normales/ pericardio normal
SI		SI	Estudio positivo para miocarditis/ Función sistólica ventricular izquierda normal con FEVI del 64%/ Función sistólica ventricular derecha normal FEVD 72%/T1 Mapping con valores normales/ T2 Mapping con valores normales
SI		SI	Estudio positivo para miocarditis/ Función sistólica ventricular izquierda con FEVI conservada 52%/ Función sistólica ventricular derecha normal FEVD 48%/ T1 mapping con fibrosis difusa/ T2 mapping con valores incrementados en pared anterior/ Insuficiencia aórtica ligera
SI		SI	Estudio positivo para miocarditis/ con criterios positivos de Lake Loui de miocarditis/ T1 mapping con valores incrementados en la pared anterior y septal /T2 mapping con valores incrementados en la pared septal y lateral/ función ventricular izquierda normal con FEVI 70%/ Función sistólica ventricular derecha normal FEVD 62%/ pericardio normal
SI		No	Estudio positivo para miocarditis/ función sistólica ventricular izquierda normal con FEVI 67%, Función sistólica ventricular derecha normal con FEVD 55%/ T1 mapping con valores elevados en pared anterior y lateral/ T2 mapping normal/ presencia de depósitos trombos en aurícula derecha
SI		si	Estudio positivo para miocarditis, con criterios positivos de Lake Louis/ Función sistólica ventricular izquierda conservada con FEVI 53%/ Función sistólica ventricular derecha conservada con FEVD 41%/ T1 mapping con valores incrementados de forma difusa (fibrosis)/ T2 Mapping con valores incrementados en pared anterior, septal y anterolateral (edema)
SÍ		X	<b>Estudio positivo para miocarditis/función sistólica izquierda disminuida FEVI del 54%/Función sistólica ventricular derecha normal FEVD del 49%/T1 mapping con valores altos en pared inferior y lateral (fibrosis difusa) T2 mapping normal (sin edema)</b>
NO			<b>Estudio negativo para miocarditis/ función sistólica ventricular izquierda normal con FEVI del 56%/ función sistólica ventricular derecha normal 59%/T1 mapping con fibrosis en la pared inferoseptal /mapping T2 con valores normales/ pericardio normal</b>
NO			Estudio negativo para miocarditis / Función sistólica ventricular izquierda normal con FEVI 56%/ Función sistólica ventricular derecha normal con FEVD 44%, T1 mapping con valores normales y T2 mapping con valores normales
SÍ		X	<b>Estudio positivo para miocarditis/ Ventrículo izquierdo dilatado/ Función sistólica ventricular izquierda ligeramente disminuida FEVI 47%/ Función sistólica ventricular derecha normal FEVD 50%/Pericardio normal/ T1 Mapping con valores elevados de manera global, con predominio en la pared septal e inferior/ T2 Mapping normal</b>
NO			Estudio negativo para miocarditis/ función sistólica ventricular izquierda normal con FEVI del 56%/ función sistólica ventricular derecha normal 55% /T1 mapping con valores normales/ mapping T2 con valores normales/ pericardio normal
NO			Estudio negativo para miocarditis/ función sistólica ventricular izquierda normal con FEVI del 55%/ función sistólica ventricular derecha normal 50% /T1 mapping con valores normales/mapping T2 con valores normales/ pericardio normal
SI		X	Estudio positivo para miocarditis/ Función sistólica ventricular izquierda normal FEVI 57%/ Función sistólica ventricular derecha normal FEVD del 65%/ Estudio de viabilidad con realce tardío presentado fibrosis difusa/ T1 mapping con valores elevados en pared septal / T2 mapping con valores normales/ pericardio normal
SI		x	Estudio positivo para daño miocárdico por quimioterapia/ Cardiopatía dilatada/ Función ventricular izquierda conservada FEVI 52%, con función sistólica ventricular derecha normal, con FEVD 40%/ Mapping T1 con fibrosis difusa/ Mapping T2 con valores normales/ Realce tardío con fibrosis difusa de predominio septal e inferior/ con pericardio normal

Se usaron tablas cruzadas y prueba de Chi cuadrada, para uno del objetivo específico de la correlación de dosis acumulada de antracíclico y la presencia de cardiotoxicidad. Se encontró una correlación baja (0.36) entre el diagnóstico de cardiotoxicidad y la dosis acumulada de antracíclicos (dividido en menor a 250 gr/m<sup>2</sup> y mayor a 250 gr/m<sup>2</sup>), sin embargo no fue estadísticamente significativa (p de 0.21). **(Cuadro 1).**

<b>Cuadro 1. Medidas de Asociación.</b>		Valor de p
Phi	0.340	0.296
V de Cramer	0.340	0.296

**GRAFICA 1.**

Relación de los paciente con cardiotoxicidad y dosis acumulada de antracéclinas



## DISCUSION

La estratificación de riesgo de pacientes con probable cardiotoxicidad por antraciclínicas, incluye la identificación de factores de riesgo asociados y a un diagnóstico temprano, de ser posible, en una etapa subclínica, que estén asociados a un a un pronóstico adverso. La resonancia magnética se ha venido a posicionar como uno de los estudios de imagen cardíaca que nos puede dar patrones y marcadores de cardiotoxicidad subclínica y de pronóstico. En el presente estudio se analiza la presencia de cardiotoxicidad por resonancia magnética en 16 pacientes oncológicos del servicio de hematología. Este es el primer estudio de resonancia magnética cardíaca para evaluar cardiotoxicidad en pacientes oncológicos en nuestro hospital.

Numerosos factores de riesgo se han asociado con cardiotoxicidad. Estos incluyen dosis acumulada, esquema de administración, radioterapia mediastinal, edad avanzada, edad menor a 4 años, hipertensión, enfermedad cardiovascular, género femenino, etnicidad, quimioterapia concomitante, anormalidades cromosómicas, enfermedad hepática e hipertermia<sup>15</sup>. Nuestra muestra estuvo constituida por pacientes jóvenes, con buena clase funcional, sin comorbilidades lo que pudo haber contribuido a la baja presentación de insuficiencia cardíaca, la cual fue nula.

Actualmente se considera a la Resonancia Magnética Cardíaca (CMR) como el patrón de referencia para la medición de los volúmenes ventriculares y la fracción de eyección<sup>16</sup>. Esto se debe a su exactitud y sus mejores características de variabilidad interobservador<sup>17</sup>. La detección de estos pequeños cambios puede ser un marcador temprano de lesión miocárdica. En nuestro estudio se pudo observar que solo uno de los pacientes presentó aumento de volúmenes ventriculares, con cardiomiopatía dilatada y FEVI ligeramente disminuida (FEVI 47%). Todos los demás pacientes se encontraban en rangos normales. Pero para seguimiento y monitorización de la cardiotoxicidad, se puede utilizar sin duda este método en las siguientes monitorizaciones durante la terapia con antraciclínicas, de estos pacientes, valorando si cumplen una caída de fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) mayor del 10% o a valores mayores del 50%.

Además de la determinación exacta de la FEVI, la RMC tiene también la capacidad única de detectar y cuantificar las alteraciones miocárdicas patológicas de manera no invasiva, lo cual la convierte en un instrumento de inestimable valor en el diagnóstico de las miocardiopatías<sup>18</sup>. Las técnicas de CRM para la caracterización del tejido miocárdico incluyen el contraste temprano con gadolinio, las imágenes o mapas potenciados en T2 y T1 y las imágenes con contraste tardío de gadolinio<sup>19</sup>. La técnica de contraste tardío de gadolinio permite evaluar la inflamación miocárdica

basándose en el hecho de que la inflamación se asocia a hiperemia miocárdica y aumento de la permeabilidad capilar.

En al menos 11 de nuestros pacientes, presentaron valores de realce tardío positivo, con un predominio de patrón de fibrosis difusa, lo cual es muy compatible y sugerente de lo reportado en otra literatura, en cuanto a cardiotoxicidad clínica y subclínica. Aunque esta técnica no es sensible para detectar las pequeñas cantidades de fibrosis miocárdica microscópica difusa, ya que su señal queda anulada por el gran espacio intracelular libre de fibrosis. Esta secuencia también detecta realce de señal por el gadolinio captado rápidamente en el miocardio infiltrado por amiloide.

A nivel fisiopatológico la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas se estima secundaria a apoptosis miocárdica y atrofia, con fibrosis miocárdica secundaria. La caracterización tisular utilizando secuencias potenciadas en T2 (STIR, *short-tau-inversion recovery*) y secuencias de mapeo T2 para valoración de edema, así como la evaluación de fibrosis difusa mediante mapeo T1 previo-posterior al contraste, y con ello el volumen extracelular (VEC) han sido validadas en los últimos años para este fin. Recientemente, se ha demostrado en animales, que el tratamiento con antraciclinas eleva los valores de mapa T2 con correlación histológica, antes de objetivar alteraciones en valores mapa T1, VEC o función ventricular. En aquellos en los que se realizó una detención temprana del tratamiento oncológico tras la detección del aumento de mapa T2, no existió un cambio en los valores de T1, VEC o FEVI. Mientras que en los que se continuó tratamiento con antraciclinas se presenció una caída de FEVI, aumento de T1 y VEC, con hallazgos histológico de fibrosis<sup>20</sup>. Por lo que, en base a lo previo, se plantea las secuencias de mapeo T2 (elevación de sus valores) como un marcador temprano de cardiotoxicidad por antraciclinas en un estadio donde el daño miocárdico continúa siendo reversible. En este estudio, de los 16 pacientes estudiados, ninguno tuvo un valor elevado de mapeo T2, por lo cuál no se podría haber concluido que funcionase como marcador temprano de cardiotoxicidad. Así también, de los valores de mapeo T1 nativo (precontraste), solo uno de los pacientes tuvo aumento del tiempo de T1 nativo.

De la pared con mayor involucro de fibrosis evidenciada por T1 mapping nativo fue la pared septal. En cuánto a la literatura, no se menciona mucho sobre si la cardiotoxicidad por antraciclinas presenta alguna predilección en alguna pared del corazón, tanto en el realce tardío con gadolinio o en T1 mapping nativo. Habrá que ir valorando con estudios seriados de resonancia magnética cuál es el comportamiento del involucro predominante sobre una pared, o si esto tuviese valor pronóstico<sup>22</sup>.

Otro de los parámetros de las nuevas secuencias en RMC que pudimos obtener en nuestros pacientes fue el Volumen Extracelular (VEC). El cálculo del VEC se basa en la relación de los cambios de T1 antes y después de la administración de gadolinio en el miocardio y en la sangre, corrigiendo el resultado por el hematocrito del paciente. Mientras los valores absolutos de T1 *mapping* varían según las distintas técnicas de adquisición y los fabricantes, el volumen extracelular es un índice con un valor más reproducible. De 16 pacientes valorados, 8 pacientes (50%) tuvieron una cifra de VEC mayor al 30% han puesto de manifiesto un aumento del VEC miocárdico, lo cual indica una fibrosis difusa. En los pacientes que han sobrevivido al cáncer, el aumento del VEC se asoció a mala tolerancia al esfuerzo<sup>20</sup>. A pesar del interés de estos datos, no está bien definida la trascendencia clínica de estas alteraciones del tejido miocárdico durante el tratamiento del cáncer y en los pacientes que sobreviven a un cáncer.

Como se mencionó en los resultados, 11 de los pacientes tuvieron criterios de cardiotoxicidad, la gran mayoría de ellos presentando FEVI normal, pero con parámetros positivos de miocarditis, de presencia de edema o de fibrosis intersticial, por los parámetros ya mencionados, lo cual correlaciona con cardiotoxicidad. Incluso aunque ninguno de los pacientes tuviese un síndrome de insuficiencia cardíaca aún.

Uno de nuestros objetivos específicos fue valorar la relación entre la presencia de cardiotoxicidad y de dosis acumuladas altas (mayores a 250 gr/m<sup>2</sup>), encontrándose una correlación baja y no significativa estadísticamente. Esto puede ser influido por el pequeño número de muestra así como la presencia de cardiotoxicidad incluso en pacientes que habían recibido dosis menores a 250 gr/m<sup>2</sup>.

## **CONCLUSIONES.**

La RMC es una excelente técnica de imagen cardíaca en pacientes bajo tratamiento oncológico. En el momento actual, su aplicación en práctica clínica principalmente en pacientes de alto riesgo de desarrollo de cardiotoxicidad y/o aquellos donde la ventana ecocardiográfica representa un reto para el operador, que como bien sabemos los que nos dedicamos a la imagen cardíaca, son frecuentes en el día a día. En nuestro estudio podemos concluir que algunos parámetro como realce tardío de gadolinio aporta información pronostica en gran variedad de enfermedades cardiovasculares, no es comúnmente objetivada en miocardiopatía relacionada a tratamiento oncológico donde la histología confirma la presencia de fibrosis difusa más que fibrosis focal, lo que apoyaría la implementación de protocolos rápidos sin contraste con RMC, estos es, realizar protocolos rápidos de adquisición sin contraste, con técnicas de mapeo T1-T2 , que se generalicen cada vez más en nuestro hospital para el seguimiento durante la terapia con antracíclicos, así como implicaciones pronosticas y terapéuticas que puede tener para nuestros pacientes con diagnóstico oncológico.

Por lo que, aunque en nuestro estudio una limitante fue el pequeño número de muestra, este estudio sirve para realizar protocolos más establecidos y captar más pacientes oncológico en lo que se debe evaluar la cardiotoxicidad y dar seguimiento.

## BIBLIOGRAFIA

1. SALUD. Dirección General de Información en Salud (DGIS) (2020). Egresos hospitalarios sectorial, 2017. Base de datos.
2. Tirado-Gómez L, Mohar-Betancourt A. Epidemiología de las neoplasias hematooncológicas. *Cancerologia* 2007; (2):109-120.
3. Kimberly D Miller, Rebecca L Siegel, Chun Chieh Lin, Angela B Mariotto, Joan L Kramer, Julia H Rowland, Kevin D Stein, Rick Alteri, and Ahmedin Jemal. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians*, 66(4):271–289, 2016.
4. Crespo-Solís E. Epidemiología de las leucemias agudas. *Rev Hematología* 2010;11(Supl 1):37-39.
5. Volkova M, Russell R. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Curr Cardiol Rev* 2011(7):214-220
6. Matthew K. Burra. The use of cardiovascular magnetic resonance as an early non-invasive biomarker for cardiotoxicity in cardio-oncology. *Cardiovasc Diagn Ther* 2020;10(3):610-624
7. Lipshultz SE, Alvarez JA, Scully RE. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart*. 2008;94(4):525-33.
8. Doroshow JH. Doxorubicin-induced cardiac toxicity. *N Engl J Med* 1991; 324:843.
9. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003; 97:2869.
10. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37:2768.
11. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin. *Cancer* 2003; 97:2869.
12. Christopher E.D. Saunderson, Sven Plein, and Charlotte H. Manisty. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22:383-396. Role of cardiovascular magnetic resonance imaging in cardio-oncology.
13. Iwan Harries. Magnetic resonance imaging to detect cardiovascular effects of cancer therapy. *JACC CardioOncology State-of-the-Art Review*. *J A C C : CARDIO ONCOLOGY* VOL. 2, NO. 2, 2020

14. Teresa López-Fernández a,b, Ana Martín García Et. Al. Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. *Revista Española de Cardiología* 2017; 70(6):474–486.
15. G. Curigliano<sup>1</sup>, D. Cardinale<sup>2</sup>, T. Suter Et. Al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii155–vii166, 2012.
16. Ciro Santoro<sup>1</sup>, Grazia Arpino. 2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: a balance with feasibility. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* (2017) 0, 1–7.
17. Harries et al. Magnetic Resonance Imaging to Detect Cardiovascular Effects of Cancer Therapy. *ACC : Cardio-oncology*, vol. 2, no. 2, 2020. June 2020: 270–92.
18. Plana et al. Assessing CV Toxicity Using Multimodal Imaging. *JACC : CARDIOVASCULAR IMAGING*, VOL. 11, NO. 8, 2018. AUGUST 2018: 1173–86
19. Perea Palazon RJ, Ortiz Perez JT, Prat Gonzalez S, et al. Parametric techniques for characterizing myocardial tissue by magnetic resonance imaging (part 1): T1 mapping. *Radiologia* 2016; 58 (3): 164-177.
20. Ambale-Venkatesh B, Lima JA. Cardiac MRI: a central prognostic tool in myocardial fibrosis. *Nature reviews Cardiology* 2015; 12 (1): 18-29
21. Haaf P, Garg P, Messroghli DR, et al. Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review. *Journal of cardiovascular magnetic resonance: official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 2016; 18 (1): 89
22. Cummings, Kristopher W.; Bhalla, Sanjeev; Javidan-Nejad, Cylen; Bierhals, Andrew J.; Gutierrez, Fernando R.; Woodard, Pamela K. (2009). *A Pattern-based Approach to Assessment of Delayed Enhancement in Nonischemic Cardiomyopathy at MR Imaging*. *RadioGraphics*, 29(1), 89–103.



**Lista de Cotejo de Validación de Tesis de Especialidades Médicas**

<b>Fecha</b>	18	Julio	2022
	día	mes	año

INFORMACIÓN GENERAL (Para ser llenada por el área de Posgrado)				
<b>No. de Registro del área de protocolos</b>	Si	X	No	Número de Registro
HJM126/21-R				
<b>Título del Proyecto</b> CARDIOTOXICIDAD POR RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA EN PACIENTES ONCOLOGICOS TRATADOS CON ANTRACICLICOS EN EL PERIODO NOVIEMBRE 2021 A JUNIO 2022 EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO				
<b>Nombre Residente</b>	IRVING HORACIO TORRES LÓPEZ			
<b>Director de tesis</b>	LETICIA CASTELLANOS CAINAS			
<b>Director metodológico</b>				
<b>Ciclo escolar que pertenece</b>	2021-2022	<b>ESPECIALIDAD</b>	CARDIOLOGIA	
INFORMACIÓN SOBRE PROTOCOLO/TESIS (Para ser validado por la División de Investigación/SURPROTEM)				
<b>VERIFICACIÓN DE ORIGINALIDAD</b>	<b>HERRAMIENTA</b>	<b>PLAGSCAN</b>	<b>PORCENTAJE</b>	8%
<b>COINCIDE TÍTULO DE PROYECTO CON TESIS</b>	SI	X	NO	
<b>COINCIDEN OBJETIVOS PLANTEADOS CON LOS REALIZADOS</b>	SI	X	NO	
<b>RESPONDE PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	SI	X	NO	
<b>RESULTADOS DE ACUERDO A ANÁLISIS PLANTEADO</b>	SI	X	NO	
<b>CONCLUSIONES RESPONDEN PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	SI	X	NO	
<b>PRETENDE PUBLICAR SUS RESULTADOS</b>	SI	X	NO	
VALIDACIÓN (Para ser llenada por el área de Posgrado)				
<b>Si</b>	X	<b>Comentarios</b>		
<b>No</b>				

VoBo. SURPROTEM/DIRECCIÓN  
DE INVESTIGACIÓN