



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS PARA LA DETECCIÓN
TEMPRANA DE CARDIOTOXICIDAD EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON
ADMINISTRACIÓN DE ANTRACÍCLICOS.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN:

CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. MARÍA FERNANDA CANALES BRASSETTI

TUTORES DE TESIS:

DR. JESUS DE RUBENS FIGUEROA

DR. SILVESTRE GARCÍA DE LA PUENTE

ASESOR METODOLÓGICO





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.


**PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS PARA LA DETECCIÓN
TEMPRANA DE CARDIOTOXICIDAD EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON
ADMINISTRACIÓN DE ANTRACÍCLICOS.**



DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. CARLOS ALFONSO CORONA VILLALOBOS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA



DR. JESÚS DE RUBENS FIGUEROA
TUTORES DE TESIS



DR. SILVESTRE GARCÍA DE LA PUENTE
ASESOR METODOLÓGICO

AGRADECIMIENTOS

Con el presente concluyó más de 12 años de mi vida académica, no hubiera sido posible sin el incanzable apoyo de mi mama María Dolores y el cariño de mis hermanos Karla, Ferenc y Nicolás. No menos importante cada maestro que me inspiro durante mis años de formación el Dr. Corona, Dr. De Rubens, Dra. Ríos, Dr González Rebeles, Dr. Colin, Dr. Silva y Dra. Camacho.

Agradezco tambien a este hospital en el que llevo 6 años de experiencias que se quedarán conmigo siempre, y a cada compañero que se convirtió en mi familia.

ÍNDICE

1.INTRODUCCIÓN	1
2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	2
3. MARCO TEÓRICO	2
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
5. JUSTIFICACIÓN.	7
6. HIPÓTESIS	8
7. OBJETIVOS.	8
7.1 Objetivo general	8
7. 2 Objetivos específicos	8
8. MATERIAL Y MÉTODOS	8
8.1 Clasificación de la investigación	8
8.2 Población objetivo	8
8.3 Población elegible	8
8.4 Ubicación del estudio	9
8.5 Criterios de inclusión	9
8.6 Criterios de exclusión	9
8.7 Criterios de eliminación	9
8.8 Tamaño de la muestra	9
8.9 Variables	9
8.10 Valores ecocardiográficos de referencia.	12
8.11 Definiciones operacionales	14
8.12 Recursos humanos.	14
8.13 Descripción general del estudio	14
8.14 Análisis estadístico	14
9. CONSIDERACIONES ÉTICAS	15
10. RESULTADOS	15
11. DISCUSIÓN	17
12. CONCLUSIONES	20

13. BIBLIOGRAFIA	20
14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	25
15. ANEXOS	25

1. INTRODUCCIÓN

La sobrevida de los pacientes oncológicos en pediatría ha aumentado en los últimos años y muchas de estas patologías son tratadas con medicamentos cardiotoxicos. Las consecuencias de estos tratamientos pueden generar insuficiencias valvulares hasta insuficiencia cardiaca llegando a la muerte súbita. Al detectar insuficiencia cardiaca subclínica se puede tratar con dosis menores de medicamentos cardiotoxicos, con medicamentos cardioprotectores y en algunos casos el uso de otros medicamentos oncológicos que no sean cardiotoxicos.

Los pacientes oncológicos son un grupo de pacientes que tienen alta incidencia y prevalencia en nuestro instituto y muchos de estos son tratados con antracíclicos, tomando en cuenta que estos medicamentos disminuyen la mortalidad del proceso oncológico, y aumentan la morbi-mortalidad en la patología cardiaca. Es importante tomar en cuenta que los pacientes pueden tener daño cardiaco en forma inicial, sin presentar manifestaciones clínicas.

Este estudio tiene como objetivo describir los marcadores ecocardiográficos determinados en forma basal, al mes, 3, 6 y 12 meses de la administración de antracíclicos, que podrán detectar el daño miocárdico en forma subclínica.

Se trata de un estudio longitudinal, prospectivo, observacional y descriptivo, en pacientes oncológicos tratados en forma inicial con antracíclicos en pacientes menores de 17 años que acepten participar en el estudio por medio de la autorización de las cartas de asentimiento y/o consentimiento informado. Los pacientes serán referidos del servicio de Oncología al servicio de Cardiología, donde se realizará historia clínica dirigida y ecocardiograma bidimensional-strain de base, previo a la administración de antraciclina con posteriores controles ecocardiográficos a los 3, 6 y 12 meses posteriores a la administración de las antraciclina. Se obtendrán valores principales de strain longitudinal, fracción de expulsión en 3D y valoración de la presencia de pericarditis y o miocardiopatía dilatada.

El estudio permitirá detectar y describir la frecuencia de cardiotoxicidad subclínica en el INP, que podrá ser extrapolado a la población de niños con cáncer y tratados con antraciclina (principal quimioterápico). Permitirá dar un tratamiento adecuado para evitar la insuficiencia cardiaca como principal causa de mortalidad en estos pacientes que son curados de su patología primaria.

Después del padecimiento oncológico primario, la segunda causa de muerte en los pacientes con enfermedades como rhabdomioma tumor de Wilms, osteosarcoma y Leucemia aguda linfoblástica (LAL), Linfoma Hodgkin (LH), Linfoma Hodgkin (LNH) y sarcoma, es el padecimiento cardiaco, con manifestación en insuficiencia cardiaca. Hoy en día podemos detectar afección subclínica de insuficiencia cardiaca por medio de la ecocardiografía y en caso de ser así, iniciar conductas terapéuticas para protección del miocardio y que no progrese a insuficiencia cardiaca.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuántos pacientes tratados con antracíclicos tienen cardiotoxicidad subclínica y clínica detectada con los parámetros ecocardiográficos de Strain global longitudinal y fracción de expulsión 3D?

3. MARCO TEÓRICO

La sobrevivencia de pacientes pediátricos con cáncer ha mejorado considerablemente, de 20% en 1940 a 70-80% en la actualidad.(1) por lo tanto ha aumentado el número de paciente que pueden presentar algún tipo de complicación relacionado al tratamiento. A partir de su introducción, desde 1960-1970, las antraciclina se han asociado con cardiomiopatía.(2) Aproximadamente 75% de los sobrevivientes experimentan uno o más eventos adversos. Las enfermedades cardiovasculares y muerte cardíaca son los efectos más serios a largo plazo. Los antracíclicos son los antineoplásicos más efectivos para tratamiento de muchos cánceres en niños y se continúan usando en la gran mayoría de los pacientes, los principales son: doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina, capecitabine, adriamicina. (1)

El riesgo de cardiopatía inducida por antraciclina con datos clínicos de insuficiencia cardíaca puede ser en los primeros meses de la administración incluso 15 a 20 años después de haber iniciado tratamiento (4% a 5%) En algunos escritos se menciona que desde el mes de administración de los antracíclicos puede detectarse disfunción miocárdica subclínica con la determinación del SGL, siendo en ocasiones hasta los 8 meses de administración que se detecta anomalía en la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo y se puede manifestar con insuficiencia cardíaca en ese momento incluso varios años después. (2)

Las principales causas de fallecimiento hoy en día de los pacientes con cáncer son el oncológico primario, oncológico segundo tumor, cardíaco, pulmonar e infeccioso.

La cardiomiopatía es un serio problema en los pacientes pediátricos que fueron tratados con antracíclicos, es necesario reforzar las estrategias para una detección temprana de pacientes con riesgo de falla cardíaca por antracíclicos. El significado de seguimiento de los pacientes cardíacos que hasta ahorita tenemos es insatisfactorio para la detección temprana de pacientes en riesgo.(3)

Para detectar la insuficiencia cardíaca subclínica, actualmente se utiliza ecocardiografía strain.(4) El ecocardiograma strain es un método imagenológico más sensible que el Doppler, es una técnica global y regional que evalúa la función sistólica y diastólica.(5) El grupo de oncología para los niños recomienda ecocardiograma transtorácico de 2 dimensiones para la evaluación de la función del ventrículo izquierdo en los pacientes sobrevivientes por ser no invasivo y más factible contar con uno que algún otro estudio como tomografía y o resonancia magnética. (6)

Por el alto riesgo de problemas de salud, hay un consenso que los niños sobrevivientes del cáncer requieren seguimiento a largo plazo enfocado en las complicaciones cardíacas. Se recomienda el tamizaje en todos los pacientes pediátricos asintomáticos que sean sobrevivientes de cáncer. Basado en consensos, se recomienda seguimiento cada 5 años o cada 2 a 3 años para los pacientes

de bajo y alto riesgo. También recomiendan seguimiento de por vida hasta que se cuente con mayor evidencia.(7)

Actualmente las antraciclinas se han incorporado en más de 50% de los protocolos de tratamiento para cáncer en la población infantil, las principales enfermedades en las que se utilizan las antraciclinas son: LLA (Leucemia linfoblástica aguda), LH (Linfoma de Hodgkin), LNH (Linfoma no Hodgkin), osteosarcoma, rabdomioma, tumor de Wilms, sarcoma, pudiendo provocar en la fase inicial pericarditis (inflamación, engrosamiento del pericardio) y/o miocardiopatía (inflamación, engrosamiento del miocardio principalmente del ventrículo izquierdo)(8)

La frecuencia de los antracíclicos induciendo cardiotoxicidad varía dependiendo los estudios, pero tiene un rango de 0-57% en la disfunción cardíaca subclínica y 0-16% para enfermedades cardiovasculares.(1) La incidencia de cardiotoxicidad con diagnóstico por biopsia endomiocárdica puede ser tan alto como 85%. La biopsia endomiocárdica y pruebas de estrés no son prácticas en niños.(9)

En los pacientes que han recibido terapia con antracíclicos, es recomendable evaluaciones periódicas para toda la vida.(5). Uno de los riesgos más importantes en el desarrollo de disfunción sistólica de ventrículo izquierdo es en pacientes que han recibido dosis acumulada de antracíclicos $>300 \text{ mg/m}^2$ o más. (10)

Los factores de riesgo en niños son: edad menor de 4 años, género femenino, radioterapia mediastinal, asociación con otros quimioterápicos, en especial dosis altas de ciclofosfamida, hipertrofia ventricular, insuficiencia cardíaca compensada, hipertensión previa o en tratamiento, dosis total acumulada (300 mg/M^2). (2)

Antes de iniciar el tratamiento con antraciclinas es necesario realizar una historia clínica detallada, examen físico cardíaco y un ecocardiograma basal, para una detección temprana de cardiotoxicidad latente por la quimioterapia.(11,12, 13)

A partir de los 6 meses de vida, la capacidad proliferativa de los cardiomiocitos es muy pobre; por tanto la pérdida de fibras miocárdicas se compensa con la hipertrofia de las células restantes. Sin embargo, las demandas que debe satisfacer el músculo cardíaco a medida que el niño se desarrolla, pueden llegar a ser superiores a su capacidad funcional. Mientras los adultos que reciben antraciclinas desarrollan una miocardiopatía dilatada; los niños tienden a presentar una combinación de enfermedad dilatada y restrictiva.(12, 13)

Fisiopatología. Mecanismos de acción:

- a. Las antraciclinas inhiben selectivamente la expresión genética del músculo cardíaco. De acuerdo con su mecanismo de acción quimioterapéutico, se intercala dentro del ADN, interactuando con una región localizada en las secciones regulatorias de la fibra cardíaca a nivel de las topoisomerasas. Estos cambios en la expresión génica podrían generar una apoptosis temprana en los miocitos ventriculares y ocasionar pérdida progresiva de miofibrillas de la musculatura cardíaca. Entre los genes involucrados se encuentran los que

codifican para la alfa-actina, la troponina, la miosina, cadena ligera 2 y la isoforma M de la creatinincinasa.(2)

- b. Las hipótesis más aceptadas para explicar los mecanismos de cardiotoxicidad son las relacionadas con el daño celular; incluyen lesión por radicales libres, mediada por el calcio, alteraciones en la función adrenérgica, liberación de aminas vasoactivas, daño celular asociado a metabolitos de doxorubicina y producción de citocinas proinflamatorias. Aunque probablemente el daño miocárdico sea multifactorial, la mayor evidencia señala que esta lesión es resultado de la generación de radicales libres por las antraciclinas, o radicales libres de oxígeno. Estos radicales son muy reactivos y dañan directamente las membranas lipídicas celulares y organelos celulares. El miocardio es un tejido con capacidad limitada para evitar estos daños ocasionados por sus bajas concentraciones de catalasas, indispensables para la detoxificación de los peróxidos. Los pacientes con cáncer suelen manifestar exacerbación espontánea de peroxidación lipídica; la doxorubicina inhibe este efecto. La generación de peróxido de hidrógeno y la peroxidación lipídica del miocardio contribuyen al daño cardiaco debido a que el hierro oxida en forma incompleta la forma férrica. La doxorubicina y la formación de peróxido de hidrógeno pueden inhibir la peroxidación lipídica cardiaca afectando el equilibrio de los complejos Fe (II) – Fe (III) y de hierro-oxígeno, ocasionando la aparición de áreas multifocales con parches de fibrosis intersticial y, en forma ocasional, células miocárdicas vacuoladas (células de Adria).(2)
- c. Hace algunos años se consideraba la apoptosis como mecanismo responsable de la cardiomiopatía dilatada e insuficiencia clínica cardiaca en pacientes que recibían antraciclinas; actualmente este concepto ha cambiado de manera importante. El daño miocárdico causado por la doxorubicina involucra el proceso de apoptosis. Este mecanismo de muerte celular programada podría iniciarse con la formación de radicales libres.(2)
- d. El equilibrio en el metabolismo del calcio se ha considerado otro mecanismo potencial de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. La actividad oxidativa ocasionada por la liberación de radicales libres puede inducir una transición en la permeabilidad mitocondrial y alterar el transporte de calcio a nivel celular. Estos cambios conducen a lesión tisular de la fibra cardiaca, muerte celular y a insuficiencia en la contracción cardiaca. El calcio tiene papel fundamental entre la excitación eléctrica y la contracción del músculo cardiaco. Los principales sitios regulatorios del calcio son el retículo sarcoplasmático y la mitocondria. La despolarización del sarcoplasma conduce, en forma rápida, a contracción de la musculatura del corazón y la acumulación de calcio en la mitocondria favorece la producción de ATP.(2)
- e. Afinidad que tiene la membrana interna de la mitocondria de las células del corazón para acumular cardiolipinas, que son fosfolípidos con actividad proinflamatoria, que de esta forma pueden generar daño celular.(2)

El efecto citotóxico en los cardiomiocitos es irreversible y dependiente de la dosis acumulada, por lo que el corazón resulta uno de los órganos más vulnerables al daño por su bajo nivel de enzimas antioxidantes.(8)

La cardiotoxicidad inducida por antraciclinas debe de ser sospechada en pacientes con historia reciente o remota de exposición que desarrollan síntomas o signos de falla cardiaca y/o que se encuentre disfunción ventricular izquierda. (14)

La forma aguda puede sobrevenir inmediatamente después de la infusión del medicamento o en la primera semana de haber iniciado el tratamiento con antraciclinas. En países del primer mundo su incidencia es menor a 1% y ha disminuido en forma significativa gracias a las medidas de prevención de cardiotoxicidad, que se realizan en estos países. (1,2). La cardiotoxicidad aguda es reversible; se caracteriza por: taquicardia, hipotensión y alteraciones en la conducción eléctrica del corazón; también puede causar caída aguda de la función ventricular, alcanzando un máximo a las 24 horas seguida de una recuperación variable. (2)

La cardiotoxicidad temprana se caracteriza por depresión de la función miocárdica que puede presentarse durante el tratamiento o en el transcurso del primer año, este tipo de cardiopatía se relaciona con daño o muerte de los miocitos. La disfunción cardiaca puede ser progresiva o persistente, y desarrollar una cardiopatía dilatada o restrictiva en niños o adultos. Se presenta en 1.6% a 2.1% de los niños tratados con antraciclinas.(12)

La forma crónica o tardía se manifiesta como depresión miocárdica que ocurre después del año de haber acabado el tratamiento con antracíclicos. Después de seis años, cerca de 65% de los niños tratados con dosis total acumulada entre 228 a 558 mg/m² tienen anomalías funcionales y estructurales en el músculo cardiaco. Esto puede ser progresivo y depende de la dosis acumulada. (12)

La cardiotoxicidad crónica- tardía están relacionadas con dosis acumulada, con alta incidencia de insuficiencia cardiaca congestiva después de una dosis de 450 mg/m² para doxorubicina y 700 mg/m² para daunorubicina. (7) Esto es evidente en niños y adolescentes que logran su recuperación, pero que en meses o años muestran alteraciones miocárdicas importantes que limitan su desarrollo futuro. Aunque algunos pacientes con estas complicaciones pueden ser tratados médicamente, la mortalidad es alta (12)

Tipos de cardiotoxicidad inducido por antraciclinas.

Aguda.

Rara y transitoria

Involucra cambios del ECG, incluyendo cambios en la onda ST, prolongación de QT y arritmias

Miopericarditis e insuficiencia cardiaca congestiva

Crónica.

Grave; relacionada con la dosis total acumulada; inicio agudo y progresivo; es resistente al tratamiento

Se manifiesta en el primer año de vida (0-231 días media de 33 días)

Síntomas: taquicardia, taquipnea, dilatación del corazón, intolerancia al ejercicio, congestión pulmonar y venosa, derrame pleural

Refleja lesión progresiva de miocitos

Crónica tardía.

Se presenta años o décadas después de terminar la quimioterapia.

Incluye disfunción ventricular tardía, insuficiencia cardiaca, alteraciones de la conducción y arritmias

La lesión del miocito y la disfunción ventricular después del daño inicial puede preceder a la descompensación cardiaca (2)

En la práctica clínica el diagnóstico es por la falla cardiaca o detección de la disfunción del ventrículo izquierdo en los individuos expuestos a antraciclinas. La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) es la medida más común para evaluar la disfunción del ventrículo izquierdo. (14)

Se recomienda obtener un basal de los parámetros ecocardiográficos previo al inicio de los antraciclicos; y de esta manera comparar los resultados obtenidos de los parámetros de seguimiento (con tratamiento oncológico) con el basal, así se podrá identificar pacientes con riesgo de falla cardiaca e iniciar un tratamiento oportuno de protección al miocito. (14)

La cardiotoxicidad por antraciclinas corresponde a todas aquellas alteraciones estructurales que se presentan en los cardiomiocitos, secundarias al uso de estos fármacos. Existe una definición clínica que valora el funcionamiento del miocardio después del uso de antraciclinas. Se define como una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en más de 20% en pacientes con FEVI normal o como una disminución de la FEVI de más de 10%, en valores basales menores de 50% o manifestaciones clínicas con signos y síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva.(8) Se valorará clínicamente la calidad de vida cardiopulmonar por medio de la clasificación de la: NYHA (New York Heart Association).

Se ha detectado la utilidad del eco-strain en la detección de cardiotoxicidad que induce la terapia de cáncer y en la predicción de la FEVI. La ecocardiografía strain es un método no invasivo para la evaluación de la función cardiaca. (14)

Existen otros marcadores que ayudan a la detección de disfunción cardiaca como los niveles circulatorios de troponina T y péptido atrial natriurético (BNP), la parte N-terminal del péptido (estos últimos se elaboran apenas recientemente en el instituto), se complementan con los valores ecocardiográficos. (3)

Las troponinas representan un biomarcador muy estudiado en la identificación del daño miocárdico inducido por quimioterapia y es útil en el seguimiento subsecuente; el estudio de Lipshultz, sus valores persistentemente elevados posterior a la administración de quimioterapia con antraciclicos fue un predictor de desenlaces cardiovasculares adversos a tres años. Con alto valor predictivo negativo en los pacientes que no sufrieron elevación de las mismas. (15,16)

Marcadores ecocardiográficos que recomendamos para la detección subclínica de cardiotoxicidad en pacientes oncológicos que recibieron tratamiento con antracíclicos son:

E/A ventrículo izquierdo, E/e' ventrículo izquierdo, Área fraccional del ventrículo izquierdo (AFVI), Fracción de Eyección de Ventrículo Izquierdo (FEVI), MAPSE, Strain Circunferencial Basal (SCB), Strain Circunferencial de Musculos Papilares (SCMP), Strain Circunferencial Apical (SCA), Strain Global Circunferencial (SGC), Strain Longitudinal 4 Cámaras (SL4C), Strain Longitudinal 3 Cámaras (SL3C), Strain Longitudinal 2 Cámaras (SL2C), Strain Global Longitudinal (SGL) (17, 18)

La frecuencia optima de vigilancia ecocardiográfica en pacientes recibiendo antracilinas como quimioterápicos sin síntomas o signos de falla cardiaca es incierto. La importancia de la monitorización rutinaria durante el tratamiento del cáncer y el pos tratamiento ha sido enfatizado por las guías de la Sociedad Americana de Oncología Clínica, pero no se especificaron las fechas. (14)

En cuanto al tratamiento las opciones de cardioprotección son: Dexrazoxano, quelante de hierro, amifestina, acetilcisteína, antraciclina liposomales, carnitina, carvedilol, beta bloqueador. Existe evidencia sólida de que el Dexrazoxano tiene un papel cardioprotector al disminuir los radicales libres de oxígeno intracelulares, así como su débil acción inhibitoria de la topoisomerasa, este se asocia a un decremento del 60 -80% de la cardiotoxicidad clínica y subclínica. (19)

Se recomienda para el tratamiento de la cardiotoxicidad, el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) ya que ha sido utilizada en paciente asintomáticos con disfunción cardiaca, consideramos razonable por hipótesis positiva y por el efecto potencial clínico de los IECAS en los pacientes sobrevivientes al cáncer, vitaminas A, E, C, disminuir las dosis de antracíclicos o cambiar a daunorubicina que es la menos tóxica. (7, 15,20-22)

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La supervivencia de los pacientes con cáncer ha aumentado, sin embargo, se presentan complicaciones relacionadas al tratamiento oncológico, una de ellas es la cardiotoxicidad asociada al uso de antracíclicos. En México y en el Instituto Nacional de Pediatría no se detecta la cardiotoxicidad temprana ni se ha evaluado la utilidad de su detección por ultrasonografía, hasta la fecha actual. La importancia de la detección de cardiotoxicidad por ecocardiografía se ha empezado a utilizar en los últimos años por su costo bajo y fácil accesibilidad, lo que podría mejorar la morbimortalidad a largo plazo de estos pacientes.

5. JUSTIFICACIÓN

Una gran cantidad de pacientes de este Instituto son pacientes oncológicos y son la primera causa de muerte en nuestro instituto. Tenemos que tomar en cuenta que la morbimortalidad puede ser por el proceso oncológico o secundario a uso de medicamentos oncológicos, por ejemplo, el uso de antracíclicos, que pueden tener complicaciones a corto, mediano y largo plazo. Por lo que es útil llevar un protocolo bien estandarizado para la detección temprana de la patología cardiaca la cual

es la 2° causa de mortalidad. Se sabe que una tercera parte de los pacientes con este tipo de tratamiento progresaran a insuficiencia cardiaca al menos subclínica. Si detectamos cardiotoxicidad en forma temprana, podremos tomar medidas terapéuticas más adecuadas para su tratamiento oportuno.

6. HIPOTESIS

- La disminución del 15% Strain longitudinal permitirá la detección de cardiotoxicidad temprana en los niños que reciben antracíclicos como parte del tratamiento oncológico.
- Se detectará en cardiotoxicidad subclínica en el 35% y clínica en el 5%.

7. OBJETIVOS

7.1 Objetivo General

Conocer cuantos pacientes presentan cardiotoxicidad subclínica y clínica en el instituto nacional de pediatría.

Identificar los parámetros ecocardiográficos más útiles para la detección de cardiotoxicidad temprana en niños y adolescentes que reciben antracíclicos como parte del tratamiento oncológico.

7.2 Objetivos Específicos

Identificar los parámetros anormales en el strain global longitudinal y FEVI en niños y adolescentes con administración de antracíclicos a los 3, 6 y 12 meses, después del tratamiento.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

8.1 Clasificación de la investigación.

Observacional, descriptivo, prospectivo y longitudinal.

8.2 Población Objetivo

Pacientes pediátricos con cáncer que vayan a iniciar quimioterapia con antracíclicos.

8.3 Población elegible

Pacientes atendidos por primera vez en el Instituto Nacional de Pediatría en el período comprendido de enero del 2020 a diciembre del 2022.

8.4 Ubicación del estudio

Instituto Nacional de pediatría en el sur de la Ciudad de México.

8.5 Criterios de Inclusión

Menores de 18 años, con diagnóstico oncológico que en su tratamiento se incluirá uso de antraciclinas, de cualquier sexo, que acepten participar en el estudio y firmen carta de consentimiento informado y asentimiento en caso de tener más de 12 años.

8.6 Criterios de Exclusión

Aquellos pacientes que contando con los criterios de inclusión no acudieron a su primer control ecocardiográfico.

8.7 Criterios de eliminación

Pacientes que decidan abandonar el estudio o que retiren el consentimiento.

NOTA. Los pacientes eliminados serán analizados hasta el tiempo en que permanecieron en el estudio y será consignada la causa de la eliminación.

8.8 Tamaño de la muestra

Se incluirán a todos los pacientes que cumplan con los criterios de selección descritos previamente. Al ser un estudio descriptivo, no realizaremos cálculo del tamaño de la muestra. En el Instituto Nacional de Pediatría se tratan aproximadamente 15 pacientes oncológicos por mes con antraciclinas por primera vez. Se estima que en el período de estudio se incluirán 150 pacientes a seguir en un año.

8.9 TABLA DE VARIABLES

Nombre de Variable	Definición Conceptual	Tipo de variable	Unidad de medición
Expediente	Número de identificación del paciente en el hospital.	Cuantitativa	Número
Género	Genero biológico masculino o femenino	Cualitativa	Femenino Masculino

Edad a la evaluación ecocardiográfica	Duración de la vida de un individuo desde su nacimiento medida en unidad de tiempo. En el momento de la evaluación ecocardiográfica	Cuantitativa continua	Meses
Superficie corporal	Extensión o superficie de la piel del paciente.	Cuantitativa continua	Cm/m ²
Diagnostico oncológico	Patología oncológica que tiene el paciente.	Cualitativa	Nominal
Medicamento	Medicamento antraciclíco que se administra para su diagnóstico oncológico.	Cualitativa	Nominal
Dosis acumulada	Dosis total administrada de antraciclínas	Cuantitativa continua	mg/Kg de peso
TA	Presión sistémica arterial	Cuantitativa	mmHg
Pericarditis	Inflamación del pericardio	Cualitativa	Presente o no
Cardiomiopatía dilatada	Enfermedad en donde el corazón reduce sus fibras musculares	Cualitativa	Presente o no
Cardiomiopatía hipertrófica	Enfermedad donde el corazón aumenta el grosor de su músculo	Cualitativa	Presente o no
PMAP	Presión promedio entre la presión sistólica y diastólica de la arteria pulmonar	Cuantitativa	En mmHg
Grad Ao	Gradiente aórtico	Cuantitativa	mmHg
E/AVD	Fase temprana del llenado diastólico del ventrículo derecho	Cuantitativa	cm/sg
E/AVI	Fase temprana del llenado diastólico del ventrículo izquierdo	Cuantitativa	cm/sg
E/e'VD	Curva de la fase de llenado de la contracción diastólica del ventrículo derecho	Cuantitativa	cm/sg
E/e'septal	Curva de la fase de llenado de la contracción diastólica septal	Cuantitativa	cm/sg

E/e'VI	Curva de la fase de llenado de la contracción diastólica del ventrículo izquierdo	Cuantitativa	cm/sg
Vol AI	Volumen de aurícula izquierda	Cuantitativa	ml
A/Ar	Curva de la fase/doppler de las venas pulmonares	Cuantitativa	mmHg
Área Fracc VD	Contracción sistólica del ventrículo derecho	Cuantitativa	Porcentaje
FEVD 3D	Fracción de expulsión del ventrículo derecho en tridimensional	Cuantitativa	Porcentaje
VSFVD	Volumen sistólico final del ventrículo derecho	Cuantitativa	ml
VDFVD	Volumen diastólico final del ventrículo derecho1.	Cuantitativa	ml
FEVI 3D	Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo por medición tridimensional	Cuantitativa	Porcentaje
VSFVI	Volumen sistólico final del ventrículo izquierdo	Cuantitativa	ml
VDFVI	Volumen diastólico final del ventrículo izquierdo	Cuantitativa	ml
TAPSE	Expulsion sistólica del anillo tricuspideo	Cuantitativa	mm
MAPSE	Expulsión sistólica del anillo mitral	Cuantitativa	mm
SCB	Strain circunferencial basal	Cuantitativa	%
SCMP	Strain circunferencial a nivel de musculos papilares	Cuantitativa	%
SCA	Strain circunferencial a nivel apical	Cuantitativa	%
SGC	Strain global circunferencial	Cuantitativa	%
SL4	Strain longitudinal 4 cámaras	Cuantitativa	%
SL3	Strain longitudinal 3 cámaras	Cuantitativa	%
SL2	Strain longitudinal 2 cámaras	Cuantitativa	%

SLG	Strain longitudinal global	Cuantitativa	%
Dism qtx	Disminuir la dosis de quimioterapia	Cuantitativa	mgs/Kg
Susp qtx	Suspender la quimioterapia planeada	Cualitativa	Si, no
Análogos antraciclicos	Otros quimioterápicos semejantes con dosis mayor para cardiotoxicidad	Cualitativo	Tipo de medicamento
Cardioprotectores	Medicamentos que mejoran la contractilidad miocárdica	Cualitativo	Tipo de medicamento
Seguimiento	Evolución del paciente	Cualitativo	Vivo o muerto
Clase funcional NYHA	Grado de insuficiencia cardiaca	Cualitativo. Tipificación	I. Asintomático II. Fatiga al máximo ejercicio III. Fatiga a moderados esfuerzos IV. Fatiga a pequeños esfuerzos
Causa de fallecimiento	1. Insuficiencia cardiaca 2. Cáncer 3. Choque cardiogénico 4. Choque séptico	Cualitativo	Tipo de enfermedad
Cardiotoxicidad subclínica	Afección al miocardio sin manifestaciones clínicas	Cualitativo	1. Aguda 2. Subaguda 3. 3. Crónica

8.10 VALORES ECOCARDIOGRÁFICOS DE REFERENCIA

Variable	Valores de referencia normales
PMAP	< de 25 mmHg
Grad Ao	< 16 mmHg
E/AVD	< 2.0

E/AVI	<2.0
E/A	1-3
E/e'VD	3.4-3.9
E/e'septal	6.4-7.7
E/e'VI	4.4-5.8
Vol AI	22 +- 6 ml/M2
A/Ar	<1.5 ms
Área Fracc VD	>36%
FEVD 3D	45-60%
VSFVD	5-6 ml
VDFVD	15-20 ml
FEVI 3D	50-70%
VSFVI	7-9ml
VDFVI	18-24 ml
TAPSE	18-22 mm
MAPSE	18-22 mm
SCB	19-21%
SCMP	23-27%
SCA	20-22%
SGC	20-23%
SL4	20-24%
SL3	18-20%
SL2	18-21%
SLG	19-21%

8.11 Definiciones operacionales:

Cardiotoxicidad subclínica. Cuando se detectan alteraciones ecocardiográficas, principalmente pericarditis, cardiomiopatía dilatada, FEVI3D y SLG, en ausencias de datos clínicos de insuficiencia cardiaca. La aguda es la afección miocárdica en la primera semana de administración de los antracíclicos, la subaguda de una semana a un año después y la crónica después de un año.

Cardiotoxicidad clínica. Cuando se detectan datos de insuficiencia cardiaca clínicos.

Valores anormales en el ecocardiograma. Cuando existen alteraciones en pericardio y o miocardio, así como cifras menores al 53% en la FEVI3D y menos del 16% del SLG o bien menos del 10% de la cifra obtenida en el ecocardiograma previo.

Pericarditis. Inflamación, engrosamiento de la capa muscular superficial del corazón, que se observa como imagen hiperecoica en el ecocardiograma, con o sin derrame pericárdico o tamponade cardiaco.

Miocardopatía dilatada. Afección de la capa media del músculo cardiaco a nivel ventricular, que se observa con adelgazamiento muscular en la imagen ecocardiográfica, con disfunción ventricular.

8.12 Recursos humanos

Médico Pediatra Oncólogo, Médico Pediatra Cardiólogo, ecocardiografistas, Médico Residente de cardiología, Metodólogo.

8.13 Descripción general del estudio

Los pacientes se referirán del servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría antes de recibir la 1ª dosis de antraciclina, al servicio de Cardiología (Dr. Jesus De Rubens Figueroa), para realizar historia clínica y específica sobre factores de riesgo y datos de insuficiencia cardiaca clínica, a los cuales se les realizará un ecocardiograma bidimensional strain de base previo a la administración de antraciclina y se citarán al servicio de Ecocardiografía al mes, 3, 6 y 12 meses posterior a la primera administración de antracíclicos en pacientes de Enero de 2020 a Diciembre de 2022 , con seguimiento a un año (Enero 2023) de todos ellos. Estos datos se colectan al momento de la realización de cada ecocardiograma en un formato (ver anexos) el cual posterior se vacia en la base de datos de Excel para su interpretación. Incluido en el protocolo de investigación con número 2020-018 aprobado de las comisiones de investigación y ética.

8.14 Análisis Estadístico.

Para el procesamiento de la información se elaborará una base de datos en Excel, de Microsoft, y el análisis estadístico se realizará con el paquete computacional Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 22. Se efectuará estadística descriptiva. Las variables numéricas serán resumidas mediante media y desviación estándar y las categóricas mediante frecuencias y porcentajes. Determinaremos la incidencia de cardiotoxicidad en el período de estudio. Para la estadística inferencial determinarán sensibilidad, especificidad y valores predictivos de los parámetros en forma particular y en conjunto.

9. CONSIDERACIONES ETICAS:

El estudio será llevado a cabo bajo los principios de la Declaración de Helsinki, las Buenas Prácticas Clínicas y la ley General de Salud de México en lo referente a estudios de investigación en humanos. Se considera que es un estudio de riesgo mínimo, se informará a los familiares y pacientes sobre la naturaleza e importancia del estudio y firmarán las cartas de Consentimiento Informado y Asentimiento para mayores de 12 años. Los datos del estudio serán confidenciales y serán resguardados en un programa Excel de Microsoft en un paquete computacional SPSS, versión 22.

Cuenta con aprobación del comité de bioética e investigación del instituto Nacional de Pediatría.

10. RESULTADOS

Se realizó un estudio en 112 pacientes tratados con antraciclinas con seguimiento a un año, donde se incluye la valoración tanto de la cardiotoxicidad aguda (a 1 mes), como la crónica temprana (a 1 año).

Se analizaron 67 masculinos (59.8%) y 45 femeninos (40.2%), con una relación de género 1.5:1 para los masculinos. Las edades oscilaron entre 4 meses-17.9 años, con una media de 8.43 y mediana de 8.66 años.

La mayoría cursó con leucemia aguda linfoblástica 31 pacientes (27.7%). Aclaremos que los denominados sarcomas (21) son los no óseos (tejidos blandos): 11 sarcomas de Ewing, 6 sinoviales, 2 hepáticos, 1 de orbita y 1 histiocítico. En la Fig. 1 mostramos el porcentaje de afección por strain y valoración de la función sistólica del ventrículo izquierdo FEVI 3D, para cada tipo de cáncer.

Encontramos en el seguimiento a un año 62 pacientes (55%) con SGL alterado y de estos evolucionaron a afección de la FEVI3D 54 (48%) y con FAc del VD disminuido 27 (24%) Fig. 2, 3. (gráfica de controles al 1,3,6,12 meses), las cuales muestran la distribución de los pacientes por cada una de las medidas de seguimiento .

También se evaluó el porcentaje de falla miocárdica diastólica con Doppler tisular (E/e') para el ventrículo derecho (VD), 5 pacientes (4%) y E/e', E/A y volumen de aurícula izquierda para el ventrículo izquierdo (VI)12 (10%). Fig. 4.

En cuanto a los grupos de afección, se presentaron: GI con 41 pacientes; GII con 31, GIII 40 y ninguno para el GIV.

Para la evaluación de la función ventricular: encontramos las medias con sus intervalos de confianza del 95% para los límites inferiores, superiores y medianas:

Para la función sistólica del VI: FEVI Simpson 58.27 (57.35-59.20), mediana de 58; FEVI3D fue de 53.77 (50.59-56.96), mediana de 57.95; VTS 14.4 ml (11.91-16.88), mediana 11; VTD 34.59 ml (28.53-40.65), mediana 25. Fig. 5. Para la función diastólica del VI: E/A 1.4 (1.34-1.53), mediana 1.48; E/e' 6.13 (5.75-6.52), mediana 5.99; volumen de la AI fue de 14.04 ml/m² (12.48-15.6), mediana 13.55 (la aurícula izquierda no se dilató).

Para la función VD en sístole: la FAc 43% (41.37-44.64), mediana 44; s'tricuspídea 12.2 (11.67-12.56) mediana 12; TAPSE 18.7 (18.07-19.47), mediana 19 mm. Y para la diástole VD: la E/e' 4.40 (3.7-5.07)), mediana 4.5. Teniendo medias de normalidad para todos los valores.

La PMAP 14.9 (13.7-16.2), mediana de 16 mmHg, dentro de límites normales para todos los pacientes.

Para el strain longitudinal: SGL3 -18.31 (DS 5.6), SGL2 -18.34 (DS 6.38), SGL4 -18.32 (DS 6.72) y para SGL -18.32 (-19.4 a -17.24), mediana -19.6 (DS 5.78). Fig. 6 Para el strain circunferencial: SGCB -14.25 (DS 9.5), SGCM -16.38 (DS 10.09), SGCA -18.79 (DS 12.25) y para SGC -18.57 (-23.35 a -13.78), mediana -19.7 (DS 25.31). Fig. 7

En ninguno encontramos insuficiencias valvulares, pericarditis y o miocarditis. Presentaron trastornos del ritmo en 16 pacientes (14.28%): 11 con bloqueo de rama derecha del haz de his (BRDHH), 1 con bradicardia sinusal, 1 con taquicardia sinusal, 1 más con BRDHH + taquicardia sinusal y 1 con QT largo.

En 14 pacientes (12.5%) se les administró una dosis elevada de doxorubicina (>250 mgs/M2), ninguno con dosis única de daunorrubicina (>600 mgs/M2), de los cuales ninguno falleció. Seis de ellos tuvieron (por SGL y o FEVI alterada) disfunción miocárdica.

Siete de los pacientes también recibieron ciclofosfamida y de estos 3 también recibieron radioterapia.

Al comparar los factores predisponentes para quimioterapia de algunos pacientes con el número de afectados en la función sistólica y diastólica para ambos ventrículos, observamos un alto porcentaje de afección en estos pacientes, principalmente en el síndrome metabólico, único factor predisponente que resultó asociado a disfunción ventricular izquierda con significancia estadística (p 0.005) Tabla 2. Se aclara que los 19 pacientes con síndrome metabólico: 10 fueron con hipertensión arterial, 7 con obesidad y 2 con dislipidemias.

Solo 4 pacientes (3.5%) tuvieron insuficiencia cardiaca clínica 39 por valoración de Ross II: 2 con osteosarcoma, uno con LAL y otro con LH, todos tuvieron factores de riesgo, 3 con trastornos eléctricos: taquicardia sinusal, BRDHH y QT largo, 1 con hipertensión arterial sistémica (HTA) y otro con administración añadida de CFM.

En cuanto a la cardioprotección con dexrazosano, valoramos su respuesta en el SGL y SGC. A un año. Tabla 3.

Fallecieron 16 pacientes (14.28%) hasta el seguimiento de un año, de los cuales 6 fueron por sepsis y 10 por causa oncológica primaria. De los 16 que murieron 7 tuvieron SGL bajo y de estos 2 con FEVI baja. De los 6 con sepsis, 5 tuvieron SGL disminuido y de estos 2 con FEVI baja, la función diastólica del ventrículo izquierdo se alteró en un paciente y la fracción de acortamiento (Fac) del ventrículo derecho (VD) disminuido en un paciente y la función diastólica del VD en ningún paciente estuvo alterada. El rango de edad fue 2-17 años con media de 8.5 años. Cuatro de ellos fueron tratados además de las antraciclinas con ciclofosfamida.

11. DISCUSIÓN

Hoy en día las principales causas de muerte en el adulto son las enfermedades cardiovasculares, diabetes y tumores malignos. En lo que concierne a las enfermedades cardiovasculares y cáncer, se deben detectar y prevenir las formas tempranas de cardiotoxicidad por quimioterápicos y así cambiar la historia natural de estas enfermedades en la etapa adulta.

En los casos de la afección cardíaca secundaria a quimioterapia, se debe llevar a cabo una forma integral de evaluación que es con una historia clínica específica, la exploración física, electrocardiograma, radiografía PA de tórax, marcadores séricos, ecocardiograma (como gold standard) y en algunos casos específicos la resonancia magnética, gammagrafía y prueba de esfuerzo.

La clave del éxito para tener parámetros ecocardiográficos confiables es la obtención de una buena imagen para desarrollar el strain, al no poder obtener una buena imagen, tenemos la opción de utilizar ecocardiograma con contraste para delimitar en forma adecuada los bordes miocárdicos o estudios como la resonancia magnética.

En un estudio de 2 años que realizamos de 232 pacientes con diagnóstico oncológico, 50 pacientes recibieron antraciclinas (21%), de estos sólo 3 pacientes presentaron insuficiencia cardíaca clínica temprana (6%) incluso con dosis bajas, (40) comparándolo con nuestro estudio actual tuvimos 3.5% de insuficiencia cardíaca clínica.

En otra publicación el 65% de los pacientes con antraciclinas tienen disfunción miocárdica subclínica, 24 nosotros encontramos 55%. Otra publicación más reciente refiere que uno de cada 10 pacientes tratados con antraciclinas presentan cardiotoxicidad.²⁹ La probabilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca inducida por doxorubicina es del 3-5% para dosis de 400 mg/m². (5, 41)

Los factores de riesgo que incrementan la sensibilidad de cardiotoxicidad inducida por antracíclicos son la mutación del gen HFEC282Y, así como la obesidad (LDL <100 mg/dl), hipertensión arterial sistémica (>140/90 mmHg), coartación de la aorta, edad menor a 4 años, género femenino, asociación a radioterapia mediastinal, diabetes, HbA1C <7%, y síndrome metabólico. Nosotros encontramos como factores predisponentes los pacientes < de 4 años (27 pacientes) 55% tuvieron afección en el SGL y 44% con afección en la FEVI3D; con radioterapia en 52% de alteración en el strain y 35% de alteración en la FEVI3D; en cuanto a la dosis acumulada hubo afección de strain y de la FEVI3D en el 42% y los pacientes con síndrome metabólico tuvieron en el 84% disminución del SGL (p=0.005) y 42% de FEVI3D disminuida. Tabla 2.

Indudablemente los efectos del tratamiento del cáncer en la función y estructura cardíaca, puede acelerar el desarrollo de enfermedad cardiovascular especialmente en la presencia de factores de riesgo.¹³ Por lo tanto es aconsejable como un punto medular dar tratamiento a los factores de riesgo como obesidad e hipertensión arterial. (42) Hoy en día los sobrevivientes de cáncer tienen 8 veces más posibilidades de morir por enfermedad cardiovascular.

La mortalidad tardía (seguimiento a 5 años) por enfermedad primaria ha disminuido en forma importante con el tratamiento actual, que hoy se calcula del 18%; sin embargo, ha incrementado la mortalidad para las neoplasias subsecuentes, causa cardíaca y de etiología pulmonar, secundaria

todas ellas al tratamiento inicial. (43) En la serie publicada por Fidler et al. (34,489 supervivientes de cáncer infantil con edad al diagnóstico < 15 años y un seguimiento medio de 18 años), la mortalidad cardiaca fue 3.4 veces mayor que la esperada en la población general. (44)

El corazón tiene una reserva significativa y el daño que altera los parámetros de la función sistólica y diastólica se llega a manifestar hasta que la reserva cardiaca se ha perdido, así es que el daño cardiaco, puede no llegar a presentarse hasta años o décadas después del tratamiento cardiotóxico y la disfunción ventricular tiene una media de supervivencia de 7.1 años. (26, 45)

Algunos estudios han mostrado que las antraciclinas pueden también afectar la función ventricular derecha, un concepto que no ha sido adecuadamente explorado aún.(46) En nuestro estudio encontramos disfunción sistólica asintomática del VD en 23.89% y disfunción diastólica asintomática en 4.4%. Tabla 2.

Las alteraciones electrocardiográficas a vigilar por administración de antraciclinas son: QT largo, alteración en el segmento S-T, taquicardia ventricular, supraventricular y bloqueo AV completo.(12, 18)Nosotros encontramos otras alteraciones del ritmo, la principal fue bloqueo de rama derecha del haz de his.

La Sociedad Europea de Cardiología consideró como punto de corte para daño miocárdico la FEVI de 50% o < del 10% respecto al valor basal, así como la Sociedad Americana de Ecocardiografía utiliza el 53% para considerar anormal. Ambos documentos destacan la importancia de una monitorización, así como la necesidad de iniciar en forma temprana el tratamiento para favorecer la recuperación funcional. (5)

Para el strain-rate se recomienda obtener medidas basales previas a la administración de las antraciclinas en niños.

Al parecer el eco 3D es el adecuado para la FEVI, la cual parece se altera a los 5-6 meses de la administración del medicamento.(47) En un estudio realizado en 2012, se detectó que en pacientes con administración de antracíclicos el SGL se alteró en el primer control ecocardiográfico, en cambio la FEVI disminuyó en forma más tardía al control de los 8 meses. (48) Lo que demuestra nuestra Fig. 2.

La imagen de strain (deformación miocárdica) / strain-rate (velocidad de acortamiento) es la medición de las velocidades del movimiento de la fibra miocárdica, en su desplazamiento en movimientos de traslación/rotación, medido en gradiente en direcciones radial/longitudinal y la cual puede ser medida en diferentes segmentos miocárdicos. Este es un método muy útil para reconocer la deficiencia en la deformación y acortamiento de la fibra miocárdica antes de su manifestación clínica como insuficiencia cardiaca. (49, 50)

El strain global radial (SGR) y el strain global circunferencial (SGC) representan cambios tempranos en la deformación miocárdica, sin embargo, tienen una importante limitación, porque son menos reproducibles para estas medidas, en la diferencia de pre y pos quimioterapia, por lo que son un reto de mejora en sus determinaciones. (46) Se ha encontrado en estudios previos que el SGL es anormal hasta en un 60% y el SGC hasta en un 76%, estos resultados se correlacionaron con la dosis

acumulada de antracíclicos, sin embargo, se considera al SGL como el parámetro óptimo para la detección temprana de cardiotoxicidad, (12) es más sensible que el eco2D convencional y que el Doppler tisular pulsado en detectar la cardiotoxicidad. (51) Un parámetro bajo de SGL strain rate diastólico puede predecir el desarrollo de cardiomiopatía por inducción de antracíclicos. (52)

Se considera parámetros normales para el adulto del SGL -19.7% (-21.5% a -18.0%) entre -16% a -18% son intermedios y < 16% anormales. (23, 46) Ver tabla 1. Se menciona que valores < de 17.5% de SGL, puede predecir una muerte a 4 años de evolución.⁵³ Sin embargo es aconsejable comparar la evolución del paciente con un control basal previo a la administración de antracíclicos, ya que por el momento no hay valores normales universales para niños. Cabe mencionar que utilizamos los valores normales (controles) de publicaciones previas. (36, 37) Tabla 1 y sobre todo la disminución del 15% sobre los valores basales del strain (sin quimioterapia)

La Sociedad Americana de Ecocardiografía considera que el SGR y el SGC se llegan a alterar aún con FEVI normal, el SGL es sin embargo el parámetro más confiable para la detección temprana de lesión de las fibras miocárdicas del ventrículo izquierdo. (46, 54) Se sugirió que la reducción de > del 15% con el parámetro basal del 100%, tiene una importancia subclínica, así como disminución del 10% de la FEVI basal. (12, 54) Se menciona que puede haber pacientes asintomáticos o sintomáticos cardiovasculares con FEVI entre 50 y 40% y que por debajo del 40% los pacientes ya son sintomáticos. (12) Cabe mencionar que los ecocardiogramas deben realizarse sin hiperhidratación ya que el strain global es dependiente de la carga hídrica.

Nosotros utilizamos cardio protección con desraxosane, polivitamínico, carnitina, captopril, y propranolol, en el momento que descendió el SGL 15% con respecto a la determinación basal y valorar la suspensión de por lo menos un mes o disminución de los antitumorales cuando la FEVI baja a 40%.

La recomendación es que se debe solicitar RM cuando hay pobre calidad de la imagen del ecocardiograma, cuando se necesiten precisar algunos datos y o bordes, etc.

Deberá llevarse a cabo el tratamiento con un equipo multidisciplinario, con interacción afable del oncólogo con el cardiólogo para beneficio del paciente, programas de rehabilitación cardiaca y clínica de sobrevivientes, a nosotros nos fue útil la guía de decisión clínico-terapéutico de la Dra Liu y cols. (5, 27)

La mortalidad hoy en día para algunas revisiones es del 10%, pero aumenta en forma notable con dosis acumuladas de antracíclicos. (15, 55) En nuestro estudio fue del 14%

El rango de nuestros resultados tiene limitaciones debido a la calidad de imagen, al análisis off-line y a la variabilidad de la frecuencia cardiaca que existe en los niños. (5)

Hoy en día los cuatro puntos pivotes en la evaluación preclínica de la función ventricular son la FEVI 3D que no sea menor del 10% conforme al basal, determinación de troponinas y los valores de SGL comparativo con las mediciones basales no menor del 15% porcentual, así como la dilatación del ventrículo izquierdo.

La detección temprana del daño ventricular e inicio del tratamiento es la llave para un mejor pronóstico cardiovascular, por lo que en los últimos años se ha creado una nueva disciplina que es la cardio-oncología.

La cardiotoxicidad es multifactorial.

12. CONCLUSIONES

El strain detecta en etapa aguda y crónica temprana una gran proporción de afección de la fibra miocárdica en niños con tratamiento de antraciclinas. Es importante la detección temprana, para que se realice un esquema de cardioprotección adecuada, el cuál seguramente mejorará el pronóstico cardiovascular en la etapa crónica o de adulto joven.

El síndrome metabólico es un factor importante para predisposición de cardiotoxicidad.

Ninguno falleció por insuficiencia cardíaca, aunque el daño miocárdico si influyó en los pacientes que fallecieron por sepsis.

13. BIBLIOGRAFIA.

1. Rosenberg H. Cardiac function in 5-year survivors of childhood cancer. *Arch Intern Med.* 2011; 171(3): 264-5.
2. Cardós RC. Mecanismos de cardiotoxicidad de la quimioterapia. *Gac Mex Oncol;* 2009; 8: 3–7.
3. Poutanen T, Tikanoja T, Riikonen P, Silvast A, Perkkiö M. Long-term prospective follow-up study of cardiac function after cardiotoxic therapy for malignancy in children. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 2349–56.
4. Cheung YF, Hong WJ, Chan GCF, Wong SJ, Ha SY. Left ventricular myocardial deformation and mechanical dyssynchrony in children with normal ventricular shortening fraction after anthracycline therapy. *Heart* 2010; 96: 1137–41.
5. Çilsal E. Subclinical reduction in left ventricular function using triplane and 2D speckle tracking echocardiography after anthracycline exposure in children. *Anatol J Cardiol [Internet].* 2018; 58–66. Available from: <http://www.anakarder.com/jvi.aspx?pdire=anatoljcardiol&plng=eng&un=AJC-71205>
6. Ylänen K, Eerola A, Vettenranta K, Poutanen T. Three-dimensional echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging in the screening of long-term survivors of childhood cancer after cardiotoxic therapy. *Am J Cardiol [Internet].* Elsevier Inc.; 2014; 113: 1886–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.03.019>
7. Sieswerda E, Postma A, van Dalen EC, van der Pal HJH, Tissing WJE, Rammeloo LAJ, et al. The Dutch childhood oncology group guideline for follow-up of asymptomatic cardiac dysfunction in childhood cancer survivors. *Ann Oncol.* 2012; 23: 2191–8.

8. Navarrete R, Vizcaíno A, Zapata TM, Garduño EJ, Dorantes AE, Palomo CM. El ecocardiograma y su papel en niños con cáncer TT - Role of echocardiogram in children with cancer. *Bol Med Hosp Infant Mex* [Internet]. 2013; 70: 133–7. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462013000200009
9. Kapusta L, Thijssen JM, Groot-Loonen J, Van Druten JAM, Daniëls O. Discriminative ability of conventional echocardiography and tissue Doppler imaging techniques for the detection of subclinical cardiotoxic effects of treatment with anthracyclines. *Ultrasound Med Biol*. 2001; 27: 1605–14.
10. Spewak MB, Williamson RS, Mertens AC, Border WL, Meacham LR, Wasilewski-Masker KJ. Yield of screening echocardiograms during pediatric follow-up in survivors treated with anthracyclines and cardiotoxic radiation. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 64: 1–10.
11. Armenian SH, Armstrong GT, Avne G, Chow EJ, Erhardt MJ, Ky B, et al Cardiovascular disease in survivors of childhood cancer. Insights into epidemiology, pathophysiology and prevention. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2135-44
12. Narayan V, Ky B. Common cardiovascular complication of cancer therapy: Epidemiology, risk prediction and prevention. *Annu Rev Med* 2018; 69: 97-111
13. Godishala A, Yang S, Asnani A. Cardioprotection in the modern era of cancer chemotherapy. *Cardiol Rev* 2018; 26: 113-21.
14. González OA, Machín GS, Arencibia NA, Collazo AJ, Rivera KC, Bravo P OL y cols. Evaluación ecocardiográfica longitudinal en pacientes con leucemia linfocítica aguda que recibieron antraciclinas durante la edad pediátrica. *Rev Cub Hematol Inmunol Hemoter* 2016; 32: 470-82
15. Van der Pal HJ, Van Dalen EC, Van Delden E, Van Dijk IW, Kok WE, Geskus RB, et al. High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1429-37.
16. Yeh MJ, Nohria A, Diller L. Routine echocardiography screening for left-ventricular dysfunction in childhood cancer survivors: a model-based estimation of the clinical and economic impacts *Ann Intern Med* 2014; 160: 661-71.
17. Hodson MM, Rai N SH, Nunez C, Merchant E TH, Marina MN, Zalamea N, et al. Noninvasive evaluation of late anthracycline cardiac toxicity in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3635-43.
18. Plana JC, Galderisi M, Barac A. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27: 911-39.
19. Shankar MS, Marina N, Hudson MM, Hodgson DC, Adams MJ, Landier W, et al. Monitoring for cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: report from the cardiovascular disease Task Force of the Children's Oncology Group. *Pediatrics* 2008; 121: e387-96.

20. Loar RW, Noel CV, Tunuguntia H, Colquitt JL, Pignatelli RH. State of the art review: chemotherapy-induced cardiotoxicity in children. *Cong Heart Dis* 2018; 13: 5-15.
- 21.- Eidem WB, Cetta F, O`Leary WP. *Echocardiography in Pediatrica and Adult Congenital Heart Disease*; 2th Ed, Philadelphia, USA, Ed Lippincott: 2016: 29-69 pp.
- 22.- Larussi D, Indolfi P, Casale F, Martino V, Di Tullio MJ, Calabró R. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children with cancer: Strategies for prevention and management. *Paediatr Drugs* 2005; 7: 67-76.
- 23.- Negishi T, Negishi K. Echocardiographic evaluation of cardiac function after cancer chemotherapy. *J Echocardiogr* 2018; 16: 20-7.
- 24.- Jiménez CM, Antúnez SS, Arreguín GF, Benito RA. Evolución cardiovascular de pacientes sometidos a tratamiento oncológicos en una clínica de supervivientes de cáncer infantil en México. *Arch Cardiol Méx* 2020; 1-9. doi: 10/24875/ACM. 20000401.
- 25.- Cheung YF, Hong WJ, Chan GCF, Wong SY. Left ventricular myocardial deformation and mechanical synchrony in children with normal ventricular shortening fraction after anthracycline therapy. *Heart* 2010; 96: 1137-41
- 26.- Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer CM. et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: A report from the American Society of Echocardiography and the European Association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27: 911-39.
- 27.- Liu J, Banchs J, Mousavi N, Plana JC, Scherrer CM, Thavendiranathan P, et al. Contemporary role of echocardiography for clinical decision making in patients during and after cancer therapy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11: 1122-31.
- 28.- Loar RW, Noel CV, Tunuguntka H, Colquitt JL, Pignatelli RH. State of the art review: Chemotherapy-induced cardiotoxicity in children. *Cong Heart Dis* 2018; 13: 5-15.
- 29.- Trapani D, Zagami P, Nicolás E, Pravettoni G, Curigliano G. Management of cardiac toxicity induced by chemotherapy. *J Clin Med* 2020; 9: 2885- 2904. doi: 10.3390/jcm9092885. PMID. 32906611.
- 30.- Kucharska W, Negrusz-Kawecha M, Gromkowska M. Cardiotoxicity of oncological treatment in children. *Adv Clin Exp Med* 2012; 21: 281-8.
- 31.- Yeh MJ, Nohria A, Diller L. Routine echocardiography screening for left-ventricular dysfunction in childhood cancer survivor: a model-based estimation of the clinical and economic impacts. *Ann Intern Med* 2014; 160: 661-71.
- 32.- Navarrete HS, Castellanos MA, Chaparro SA. Cardiotoxicidad por quimioterápicos. Un enfoque práctico para el clínico. *Insuficiencia cardiaca* 2011; 6: 131-43.

- 33.-Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: Results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-83.
- 34.- Sieswerda E, Postma A, Van Dalen EC, Van der Pal HJH, Tissing WJE, Rammeloo LAJ et al. The Dutch Childhood Oncology Group guideline for follow-up of asymptomatic cardiac dysfunction in childhood cancer survivors. *Ann of Oncol* 2012; 23: 2191-8
- 35.- Spewak BM, Williamson SR, Mertens CA, Border LW, Meacham RL, Wasilewski-M JK. Yield of screening echocardiograms during pediatric follow-up in survivors treated with anthracyclines and cardiotoxic radiation. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 00: 1-10
- 36.-Pignatelli RH, Ghazi P, Chandra B RS, Thompson P, Cui Q, Castro J. Abnormal myocardial strain indices in children receiving anthracycline chemotherapy. *Pediatr Cardiol* 2015; 36: 1610-6.
- 37.- Marcus KA, Marvinkurve G AM, Barends M, van Dijk A, Feuth T, de Korte C, et al. Reference values for myocardial two-dimensional strain echocardiography in a healthy pediatric and young adult cohort. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 625-36.
- 38.- Dallaire F, Slorach C, Bradley T, Hui W, Sarkola T, Friedberg MK, et al. Pediatric reference values and Z score equations for left ventricular systolic strain measured by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29: 786-93.
- 39.- Ross DR. The Ross classification for heart failure in children after 25 years: A review and an age-stratified revision. *Pediatr Cardiol* 2012; 33: 1295-1300. doi: 10.1007/s00246-012-0306-8
- 40.- Herrasti E. Frecuencia de presentación de insuficiencia cardiaca clínica en una muestra de pacientes oncológicos tratados con antraciclinas. Tesis para recepción de residencia en pediatría médica: 2020.
- 41.- Gómez A, Soto E, Torighelli R. Recomendaciones para el manejo de la cardiotoxicidad relacionado con el tratamiento de cáncer. *Rev Uruguaya Cardiol* 2021; 36: No1. doi: 10.292771/cardio.36.1.7
- 42.- Bond K MM, Figueiredo C, Neto SP, Siquiera J, Pinto HG, Costa I, et al. Profile of patients with heart failure by cardiotoxicity and analysis of predictors of recovery of ventricular function. *Frontiers Event Abstract. 5th Global Cardio-Oncology summit 2019*: 138-40.
- 43.- Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, Neglia JP, Leisenring W, Robison LL, et al. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2328-38.
- 44.- Fidler MM, Reulen RC, Henson K, Kelly J, Cutter D, Levit GA, et al. Population-based long-term cardiac-specific mortality among 34 489 five-year survivors of childhood cancer in Great Britain. *Circulation* 2017; 135: 951-963.
- 45.- Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, Le Roy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2003; 108: 977-82.

- 46.- Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2751-68.
- 47.- Tran CJ, Ruble K, Loeb MD, Chen RA, Thompson RW. Automated functional imaging by 2D speckle tracking Echocardiography reveals high incidence of abnormal longitudinal strain in a cohort of pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63: 1075-80.
- 48.- Poterucha JT, Kutty S, Lindquist RK, Li L, Eidem BW. Changes in left ventricular longitudinal strain with anthracycline chemotherapy in adolescents precede subsequent decreased left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25: 733-40.
- 49.- Ganame J, Mertens L. Quantitative methods in echocardiography-advanced techniques in the assessment of ventricular function in Eidem WB, Cetta F, O'Leary WP. *Echocardiography in pediatric and adult congenital heart disease*. Ed Lipincott Williams & Wilkinson, Chapt 4, Philadelphia, USA, 2010: 57-61.
- 50.- De Rubens FJ, Cárdenas CR. Importancia de la cardio-oncología. Como detectar la insuficiencia cardiaca subclínica. *Arch Cardiol Mex* 2021; 91: 229-34.
- 51.- Al-Biltagi M, Abd Rab Elrasoul Tolba O, El-Shanshory MR, Abd El-Aziz El-Shitany N, El-Sayed El-Hawary E. Strain echocardiography in early detection of doxorubicin induced left ventricular dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia. *ISRN Pediatr* 2012; 2012: 870549.
- 52.- Moon TJ, Miyamoto SD, Younoszai AK, Landeck BF. Left ventricular strain and strain rates are decreased in children with normal fractional shortening after exposure to anthracycline chemotherapy. *Cardiol Young* 2014; 24: 854-65.
- 53.- Plana JC, Thavendiranathan P, Bucciarelli DC, Lancellotti P. Multi-Modality Imaging in the Assessment of Cardiovascular Toxicity in the Cancer Patient. *JACC. Cardiol Img*; 2018; 11: 1173-86.
- 54.- Cilsal E, Oguz DA, Tunaoglu SF, Kula S, Pektas a. Subclinical reduction in left ventricular function using triplane and 2D speckle tracking echocardiography after anthracycline exposure in children. *Anatol J Cardiol* 2018; 19: 58-66.
- 55.- Tukenova M, Guibout C, Oberlin O, Doyon F, Mousannif A, Haddy N, et al. Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1308-15.

14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Mayo- Junio 2022	Julio- Agosto 2022	Septiembre- Octubre 2022	Noviembre 2022	Diciembre 2022	Enero y Febrero 2023	Marzo – Agosto 2023	Septiembre- Diciembre 2023
Búsqueda de literatura	X							
Elaboración de protocolo		X						
Corrección de protocolo			X					
Envío de estudio a grupo académico INP				X				
Vaciamiento de datos					X			
Análisis estadístico						X		
Realización del escrito							X	
Fin de la tesis y envío a publicación								X

15. ANEXOS

Tablas.

Tabla 1. Cifras de control normales.

Edad en años	Strain global longitudinal	Strain global circunferencial	Strain global radial
1-4	-20.7+- 1.30	-20.0+-0.34	
5-9	-21.0+-1.30	-20.9+-2.00	
10-14	-21.8+-1.30	-21.5+-1.70	
15-19	-22.5+-1.30	-21.9+-2.10	38.6+-14.2

Tabla 2. Relación de factores predisponentes con strain del ventrículo izquierdo y función biventricular

Factor predisponente	Disfunción sistólica del VI: Strain Global longitudinal disminuida	P*	FEVI disminuida	P*	Disfunción diastólica del VI	P**	Disfunción sistólica del VD (FAC%)	P*	Disfunción diastólica del VD (E/e)
Mujeres (n=45)	27 (60%)	0.418	23 (54%)	0.615	4 (8%)	0.759	10 (22%)	0.702	0
Hombres (n=67)	35 (52%)	0.418	31 (46%)	0.615	8 (13%)	0.759	17 (25%)	0.702	5 (7%)
Menores de 4 años (n=27)	15 (55%)	0.981	12 (44%)	0.653	4 (14%)	0.479	4 (14%)	0.195	0
Radioterapia mediastinal (n=17)	9 (52%)	0.828	6 (35%)	0.247	2 (11%)	1.0	2 (11%)	0.237**	0
Dosis acumulada de antraciclinas (n=14)	6 (42%)	0.315	6 (42%)	0.668	2 (14%)	0.645	1 (7%)	0.181**	0
Síndrome metabólico (n=19)	16 (84%)	0.005	8 (42%)	0.559	3 (15%)	0.425	3 (15%)	0.556**	0

* X² de Pearson. ** Prueba exacta de Fisher

Tabla 3. Efectos de la cardioprotección con dexrazosano.

Cardioprotección	No.pacientes	Mejoría de la FEVI	%	p	Mejoría del SGL	%	p
FEVI disminuída	54						
Con dexrazoxano	27	21	77.8	0.001			
Sin dexrazoxano	27	9	33.3				
SGL disminuído	62						
Con dexrazoxano	38				20	52.6	0.005
Sin dexrazoxano	24				4	16.7	

p= X² de Pearson

Pie de figura. FEVI.- FEVI.- Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; SGL.- Strain global circunferencial.

Figuras.

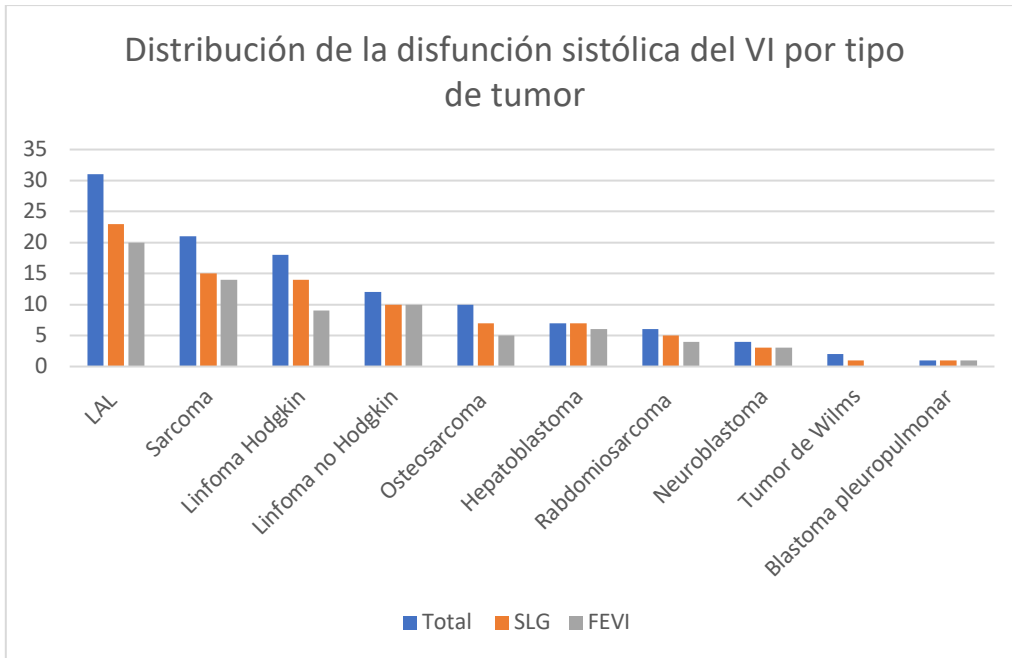


Fig 1. Pie de figura: LAL.- Leucemia aguda linfoblástica 31 pacientes (27.7%) (strain 74.1%, FEVI 64.5%); Sarcoma 21 (18.8%) (strain 71.4%, FEVI 63.6%); Linfoma Hodgkin 18 (16.1%) (strain 77.7%, FEVI 50%); Linfoma no Hodgkin 12 (10.7%) (strain 83.3%, FEVI 83.3%); Osteosarcoma 10 (8.9%) (strain 70%, FEVI 50%); Hepatoblastoma 7 (6.3%) (strain 100%, FEVI 85.7%); Rabdomiosarcoma 6 (5.4%) (strain 83.3, FEVI 66.6%); Neuroblastoma 4 (3.6%) (strain 75%, FEVI 75%); Tumor de Wilms 2 (1.8%) (strain 50%, FEVI 0%); Blastoma pleuro-pulmonar 1 (0.9%) (100%, FEVI 100%). Total.- Número de pacientes totales; SGL.-Strain global longitudinal; FEVI.- Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

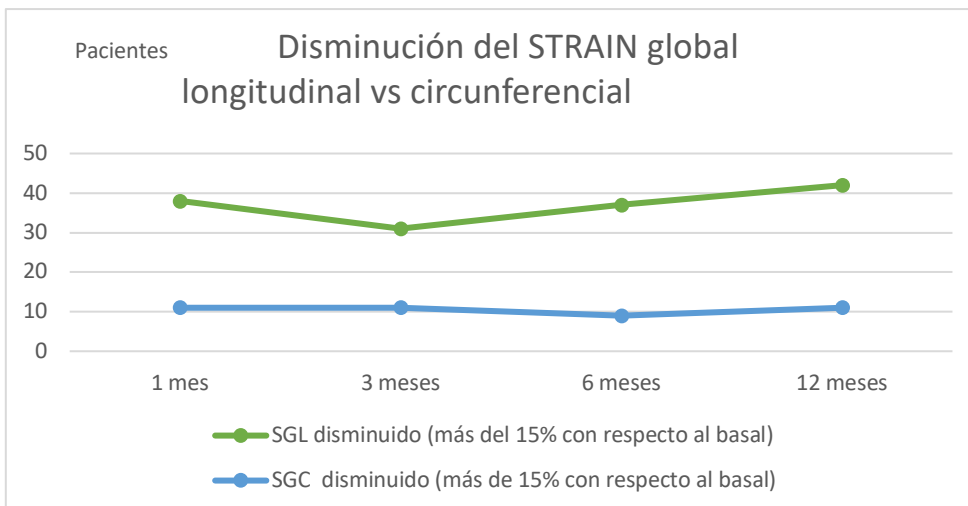


Fig. 2

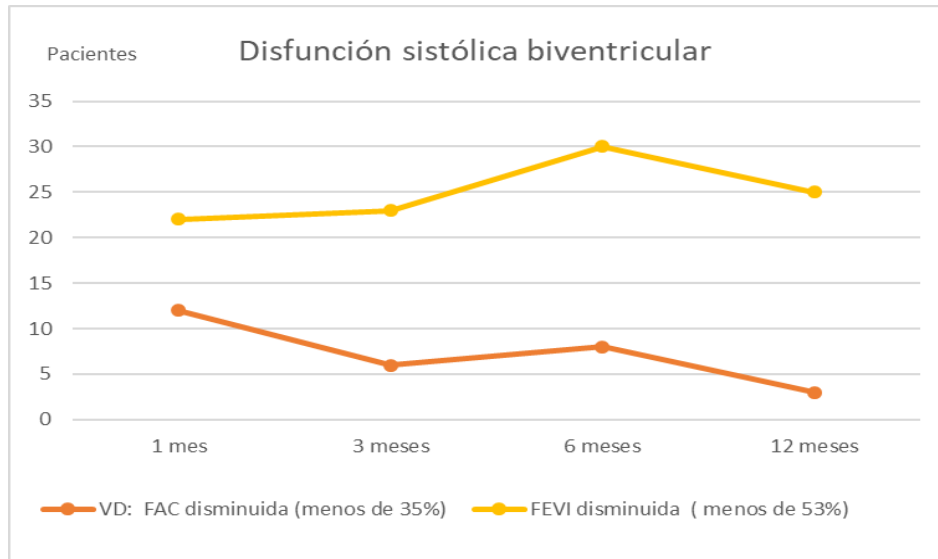


Fig. 3

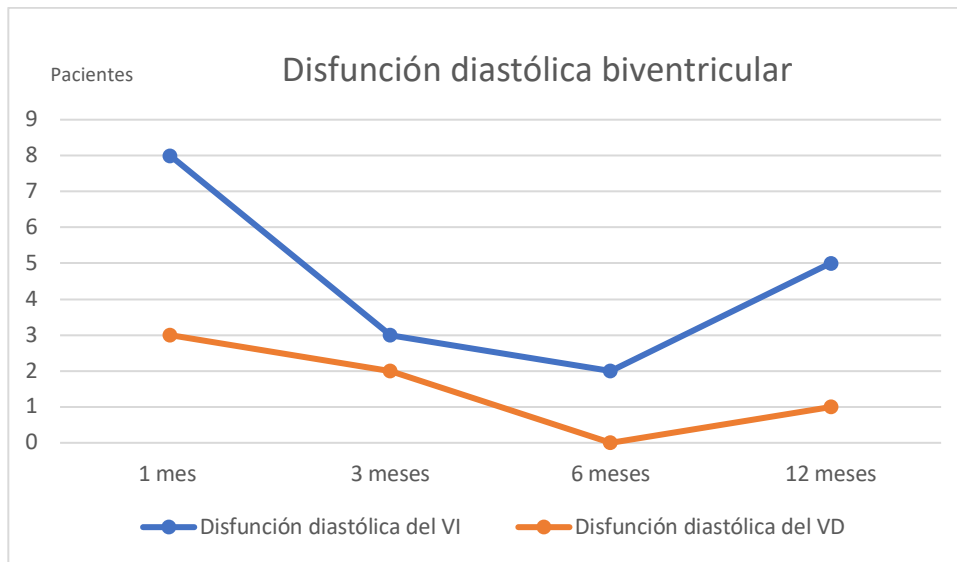


Fig. 4.

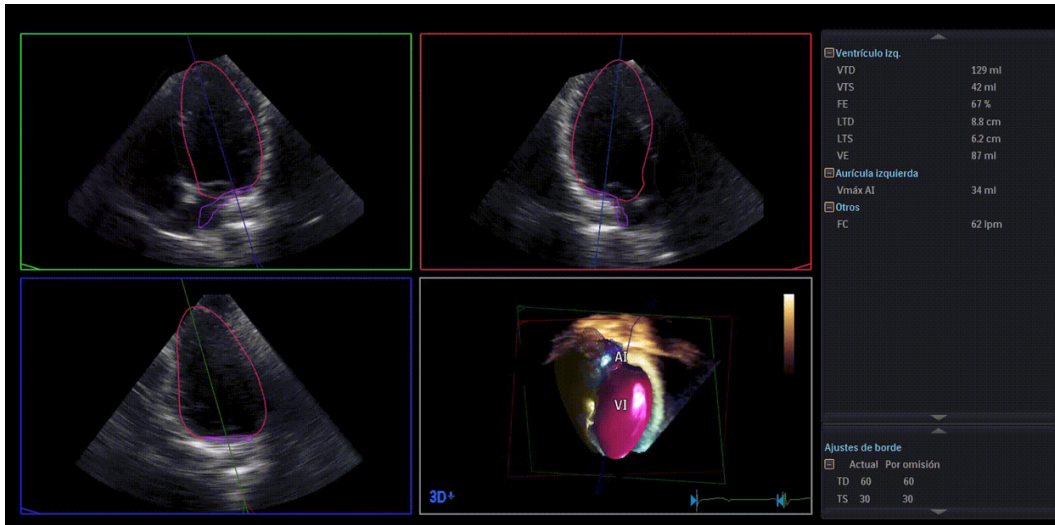


Fig. 5. Ecocardiograma 3D para función ventricular izquierda.

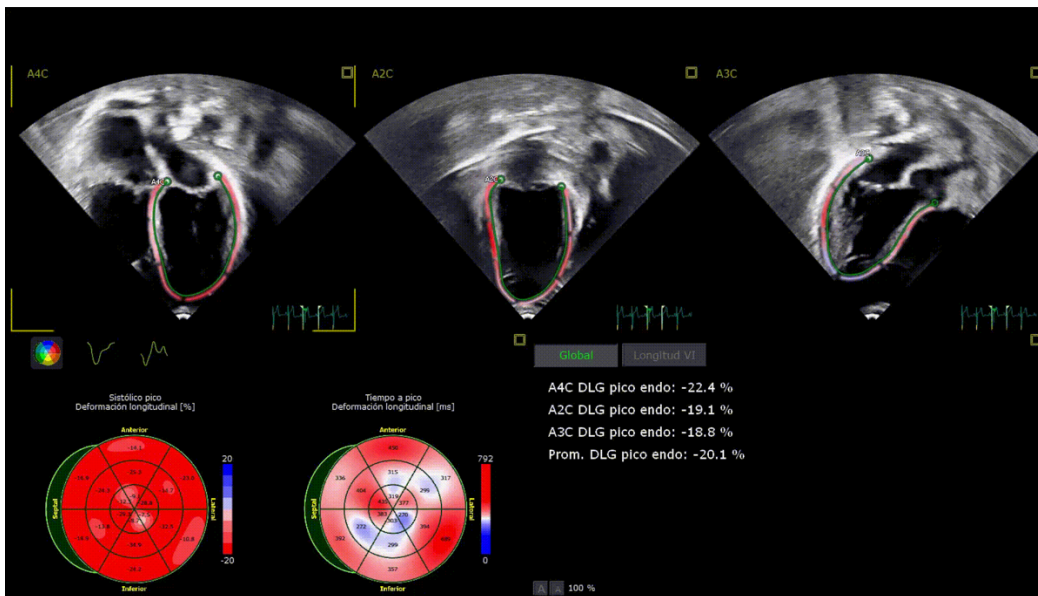
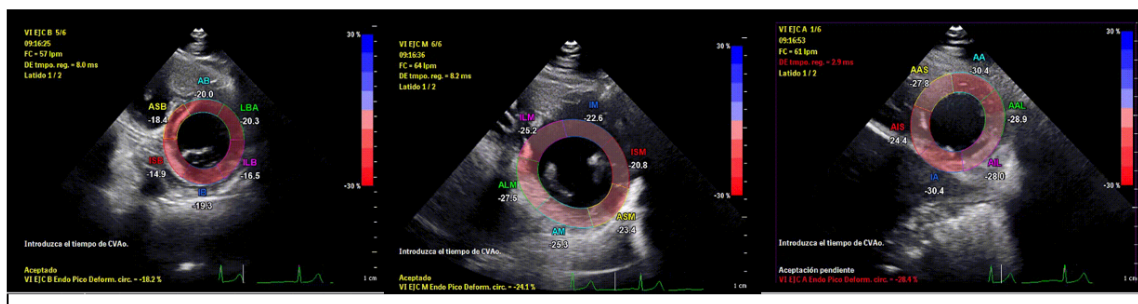


Fig. 6. Ecocardiograma strain global longitudinal



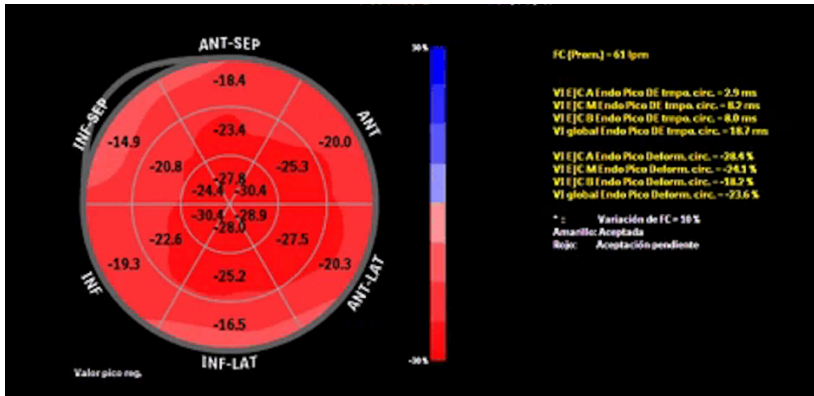


Fig. 7. Ecocardiograma strain global circunferencial

15.1 Base de datos.

Instituto Nacional de Pediatría
 Laboratorio de Ecocardiografía.

ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO

CLINICA DE CARDIO-ONCOLOGIA

(ANTRACICLINAS)

Fecha:	Nombre:			
Expediente:	Edad:	Género:	SC (Haycock):	TA:
	Diagnóstico:			
	Quimioterapia:			CMD:
	Dosis acumulada:			

VENTRICULO DERECHO.

Medición	Valor	Z	Medición	Valor	Z
TAPSE mm			S´tricuspídeo cm/sg		
Area fraccional %			PMAP mmHg		

VENTRICULO IZQUIERDO

Medición	Valor	Z	Medición	Valor	Z
Rel. E/A cm/sg			Vol AI ml/M2		

S´ lateral cm/sg			FEVI Simpson %		
E´ lateral cm/sg			FEVI3D %		
A´ lateral cm/sg			VTD ml		
Rel E/e´ cm/sg			VTS ml		

VENTRICULO IZQUIERDO (DEFORMACION)

Medición	Valor	Medición	Valor
SGL 3 cámaras %		SCB %	
SGL 2 cámaras %		SCM %	
SGL 4 cámaras %		SCA %	
SGL mmHg%		SGC %	
GWIndex mmHg%		GConstructiveW mmHg%	
GWWaste mmHg%		GWEfficiency mmHg%	

15.2 Formatos de consentimiento y asentimiento

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio: Detección temprana con ecocardiografía strain/strain rate de cardiotoxicidad en niños y adolescentes con administración de antracíclicos.

México, D.F a ____ de _____ 2020.

El Investigador Responsable del proyecto el Dr. Jesús de Rubens Figueroa del Servicio de Cardiología de este Instituto les invita para que su hijo(a) _____ participe en un estudio de investigación. Es necesario que usted y su hijo(a) decida si participará o no en el estudio. Le solicitamos lea detenidamente la siguiente información y haga preguntas acerca de cualquier duda al respecto.

¿Cuál es el propósito del estudio?

Este estudio está diseñado para conocer si la quimioterapia afecta al músculo cardiaco, ya que esto se ha relacionado con la probabilidad de desarrollar insuficiencia cardiaca (dificultad del corazón para mantener el impulso de la sangre a los órganos) lo cual lleva a problemas cardiovasculares arritmias del corazón y desfallecimiento del mismo a edades tempranas. La afección al músculo cardiaco se asocia a imposibilidad del corazón para latir lo suficiente para mantener los requerimiento de sangre en los órganos, esto puede ser causa de muerte.

¿Tiene que estar mi hijo(a) en este estudio obligatoriamente?

No, la participación de su hijo (a) en este estudio es totalmente voluntaria. Si ustedes toman la decisión de que su hijo(a) no participe, la atención que se le otorgue en un futuro o actualmente en esta Institución no se modificará.

¿Por qué fue elegido su hijo(a) para participar en este estudio?

Porque actualmente es paciente con diagnóstico de cáncer atendido y tratado con quimioterapia en el servicio de Oncología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría (INP).

¿Cuáles son las actividades que se llevarán a cabo en este estudio?

Al aceptar participar se le pedirá a usted y a su hijo (a) acudir al servicio de Cardiología-Ecocardiografía que se encuentra ubicado en el primer piso del INP para la realización del ultrasonido cardiaco. Será programado para el estudio el mismo día o días previos al inicio de su quimioterapia. ¿Cuáles son los beneficios por la participación de su hijo(a) en el estudio?

Este estudio busca conocer si existen datos que indiquen que está comenzando la insuficiencia cardiaca (mala función del corazón), el conocer estos datos nos permitirán diagnosticar y prevenir en forma temprana complicaciones secundarias a la afección cardiaca.

¿Quién paga por el estudio?

Todos los procedimientos relacionados con el estudio serán sin costo para usted o su familia. Y ustedes no recibirán alguna compensación económica por la participación de su hijo(a) en el estudio.

¿Cuáles son los riesgos de su hijo (a) si participa en este estudio?

El ultrasonido no causa dolor, únicamente la molestia de estar acostado durante el tiempo que tarde el estudio.

¿Qué sucederá con la información de su hijo(a)?

Toda la información que se tenga de su hijo(a) será manejada de manera confidencial por lo que los datos personales de su hijo(a) no se darán a conocer. Le aseguramos que el investigador responsable mantendrá la información registrada en una base de datos y solo la compartirá con su médico oncólogo tratante.

¿Con quién puede platicar sobre el estudio?

El investigador responsable del proyecto en el Instituto Nacional de Pediatría es el Dr. Jesús de Rubens F del Servicio de Cardiología-ecocardiografía, en caso de cualquier duda lo puede localizar en el teléfono: 10840900 extensión 1228, de lunes a viernes de 8:00 a 14:00 horas, o bien puede comunicarse con los Dres. Maribel Ramírez M médico residente del servicio de Oncología extensión 1342 o 1343 mañana y tarde, Andrés González O en el servicio de ecocardiografía extensión 1294 por las tardes.

Si tienen dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, pueden comunicarse con el Dr. Alberto Olaya, Presidente del Comité de Ética, al teléfono 10840999 ext. 1581 en días y horas hábiles.

Firma del sujeto bajo investigación o representante legal.

He leído y entiendo la información anotada en el presente consentimiento. Me han dado la oportunidad de hacer preguntas y he recibido respuestas satisfactorias a las mismas. Acepto que mi hijo (a) participe en este estudio.

Nombre del participante.

Fecha

Nombre completo del Padre o tutor y firma

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio: Detección temprana con ecocardiografía strain/strain rate de cardiotoxicidad en niños y adolescentes con administración de antracíclicos.

México, D.F a ____ de _____ 2020.

El Investigador Responsable del proyecto el Dr. Jesús de Rubens Figueroa del Servicio de Cardiología de este Instituto te invita para que participes en un estudio de investigación. Es necesario que tus padres y tú decidan si participarán o no en el estudio. Te pedimos que leas detenidamente la siguiente información y hagas preguntas acerca de cualquier duda al respecto.

¿Cuál es el propósito del estudio?

Este estudio está diseñado para conocer si existe afección al músculo cardiaco por la quimioterapia, ya que esto se ha relacionado con la probabilidad de desarrollar insuficiencia cardiaca (dificultad del corazón para mantener el impulso de la sangre a los órganos) lo cual lleva a problemas cardiovasculares como arritmias del corazón y desfallecimiento del mismo a edades tempranas. La afección al músculo cardiaco se asocia a imposibilidad del corazón para latir lo suficiente para mantener los requerimiento de sangre en los órganos, esto puede ser causa de muerte.

¿Es necesario participar en este estudio?

No, tu participación en este estudio es totalmente voluntaria, aun cuando tus padres hayan aceptado, si decides no participar la atención que recibes en esta Institución no se modificará.

¿Por qué fuiste elegido para participar en este estudio?

Porque actualmente eres paciente con diagnóstico de cáncer, atendido y tratado con quimioterapia en el servicio de Oncología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría (INP).

¿En qué consiste el estudio?

Al aceptar participar se te pedirá acudir al servicio de Cardiología-Ecocardiografía que se encuentra ubicado en el primer piso del INP para la realización del ultrasonido cardiaco. Será programado para el estudio el mismo día o antes de iniciar tu quimioterapia, necesitarás acudir a toma de ecocardiograma al mes, tres, 6 y 12 meses posteriores.

¿Cuáles son los beneficios por participar en el estudio?

Este estudio busca conocer si existen datos que indiquen que está comenzando la insuficiencia cardiaca (mala función del corazón), el conocer estos datos nos permitirán diagnosticar y prevenir en forma temprana complicaciones secundarias a la afección cardiaca.

¿Quién paga por el estudio?

Todos los procedimientos relacionados con el estudio serán sin costo para ti o tu familia. Y no se te dará alguna compensación económica por tu participación en el estudio.

¿Cuáles son los riesgos por participar en este estudio?

El ultrasonido no causa dolor, únicamente la molestia de estar acostado durante el tiempo que tarde el estudio.

¿Qué sucederá con mi información?

Toda la información que se tenga será manejada de manera confidencial por lo que tus datos personales no se darán a conocer. El investigador responsable mantendrá la información registrada en una base de datos y no la compartirá.

¿Con quién puedes platicar sobre el estudio?

El investigador responsable del proyecto en el Instituto Nacional de Pediatría es el Dr Jesús de Rubens F del Servicio de Cardiología-ecocardiografía, en caso de cualquier duda lo puede localizar en el teléfono: 10840900 extensión 1228, de lunes a viernes de 8:00 a 14:00 horas, o bien puede comunicarse con los Dres. Maribel Ramírez M médico residente del servicio de Oncología extensión 1342 o 1343 mañana y tarde, Andrés González O en el servicio de ecocardiografía extensión 1294 por las tardes.

Si tienen dudas o preguntas sobre tus derechos al participar en un estudio de investigación, puedes comunicarte con el Dr. Alberto Olaya, Presidente del Comité de Ética, al teléfono 10840999 ext. 1581 en días y horas hábiles.

Firma del sujeto bajo investigación o representante legal

He leído y entiendo la información anotada en el presente consentimiento. Me han dado la oportunidad de hacer preguntas y he recibido respuestas satisfactorias a las mismas. Acepto participar en este estudio.

Nombre del participante y firma.

Fecha

Nombre y firma de la persona que conduce
La revisión del consentimiento

Fecha

Nombre, dirección y firma de Testigo