



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

**CARDIOLOGÍA CLÍNICA**

**"Strain de aurícula izquierda como predictor temprano  
de cardiotoxicidad inducida por doxorrubicina"**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

**CARDIOLOGÍA CLÍNICA**

PRESENTA:

**Dr. Ricardo Jiménez García**

Profesor Titular:

**Dr. Enrique Gómez Álvarez**

Asesor:

**Dra. Julieta Danira Morales Portano**



**RPI: 424.2022**

**CIUDAD DE MÉXICO, ENERO 2024**



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.

**“Strain de aurícula izquierda como predictor temprano de cardiotoxicidad inducida por doxorubicina.”**

**RPI: 424.2022**

**AUTORIZACIONES:**



---

**DRA. DENISSE AÑORVE BAILON**

Subdirectora de Enseñanza e Investigación  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

---



**DR. CHRISTIAN GABRIEL TOLEDO LOZANO**

Encargado de la Coordinación de Investigación  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

---



**DR. JOSÉ LUIS ACEVES CHIMAL**

Encargado de la  
Coordinación de Enseñanza e  
Investigación  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

---



**DR. ENRIQUE GÓMEZ ÁLVAREZ**

Jefe del servicio de Cardiología  
Profesor titular del curso de Especialidad Cardiología  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

---



**DRA. JULIETA DANIRA MORALES PORTANO**

Asesor de tesis del curso de Especialidad Cardiología  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

---



**DR. RICARDO JIMENEZ GARCIA**

Médico residente de Cardiología  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi maravillosa esposa Keni por siempre creer en mi y hijo Noah por siempre estar conmigo apoyándome, amándome y alentándome en cada momento.

Para mis ejemplares padres que siempre están conmigo apoyándome en todo momento y demostrándome su cariño.

Mis hermanas y sobrinos por siempre demostrarme su cariño y apoyo. A mis maestros de Centro Médico Nacional "20 de noviembre" por compartirme y orientarme los elementos necesarios para superarme.

A mis amigos por siempre creer en mí.

## **RESUMEN:**

**Introducción:** La Cardiotoxicidad (CT) es una complicación potencial con impacto en la calidad de vida y supervivencia de los pacientes. El “strain”, en la aurícula izquierda, es una herramienta ecocardiográfica que ha mostrado elevada sensibilidad para diagnosticar de manera precoz deterioro de la función ventricular izquierda, por lo que igualmente podría identificar de manera precoz cardiotoxicidad en pacientes que reciben doxorubicina.

**Objetivo:** Evaluar el papel del “strain” auricular izquierdo en la detección temprana de cardiotoxicidad en paciente oncológico tratado con doxorubicina.

**Metodología:** Estudio longitudinal prospectivo y analítico. Se seleccionaron pacientes oncológicos que iniciarían manejo con doxorubicina. En un periodo basal y cada mes, durante 3 meses posterior al inicio de tratamiento, se realizó ecocardiograma transtorácico. Se buscaron asociaciones entre las variables ecocardiográficas y el desarrollo de cardiotoxicidad. Se determinó significancia con p menor a 0.05.

**Resultados:** Se reclutaron a 40 pacientes, 55% mujeres, con edad entre 58.1 +/- 12.3. Se encontró una diferencia significativa entre el “strain” basal y al tercer mes. No se encontraron diferencias significativas entre el “strain” basal en pacientes con y sin cardiotoxicidad, la diferencia sí fue significativa a los 3 meses. Se encontró una diferencia significativa en el “strain” de conducto, entre los grupos con y sin cardiotoxicidad desde los dos meses.

**Conclusiones:** Se encontró que el “strain” auricular (de conducto), es una medida que puede detectar tempranamente a pacientes que desarrollan cardiotoxicidad, desde el segundo mes de tratamiento.

# ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	3
RESUMEN	4
ÍNDICE	5
ABREVIATURAS	6
INTRODUCCIÓN	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
JUSTIFICACIÓN	14
HIPÓTESIS	15
OBJETIVO GENERAL	15
OBJETIVOS SECUNDARIOS	15
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	16
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
ANÁLISIS DE PREDICCIÓN	22
ASPECTOS ÉTICOS	24
CONDICIONES DE BIOSEGURIDAD	26
RESULTADOS	27
DISCUSIÓN	37
CONCLUSIÓN	38
BIBLIOGRAFIA	39
CONSENTIMIENTO INFORMADO	44

## GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AMM	Asociación Médica Mundial
AD	Aurícula Derecha
AI	Aurícula izquierda
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
BNP	Prueba de Péptido Natriurético
CTX	Cardiotoxicidad
ESC	European Society of Cardiology
FEVI	Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo
H2O2	Peróxido de Hidrógeno
HbA1c	Hemoglobina Glucosilada
IC	Insuficiencia Cardíaca
IMC	Índice de Masa corporal
ISSSTE	Instituto de Seguridad Social y Servicios sociales de los Trabajadores del Estado
MAPSE	Excursión Sistólica del plano del Anillo mitral
NYHA	New York Heart Association
QT	Quimioterapia
ROS	Radicales libre
SAI	"Strain" de aurícula izquierda
SAIR	"Strain" auricular en fase reservorio
SLG	"Strain" Longitudinal Global
TAPSE	Exclusión Sistólica del plano del Anillo Tricúspideo
TOP2	Topoisomerasa 2
TT	Transtorácico
VI	Ventrículo izquierdo

## I. INTRODUCCIÓN

Se estima que la incidencia de cáncer en México es de 126/casos/millón/año, informándose en 2020 683 823 defunciones, afectando ligeramente más a mujeres (51%) que a hombres (49%). En la población masculina de 30 a 59 años que falleció por tumores malignos, 12% se debió a tumor maligno del colon, recto y ano, seguido por los tumores malignos del estómago (10%) y los de tráquea, bronquios y pulmón (8 por ciento). En las mujeres, el tumor maligno de la mama ocupa el primer lugar (23%) y le sigue el tumor del cuello de útero (13%) y el tumor maligno de ovario (9 por ciento) <sup>1-4</sup>.

En esta población, la insuficiencia cardíaca (IC) es una causante importante de mortalidad, usualmente por cardiotoxicidad secundaria a Antracíclicos, con impacto en la supervivencia independientemente del proceso oncológico. Este efecto puede manifestarse de diversas maneras que van desde una elevación transitoria de la tensión arterial, bradicardia, hipotensión o arritmias, hasta una insuficiencia cardíaca no reversible. Existen diferentes factores de riesgo asociados a las complicaciones cardiovasculares; entre ellos: la dosis acumulada, el total de la dosis administrada en un ciclo o en un día, la velocidad de administración, la edad, el sexo, antecedentes de radiación mediastinal, combinación con otros fármacos cardiotoxicos y desórdenes de electrolitos <sup>5</sup>.

En pacientes sometidos a antraciclina doxorubicina existe el riesgo de desarrollar cardiotoxicidad, por lo que esta modalidad ecocardiográfica podría identificar tempranamente este efecto tóxico en el miocardio y consecuentemente en la función contráctil del ventrículo izquierdo manifestándose como insuficiencia cardíaca severa, permitiendo así el inicio oportuno de tratamiento específico <sup>6</sup>.

El Cáncer es la segunda causa de mortalidad en los Estados Unidos y se espera que aproximadamente entre los años 2025-2030 sobrepase a las enfermedades cardiovasculares como la principal causa de muerte<sup>7-8</sup>. Por más de 50 años el uso de la quimioterapia se ha convertido en el pilar más importantes para el tratamiento de cáncer, lo que ha permitido un aumento en la sobrevida. Sin



embargo, las dosis y su mecanismo de acción pueden generar efectos adversos de los cuales los más destacados son los relacionados a cardiotoxicidad, siendo la principal manifestación el presentar síntomas por falla cardíaca los cuales son causados por el daño del miocardio ya sea por toxicidad directa o indirecta de las distintas terapias antineoplásicas <sup>9</sup>.

La cardiotoxicidad se define como la afección miocárdica generada por la exposición a agentes quimioterapéuticos. Este efecto puede manifestarse de diversas maneras que van desde una elevación transitoria de la tensión arterial, bradicardia, hipotensión o arritmias, hasta una insuficiencia cardíaca no reversible. Existen diferentes factores de riesgo asociados a las complicaciones cardiovasculares; entre ellos: la dosis acumulada, el total de la dosis administrada en un ciclo o en un día, la velocidad de administración, la edad, el sexo, antecedentes de radiación mediastinal, combinación con otros fármacos cardiotoxicos y desórdenes de electrolitos <sup>10</sup>.

La medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) es claramente insuficiente y debe incluir una evaluación de riesgo cardiovascular más completa que permita detección temprana de toxicidades miocárdicas, así como otras toxicidades cardiovasculares (p. ej., hipertensión, intervalo QT prolongado, arritmias y enfermedades vasculares). Se considera la existencia de cardiotoxicidad con la existencia concomitante de<sup>11</sup>.

- 1- Cardiomiopatía con disminución de la fracción de eyección.
- 2- Presencia de síntomas de falla cardíaca.
- 3- Presencia de signos de falla cardíaca.
- 4- Disminución de menos del 5% de la fracción de eyección basal o fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) menor al 55% con síntomas.
- 5- Disminución de más del 10% de la fracción de eyección basal o FEVI menor al 55% sin síntomas.

- 6- Incremento en biomarcadores BNP y/o Troponinas por encima percentil <sup>99</sup>
- 7- Disminución de “strain” ventricular global <sup>12</sup>.

### **Antracíclicos:**

Las antraciclinas corresponden a una clase de antibióticos derivados del *Streptomyces bacterium* cuyo efecto quimioterapéutico las ha convertido en uno de los antineoplásicos más utilizados desde hace más de 50 años como parte del tratamiento de múltiples malignidades, incluyendo cáncer de mama, neoplasias hematológicas y sarcoma <sup>13</sup>.

Los medicamentos producen su efecto antineoplásico por cuatro mecanismos distintos. Generan disrupción en la síntesis de ARN y ADN al intercalarse entre pares de bases, inhiben la topoisomerasa, alteran la morfología de las histonas atenuando la reparación del ADN y crean radicales libres mediados por hierro los cuales dañan el ADN <sup>13-14</sup>.

Las antraciclinas representan uno de los fármacos más utilizados en los distintos esquemas de quimioterapia para el tratamiento del cáncer. Su eficacia está comprobada en diversidad de tumores en niños y adultos; sin embargo, las reacciones adversas más importantes y graves es la cardiotoxicidad, que puede manifestarse de 0% a 16% <sup>14-15</sup>.

El estrés oxidativo explica el principal mecanismo fisiopatológico y se basa en el daño que ocasionan los agentes radicales libres oxigenados (ROS) por reducción del grupo quinona en el anillo B de las antraciclinas, formando un radical semiquinona que al oxidarse dan lugar ROS como el superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) con la generación de peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) que interactúa con el miocardio y desequilibra el balance entre antioxidantes y sustancias proinflamatorias, que predisponen a lesión celular al reducir la glutatión peroxidasa involucrada en la función antioxidante. El aumento en el estrés oxidativo provoca la peroxidación de

los lípidos de la membrana, llevando a vacuolización, daño irreversible y reemplazo de los miocitos por tejido fibroso<sup>16</sup>.

Estudios recientes mencionan un segundo mecanismo de cardiotoxicidad debido a la inhibición de la Top 2. Existen dos isoenzimas Top 2 expresadas en los seres humanos: la Top2 $\alpha$  que es altamente expresada en células de rápida proliferación, y la Top2 $\beta$  que se expresa en células quiescentes, tales como los cardiomiocitos. Ratones con ausencia de Top2 $\beta$  presentan una notable protección contra el daño en el ADN y la muerte de los cardiomiocitos<sup>17</sup>.

### **Cardiotoxicidad:**

Se define como cardiotoxicidad a la reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de al menos un 10% hasta un valor final inferior al 53% (recomendación de la Sociedad Europea de Cardiología 2016)<sup>18</sup>, aunque la definición más utilizada consiste en una disminución mayor o igual al 5% en los valores de FEVI inferiores al 55%, con signos y/o síntomas de cardiotoxicidad, insuficiencia cardíaca (IC), o una reducción mayor o igual al 10% en valores de FEVI inferiores al 55%, sin hallazgos clínicos de IC (elaborada por el comité de revisión y evaluación cardíaca de la cardiotoxicidad relacionada con trastuzumab)<sup>18</sup>. Este método presenta algunas limitaciones, incluida la baja sensibilidad para la detección de la lesión inicial del ventrículo izquierdo. Además, el hecho de que no se detecten cambios en la FEVI no excluye la lesión cardíaca subclínica, ni la posibilidad de deterioro cardíaco en una etapa posterior<sup>19</sup>.

El "strain" longitudinal global (SLG) se utiliza en la detección temprana de cambios en la función contráctil del miocardio, la disminución de > 15% del SLG, durante o después del tratamiento con antraciclinas, es el parámetro más útil para detectar la cardiotoxicidad, pero reducción <8% podría excluir su diagnóstico (la Sociedad Americana de Ecocardiografía y la Asociación Europea de Imágenes Cardiovasculares han acordado que los cambios de deformidad preceden a la disfunción ventricular)<sup>20</sup>.

El “Strain” de la aurícula izquierda (SAI) estimado por ecocardiografía bidimensional por speckle tracking ha adquirido importancia como parte de la evaluación de la función diastólica y estimación de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo (VI), así como también en la predicción de eventos adversos en varias patologías: insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular e infarto agudo de miocardio con buena correlación con otros métodos de evaluación de la función sistólica del VI <sup>21</sup>.

## II. ANTECEDENTES

### **Deformación miocárdica (“STRAIN”) Imágenes de deformación frente a FEVI**

La mayor parte de las medidas aplicadas para reducir la cardiotoxicidad se centran en el diagnóstico y el tratamiento tempranos de la disfunción del VI. Sin embargo, la FEVI es una medida poco sensible de la disfunción miocárdica temprana. Cuando un paciente sufre una disfunción del VI, en especial con el empleo de antraciclinas, la lesión miocárdica está ya establecida, y la probabilidad de recuperación, incluso con un tratamiento médico óptimo, se reduce con el paso del tiempo <sup>22</sup>.

#### **“Strain” auricular izquierdo:**

La estructura y función de la aurícula izquierda se asocia a eventos de insuficiencia cardíaca de manera temprana. El agrandamiento auricular izquierdo es un marcador bien conocido que incrementa morbilidad y mortalidad.

Para identificar los cambios funcionales y estructurales de la auricular se puede hacer uso de herramientas como el “strain” auricular que consiste en analizar la deformación de la fibra miocárdica y su relación con el ciclo cardíaco.

Al igual que el ventrículo izquierdo la auricular izquierda es dependiente de pre y poscarga. Por lo que se han identificado tres fases para evaluación de la función y estructura de dicha cavidad:

**“Strain” de reservorio:** que está relacionada con la capacidad de la aurícula para recibir volumen de las venas pulmonares.

**“Strain” de conducto:** relacionado con la capacidad para transmitir la sangre al ventrículo izquierdo.

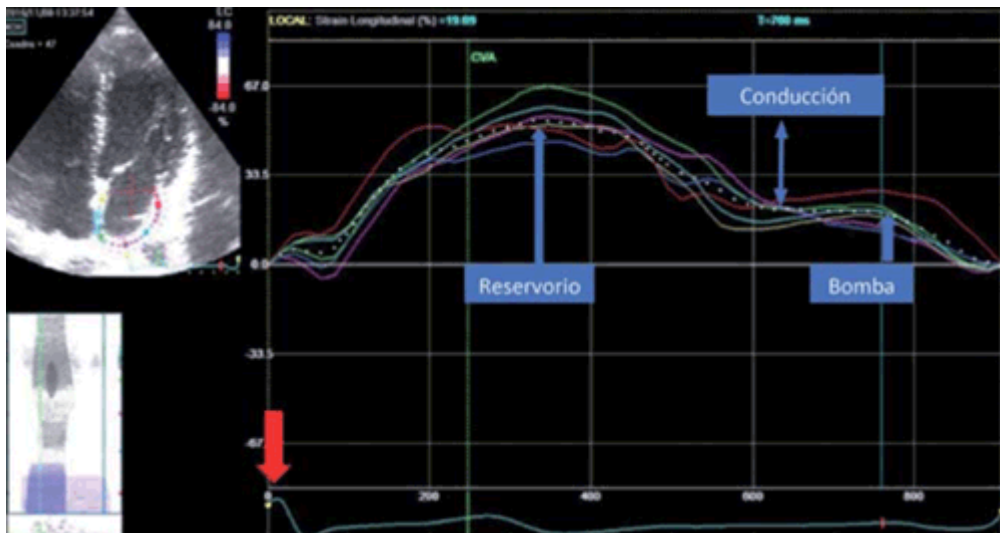
**“Strain” de contracción:** relacionado con la capacidad de contracción auricular<sup>23</sup>.

Hasta el momento hay múltiples estudios que otorgan puntos de corte relacionados con la “normalidad”, sin embargo, aún no son del todo estandarizados. Los siguientes parámetros se ven relacionados con una función auricular normal<sup>24</sup>:

“Strain” Reservorio AI > 39,4%

“Strain” Conductor AE > 23 %

“Strain” de Contracción LA > 17,4 %



“Strain” of the left atrium by speckle tracking: description of protocol for its measurement “step by step” Fig 5  
Rev.Urug.Cardiol. vol.34 no.1 Montevideo abr. 2019

El “strain” auricular izquierdo en fase reservorio (SAIR) es un método de reciente desarrollo en la última década, que permite evaluar la función auricular izquierda y su relación con la función ventricular izquierda <sup>25</sup>.

El “strain” de la aurícula izquierda (SAI) estimado por ecocardiografía bidimensional por speckle tracking ha adquirido importancia como parte de la evaluación de la función diastólica y estimación de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo (VI), así como también en la predicción de eventos adversos en varias patologías: insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular e infarto agudo de miocardio, entre otras

26.

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La Cardiotoxicidad (CT) por antraciclinas (doxorrubicina) en procesos oncológicos es una complicación potencial con impacto en la calidad de vida y supervivencia de los pacientes, independientemente del padecimiento oncológico.

Para identificar existen múltiples herramientas que nos llevan a un diagnóstico oportuno y así a su tratamiento, algunas de las herramientas para identificar los cambios asociados a cardiotoxicidad son el uso de ecocardiograma transtorácico; en concreto: FEVI, “STRAIN”, TAPSE. Esto incluso presentándose en paciente quien aún no cursan con cambios clínicos asociados.

Sin embargo, estas herramientas nos otorgan información acerca del funcionamiento global una vez que ya existe cambios que condición disfunción de la miofibrilla asociados a cardiotoxicidad por doxorrubicina y en muchos casos se cursa con insuficiencia cardiaca sin lograr identificar de manera temprana y por ende no instaurar tratamiento médico de manera eficiente.

Por lo anterior consideramos que un parámetro como el “Strain” en la aurícula izquierda puede ser una herramienta que puede identificar de manera precoz cardiotoxicidad en pacientes que reciben doxorrubicina. Y de esta manera lograr identificar aquellos pacientes con potencial riesgo de desarrollar cardiotoxicidad e instaurar medidas para evitar daño irreversible en la miofibrilla, recibiendo tratamiento de manera oportuna.

El “strain” de aurícula izquierda podría ser una herramienta de gran ayuda para identificar de manera más temprana cambios asociados en la aurícula izquierda en

cualquiera de las fases (bomba, reservorio o conducto) y lograr con esto identificar si predice aquellos pacientes que desarrollaran cardiotoxicidad asociada a doxorubicina, antes que los métodos utilizados como gold standar (FEVI y "STRAIN" ventricular izquierdo)

¿El "strain" auricular izquierdo como herramienta ecocardiográfica, es de utilidad como factor pronóstico para lograr identifiquen cardiotoxicidad de manera más temprana asociada al uso de doxorubicina?

#### **IV. JUSTIFICACIÓN**

La insuficiencia cardiaca (IC) por cardiotoxicidad secundaria a Antracíclicos, tiene impacto en la supervivencia independientemente de proceso oncológico. Esta complicación depende de la dosis acumulada, el total de la dosis administrada en un ciclo o en un día, la velocidad de administración.

El "Strain" de la aurícula izquierda (SAI) estimado por ecocardiografía bidimensional por speckle tracking ha adquirido importancia como parte de la evaluación de la función diastólica y estimación de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo (VI), así como también en la predicción de eventos adversos en varias patologías: insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular e infarto agudo de miocardio con buena correlación con otros métodos de evaluación de la función sistólica del VI.

En pacientes sometidos a antraciclina doxorubicina existe el riesgo de desarrollar cardiotoxicidad, por lo que esta modalidad ecocardiográfica podría identificar tempranamente este efecto tóxico en el miocardio y consecuentemente en la función contráctil del ventrículo izquierdo manifestándose como insuficiencia cardiaca severa, permitiendo así el inicio oportuno de tratamiento específico.

## **V. HIPÓTESIS**

H1. El “Strain” auricular izquierdo es un buen predictor temprano de cardiotoxicidad inducida por doxorubicina.

## **VI. OBJETIVO GENERAL**

Evaluar el papel del “strain” auricular izquierdo en la detección temprana de cardiotoxicidad en paciente oncológico tratado con doxorubicina.

## **VII. OBJETIVO ESPECIFICO**

- Valor pronóstico para identificar cardiotoxicidad de manera más temprana comparado estudios GOLD ESTÁNDAR (FEVI Y STRAIN)
- Describir las características ecocardiográficas de los pacientes con cáncer diagnosticados con cardiotoxicidad asociada a doxorubicina
- Describir las características ecocardiográficas de los pacientes con cáncer en tratamiento con doxorubicina, pero sin diagnóstico de cardiotoxicidad
- Describir la proporción de pacientes que son diagnosticados con cardiotoxicidad al ser tratados con doxorubicina en el servicio de oncología del CMN 20 de noviembre
- Describir las características de ecocardiograma de los pacientes no diagnosticados con cardiotoxicidad, pero tratados con doxorubicina.

## **VIII OBJETIVO SECUNDARIOS**

- Describir cambios ecocardiográficos asociados al uso de doxorubicina.



## **IX. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

Estudio cuantitativo, analítico, longitudinal, prospectivo a 40 pacientes con cáncer que serán sometidos a uso de doxorrubicina.

### **Población:**

Pacientes con cáncer aceptados en sesión colegiada para recibir quimioterapia con doxorrubicina en el servicio de Oncología Médica del CMN "20 de Noviembre" de enero de 2022 al 31 de diciembre de 2023.

### **Universo**

Todos los pacientes con cáncer independiente del tipo que fueron sometidos a uso de doxorrubicina en el CMN "20 de Noviembre" del 1 de enero de 2022 al 31 de diciembre de 2023.

### **Tiempo de estudio:**

Primero de enero de 2022 a 31 de diciembre de 2023

### **Tiempo de Ejecución:**

Dos años, reclutamiento de población 18 meses, análisis de información y escrito 6 meses.

### **Criterios de inclusión**

-Pacientes hombres y mujeres mayores de 18 años sometidos a quimioterapia con doxorrubicina

- Pacientes en clase funcional I de la NYHA pre-quimioterapia
- Paciente que firmen consentimiento informado

### **Criterios de exclusión**

- Paciente con antecedentes de cardiopatía isquémica.
- Cardiopatía estructural
- Pacientes con trastornos de conducción arritmias
- Pacientes con valvulopatías significativas
- Pacientes con insuficiencia cardiaca conocida.
- Pacientes con antecedente que fueron sometidos a radioterapia
- Pacientes con trombocitopenia severa

### **Criterios de eliminación**

- Pacientes con deseo de retirar su consentimiento informado
- Pacientes con ventana ecocardiográfica que impida la obtención de imágenes apropiadas.
- Pacientes que cumplen seguimiento y acuden a determinaciones ecocardiográficas completas.

### **Grupos de estudio**

**Grupo 1** pacientes con diagnóstico de cáncer de cualquier tipo, tratados con doxorubicina en el servicio de Oncología Médica en el CMN "20 de noviembre" que posteriormente son diagnosticados con cardiotoxicidad.

**Grupo 2** pacientes con diagnóstico de cáncer de cualquier tipo, tratados con doxorubicina en el servicio de Oncología Médica en el CMN 20 de noviembre sin ser diagnosticados con cardiotoxicidad.

### **Tamaño de la muestra**

Para calcular el Valor Predictivo del “strain” auricular izquierdo, en la detección temprana de cardiotoxicidad, y dado que no se tiene un valor previo basal, se realiza el cálculo del tamaño muestral requerido con una proporción de 0.5, con un alfa de 0.05 y margen de error de 0.1 y se utiliza una fórmula para estimar una proporción:

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 \hat{p} (1 - \hat{p})}{d^2}$$

Donde,  $Z_{(\alpha/2)}$  es el valor crítico a dos colas de alfa,  $(\hat{p})$  es la proporción y “d”, el margen de error. Sustituyendo y operando, obtenemos un tamaño muestral de 97 pacientes.

## Tabla de variables

Descripción operacional de las variables.				
Nombre variable	Definición	Escala de medición	Unidad de medida	Definición operacional
Sexo	Conjunto de características genotípicas y fenotípicas de organismos que los clasifica en femenino y masculino	Cualitativa dicotómica	Masculino o femenino	De historia clínica de nota de ingreso
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Cuantitativa discreta	Años	De historia clínica de nota de ingreso
Cardiotoxicidad	Diagnóstico de cardiotoxicidad durante o después de la quimioterapia definido mediante la presencia de disfunción ventricular en el ecocardiograma	Cualitativa dicotómica	Presente o ausente	De historia clínica de nota de ingreso

	sumado al descenso de la FEVI.			
Tabaquismo	Padecimiento crónico y adictivo al consumo de tabaco	Cualitativa dicotómica	Presente o ausente	De historia clínica de nota de ingreso
Obesidad	Exceso de grasa en el organismo mayor a 30 kg/m <sup>2</sup>	Cualitativa dicotómica	Presente o ausente	De historia clínica de nota de ingreso
Diabetes	Aumento anormal de niveles de glucemia por encima de 126 mg/dl en ayuno o HbA1c mayor de 6.5%	Cualitativa dicotómica	Presente o ausente	De historia clínica de nota de ingreso
Hipertensión	Enfermedad crónica con incremento de presión sistólica mayor a 140 mmHg o diastólica mayor a 80 mmHg	Cualitativa dicotómica	Presente o ausente	De historia clínica de nota de ingreso
FEVI	Porcentaje de volumen expulsado durante la sístole	Cuantitativa discreta	Porcentaje	De reporte de ecocardiograma en sistema institucional

“Strain” de conducto, de bomba y de reservorio	Cambio fraccional en longitud de un segmento del miocardio	Cuantitativa discreta	Porcentaje	De reporte de ecocardiograma en sistema institucional
------------------------------------------------	------------------------------------------------------------	-----------------------	------------	-------------------------------------------------------

### **Técnicas y procedimientos:**

- 1.- Se realiza protocolo de estudio desde enero de 2022.
- 2.- Se envía para aprobación por comités institucionales dando respuesta el día 29 de septiembre de 2022 con folio número: 424.2022 de la dependencia de dirección médica.
- 3.- Se inicia reclutamiento de pacientes desde mes de agosto 2023 a diciembre de 2023
- 4.- Se decide someter a estudio a pacientes del Centro Médico Nacional “20 de noviembre” quien cuente con diagnóstico oncológico y sea candidato a inicio de tratamiento con quimioterapia a base de doxorubicina y que no cuente con antecedentes de cardiopatía estructural, cardiopatía isquemia o uso de radioterapia coadyuvante.
- 5.- Se explicará el protocolo al paciente y se le solicitará la firma de consentimiento informado para realizar ecocardiograma transtorácico teniendo un ecocardiograma basal y seguimiento mensual; 1, 2 y tres meses. Se utilizará equipo EPIQ CVX 3D y software EPIQ con transductor SS-1 registrando variables: Edad, peso, talla, factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, STRAIN de atrio izquierdo, FEVI, TAPSE y STRAIN VI.
- 6.- Realizando ecocardiograma previo al inicio de tratamiento y posteriormente de manera mensual durante los primeros 3 meses postquimioterapia con la finalidad de identificar a los pacientes con cardiotoxicidad documentada ya sea por FEVI o STRAIN de VI siendo estos los métodos Gold Estándar y comparándolo con STRAIN

auricular en sus distintas fases y determinar si existen cambios tempranos que se correlacionen con cardiotoxicidad.

7.- Recopilación datos de agosto de diciembre 2023

8.- Se realiza análisis estadístico, conclusiones y finalización de estudio.

### **Análisis estadístico:**

Se analizaron los datos poblacionales y se describieron con medidas de tendencia central y dispersión. Se realizó análisis de normalidad para todas las variables con Shapiro Wilk. Las variables cualitativas se expresan como frecuencias y porcentajes. Las diferencias se evaluaron con prueba U de Mann Whitney de acuerdo con la prueba de normalidad y Chi2 para variables cualitativas. Se consideró significancia estadística con un valor de p menor de 0.05. Se analizaron los datos con el programa estadístico IBM SPSS v28.0

### **Análisis de Predicción.**

Por los resultados obtenidos consideramos que existen cambios ecocardiográficos en "strain" de auricular izquierda asociados al uso de doxorubicina específicamente en la fase de conducto. Sin embargo, consideramos por tamaño de la muestra y el bajo número que tuvo las modificaciones ecocardiográficas no es valorable la predicción para su uso. Por lo que podría verse ver modificados estos resultados con mayor número de pacientes sometidos al estudio.

### **Aspectos técnicos y legales:**

El proyecto se ajustó a lo establecido en la Declaración de Helsinki, promulgado por la Asociación Médica Mundial (AMM), como los acuerdos para los principios éticos para la investigación médica en seres humanos, siendo deber del médico promover y velar por la salud y bienestar de los pacientes, siendo necesario el progreso de la medicina en base a la investigación con inclusión de seres humanos, bajo el

objetivo principal de comprender la causa, evolución y efectos de las neurotrofinas sobre la severidad en el remodelamiento cardíaco, intervención realizada en nuestro protocolo. (Párrafos 1-6 Helsinki)

Esta investigación estuvo sujeta a normas éticas para asegurar y promover el respeto a todo sujeto de investigación, siendo la primicia del proyecto el bienestar del paciente, y deber del médico o profesional de salud, el proteger la vida, salud, dignidad, integridad, y confidencialidad de la información obtenida, considerando las normas y estándares éticos legales y jurídicos del país, así como las normas internacionales vigentes. (Párrafos 7-10 Helsinki)

Para fines de esta investigación se incluyó de pacientes con hipertensión arterial, por lo que fueron supervisados por un profesional de salud competente y calificado, siendo el investigador principal, los pacientes serán involucrados en el proceso de investigación al proporcionarles los resultados de sus estudios y su interpretación. (Párrafos 12, 14, 15 Helsinki)

Los beneficios obtenidos por el paciente al ingresar a la investigación fueron:

Estudio ecocardiográfico necesario para su patología de base, con su posterior interpretación y manejo.

El presente proyecto se basó en una amplia bibliografía científica que justifica la fisiopatología y cita diversos estudios realizados en modelo humano y animal, similares al presente. Ninguno de los investigadores integrados a esta investigación cuenta con algún conflicto de interés, siendo el financiamiento de forma particular, el estímulo para el sujeto de investigación se considerará de tipo informativo y aquellas personas que presenten alguna complicación o daño asociado al estudio, podrá ser atendida en la institución al ser pacientes derechohabientes del ISSSTE. (Párrafos 21 y 22 Helsinki).

El proyecto se sometió a los comités de ética de investigación del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. (Párrafos 23, 24 Helsinki)



El proyecto se ajustó a las normas éticas institucionales y los Comités de Ética pertinentes, en acuerdo con la Ley General de Salud, particularmente en su artículo 17 del en materia de Investigación, considerándose un estudio de riesgo mínimo.

Todos los participantes leyeron, entendieron y firmaron un consentimiento informado. (Anexo 1. Consentimiento Informado)

Una copia del consentimiento informado fue entregada a los participantes, si la aprobación se suspende o es terminado por el comité por el comité de ética, el investigador notificará a los participantes.

La decisión de participar en el estudio es responsabilidad solamente del paciente, así como de retirarse del estudio cuando así lo deseen, su decisión no afectará de ningún modo la atención médica futura.

El investigador principal le informo al paciente y al cardiólogo tratante el resultado de los monitoreos de presión arterial quedando reportado en su expediente de manera oficial, así mismo se reportó e informo sobre el resultado del ecocardiograma inicial y final (control) realizados durante el seguimiento del estudio.

Nos comprometimos a realizar cuidadosamente la recolección de datos protegiendo los datos personales del paciente, con un adecuado seguimiento en beneficio constante del estado de salud del paciente, sin anteponer los fines del estudio, manteniendo un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad.

### **Aspectos de bioseguridad**

El estudio se considera de riesgo mínimo.

El paciente será sometido a evaluación ecocardiográfica. Procedimientos no implican riesgos de bioseguridad para el paciente y están estandarizados de acuerdo con la norma PROY-NOM-030-SSA2 2017.

Los riesgos encontrados en esta investigación no fueron mayores al mínimo, siendo los principales: (Párrafos 16-18 Helsinki).

1. Estudio Ecocardiográfico – Hematoma en región torácica por transductor.
3. Recolección de datos – Uso posterior de base de datos, inferencia de datos personales a partir de los expuestos

Medidas que redujeron los riesgos previstos en la investigación:

1. El estudio ecocardiográfico fue realizado por profesional de salud especializado (Cardiológico Ecocardiografista), que vigilará, no se realizarán lesiones durante el procedimiento
2. Los datos recolectados fueron almacenados en una base datos que solo tuvo acceso el investigador principal, y solo se accederá a los datos de relevancia para el proceso de análisis estadístico de la investigación. Todo paciente incluido en el estudio contará con previo consentimiento informado para el uso de su información en el protocolo actual. (Párrafos 24-32 Helsinki).

### **Conflicto de interés**

No tengo ningún conflicto de interés

### **Involucrados y responsabilidades**

	<b>Apellido Paterno</b>	<b>Apellido Materno</b>	<b>Nombre(s)</b>
Responsable	Morales	Portan	Julieta Danira
Asociado 1	Jimenez	García	Ricardo

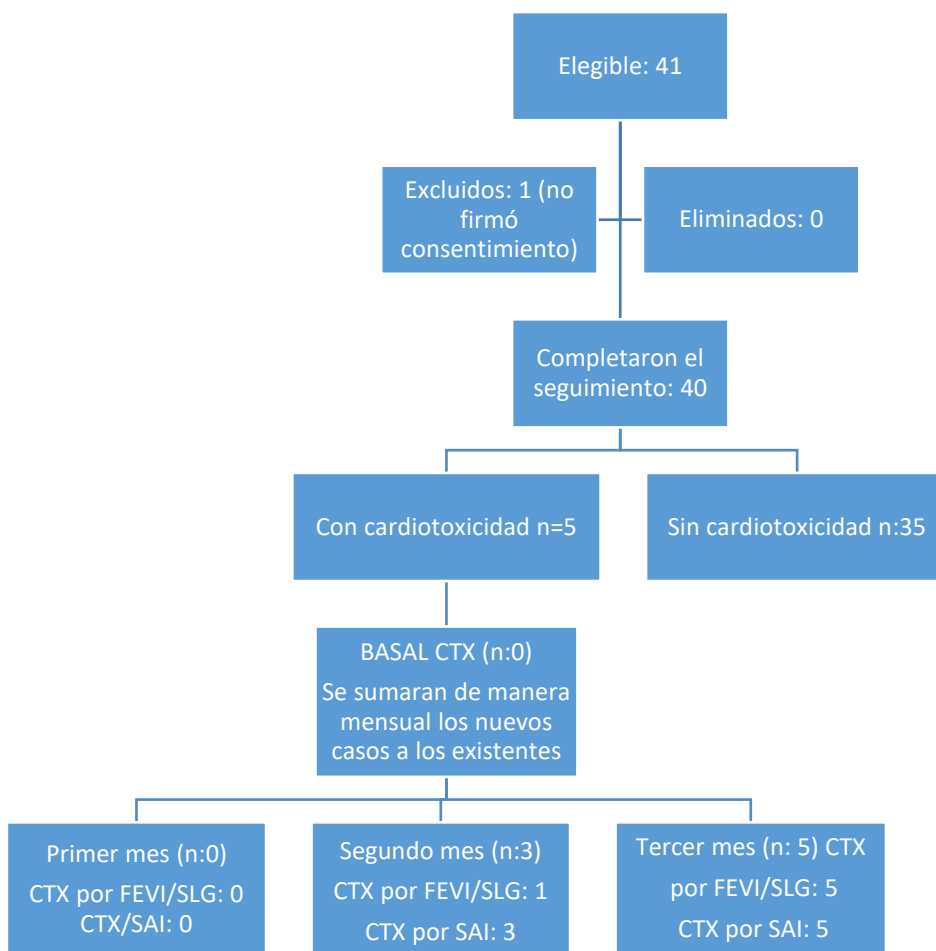
### **Recursos y financiamiento**

El estudio no requirió de recursos financieros adicionales a la atención del paciente en servicio de Cardiología del CMN 20 de Noviembre.

## X. RESULTADOS

Se realizó el análisis estadístico de la población recolectada, con un total de 40 pacientes (Diagrama 1), 58% mujeres y 42% hombres. Con edad entre 42 y 90 años, talla 158.1 +- 9.52, IMC promedio de 25. Se procedió a realizar un análisis de normalidad de las variables a contrastar a través de una prueba de Shapiro Wilk encontrando una distribución de normalidad en todos los análisis, procediendo a realizar el cálculo estadístico indicado.

Diagrama 1. Selección muestral.



Como podemos observar el "strain" auricular izquierdo (SAI) a partir del segundo mes presento cambios que confirmaron el diagnostico de cardiotoxicidad (CTX) en el tercer mes con los Gold Standar (FEVI/SLG)

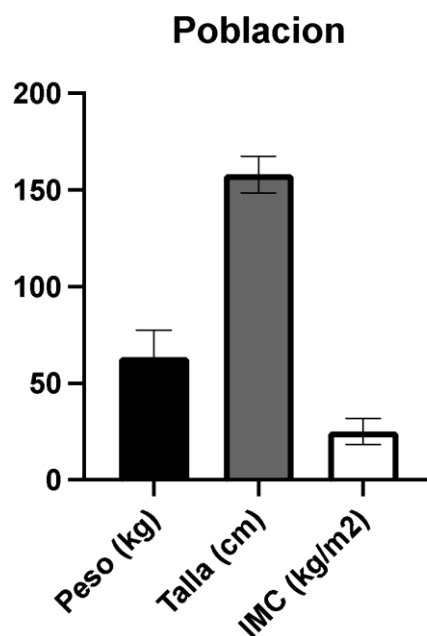


Fig. 1. Grafica de barras poblacional. Se muestra el promedio de las mediciones de peso en kilogramos, talla en centímetro e Índice de masa corporal en kilos sobre metro cuadrado, con desviación estándar

**Tabla 1. Tabla demográfica**

<b>Variables</b>	<b>Total (n=40)</b>	<b>No cardiotoxicidad (n=35)</b>	<b>Cardiotoxicidad (n=5)</b>
<b>Edad</b>	58.1 +/- 12.3	54.4 +/- 10.7	56.3 +/- 11.9
<b>Mujeres</b>	55%(n=22)	54.3% (19)	60% (3)
<b>Hombres</b>	45%(n=18)	45.7% (16)	40% (2)
<b>Semanas de Tratamiento</b>	8.2 +/- 3.9	7.3 +/- 4.1	8.5 +/- 3.7
<b>Hipertensión</b>	9	77.7% (7)	33.3% (2)
<b>Diabetes</b>	7	85.7% (6)	14.3% (1)
<b>Obesidad</b>	24	91.6% (22)	8.2% (2)
<b>Tabaquismo</b>	3	100% (3)	0% (0)

## **Análisis de grupos con cardiotoxicidad**

Se realizó una prueba de Friedman para comparar el "strain" auricular de bomba al inicio, al mes, a los dos meses y a los 3 meses de tratamiento con antracíclicos (fig 5.), encontrando que no existe diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ( $p > 0.05$ , prueba de Friedman). Posteriormente se realizó el análisis comparativo de los resultados de "strain" auricular en reservorio al inicio, al mes, a los dos meses y a los 3 meses de iniciado el tratamiento, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p > 0.05$ , prueba de Friedman) (fig.3, fig. 6)

Se realizó un análisis de comparación entre el "strain" auricular de conducto basal al mes, a los dos meses y a los 3 meses, encontrando una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos inicial y a los 3 meses ( $p < 0.05$ , prueba de Friedman) (fig.1, fig. 7)

## **Análisis de grupos sin cardiotoxicidad**

Se compararon los grupos de "strain" auricular de bomba al inicio, al mes, a los dos meses y 3 meses posteriores a tratamiento con antracíclicos sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa entre grupos (prueba de Friedman,  $p > 0.05$ ). Se procedió a comparar el "strain" auricular reservorio basal, al mes, a los dos meses y el control a los 3 meses sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0.05$ , prueba de Friedman). Se realizó la comparación del grupo de "strain" auricular en conducto basal, al mes, a los dos meses y 3 meses posteriores a tratamiento sin cardiotoxicidad, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en estos grupos ( $p > 0.05$ , prueba de Friedman) (fig. 1)

## **Comparación de grupos**

Se procedió a realizar la comparación de los grupos de “strain” auricular izquierdo en conducto, reservorio y bomba de los pacientes de grupo de cardiotoxicidad vs no cardiotoxicidad. Se comparó la diferencia de los “strain” auriculares basales entre ambos grupos sin encontrar diferencia estadísticamente significativa ( $p > 0.05$ , U de Mann Whitney).

Al contar con evidencia de homogeneidad de los grupos se procedió a realizar análisis de normalidad de los grupos encontrando medidas no normales para todas las mediciones de “strain” en conducto, reservorio y bomba.

Se realizó la comparación de “strain” en conducto a los 3 meses entre el grupo de pacientes con cardiotoxicidad vs no cardiotoxicidad, encontrando diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p < 0.05$ , u de Mann Whitney).

Se comparó el registro de “strain” auricular en reservorio de los pacientes con cardiotoxicidad y los que no la desarrollaron a 3 meses sin encontrar diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p > 0.05$ , u de Mann Whitney).

Se analizó la diferencia entre el grupo de “strain” auricular de bomba en pacientes con cardiotoxicidad vs aquellos sin cardiotoxicidad sin encontrar diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p > 0.05$ , u de Mann Whitney).

## **Conducto**

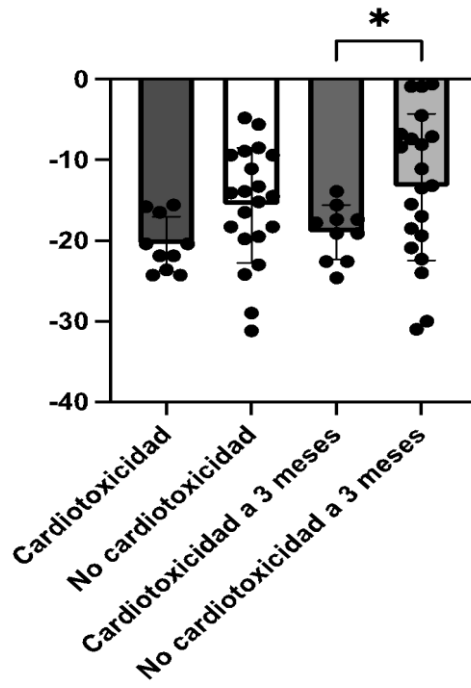


Fig. 2. "Strain" auricular de conducto. Registro de "strain" auricular de conducto inicial, a los 3 meses de los grupos de cardiotoxicidad y no cardiotoxicidad. U de Mann Whitney, \*  $p < 0.05$ .

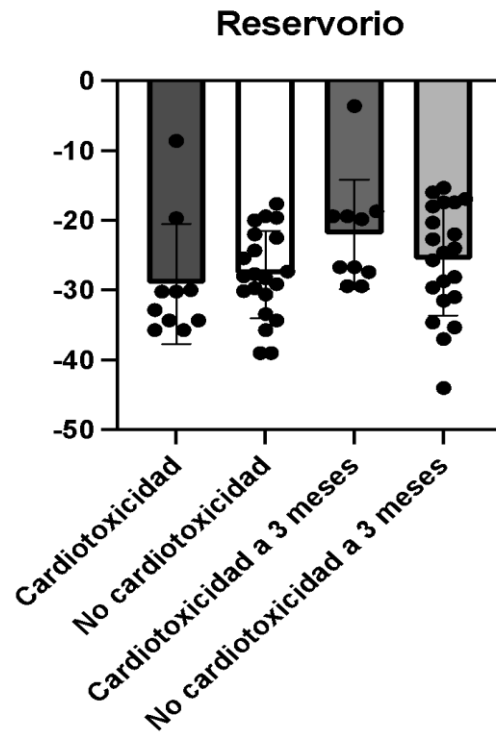


Fig. 3. "Strain" auricular de reservorio. Registro de "strain" auricular de reservorio inicial, a los 3 meses de los grupos de cardiotoxicidad y no cardiotoxicidad. U de Mann Whitney.

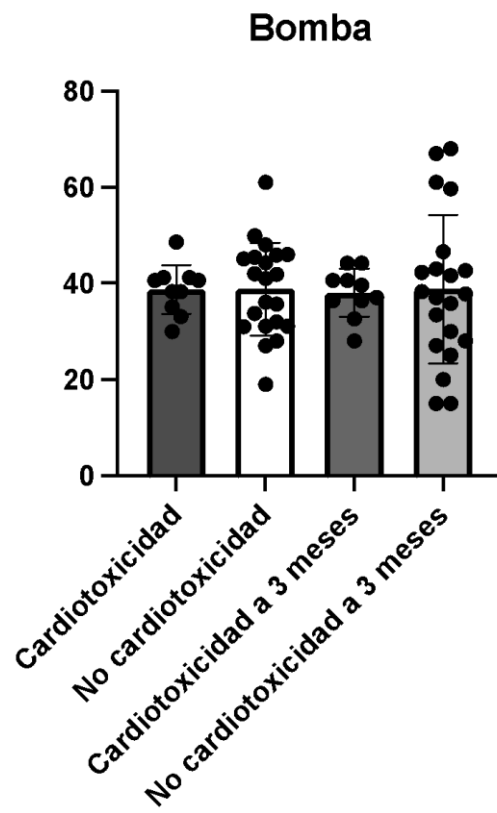


Fig. 4. "Strain" auricular de bomba. Registro de "strain" auricular de bomba inicial, a los 3 meses de los grupos de cardiotoxicidad y no cardiotoxicidad. U de Mann Whitney.



## Comparación mensual de determinación de “Strain”

“Strain” de bomba:

Se realizó un análisis de los grupos con las mediciones registradas en cada determinación mensual. Para la determinación de “strain” de bomba se comparó todos los grupos contra el control basal sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0.05$ ).

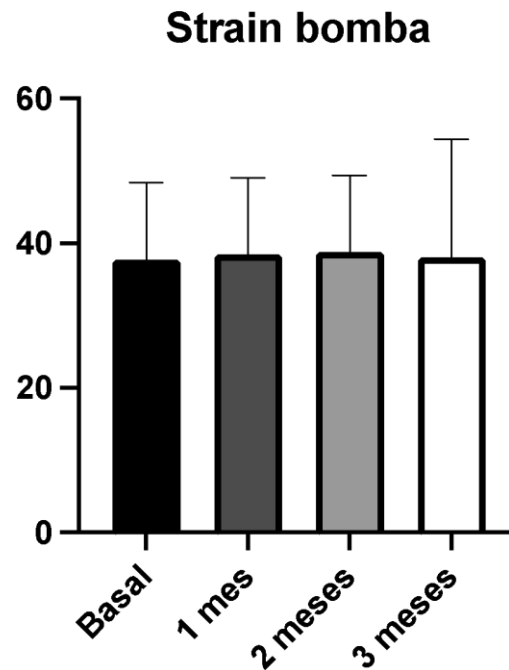


Fig. 5. “Strain” auricular de bomba mensual. Registro de “strain” auricular de bomba inicial, al mes, a los dos meses y a los 3 meses de cardiotoxicidad. U de Mann Whitney.

*“Strain” reservorio:*

Para el grupo de “strain” de reservorio se realizó el mismo análisis entre grupos de las determinaciones realizadas mensualmente. Se comparó los grupos contra el control basal sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ellos ( $p > 0.05$ ).

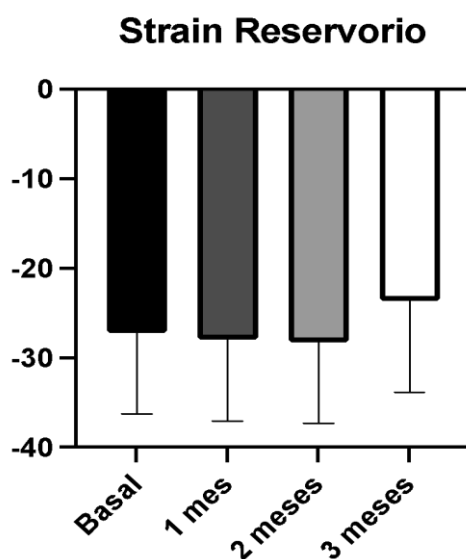


Fig. 6. “Strain” auricular de reservorio mensual. Registro de “strain” auricular de reservorio inicial, al mes, a los dos meses y a los 3 meses de cardiotoxicidad. U de Mann Whitney.

“Strain” de conducto:

Por último, se realizó un análisis de los grupos comparando la determinación mensual de “strain” de conducto. Encontrando diferencia estadísticamente significativa entre el “strain” basal y el “strain” al tercer mes ( $p < 0.05$ ). Con una tendencia clara desde el segundo mes sin embargo sin poder estadístico.

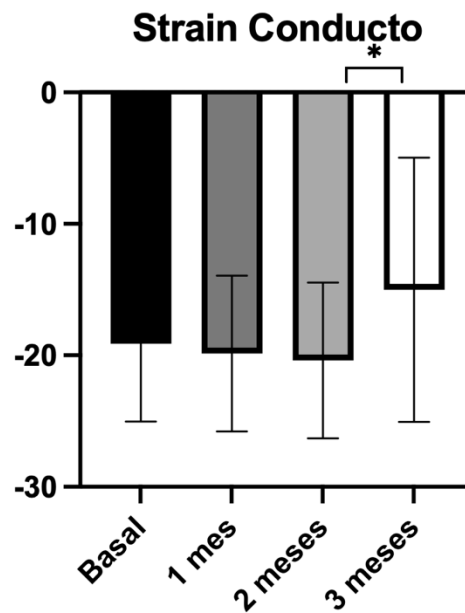


Fig. 7. “Strain” auricular de conducto mensual. Registro de “strain” auricular de conducto inicial, al mes, a los dos meses y a los 3 meses de cardiotoxicidad. U de Mann Whitney. \*  $p < 0.05$ .

## **XI. DISCUSIÓN**

En el contexto de la presente investigación, se ha llevado a cabo un análisis exhaustivo de la medición de “strain” auricular de bomba, conducto y reservorio, comparando pacientes con y sin cardiotoxicidad. Según los hallazgos de este estudio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las medias de “strain” auricular de bomba y reservorio en ambos grupos, lo que indica que este índice no parece estar relacionado con el desarrollo de complicaciones asociadas al uso de antracíclicos, en particular la doxorubicina. Esta conclusión se sustenta en la similitud de las medias encontradas en pacientes con y sin cardiotoxicidad, lo que sugiere una falta de correlación directa entre el “strain” auricular en estos contextos y las complicaciones derivadas de la doxorubicina

Contrariamente, los resultados obtenidos para “strain” de conducto en este estudio indican que este último sí presenta diferencias estadísticamente significativas cuando se compara entre pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad y aquellos que no. Esta observación sugiere que la medición y modificación del “strain” auricular de conducto podrían estar relacionadas con el desarrollo de cardiotoxicidad en pacientes tratados con doxorubicina

Nuestros resultados coinciden con lo reportado por Cerrito y cols 28. quienes encontraron que el “strain” auricular se veía modificado en aquellos pacientes que posteriormente desarrollan cardiotoxicidad. Nuestro estudio aporta datos relevantes a la primera etapa del desarrollo de la patología pues los estudios previamente desarrollados presentaban seguimiento ecocardiográfico por aproximadamente 12 meses con un periodo de revisión inter ecocardiograma de 3 meses <sup>28</sup>.

Nuestra investigación se centró en los primeros tres meses de modificación de “Strain” auricular con mediciones cada 30 días, lo que puede ser considerado período temprano de detección. Concordante con los resultados de otros estudios que analizaron LAVI en pacientes con cardiotoxicidad, la modificación de las mediciones auriculares es estadísticamente significativa hasta el tercer mes de medición <sup>23,28</sup>.

Nuestros hallazgos, al encontrar tendencia en los primeros dos meses de medición, pero modificación estadísticamente significativa hasta el tercer mes nos permiten clasificar al “strain” de aurícula específicamente de conducto como una herramienta en el diagnóstico de cardiotoxicidad a partir del segundo mes y no previamente <sup>21,28</sup>.

## **XII. CONCLUSIONES**

Los pacientes con enfermedad oncológica de base y en el cual serán sometidos a uso de doxorubicina tienen riesgo de presentar cardiotoxicidad por lo que el uso de ecocardiograma en modalidad “strain” auricular izquierdo es una herramienta adyuvante para lograr identificar de manera temprana cardiotoxicidad en específico la fase de conducto. Sin embargo, se requiere un mayor número de paciente para lograr determinar su valor pronostico. Ya que la proporción de pacientes, que realizaron los cambios ecocardiográficos, fue reducida.

Por lo que podrían verse modificados los resultados de dicho estudio con un mayor número de pacientes para documentar la veracidad de esta herramienta.

## **XIII. PERSPECTIVAS**

Nuestra investigación aporta información relevante a nuevas herramientas para el abordaje diagnóstico de cardiotoxicidad asociada a doxorubicina. Nuestros resultados ponen en perspectiva abordajes no invasivos tempranos para el

diagnóstico de cardiopatías y sirven de base para investigaciones próximas en el uso de ecocardiografía.

Es de vital importancia continuar el análisis de la información obtenida por ecocardiografía y su relación con otras patologías como predictor de fibrilación auricular.

### **Limitaciones:**

El tamaño de nuestra población fue pequeño, sin representar la muestra esperada. Los pacientes oncológicos por estado hematológico al cursar con trombocitopenia severa no fueron candidatos en el momento correspondiente de realizar estudios de control de manera semanal. Además de al ser un centro con alta concentración de pacientes realizando más de 40 estudios ecocardiográficos al día y sólo contar con equipo ecocardiográfico Phillips CVX para realizar la medición de "strain" auricular no se logró realizar de manera semanal los ecocardiogramas programados por lo que se optó por realizar seguimiento de manera mensual. Teniendo en cuenta que el resto de los equipos ecocardiográficos no cuentan con el software necesario.

#### **XIV. BIBLIOGRAFIA**

- 1.- Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Pérez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N. Engl J Med.*1991;324:808-815.
- 2.-Fajardo-Gutiérrez A, Rendón-Macías ME, Mejía-Aranguré JM. Epidemiología del cáncer en niños mexicanos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2011;49:S43-S70.
- 3.- Rivas-Ruiz R, Villasís-Keever M, Miranda-Navales G, Castelán-Martínez OD, Rivas-Contreras S. Outpatient treatment for people with cancer who develop a low-risk febrile neutropenic event. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3:CD009031.
- 4.- INEGI. Estadísticas de mortalidad 2019. Consulta interactiva de datos. SNIEG. Información de Interés Nacional.
- 5.- Reulen RC, Winter DL, Frobisher C, Lancashire ER, Stiller CA, Jenney ME, Skinner R, et al. Long-term cause-specific mortality among survivors of childhood cancer. *JAMA.* 2010;304:172-179.
- 6.- Yusuf SW, Sami S, Daher IN. Radiation-induced heart disease: a clinical update. *Cardiol Res Pract.* 2011;2011:317-659
- 7.- Tan C, Tasaka H, Yu KP, Murphy ML, Karnofsky DA. Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease. Clinical evaluation with special reference to childhood leukemia (Abstract). *Cancer* 1967;20:333-53.
- 8.-Wise J. Adult survivors of childhood cancer are at high risk of cardiac abnormalities, study finds. *BMJ [Internet].* 2016 [citado 15 Oct 2017];352: h7026.
- 9.-Mechanisms of cardiotoxicity induced by chemotherapy Rocío Cárdenas Cardós
- 10.- Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, 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
- 11.- *Insuf Card* 2011; (Vol 6) 3:131-143
- 12.-Cardiovascular Toxicity Related to Cancer Treatment: A Pragmatic Approach to the American and European Cardio-Oncology Guidelines Joachim Alexandre, MD, *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e018403
- 13.-Lenneman C, Sawyer D. Cardio-Oncology: An Update on Cardiotoxicity of Cancer-Related Treatment. *Circ Res.* 2016; 118:1008-1020.
- 14.-Instituto Nacional de Pediatría. Servicio de oncología. Correspondencia: Dra. Rocío Cárdenas Cardós. Instituto Nacional de Pediatría. Servicio de oncología. Insurgentes Sur 3 700–C Insurgentes
- 15.-Tan TC, Neilan TG, Francis S, Plana JC, Scherrer-Crosbie M. Anthracycline-Induced Cardiomyopathy in Adults. *Compr Physiol.* 2015; 5(3):1517-40.

- 16.-Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003; 97(11):2869.
- 17.- Ichikawa Y, Ghanefar M, Bayeva M, et al. Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation. *J Clin Invest*. 2014 Feb;124(2):617-30.
- 18.-Negishi K, Negishi T., Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH Valor independiente e incremental de los índices de deformación para la predicción de la cardiotoxicidad inducida por trastuzumab. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013; 26 : 493–498
- 19.- Martín M, Esteva FJ, Alba E, Khandheria B, Pérez-Isla L, García-Sáenz JA. Minimizar la cardiotoxicidad mientras se optimiza la eficacia del tratamiento con trastuzumab: revisión y recomendaciones de expertos. *Oncólogo*. 2009; 14 (1): 1–11. doi: 10.1634 / theoncologist.2008-0137.
- 20.-Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Monitoreo funcional de la cardiotoxicidad por antraciclina: un estudio observacional prospectivo, ciego y a largo plazo del resultado en 120 pacientes. *Ann Oncol*. 2002; 13 (5): 699–709
- 21.-Consenso de expertos para la evaluación de imágenes multimodales de pacientes adultos durante y después de la terapia del cáncer: un informe de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y la Asociación Europea de Imágenes Cardiovasculares. Plana JC, Galderisi M., Barac A., Ewer MS, Ky B., Scherrer-Crosbie M., Ganame J., Sebag IA, Agler DA, Badano LP, Banchs J., Cardinale D., Carver J., Cerqueira M., DeCara JM, Edvardsen T., Flamm SD, Force T., Griffin BP, Jerusalem G., Liu JE, Magalhaes A., Marwick T., Sanchez LY, Sicari R., Villarraga HR, Lancellotti P. *European Heart Revista - Imágenes cardiovasculares*. 2014; 15 (10): 1063-1093.
- 22.- Li DL, Wang ZV, Ding G, et al. Doxorubicin Blocks Cardiomyocyte Autophagic Flux by Inhibiting Lysosome Acidification. *Circulation*. 2016;133(17):1668.
- 23.-Inciardi, RM. Association of Left Atrial Structure and Function With Heart Failure in Older Adults. *JACC VOL. 79, NO. 16, 2022:1549 – 1561*.
- 24.- Medeiros MA. Função Atrial Esquerda pelo Método de Speckle Tracking: Além da Avaliação Volumétrica. *Arq Bras Cardiol: Imagem cardiovasc*. 2019;32(1):34-42
- 25.- López-Fernández T, Thavendiranathan P. Emerging Cardiac Imaging Modalities for the Early Detection of Cardiotoxicity Due to Anticancer Therapies. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017 Jun;70(6):487-495. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2017.01.004. Epub 2017 Feb 8. PMID: 28189542.
- 26.-R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the ASE and the EACVI. *J Am Soc Echocardiogr.*, 28 (2015), pp. 1-39
- 27.- Rodríguez Del Águila M, González-Ramírez A. Sample size calculation. *Allergol Immunopathol*. 2014 Sep-Oct;42(5):485-92. doi: 10.1016/j.aller.2013.03.008. Epub 2013 Nov 23. PMID: 24280317.



28.- L F Cerrito, A Schiavone, C Bergamini, M Dal Porto, G Benfari, G Dolci, E Setti, A Comunello, A Rossi, E Fiorio, F L Ribichini, P2456 Role of left atrial volume as simple and early predictor of cardiotoxicity, *European Heart Journal*, Volume 40, Issue Supplement\_1, October 2019, ehz748.0788,

## XV. ANEXOS

### CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD.

**NOMBRE DEL ESTUDIO:** “Strain” de aurícula izquierda como predictor temprano de cardiotoxicidad inducida por doxorubicina.

Lugar y fecha.

Por favor tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga, para decidir si participa o no deberá tener el conocimiento suficiente acerca de los beneficios y riesgos del presente estudio de investigación.

Estimado Señor: \_\_\_\_\_, se le invita a participar en el estudio arriba mencionado, que se desarrollará en el CMN “20 de Noviembre”, cuyo objetivo será el de determinar el Strain de Aurícula Izquierda cómo marcador temprano de cardiotoxicidad en pacientes con uso de doxorubicina. Lo anterior con la finalidad de: determinar de manera temprana el efecto de la antraciclina conocida como doxorubicina que podría tener un efecto toxico en su corazón. Este medicamento usted debe recibirlo como tratamiento para el cáncer que usted padece y que su médico oncólogo tratante le prescribió.

Su participación en el estudio al que le está invitando a participar consiste en que se le realizara un estudio de ecocardiografía transtorácico previo al inicio de la terapia con antraciclinas, y posteriormente cada semana durante 4 semanas, tiempo en que se conoce podría presentarse de manera temprana el efecto nocivo en su corazón.

**BENEFICIOS:** Usted recibirá el beneficio de conocer las alteraciones en la función de la aurícula izquierda de su corazón como consecuencia de la quimioterapia con doxorubicina y que en el caso de que esta se presente, aportará información temprana de posible efecto en su corazón dando la oportunidad a su médico oncólogo tratante y a los cardiólogos del servicio de cardiología iniciar tratamiento oportuno. Gracias a su participación altruista se podrá beneficiar a otros pacientes con cáncer que recibirán un tratamiento de quimioterapia parecido al que usted recibirá, identificando de manera temprana el efecto nocivo sobre el corazón y en consecuencia iniciar tratamiento cardiológico oportuno.

**RIESGOS:** El tratamiento de quimioterapia representa riesgo de toxicidad orgánica entre los que se encuentra el corazón. Este tratamiento usted lo recibirá como

tratamiento del cáncer que usted padece, aunque usted decida no participar en el estudio al que se le está invitando. Su participación en este estudio consiste en la realización de estudio de ecocardiografía que no representa ningún tipo de riesgo para su salud o para su integridad física.

DISPONIBILIDAD DE TRATAMIENTO MEDICO: En el caso de que usted desarrolle cardiotoxicidad como consecuencia de la quimioterapia con doxorrubicina, los investigadores de la investigación en conjunto con cardiólogos del servicio de Cardiología y con su médico oncólogo tratante del CMN 20 de Noviembre nos comprometemos a implementar el tratamiento cardiológico que usted requiera y mantener vigilancia estrecha de su evolución.

## PARTICIPACIÓN

Su participación es VOLUNTARIA, usted puede decidir libremente participar o no, esto no afectará su derecho para recibir atención médica en el CMN “20 de Noviembre”, si participa, puede retirarse del estudio en el momento en que lo desee sin que esto influya sobre el tratamiento habitual que le ofrece el hospital para su enfermedad de base.

## MANEJO DE LA INFORMACION.

En la recolección de datos personales se siguen todos los principios que marca la ley : Licitud, calidad, consentimiento, información, finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad. Se han implementado las medidas de seguridad, técnicas, administrativas y físicas necesarias para proteger sus datos personales y evitar daño, pérdida, alteración, acceso o tratamiento no autorizado. Su nombre no será usado en ninguno de los estudios, las muestras biológicas obtenidas, cuestionarios, etc., no contendrán ninguna información personal y se codificarán con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Los códigos que identifican su muestra o información estarán solo disponibles a los investigadores titulares quienes están obligados por ley a no divulgar su identidad. Usted podrá tener acceso a la información sobre este estudio en caso de solicitarlo.

**1/2**

## PARTICIPANTE.

Confirmando haber recibido información suficiente y clara sobre el estudio propuesto, doy mi autorización para ser incluido en este proyecto de investigación, reservándome el derecho de abandonarlo en cualquier momento si así lo decido.

Nombre y firma del Participante o  
Representante legal. Parentesco: \_\_\_\_\_

Domicilio.

TESTIGOS:

(1) Nombre y firma

(2) Nombre y firma

Parentesco: \_\_\_\_\_

Parentesco: \_\_\_\_\_

Domicilio: \_\_\_\_\_

Domicilio: \_\_\_\_\_

INVESTIGADOR O MÉDICO QUE INFORMA: Dra. Julieta Morales Portano

Le he explicado al Sr (a) \_\_\_\_\_, la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica su participación. He dado respuesta a todas sus dudas, y le he preguntado si ha comprendido la información proporcionada, con la finalidad de que pueda decidir libremente participar o no en este estudio. Acepto que he leído, conozco y me apegó a la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos, que pondré el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación, por encima de cualquier otro objetivo.

INVESTIGADOR RESPONSABLE.

Nombre y firma

Teléfono de contacto: 5552005003

El documento se expide por duplicado, entregando una copia al participante