



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud.

Presenta

**FRECUENCIA DE LA CARDIOTOXICIDAD EN NIÑOS DIAGNOSTICADOS CON
LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA M3 TRATADOS CON ALTAS DOSIS DE
ANTRACICLINAS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

PROTOCOLO

QUE PARA OBTENER EL LA ESPECIALIDAD DE:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

RAFAEL DEL MONTE CEJUDO

DIRECTORES DE TESIS

Dr. Horacio Márquez González.

Dra. Elisa María Dorantes Acosta.

CIUDAD DE MÉXICO.

Julio de 2023





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.

Ciudad de México 14 julio 2023

Universidad Nacional Autónoma de México
Hospital Infantil de México Federico Gómez Instituto Nacional de Salud

Hoja de aprobación

FRECUENCIA DE LA CARDIOTOXICIDAD EN NIÑOS DIAGNOSTICADOS CON
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA M3 TRATADOS CON ANTRACICLINAS EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Dr. Sarbelio Moreno Espinoza
Director de enseñanza y desarrollo académico

Dr. Horacio Márquez González
Jefe del departamento de investigación clínica

Elisa María Dorantes Acosta
Medico adscrito del servicio de oncología

Dedicatoria:

A todo aquel que ha padecido o ha acompañado en su proceso de salud-enfermedad a un paciente con diagnóstico de cáncer.

“Lograríamos más cosas si no pensáramos que son imposibles”

Agradecimientos:

A Dios por mantener aun presentes a las personas que amo.

Mariana, por realmente estar en mi compañía todo este tiempo y comprenderme.

Guadalupe, cada día de tus sacrificios han valido la pena.

Gloria, la disciplina que me has enseñado ha sido uno de mis mejores regalos.

Scarlett, por recordarme como se disfruta la vida.

César, por la confianza y el apoyo constante y a pesar de la distancia.

Rafael, porque a pesar de tu partir, siempre me siento en tu compañía.

Flaubert, la exigencia es dura, pero es la única herramienta útil para lograr objetivos.

Índice

Marco teórico	4
Leucemia aguda	4
Leucemia mieloide aguda	4
Quimioterapia	4
Quimioterapia para LPM	6
Mecanismos fisiopatológicos de la cardiotoxicidad inducida por antracíclicos	7
Cardiotoxicidad	8
Diagnóstico	9
Antecedentes	10
Planteamiento del problema	10
Justificación	11
Pregunta de investigación	11
Hipótesis	11
Objetivos	11
Objetivo general	11
Objetivos específicos	11
Material y métodos	11
Diseño metodológico	11
Criterios de Inclusión, exclusión y eliminación del estudio	12
Inclusión	12
Exclusión	12
Eliminación	12
Procedimientos	13
Ecocardiografía	13
Análisis estadístico	13
Descripción de variables independientes	14
Descripción de variables dependientes.....	14
Cronograma	15
Diagrama de flujo	16
Aspectos éticos	16
Resultados	17
Discusión de resultados	21
Conclusiones	25
Perspectivas	25
Referencias bibliográficas	25

Resumen

La cardiotoxicidad inducida por quimioterapia es uno de los fenómenos que aumenta la tasa de morbimortalidad en pacientes con diagnóstico de leucemia aguda que reciben quimioterapia, principalmente con agentes antracíclicos, para definir la cardiotoxicidad se requiere que el paciente presente sintomatología o que este asintomático y con cambios en la fracción de eyección ventricular basal, con el objetivo de establecer la frecuencia de la cardiotoxicidad en nuestra población se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, longitudinal, comparativo y analítico en pacientes pediátricos diagnosticados con leucemia promielocítica aguda del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante enero 2008 junio 2022 en el que se reportan 6 pacientes que desarrollan disfunción ventricular posterior al término de la quimioterapia con el protocolo IC APL2006, con cambios estadísticamente significativos en la fracción de eyección de ventrículo izquierdo $p < 0.001$, los pacientes analizados no muestra una correlación significativa con respecto a la dosis acumulada de antraciclina y los cambios en la fracción de eyección ventricular, y tampoco se observa riesgo aumentado acorde a la edad o sexo del paciente. Conclusión se requiere de una valoración ecocardiográfica más extensa con ecocardiografía 3D y parámetros de función avanzada, así como protocolizar a nuestros pacientes en diferentes momentos de su tratamiento con quimioterapia, para detectar alteraciones funcionales que impliquen un desenlace deletéreo para el sistema cardiovascular.

Marco teórico

Leucemia aguda.

Es el cáncer más común con el 30% entre todos los cánceres de la edad pediátrica. (1) Caracterizado por un incremento en el número de células progenitoras y precursoras hematopoyéticas malignas oligoclonales en sangre o médula ósea(2). Dividiéndose acorde al fenotipo y características moleculares de manera general en:

- 1) Leucemia linfoblástica aguda.
- 2) Leucemia mieloide aguda.

Dentro de sus manifestaciones clínicas se incluyen datos de falla de médula ósea con síndrome anémico, infecciones de repetición por neutropenia manifestadas por fiebre de origen desconocido, y datos de sangrado por trombocitopenia, así como dolor óseo causado por infiltración de células en huesos largos, así como hepato-esplenomegalia. (1)

El algoritmo diagnóstico se inicia con la biometría hemática encontrando alteraciones en más de una de las líneas y se confirma mediante el aspirado de médula ósea, y la citometría de flujo permite su fenotipificación inmunológica para diferenciar entre los tipos de leucemia(1).

Leucemia mieloide aguda

La leucemia promielocítica aguda es un tipo muy característico de leucemia mieloide, el cual tiene una mayor incidencia en la población de América latina, en diversos estudios varía la prevalencia acorde a la región geográfica entre 5-10% inclusive hasta el 20% en las regiones de mayor incidencia de los casos de leucemia en pediatría, este tipo de leucemia mieloide que implica traslocaciones cromosómicas del receptor de ácido retinoico, el inmunofenotipo de esta es CD13+ y CD33+ principalmente, otros marcadores con HLA-DR CD34, CD10, CD7, CD11b, CD14. Las traslocaciones que se encuentran son t(15:17) en un 90% y t(11:17) en el 5%.

Quimioterapia.

El uso de agentes quimioterapéuticos ha incrementado la supervivencia libre de evento hasta el 90% en la actualidad, con diferentes regímenes utilizados acorde a los factores de riesgo y el tipo de leucemia de la cual se trate.

El objetivo es lograr una remisión la cual es definida como una cifra menor de 5% de blastos en médula ósea.

Para lograr la remisión se tienen los siguientes regímenes acorde al tipo de leucemia.

- 1) Precursora de B: inducción, consolidación, mantenimiento provisional, intensificación tardía y mantenimiento.
- 2) Precursora de T: inducción, consolidación, mantenimiento provisional, intensificación tardía y mantenimiento. Con profilaxis en sistema nervioso central
- 3) LLA con cromosoma filadelfia (+): trasplante de medula ósea e inhibidores de la tirosina cinasa
- 4) LMA terapia basada en inhibidores del ciclo celular (predominante de fase S) y antracíclicos. Administrados IV, VO y de forma intratecal.

Tabla 1. Fases de tratamiento en leucemia aguda

Fase de tratamiento	Medicamento	Efecto adverso
Inducción	Vincristina dexametasona/prednisona L-asparaginasa Daunorubicina citarabina/metrotexate intracraneal	Constipación, neuropatía periférica, hipertensión hiperglicemia, infección, dificultad para la cicatrización, trombosis, pancreatitis, mielosupresión, cardiomiopatía, cardiotoxicidad, metrotexate y neurotoxicidad.
Consolidación	6 mercaptopurina vincristina metrotexate intracraneal	Mielosupresión requerimientos transfusionales infección recurrente, neuropatía periférica, fiebre, mialgias Rash, anafilaxia, trombosis, pancreatitis
Mantenimiento	6 mercaptopurina vincristina metrotexate intracraneal	Mucositis, insuficiencia renal, mielosupresión, constipación, neuropatía periférica,
Intensificación tardía	Vincristina, daunorubicina, asparaginasa, ciclofosfamida, citarabina.	Mielosupresión requerimientos transfusionales infección recurrente, neuropatía periférica, fiebre, mialgias Rash, anafilaxia, trombosis, pancreatitis
Mantenimiento	6 mercaptopurina, metrotexate oral, vincristina, pulsos de dezametasona o prednisona, metrotexate intratecal	Neutropenia, necrosis avascular de rodillas, cadera, neuropatía periférica constipación, neurotoxicidad por metrotexate.

Como se puede observar en la tabla previa dentro de los efectos adversos se encuentra la cardiotoxicidad inducida principalmente por antracíclicos.

Tabla 2. Isoequivalencias de dosis de antracíclicos.

Antraciclina	Razón de equivalencia de toxicidad por antracíclicos	Dosis máxima acumulada mgm^2 superficie corporal
Doxorrubicina	1	450
Daunorubicina	0.833	600
Epirubicina	0.67	900
Idarubicina-IV	5	150
Mitoxantrona	4	160
Antraciclina liposomales		900

Quimioterapia para LPM

Es de particular interés este cáncer hematológico puesto que las dosis de antracíclicos que reciben los pacientes son mayores comparado con otras poblaciones.

Dentro de los principales fármacos utilizados en esta terapia se tienen

Medicamento	Mecanismo de acción	Rol en quimioterapia
ATRA	Une y degrada la proteína de fusión PML-RAR α	Tratamiento estándar para la inducción y post inducción
ATO	Inducción de la apoptosis en células mieloides promielocíticas	Tratamiento estándar para la inducción y post inducción
Antraciclina	Inhibición de la síntesis de DNA	Se usa en la inducción en aquellos pacientes que se clasifican como alto riesgo
Tamibarotene	Acido retinoico sintético con mecanismo similar al ATRA	En ensayos clínicos para pacientes que presenten recaída
Gemtuzumab	Induce muerte celular de células que expresan CD33	Aprobado para la terapia de recaída
Ozogamicina	Conjugado anti CD33	Aprobado para la terapia de recaída

Uno de los protocolos utilizados para estos pacientes es el propuesto por el comité internacional de Leucemia promielocítica aguda (IC-APL2006) que se observa en la tabla.

Remisión a la	Daunorubicina 60mg/m ² /día (en los días 2,4,8)
---------------	--

inducción	ATRA 45mg/m ² /día (diario hasta completar remisión) Dexametasona 2.5mg/m ² /12h por 15 días.		
Consolidación	Riesgo bajo Leucocitos <10000 Plaquetas >40000	Riesgo intermedio Leucocitos <10000 Plaquetas <40000	Riesgo alto Leucocitos >10000 Plaquetas <40000
	Daunorubicina 25mg/m ² /día (en los días 1,2,3,4) ATRA 45mg/m ² /día x 15 días	Daunorubicina 35mg/m ² /día (en los días 1,2,3,4) ATRA 45mg/m ² /día x 15 días	Daunorubicina 25mg/m ² /día (en los días 1,2,3,4) Ara-C 1000mg/m ² /día (en los días 1,2,3,4) ATRA 45mg/m ² /día x 15 días
	Mitoxantrona 10mg/m ² /día (días 1,2,3) ATRA 45mg/m ² /día x 15 días	Mitoxantrona 10mg/m ² /día (días 1,2,3) ATRA 45mg/m ² /día x 15 días	Mitoxantrona 10mg/m ² /día (días 1,2,3,4,5) ATRA 45mg/m ² /día x 15 días
	Daunorubicina 60mg/m ² /día (en los días 1) ATRA 45mg/m ² /día x 15 días	Daunorubicina 60mg/m ² /día (en los días 1,2) ATRA 45mg/m ² /día x 15 días	Daunorubicina 60mg/m ² /día (en los días 1) Ara-C 100mg/m ² /8h (en los días 1,2,3,4) ATRA 45mg/m ² /día x 15 días
Mantenimiento	2 años, ATRA mg/m ² /día x 15 (cada 3 meses) Metrotexate 15mg/m ² /día (semanalmente) 6-mercaptopurina 50mg/m ² /día.		

Mecanismos fisiopatológicos de la cardiotoxicidad inducida por antracíclicos.

Dentro de los principales mecanismos de daño por antracíclicos es 1) la producción de superóxido, 2) disrupción de transporte de electrones en la cadena mitocondrial, 3) Intercala DNA e inhibe topoisomerasa II generando daño al DNA, así como al daño en los mecanismos de reparación del DNA. (3)

Los pacientes que reciben antracíclicos como la doxorubicina pueden generar insuficiencia cardíaca congestiva, que es irreversible y refractaria a tratamiento médico, y

la mortalidad secundaria a esta complicación es aproximadamente el 50% hacia los primeros 10 años.(4)

Sin embargo, la cardiotoxicidad es un fenómeno que se presenta desde el inicio de la quimioterapia, que puede disminuirse mediante la identificación temprana y eventualmente prevenir la cardiomiopatía. (3)

La cardiotoxicidad aguda es causada por principalmente al interrumpir la síntesis de macromoléculas, afección mitocondrial por especies reactivas de oxígeno y alteración en los mecanismos de transcripción del DNA.(3)

Cardiomiocito con menor capacidad de barrer radicales libres, por tanto, con mayor susceptibilidad de sufrir daño por antraciclinas. Se generan mediante diversos complejos citoplasmáticos o mitocondriales. Su acumulación genera apoptosis. (3) Incrementa el estrés oxidativo aumentando la generación de ROS. Las especies reactivas de oxígeno se mantienen elevadas hasta 5 semanas posterior al cese de la exposición a los agentes antracíclicos. (3) Toxicidad mitocondrial DOX interactúa con la NADPH deshidrogenasa en el complejo I de la cadena transportadora de electrones, formando un radical semi quinona, que reacciona con oxígeno abundante para formar superóxido, que posteriormente se cataliza a peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilos aumentando la generación de especies reactivas de oxígeno. (3)

DOX se concentra en la membrana mitocondrial interna, ligándose a la cardiolipina imposibilitando la interacción de esta con otras proteínas de la cadena transportadora de electrones y por tanto la función mitocondrial y generando más especies reactivas de oxígeno. (3) Cambio en el metabolismo de aerobio a anaerobio (3) Complejos de hierro los complejos de DOX-Fe entran al ciclo de oxido reducción aumentando la producción de H₂O₂ y otras especies reactivas de oxígeno en el citoplasma. Así como el metabolito de la doxorubicina (Doxorubicinol). DOX-fe favorece la transcripción IRP1 e IRP2 que regula la expresión del receptor de transferrina 1 y la ferritina, por tanto, favorece la entrada de hierro a la célula. (3)

Cardiotoxicidad.

La Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia: definida como uno o más de los siguientes(5)

- 1) Reducción de la fracción de eyección ventricular basal en al menos un 5% y hasta menor del 55% en presencia de síntomas de falla cardíaca.

- 2) Reducción de la fracción de eyección ventricular basal en al menos un 10% y hasta menor del 55% en ausencia de síntomas de falla cardíaca.
- 3) Cardiomiopatía en términos de reducción de la fracción de eyección ventricular global o local.
- 4) Falla cardíaca sintomática.

Los efectos cardio tóxicos se clasifican en tipo 1 (permanentes) y tipo 2 (reversibles).

También pueden ser clasificados según su inicio de presentación en:

Aguda: caracterizada por anomalías en la repolarización ventricular, cambios electrocardiográficos como prolongación del intervalo QT, arritmias supraventriculares y ventriculares, síndromes coronarios agudos, pericarditis y/o síndromes parecidos a miocarditis desde el inicio de la terapia hasta 2 semanas posterior a terminar el tratamiento.

Subaguda: caracterizada por anomalías en la repolarización ventricular, cambios electrocardiográficos como prolongación del intervalo QT, arritmias supraventriculares y ventriculares, síndromes coronarios agudos, pericarditis y/o síndromes parecidos a miocarditis desde el inicio de la terapia hasta 2 semanas posterior a terminar el tratamiento.

Crónica: la cual se subdivide

Temprana hasta 1 año posterior a terminar la quimioterapia, asociado principalmente con deterioro de la función ventricular sistólica y/o diastólica

Tardía posterior a 1 año de haber terminado la quimioterapia, asociado principalmente con deterioro de la función ventricular sistólica y/o diastólica

Diagnóstico.

Entre las modalidades utilizadas en laboratorio se encuentran los biomarcadores como Troponina I: refleja cardiotoxicidad subclínica y predice la subsecuente reducción en la fracción de eyección ventricular. Con dos limitantes: 1) la necesidad de toma de muestras seriadas y no tener un punto de corte claro para definir el inicio de la cardio toxicidad.

Entre las modalidades de imagen el ecocardiograma trans torácico: realizado antes de iniciar la quimioterapia y posterior al inicio de la terapia. Con la principal limitación de asumir volúmenes mediante cálculos a partir de imágenes bidimensionales. Y con variabilidad operador dependiente de aproximadamente 10%. La Sociedad Americana de

Ecocardiografía (ASE) y Asociación Europea de Imágenes Cardiovasculares (EACVI) propone el uso del Strain longitudinal global con una variabilidad inter operador de aproximadamente 6% y bajo el precepto que las alteraciones en la función longitudinal del ventrículo izquierdo preceden a las alteraciones en la reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda, sin embargo, los protocolos de atención y seguimiento de la mayoría de países latinoamericanos aun no permiten la detección oportuna

Antecedentes

Se estimó para el 2020 habría 500,000 sobrevivientes de cáncer infantil de los cuales 50,000 sufrirían cardiomiopatía inducida por antraciclina, principalmente mediante desenlaces clínicos y estudios de cohorte retrospectivos.

Sin embargo, la mayoría de los estudios que analizan las complicaciones cardiovasculares por antracíclicos son principalmente estudios de seguimiento por 5 o 10 años o retrospectivos. (6)(4)(7)(8)

Además, la mayoría de los estudios se efectúan mediciones con tecnología ecocardiográfica bidimensional(9)(10)(11) se observan en un 28% alteraciones de la función ventricular afectada al recibir dosis de antraciclina menores a 100mg/m² tras 9 años de seguimiento (9); otros autores con 8 años de seguimiento indican que el 34.36% de los paciente desarrolla alguna alteración con tras recibir dosis mayores a 300mg/m² de antraciclina. Estudios más recientes observan una mayor sensibilidad y especificidad al utilizar ecocardiografía tridimensional para medidas como el strain longitudinal global (12)(13), sin embargo la obtención de estas variables sigue observándose a largo plazo, en el contexto de una cardiotoxicidad crónica y esta población recibe dosis altas por lo que establecer el riesgo de cardiotoxicidad de manera oportuna es imperativo.

Planteamiento del problema.

La cardiotoxicidad inducida por antracíclicos permanece como un factor determinante en la calidad de vida y mortalidad de los pacientes con leucemia promielocítica aguda, los cuales representan considerando la estadística de nuestra región un 5-10% de la población de pacientes en nuestro hospital, establecer un diagnóstico de cardiotoxicidad temprana mediante la estandarización y realización de un ECOTT permitirá a nuestros pacientes ofertarles estrategias potencialmente efectivas de cardio protección.

Justificación.

El protocolo se inserta en la necesidad de detectar de manera temprana y certera la cardiotoxicidad asociada a quimioterapia que permanece como un factor determinante en la calidad de vida y mortalidad de los pacientes que reciben tratamiento mediante quimioterapia.

Pregunta de investigación.

¿Las altas dosis de antraciclinas aumentan la frecuencia de la cardiotoxicidad en niños con leucemia promielocítica aguda?

Hipótesis.

La frecuencia de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas en niños con leucemia promielocítica aguda será dosis dependiente.

Objetivos**Objetivo general.**

Detectar la frecuencia de cardiotoxicidad inducida por antracíclicos mediante la medición de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo por ecocardiograma transtorácico en pacientes diagnosticados con leucemia promielocítica aguda.

Objetivos específicos.

1. Describir los cambios ecocardiográficos de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo que se observan en los pacientes antes de iniciar quimioterapia y tras un periodo de tiempo libre de enfermedad.
2. Comparar los cambios ecocardiográficos entre la valoración inicial y el seguimiento tras un periodo de tiempo libre de enfermedad.
3. Establecer una correlación en los cambios porcentuales de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo con la dosis de antraciclina que reciben los pacientes con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda
4. Establecer si existe riesgo aumentado de cardiotoxicidad acorde al género y edad, independientemente de la dosis de antracíclicos.

Material y métodos.**Diseño metodológico.**

Estudio descriptivo, retrospectivo, longitudinal, comparativo, analítico y a realizarse en pacientes pediátricos diagnosticados con leucemia promielocítica aguda que recibieron

quimioterapia con antracíclicos con el esquema de IC-APL2006 del Hospital Infantil de México Federico Gómez en un periodo de tiempo de enero del 2008 a diciembre del 2022

Este estudio se llevará a cabo en el archivo clínico y los pisos 1, 2 y 3 del edificio de oncología.

Realizando un muestreo no probabilístico intencional consecutivo de los pacientes con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda del Hospital Infantil de México Federico Gómez Instituto Nacional de Salud durante el periodo comprendido de enero 2008 a diciembre 2022.

Criterios de Inclusión, exclusión y eliminación del estudio.

Inclusión.

Pacientes de 1 año a 18 años con reciente diagnóstico de leucemia promielocítica aguda del Hospital Infantil de México Federico Gómez quienes recibieron esquema quimioterapéutico de IL-APL2006.

Pacientes que reciban quimioterapia terapéutica con antracíclicos que finalicen el protocolo de quimioterapia.

Pacientes con fracción de eyección ventricular mayor al 50% en el ecocardiograma transtorácico inicial.

Pacientes con dos valoraciones ecocardiográficas antes y después de la quimioterapia.

Exclusión.

Pacientes que reciban quimioterapia paliativa

Pacientes quienes reciban radioterapia mediastinal, tratamientos de hipertensión arterial o se tenga diagnóstico de una segunda neoplasia.

Pacientes que cursen con anemia, enfermedades de la glándula tiroides, enfermedades metabólicas como diabetes mellitus, reumáticas o Sx de Down. Enfermedades infecciosas crónicas, errores innatos del metabolismo que cursen con depósito en miocardio. Enfermedades tromboembólicas previo al inicio de quimioterapia

Eliminación.

Pacientes que no lleven adecuado seguimiento mediante la consulta externa y quimioterapia de corta estancia

Pacientes que cursen con alguna cardiopatía adquirida por causa ajena a la quimioterapia durante el estudio

Pacientes que abandonen el tratamiento de quimioterapia por cualquier motivo

Pacientes que no acudan a la realización de ECOTT de seguimiento programadas acorde a su régimen de quimioterapia

Muerte

Procedimientos.

Ecocardiografía.

Como parte del protocolo institucional previo a la realización de un ecocardiograma se realizó una radiografía de tórax postero-anterior para la cuantificación del índice cardiotorácico, así como un electrocardiograma de 12 derivaciones.

Se realizó una revisión de expediente clínico y de base de datos elaborado por uno de nuestros investigadores principales recabando la evaluación ecocardiográfica inicial y una segunda valoración al término de la quimioterapia.

Análisis estadístico.

La descripción del comportamiento de las variables se realizó a través de medidas de resumen para:

Variables cuantitativas: Media aritmética, desviación y error estándar, porcentaje.

Variables cualitativas: frecuencias y porcentajes.

Para mostrar diferencias significativas en los promedios y porcentajes de las variables en ambos grupos de estudio se realizará la prueba de hipótesis:

Para variables de distribución normal t de Student en el caso de resultados de distribución no normal se analizará con U de Mann Whitney o Wilcoxon de rangos asignados

Descripción de variables independientes.

Tabla 3. Descripción de variables independientes.

Definición conceptual: índole teórica	Definición operacional: base de medición y definición de indicadores	Tipo de variable	Valores de referencia
Edad	Años de vida que tiene el paciente a su valoración	Cuantitativa continua	0-18años
Genero	Identificación del sexo por familiar a cargo	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino o femenino.
Fracción de eyección de ventrículo izquierdo inicial	Se obtiene imagen en 2,3 o 4 cámaras en eje largo mediante la ecuación FEVI= volumen al final de la diástole-volumen al final de la sístole/volumen al final de la diástole que se obtenga en la valoración previo al inicio de antraciclina	Cuantitativa continua	-2 a +2 Desviaciones Estándar acorde al sexo, edad y superficie corporal con Boston Z-scores
Dosis acumulada de antraciclina.	Dosis ministrada en miligramos por metro cuadrado de superficie corporal con iso-equivalencias acorde a la tabla 2	Cuantitativa continua	10mgm ² SC-900 mgm ² SC
Leucemia mieloide aguda	incremento en el número de células progenitoras y precursoras hematopoyéticas malignas oligoclonales en sangre o médula ósea MPO, CD13, CD 33, CD14, CD15, CD11B, CD11C	Cualitativa nominal dicotómica	Expresión por citometría de flujo de los marcadores de membrana MPO, CD13, CD 33, CD15, CD117C y panel de traslocaciones positivo a t(15:17) o t(11:17)

Descripción de variables dependientes.

Tabla 4. Descripción de variables independientes.

Definición conceptual: índole teórica	Definición operacional: base de medición y definición de indicadores	Tipo de variable	Valores de referencia
Fracción de eyección de ventrículo izquierdo a la revaloración	Se obtiene imagen en 2,3 o 4 cámaras en eje largo mediante la ecuación FEVI= volumen al final de la diástole-volumen al final de la sístole/volumen al final de la diástole que se obtenga en la valoración posterior al término de la quimioterapia	Cuantitativa continua	-2 a +2 Desviaciones Estándar acorde al sexo, edad y superficie corporal con Boston Z-scores
Cambio porcentual de fracción de eyección de ventrículo izquierdo	Se obtiene mediante la diferencia de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo inicial menos el valor de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo subsecuente	Cuantitativa continua	1 a 100%

Cronograma.

Hospital Infantil de México Federico Gómez

Instituto Nacional de Salud

Dirección de Investigación

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

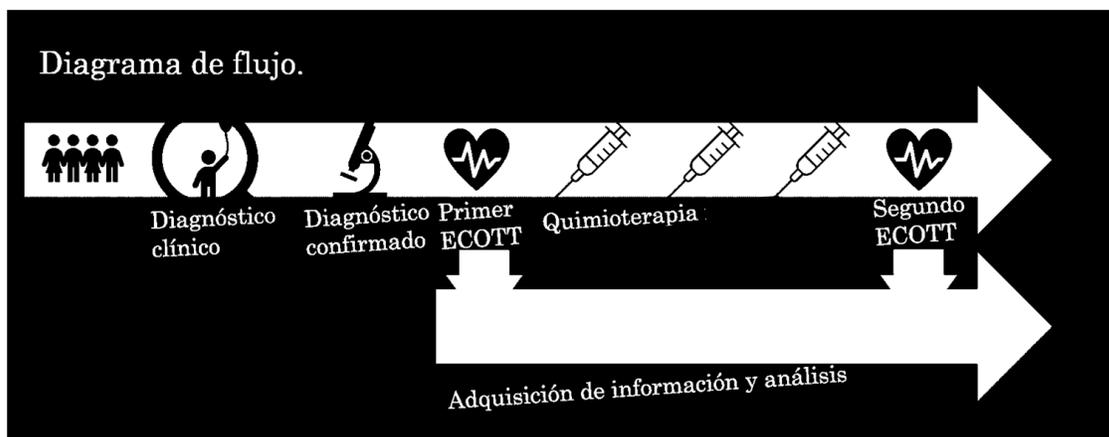
Título del Protocolo: Frecuencia de la cardiotoxicidad en niños diagnosticados con leucemia promielocítica aguda m3 tratados con altas dosis de antraciclinas en el Hospital Infantil De México Federico Gómez

Instrucciones: Favor de anotar en los encabezados de las columnas los meses y año del bimestre a planificar. En el renglón que corresponda marcar con una X para la actividad correspondiente si aplica en el protocolo.

Fecha de inicio: (mes/año)	BIMESTRE											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
			x									
ACTIVIDAD												
Obtención de insumos			X	X								
Estandarización de técnica			X	X								
Inclusión de pacientes					X	x	x	X	x	X	x	x
Realización de estudios					x	X	X	x	X	x	X	x
Análisis de los estudios						x			x			
Presentación de resultados							x			x		
Elaboración de manuscritos							x			x		X
Publicación												X
OTRAS ACTIVIDADES (ESPECIFICAR)												
Presentación de avances					X		x			x		
Carteles							x					x

Nombre y firma del investigador principal

Diagrama de flujo.



Aspectos éticos

Este estudio se efectuará de acuerdo a la declaración de Helsinki del año 2016 y al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud la cual establece en el Artículo 17 que, se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este reglamento, nuestra investigación se clasifica como investigación sin riesgo por ser un estudio de carácter retrospectivo que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Los investigadores participantes son especialistas en Cardiología Pediátrica, Oncología Pediátrica, Pediatría por consiguiente están debidamente capacitados para desarrollar la investigación.

Las pruebas de imagenología que se efectuaran se realizan habitualmente tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de la cardiotoxicidad asociada a la quimioterapia con antracíclicos que reciben los pacientes con leucemia promielocítica aguda.

La información proporcionada por el paciente y sus familiares será de manejo exclusivo de los investigadores y se mantendrá en reserva en el expediente clínico y formatos de recolección de datos del estudio.

El estudio aportara información valiosa, actualmente no disponible sobre la incidencia de la cardiotoxicidad asociada a antracíclicos en altas dosis, así como los factores de riesgo que aumentan la presentación de la misma, y permitirá establecer un protocolo de atención basado en medicina preventiva para aquellos paciente que resulten con cardiotoxicidad derivada de la quimioterapia de manera oportuna disminuyendo la morbimortalidad asociada a la misma.

Resultados

Se realizo una búsqueda en expediente clínico en archivo y en sistema electrónico de harmoni de enero del 2008 hasta diciembre del 2022, seleccionando a los pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda M3 a los cuales se les aplicó quimioterapia con el protocolo de IC-APL2006, mediante nuestros criterios de inclusión, exclusión y eliminación obtuvimos una muestra final de 15 pacientes a quienes se les realizaron dos valoraciones por cardiología mediante ecocardiograma reportando cambios porcentuales en la fracción de eyección ventricular izquierda, la primera previo a iniciar quimioterapia y la segunda posterior al finalizarla.

Al obtener 15 pacientes totales se realizó prueba de normalidad de Shapiro-Wilk a nuestras variables dependientes siendo de distribución normal con un valor p mayor a 0.05 con un intervalo de confianza de 95% y un error del 0.05. Se muestra en la siguiente tabla.

Pruebas de normalidad ^{6,4}							
	DOSIS ACUMULADA DE ANTRACICLINAS EN MG/M2	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
CAMBIO PORCENTUAL	430,0	,260	2	.			
	450,0	,219	7	,200 [*]	,862	7	,157
	530,0	,165	5	,200 [*]	,974	5	,898
FEVI REVALORACIÓN	430,0	,260	2	.			
	450,0	,176	7	,200 [*]	,894	7	,299
	530,0	,270	5	,200 [*]	,857	5	,216
FEVI INICIAL	430,0	,260	2	.			
	450,0	,192	7	,200 [*]	,953	7	,760
	530,0	,293	5	,185	,838	5	,159

*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors

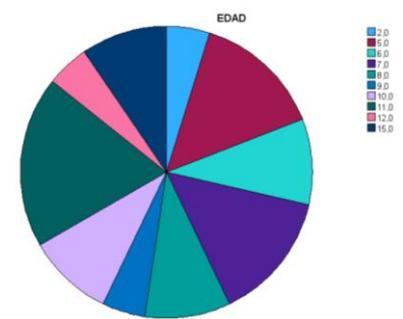
c. CAMBIO PORCENTUAL es constante cuando DOSIS ACUMULADA DE ANTRACICLINAS EN MG/M2 = 900,0. Se ha omitido.

d. FEVI REVALORACIÓN es constante cuando DOSIS ACUMULADA DE ANTRACICLINAS EN MG/M2 = 900,0. Se ha omitido.

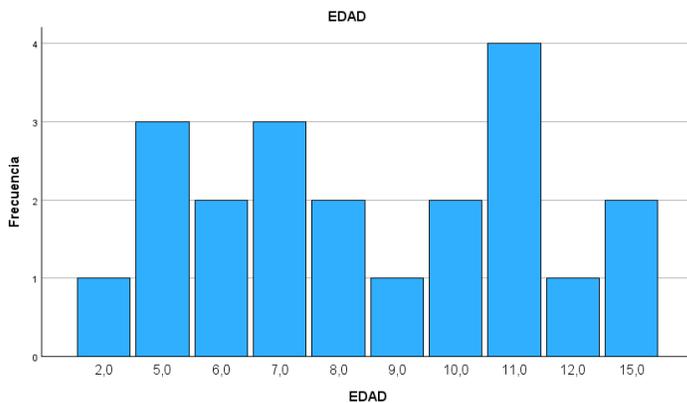
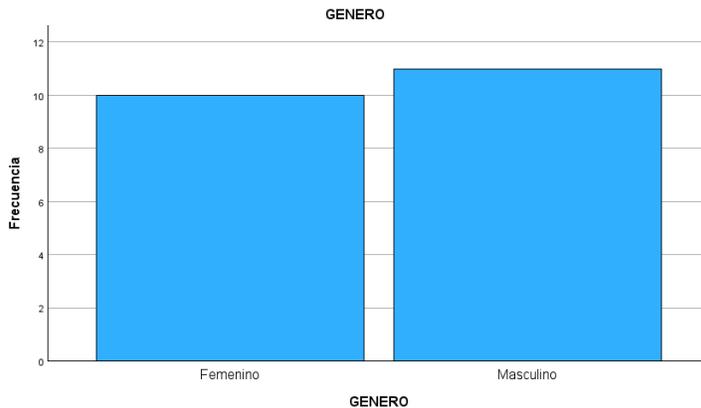
Para los estadísticos descriptivos se obtuvo la siguiente información resumida en la tabla de estadísticos descriptivos.

	Descriptivos						
	N	Mínimo	Máximo	Media		Desv. estándar	Varianza
EDAD	21	2,0	15,0	8,619	,7318	3,3537	11,248
GENERO	21	1,0	2,0	1,524	,1117	,5118	,262
FEVI INICIAL	20	58,0	86,0	69,550	1,6311	7,2944	53,208
DESCRIPCIÓN INICIAL	20	,0	1,0	,050	,0500	,2236	,050
FEVI REVALORACIÓN	15	56,0	74,0	64,000	1,3558	5,2509	27,571
DESCRIPCIÓN REVALORACIÓN	15	,0	1,0	,400	,1309	,5071	,257
DESCRIPCIÓN REVALORACIÓN AGREGADA	15	,0	2,0	,200	,1447	,5606	,314
DOSIS ACUMULADA DE ANTRACICLINAS EN MG/M2	21	430,0	900,0	529,048	28,3927	130,1117	16929,048
CAMBIO PORCENTUAL	15	1,0	16,0	7,067	1,2362	4,7879	22,924
CAMBIO CUALITATIVO	15	1,0	2,0	1,600	,1309	,5071	,257
N válido (por lista)	15						

Se obtuvo con respecto a las edades pacientes de 2,9 y 12 años que cada grupo representan 4.8% de la población general, los de 6, 8,10 y 15 años corresponden a el 9,5%, aquellos de 5 y 7 años cada uno con 14.3%, para los pacientes de 11 años el 19%. Como se puede observar en la siguiente grafica de pastel.



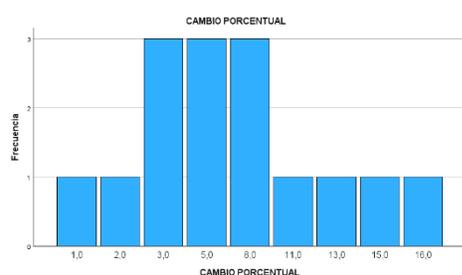
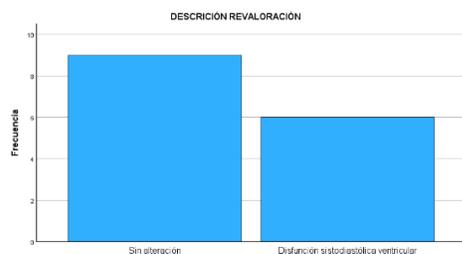
Con respecto al género de los pacientes 47.6% fueron mujeres y 52.4% hombres. Se muestran las gráficas de frecuencia por género y edad en las imágenes.



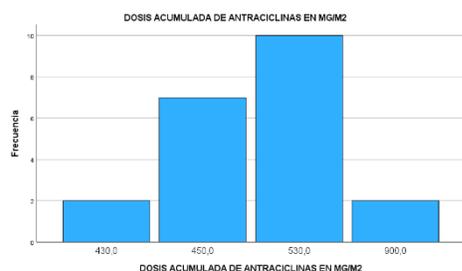
FEVI INICIAL				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	58,0	1	4,8	5,0
	59,0	1	4,8	10,0
	62,0	1	4,8	15,0
	63,0	1	4,8	20,0
	64,0	1	4,8	25,0
	65,0	2	9,5	35,0
	67,0	2	9,5	45,0
	68,0	1	4,8	50,0
	70,0	2	9,5	60,0
	72,0	2	9,5	70,0
	74,0	2	9,5	80,0
	75,0	1	4,8	85,0
	78,0	1	4,8	90,0
	82,0	1	4,8	95,0
	86,0	1	4,8	100,0
	Total	20	95,2	100,0
Perdidos	9999,0	1	4,8	
Total		21	100,0	

un 40% de la población estudiada se describió con disfunción sistodiastólica ventricular.

FEVI REVALORACIÓN				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	56,0	2	9,5	13,3
	60,0	2	9,5	26,7
	61,0	2	9,5	40,0
	63,0	1	4,8	46,7
	64,0	2	9,5	60,0
	65,0	1	4,8	66,7
	67,0	1	4,8	73,3
	69,0	1	4,8	80,0
	70,0	2	9,5	93,3
	74,0	1	4,8	100,0
	Total	15	71,4	100,0
Perdidos	9999,0	6	28,6	
Total		21	100,0	



frecuencia.



En la valoración inicial, la fracción de eyección ventricular media, independientemente del sexo y edad fue de $69.55 \pm 7,29$ desviaciones estándar; con un mínimo de 58 y máximo de 86. Se adjunta tabla de porcentajes. Siendo importante denotar que un paciente de manera inicial presentó insuficiencia tricúspidea leve, el resto sin alteraciones.

Para la valoración secundaria, se muestra que la fracción de eyección ventricular izquierda tiene una media de 64 ± 5.25 desviaciones estándar; con un mínimo de 56 y máximo de 74. Con respecto a los cambios descritos en la valoración de cardiología, un 40% de la población estudiada se describió con disfunción sistodiastólica ventricular. Además de presentar en el caso de un paciente el mismo diagnóstico inicial de insuficiencia tricúspidea leve y en el caso de otro paciente añadirse el diagnóstico de insuficiencia pulmonar leve. Se muestran porcentajes en la siguiente tabla. La imagen muestra la frecuencia de cardiotoxicidad al seguimiento.

Con respecto a la dosis acumulada de antraciclina se reporta en dosis equivalentes totales con una media de 529.04 ± 130 desviaciones estándar.

Se observó que 9.5% del total tiene $430\text{mg/m}^2\text{SC}$ de dosis acumulada de antraciclina, el 33.3% tiene $450\text{mg/m}^2\text{SC}$, el 47.6% tiene $530\text{mg/m}^2\text{SC}$, y el 9,5% dosis de $900\text{mg/m}^2\text{SC}$. Se observan los resultados en frecuencia en la siguiente imagen.

Para valorar la cardiotoxicidad se toman en cuenta dos valores del cambio porcentual de la fracción de eyección ventricular izquierda que son 5% y 10% dependiendo de la sintomatología del paciente, resultando en nuestro análisis que la población con cambios porcentuales menores al 5% de FEVI corresponde al 53.3%, aquellos con cambio entre 5 – 10% de la FEVI son el 20% y de más de 10% de FEVI representan el 26.8%. Sin embargo, no se menciona en la valoración el estado sintomático o asintomático del paciente. La imagen muestra los resultados del cambio porcentual presentados por

Considerando que la distribución es normal, se realizaron pruebas pareadas de comparación de medias a la fracción de eyección de ventrículo izquierdo inicial y a la revaloración, obteniendo diferencias estadísticamente significativas tras concluir el tratamiento. Como se muestra en la siguiente tabla. En el caso de distribución normal el

estadístico t de Student resulta con significancia estadística con valor de $p < 0.001$ como se muestra en la tabla.

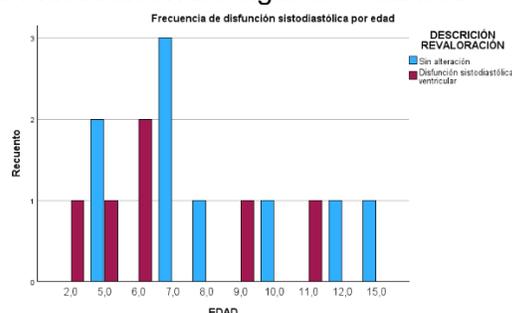
		Prueba t de Student de muestras emparejadas						Significación		
		Diferencias emparejadas				t	gl	P de un factor	P de dos factores	
		Media	Desv. estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia					
					Inferior	Superior				
Par 1	FEVI INICIAL - FEVI REVALORACIÓN	7,0667	4,7879	1,2362	4,4152	9,7181	5,716	14	<,001	<,001

Se realizó prueba de Chi cuadrada para observar si existe relación entre sexo y edad con la presentación de cardiotoxicidad los cuales se muestran en las siguientes tablas.

Pruebas de chi-cuadrado edad contra disfunción

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	12,222 ^a	9	,201
Razón de verosimilitud	16,371	9	,060
Asociación lineal por lineal	1,259	1	,262
N de casos válidos	15		

a. 20 casillas (100,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,40.

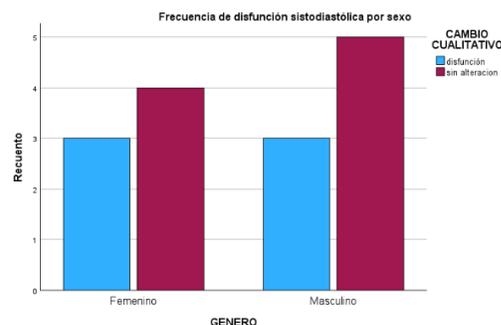


En el caso de la edad y la presencia de disfunción ventricular no existe relación alguna con estadístico de Chi cuadrada en 0.201.

Pruebas de chi-cuadrado sexo contra disfunción

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,045 ^a	1	,833		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,045	1	,833		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,622
Asociación lineal por lineal	,042	1	,838		
N de casos válidos	15				

a. 4 casillas (100,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2,80.
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2



De igual manera que con la edad el valor de 0.83 para el estadístico de chi cuadrada muestra que no existe relación alguna con el sexo del paciente y el desarrollo de cardiotoxicidad.

Al tener que nuestros resultados muestran una distribución normal se realizaron pruebas de Pearson para buscar correlación entre cambios porcentuales de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo y la dosis acumulada de antracíclicos ministrada.

Correlación dosis acumulada de antraciclina contra fracción de eyección de ventrículo izquierdo a la revaloración

		DOSIS ACUMULADA DE ANTRACICLINAS EN MG/M2	FEVI REVALORACIÓN
DOSIS ACUMULADA DE ANTRACICLINAS EN MG/M2	Correlación de Pearson	1	,367
	Sig. (bilateral)		,178
	N	21	15
FEVI REVALORACIÓN	Correlación de Pearson	,367	1
	Sig. (bilateral)	,178	
	N	15	15

Se observa que no existe relación entre la dosis acumulada y el valor obtenido a la revaloración por ninguna de las pruebas de Pearson con valor de 0.367 y para el caso de pruebas no paramétricas al considerar nuestra muestra de 15 pacientes el estadístico de Spearman mostró un valor de -0.72.

Correlación dosis acumulada de antraciclinas contra fracción de eyección de ventrículo izquierdo a la revaloración

		DOSIS ACUMULADA DE ANTRACICLINAS EN MG/M2		FEVI REVALORACIÓN
Rho de Spearman	DOSIS ACUMULADA DE ANTRACICLINAS EN MG/M2	Coefficiente de correlación	1,000	-,072
		Sig. (bilateral)	.	,798
		N	21	15
	FEVI REVALORACIÓN	Coefficiente de correlación	-,072	1,000
		Sig. (bilateral)	,798	.
		N	21	15

Se analizó del cambio porcentual y la dosis acumulada de antraciclina obteniendo valores de 0.107 para estadístico de Pearson y de 0.251 para Rho de Spearman. Por lo que no se observa relación alguna.

Correlación dosis acumulada de antraciclinas contra cambio porcentual de fracción de eyección de ventrículo izquierdo a la revaloración

		DOSIS ACUMULADA DE ANTRACICLINAS EN MG/M2	CAMBIO PORCENTUAL
DOSIS ACUMULADA DE ANTRACICLINAS EN MG/M2	Correlación de Pearson	1	,107
	Sig. (bilateral)	.	,705
	N	21	15
CAMBIO PORCENTUAL	Correlación de Pearson	,107	1
	Sig. (bilateral)	,705	.
	N	15	15

Correlación dosis acumulada de antraciclinas contra cambio porcentual de fracción de eyección de ventrículo izquierdo a la revaloración

		DOSIS ACUMULADA DE ANTRACICLINAS EN MG/M2	CAMBIO PORCENTUAL	
Rho de Spearman	DOSIS ACUMULADA DE ANTRACICLINAS EN MG/M2	Coefficiente de correlación	1,000	
		Sig. (bilateral)	,251	
		N	21	
	CAMBIO PORCENTUAL	Coefficiente de correlación	,251	1,000
		Sig. (bilateral)	,367	.
		N	21	15

Discusión de resultados.

Nuestro objetivo principal fue determinar la frecuencia de la cardiotoxicidad inducida por antracíclicos, nuestra población estudiada presentó una frecuencia absoluta de 6 pacientes con disfunción ventricular considerando los puntos de corte de reducción de FEVI acorde a Dessalvi y cols.(5) en un 5% si el paciente se encuentra sintomático, en 10% si se encuentra asintomático, en nuestras variables valoradas no incluimos el estado sintomático del paciente por lo que recurrimos al tercer criterio aplicado a la identificación de la cardiotoxicidad que considera reducción de la fracción de eyección ventricular global de manera independiente a la sintomatología. Para el caso de nuestra frecuencia relativa el valor es de 0.4 como se observa en la descripción al momento de la revaloración, sin considerar la dosis de antraciclina que se le aplico al paciente.

Con respecto a la dosis de antraciclinas acumulada nuestra población presenta dosis media de 529 ± 130 ; con 9.5% con dosis de $430 \text{mg/m}^2 \text{SC}$, el 33.3% tiene $450 \text{mg/m}^2 \text{SC}$, el 47.6% tiene $530 \text{mg/m}^2 \text{SC}$, y el 9,5% dosis de $900 \text{mg/m}^2 \text{SC}$. Estos resultados son similares a los reportados por el estudio de Johnson y Cols.(14), los criterios de inclusión de estos autores fueron aquellos pacientes con asintomáticos, sin diagnostico oncológico activo, sin quimioterapia durante los últimos 3 años, no expuesto a otro cardiotóxico excluyendo

radioterapia, y para su valoración se utilizaron ecocardiografía y medición de FEVI por radio nucleótidos. A diferencia de estos autores nuestra población no fue expuesta a radioterapia, y ellos incluyen 12 pacientes con leucemia linfoblástica aguda, además de tumores sólidos (16 pacientes), a discutir un punto del artículo de estos autores es que manejan isoequivalentes las dosis de daunorrubicina y doxorubicina, sin embargo, estas difieren en 0.17mg/m² con base a doxorubicina. En la literatura(15) se reporta cardiotoxicidad de manera dosis dependiente con dosis de 40mg/m² SC, los pacientes presentan cardiotoxicidad entre 3-5%; y con dosis de 700mg/m² SC, se presenta entre 18-48%. Acorde a Jarfelt y cols. (16) la FEVI se encuentra alterada en pacientes que reciben antraciclinas con respecto a la población en general en un 64%, 5 pacientes desarrollaron FEVI <55% y 15 pacientes presentaron datos de disfunción ventricular izquierda, pero no presentaban sintomatología alguna.

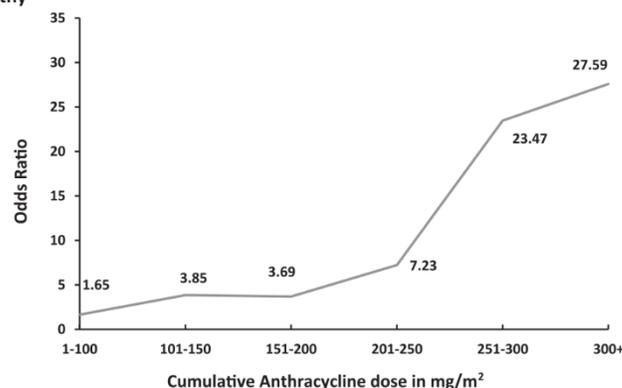
Los cambios ecocardiográficos de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo que se observan en los pacientes muestran disfunción sistodiastólica en el 6 pacientes de 15 con base en las alteraciones de la fracción de eyección ventricular, que analizamos con ecocardiografía, y valoramos como el cambio porcentual de la fracción de eyección. Los cambios porcentuales entre 5-10% de la FEVI corresponden al 20% de nuestros pacientes y cambios mayores al 10% de la FEVI representan el 26.8% de nuestra población.

Los cambios ecocardiográficos mostrados por Johnson y Cols.(14) a diferencia de nuestro estudio valoran fracción de acortamiento, dimensiones de pared de ventrículo así como el análisis de dimensiones de cámaras, un cuyo análisis final les permite identificar que los pacientes expuestos a antracíclicos, independientemente de la dosis tienen un potencial de crecimiento miocárdico reducido con respecto a la población general. Se ha mostrado también que a diferencia de lo observado en nuestros pacientes, el riesgo de desarrollar

disfunción

miocárdica aumenta conforme aumenta la dosis acumulada de antracíclicos(17).

FIGURE 1. Dose-Response Relationship Between Cumulative Anthracycline Exposure and Risk for Cardiomyopathy



Dosis acumulada de antraciclina en mg/m²

Al comparar los cambios nuestra población la FEVI inicial y la FEVI al seguimiento muestra diferencias estadísticamente significativas con valor de p de <0.001 con una confianza del 95%. Es importante considerar que no todos los pacientes se incluyen en los cambios porcentuales que definen cardiotoxicidad como se expuso previamente por Dessalvi y cols.(1), sin embargo, al valorar exclusivamente FEVI perdemos otras alteraciones ecocardiográficas importantes como la fracción de acortamiento o parámetros de función avanzada como strain longitudinal global que con respecto a la literatura resultan con mayor sensibilidad y especificidad para detectar este problema.

Nuestros pacientes estudiados no muestran correlación entre la dosis acumulada de antracíclicos y los cambios en la FEVI a la revaloración ni en los cambios porcentuales de la FEVI con estadístico de Pearson con valor de 0.367 y 0.107, respectivamente, datos que marcan una tendencia a una relación directamente proporcional de escasa magnitud, por lo que resulta importante incluir otro tipo de variables en nuestro estudio.

En el artículo de Johnson y Cols.(14) al igual que nuestra población observamos que al igual que nuestra población, no existe correlación entre la dosis y los cambios observados en la valoración ecocardiográfica. Sin embargo en un meta análisis realizado por L. Michel y cols.(18), las dosis mayores a 240mg/m² SC, aumentan la frecuencia de disfunción ventricular, comparado con dosis de menos de 240mg/m² SC, con un odds ratio de 3.1 con confianza del 95% y CI de 0.99-9.7. A diferencia de dosis >240mg/m² SC, quienes muestran un OR de 41.4 con confianza del 95% y CI de 6.1-280.3 con una significancia de p <0.001.

Jarfelt y cols. (16) muestran que también existen cambios en la función diastólica, los cuales no resultan significativos pero al valorar el índice de rendimiento miocárdico se detectó que los pacientes que recibieron antraciclina muestran un valor mayor comparado con aquellos sanos. Otras alteraciones como, el tiempo de eyección, es más corto en los pacientes.

Con la finalidad de valorar si existe riesgo aumentado por edad o sexo nuestra población se sometió a la prueba de Chi cuadrada, sin mostrar relación alguna para ambas condiciones con 0.201 para la edad del paciente y de 0.83 para el sexo del paciente.

En la literatura se sugiere que los factores de riesgo para presentar cardiotoxicidad por antracíclicos incluyen, edad menor de 5 años, sexo femenino, radiación y factores de riesgo cardiovascular como la diabetes e hipertensión(17)

L. Michel y cols.(18), en su metaanálisis sugieren complementar las valoraciones ecocardiográficas con análisis bioquímicos como la cuantificación de BNP y NT-Pro BNP y troponinas de alta sensibilidad, a pesar de que muestran una sensibilidad de 33.3% y especificidad de 91.5%, optimizando la detección temprana de la cardiotoxicidad, sin tener un estudio en la actualidad que permita establecer este fenómeno de manera objetiva, oportuna, sensible y específica y con un alto valor predictivo positivo o en su defecto con pruebas complementarias que permitan establecer un valor predictivo negativo. Estos autores sugieren que para el caso de la toxicidad en agudo (<3 meses) resulta un buen marcador las troponinas de alta sensibilidad y para los cambios subagudos o crónicos la cuantificación de BNP y NT-Pro BNP. Sin embargo, no existe suficiente evidencia para considerar estos marcadores óptimos para el seguimiento de los pacientes. Se ha observado que la FEVI permite identificar 5.8% de los pacientes con cardiotoxicidad, siendo mayor el porcentaje, hasta en un 38% para el strain longitudinal global o en un 17.6% al valorar una capacidad al ejercicio disminuida mediante prueba de caminata de 6 minutos. (17)

Dentro de los estudios que mejor rendimiento tienen para valorar la cardiotoxicidad, es la imagen por resonancia magnética permitiendo estimar volúmenes biventriculares, función sistólica y el patrón de distribución de edema miocárdico, grasa y fibrosis.

Limitaciones del estudio.

La naturaleza retrospectiva del estudio, la cantidad de pacientes reclutados permiten darle poca potencia estadística requiriéndose una mayor cantidad de muestra, sin embargo, al ser una región geográfica donde su población es mayormente susceptible a padecer este tipo de leucemia podemos generar mayor investigación al respecto.

La tecnología que da inicio a la tecnología del Strain está disponible desde 1974, sin embargo se han logrado estandarizar los valores y las técnicas de adquisición en los diferentes dispositivos hasta el 2014 y desde entonces ha mejorado constantemente, nuestros pacientes están desfasados con respecto a estos parámetros y la tecnología los equipos con que inicialmente se valoraban a los pacientes no tenían la capacidad de realizar este tipo de análisis, por lo que incluir nuevos pacientes con esta tecnología es imperativo.

La adquisición e interpretación del ECOTT fue por diferentes médicos, siendo revalorado para la interpretación por el mismo médico adscrito sin embargo se debe de considerar que existe una variación del 10% inter-operador.

La adquisición de los ecocardiogramas se realizó en diferentes momentos no controlados posterior al término de la quimioterapia, tener protocolizado los tiempos en los que se realiza la valoración sería de mayor utilidad.

Conclusiones.

En nuestro estudio se logra detectar en los pacientes cambios en la fracción de eyección ventricular, sin embargo, no son suficientes para determinar una conducta terapéutica, puede mostrar una tendencia, actualmente con una correlación muy baja con respecto a la dosis acumulada de antraciclinas, sin ser realmente significativo.

se requiere de una valoración ecocardiográfica más extensa con ecocardiografía 3D y parámetros de función avanzada, así como protocolizar a nuestros pacientes en diferentes momentos de su tratamiento con quimioterapia, para detectar alteraciones funcionales que impliquen un desenlace deletéreo para el sistema cardiovascular

Perspectivas.

Se requiere de una valoración ecocardiográfica más extensa con ecocardiografía 3D y parámetros de función avanzada, así como protocolizar a nuestros pacientes en diferentes momentos de su tratamiento con quimioterapia, para detectar alteraciones funcionales que impliquen un desenlace deletéreo para el sistema cardiovascular.

Se puede realizar estudios de biomarcadores seriados en diferentes tiempos de la quimioterapia con los sugeridos por los diversos autores, con troponinas de manera basal y en seguimiento para conocer diversos puntos de corte así como BNP o NT-Pro BNP acompañado de valoraciones electrocardiográficas.

Referencias bibliográficas.

1. Kaplan JA. Leukemia in Children. *Pediatr Rev.* 2019;40(7):319–31.
2. Gunnar Juliusson, Rachael Hough. Leukemia. *Prog Tumor Res Basel Karger.* 2016;43(Tumors in Adolescents and Young Adults):87–100.
3. Mancilla TR, Iskra B, Aune GJ. Doxorubicin-induced cardiomyopathy in children. *Compr Physiol.* 2019;9(3):905–31.
4. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, Mertens AC, Mitby P, Stovall M, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: Retrospective analysis of the childhood cancer survivor study cohort. *BMJ.*

2009;339(7736):34.

5. Dessalvi CC, Deidda M, Mele D, Bassareo PP, Esposito R, Santoro C, et al. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: new insights into mechanisms, monitoring, and prevention. *J Cardiovasc Med*. 2018;19(7):315–23.
6. Armenian SH, Armstrong GT, Aune G, Chow EJ, Ehrhardt MJ, Ky B, et al. Cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: Insights into epidemiology, pathophysiology, and prevention. *J Clin Oncol*. 2018;36(21):2135–44.
7. Pourier MS, Mavinkurve-Groothuis AMC, Dull MM, Weijers G, Loonen J, Bellersen L, et al. Myocardial 2D Strain During Long-Term (>5 Years) Follow-Up of Childhood Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Anthracyclines. *Am J Cardiol*. 2020;127(March 2016):163–8.
8. Godoy LY, Fukushige J, Igarashi H, Matsuzaki A, Ueda K. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children with malignancies. *Pediatr Int*. 1997;39(2):188–93.
9. Leger KJ, Tamra. S, Matthew L, Leonard D, Cindy C, W. Paul B, et al. Subclinical cardiotoxicity in Childhood cancer survivors exposed to very low dose anthracycline therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;(august):123–7.
10. Nysom K, Holm K, Lipsitz SR, Mone SM, Colan SD, Orav EJ, et al. Relationship between cumulative anthracycline dose and late cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1998;16(2):545–50.
11. Liesse K, Harris J, Chan M, Schmidt ML, Chiu B. Dexrazoxane significantly reduces anthracycline-induced cardiotoxicity in pediatric solid tumor patients: A systematic review. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018;40(6):417–25.
12. Toro-Salazar OH, Ferranti J, Lorenzoni R, Walling S, Mazur W, Raman S V., et al. Feasibility of Echocardiographic Techniques to Detect Subclinical Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction among High-Dose Patients When Compared with Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(2):119–31.
13. Yağci-Küpeli B, Varan A, Yorgun H, Kaya B, Büyükpamukçu M. Tissue Doppler and myocardial deformation imaging to detect myocardial dysfunction in pediatric cancer patients treated with high doses of anthracyclines. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2012;8(4):368–74.

14. johnson1996.pdf.
15. Koleini N, Kardami E. Autophagy and mitophagy in the context of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Oncotarget*. 2017;8(28):46663–80.
16. Jarfelt M, Andersen NH, Glosli H, Jahnukainen K, Jónmundsson GK, Malmros J, et al. Cardiac function in survivors of childhood acute myeloid leukemia treated with chemotherapy only: a NOPHO-AML study. *Eur J Haematol*. 2016;97(1):55–62.
17. Anthracycline-related P. INVITED ARTICLES. 2021;3–12.
18. Michel L, Mincu RI, Mrotzek SM, Korste S, Neudorf U, Rassaf T, et al. Cardiac biomarkers for the detection of cardiotoxicity in childhood cancer—a meta-analysis. *ESC Hear Fail*. 2020;7(2):423–33.