

Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN NORTE, CIUDAD DE MÉXICO
UMAE CMN LA RAZA HOSPITAL GENERAL
"DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"

TESIS

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN SISTO DIASTÓLICA DEL VENTRÍCULO
DERECHO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA EN TRATAMIENTO CON ANTRACICLINAS EN LA
UMAE HOSPITAL GENERAL CMN LA RAZA "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ
GARZA"

PARA OPTAR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. YARA EUGENIA BERENICE ROJAS BENITO

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. ARACELI NOEMÍ GAYOSSO DOMÍNGUEZ

ASESOR DE TESIS:

DR. FERNANDO ALCÁNTARA RODRÍGUEZ

No. DE REGISTRO: R-2023-3502-119

CIUDAD DE MÉXICO 2024.





Universidad Nacional
Autónoma de México



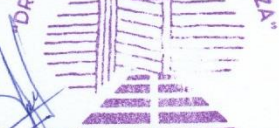
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN SISTO DIASTÓLICA DEL VENTRÍCULO DERECHO EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA
AGUDA EN TRATAMIENTO CON ANTRACICLINAS EN LA UMAE HOSPITAL GENERAL
CMN LA RAZA "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"



DRA. MARÍA TERESA RAMOS CERVANTES

DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

CMN LA RAZA HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"

A blue ink signature in cursive script, reading "Araceli Noemí Gayosso Domínguez".

DRA. ARACELI NOEMÍ GAYOSSO DOMÍNGUEZ

DIRECTORA DE TESIS Y JEFE DE SERVICIO DE CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA

CMN LA RAZA HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"

A blue ink signature in cursive script, reading "Fernando Alcántara Rodríguez".

DR. FERNANDO ALCÁNTARA RODRÍGUEZ

ASESOR CLÍNICO Y ADSCRITO DEL SERVICIO DE CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA

CMN LA RAZA HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"

A blue ink signature in cursive script, reading "Yara Eugenia Berenice Rojas Benito".

DRA. YARA EUGENIA BERENICE ROJAS BENITO

TESISTA

MÉDICO RESIDENTE CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA

CMN LA RAZA HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3502**.
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS **18 CI 09 002 001**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 027 2017101**

FECHA **Jueves, 28 de diciembre de 2023**

Doctor (a) ARACELI NOEMI GAYOSSO DOMINGUEZ

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN SISTO DIASTÓLICA DEL VENTRÍCULO DERECHO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN TRATAMIENTO CON ANTRACICLINAS EN LA UMAE HOSPITAL GENERAL CMN LA RAZA "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2023-3502-119

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Doctor (a) Ricardo Avilés Hernández
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Evaluación de informe técnico de seguimiento de un protocolo

Título de protocolo

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN SISTO DIASTÓLICA DEL VENTRÍCULO DERECHO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN TRATAMIENTO CON ANTRACICLINAS EN LA UMAE HOSPITAL GENERAL CMN LA RAZA "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"

Estatus: Dictaminado

Comité: 3502

Folio: F-2023-3502-082

Número de registro: R-2023-3502-119

Tema prioritario asignado (Secretario): Enfermedades Cardiovasculares y Circulatorias, Enfermedades Cardiovasculares y Circulatorias

Nivel de prevención asignado (Secretario): Prevención Secundaria

Investigador responsable

GAYOSSO DOMINGUEZ ARACELI NOEMI

Informe técnico de seguimiento

Adscripción

DIVISIÓN DE CARDIO NEUMOLOGÍA, HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Estado del informe: Dictaminado

Fecha de reunión: Sin fecha de reunión

Semestre: Primer semestre

Dictamen: Aprobado

Resumen del Protocolo

Marco teorico:

El cáncer es definido como el grupo de enfermedades caracterizadas por alteraciones genéticas que conducen a la proliferación celular desordenada; estas células cancerosas son insensibles a las señales que regulan su diferenciación, supervivencia, proliferación, muerte y como consecuencia se acumulan y producen lesión e inflamación del tejido local en respuesta al daño en los genes que regulan el crecimiento celular.

A medida que aumenta el número de sobrevivientes de cáncer infantil, las complicaciones cardiovasculares tempranas y tardías relacionadas con la terapia

TESISTA

Dra. Yara Eugenia Berenice Rojas Benito

Matrícula IMSS 97369929

Residente 2° año de Cardiología Pediátrica

Hospital General CMN La Raza “Dr. Gaudencio González Garza”

Dirección: Jacarandas esquina Vallejo sin número, colonia La Raza, Delegación Azcapotzalco

Correo electrónico: rojasb_90@hotmail.com

Teléfono: 57 24 59 00 extensión 23497

Teléfono celular: 55 7642 8905

DIRECTORA DE TESIS

Dra. Araceli Noemí Gayosso Domínguez

Matrícula 99360869

Jefa Departamento de Cardiología Pediátrica

Hospital General CMN La Raza “Dr. Gaudencio González Garza”

Dirección Jacarandas esquina Vallejo sin número, colonia La Raza, Delegación Azcapotzalco

Correo electrónico gayosso@prodigy.net.mx y doctoragayosso@hotmail.com

Teléfono: 57 24 59 00 extensión 23497

Teléfono celular: 55 9199 3563

ASESOR CLÍNICO DE TESIS

Dr. Fernando Alcántara Rodríguez.

Matrícula 99369818

Médico Adscrito Departamento Cardiología Pediátrica.

Hospital General CMN La Raza “Dr. Gaudencio González Garza”

Dirección: Jacarandas esquina Vallejo sin número, colonia La Raza, Delegación Azcapotzalco

Correo electrónico: alcantaradr@gmail.com

Teléfono: 57245900 extensión 23497

Teléfono celular: 55 2529 5775

AGRADECIMIENTOS:

A todos los pacientes que me permitieron aprender de ellos.

A mi familia por su apoyo incondicional.

A mis maestros por su enseñanza y paciencia.

A mis asesores por su valioso apoyo en este trabajo.

ÍNDICE GENERAL

<i>Introducción</i>	1
<i>Epidemiología</i>	1
<i>Definición de cardiotoxicidad</i>	2
<i>Análisis del ventrículo derecho por uso de cardiotoxícos inducido por antraciclinas.</i>	5
<i>Planteamiento del problema</i>	7
<i>Pregunta de investigación</i>	7
<i>Justificación</i>	7
<i>Hipótesis</i>	8
<i>Objetivos</i>	8
<i>Metodología</i>	8
<i>Diseño del estudio.</i>	8
<i>Universo de trabajo y muestra.</i>	12
<i>Método estadístico.</i>	12
<i>Desarrollo del proyecto.</i>	13
<i>Límite y espacio.</i>	13
<i>Diseño de análisis.</i>	13
<i>Implicaciones éticas</i>	14
<i>Recursos de financiamiento y factibilidad del estudio</i>	15
<i>Resultados</i>	16
<i>Discusión</i>	30
<i>Conclusiones</i>	31
<i>Cronograma</i>	32
<i>Referencias bibliográficas</i>	33
<i>Anexos</i>	36

RESUMEN

Título: Evaluación de la función sisto diastólica del ventrículo derecho en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en tratamiento con antraciclina en la UMAE Hospital General CMN La Raza "Dr. Gaudencio González Garza".

Antecedentes: El cáncer es definido como el grupo de enfermedades caracterizadas por alteraciones genéticas que conducen a la proliferación celular desordenada y son insensibles a las señales que regulan su diferenciación, supervivencia, proliferación, muerte y como consecuencia, estas células se acumulan y producen lesión e inflamación del tejido local en respuesta al daño en los genes que regulan el crecimiento celular.

Objetivos: Describir los resultados obtenidos en los pacientes pediátricos portadores de leucemia linfoblástica aguda con tratamiento de antraciclina, mediante la revisión del expediente clínico sobre la evaluación ecocardiográfica de la función ventricular derecha (función sistólica y diastólica, Doppler tisular, deformación miocárdica).

Materiales y métodos: se realizará un estudio retrospectivo, observacional, transversal y descriptivo que incluirá la revisión de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que recibieron tratamiento con antraciclina en el Hospital General CMN La Raza "Dr. Gaudencio González Garza" en un periodo comprendido agosto de 2021-agosto 2022, con valoración ecocardiográfica previa y los resultados se analizarán mediante estadística descriptiva utilizando el software SPSS, Epi info, Excel y se presentarán en gráficos. Se realizará la difusión de los resultados como tesis de posgrado para la especialidad de Cardiología Pediátrica con la finalidad de detectar mediante datos ecocardiográficos la función sistólica y diastólica del ventrículo derecho; así como también sentar una base para futuras investigaciones.

Recursos e infraestructura: Se cuenta con recursos humanos, materiales y la información recopilada se realiza de manera habitual en el área de ecocardiografía pediátrica del HG La Raza "Dr. Gaudencio González Garza" como parte de la atención de los pacientes, lo cual no se requieren procesos diagnósticos adicionales para este estudio de investigación.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es definido como el grupo de enfermedades caracterizadas por alteraciones genéticas que conducen a la proliferación celular desordenada; estas células cancerosas son insensibles a las señales que regulan su diferenciación, supervivencia, proliferación, muerte y como consecuencia se acumulan y producen lesión e inflamación del tejido local en respuesta al daño en los genes que regulan el crecimiento celular.

De manera general, esta enfermedad es el resultado de dos procesos sucesivos: un aumento de la proliferación de un grupo de células que dan origen a un tumor o neoplasia y la propiedad invasiva que les permite proliferar en otros tejidos u órganos, lo que se denomina metástasis. Esta descripción molecular fue descrita en 1924 por Otto Heinrich Warburg al demostrar que las células tumorales generan energía (ATP: adenosín trifosfato) por medio de la degradación no oxidativa de la glucosa o glicólisis anaeróbica, a diferencia de las células normales, que generan energía a partir de la degradación oxidativa del piruvato. Sosteniendo la hipótesis que el cáncer se produce por un defecto de la respiración celular causada por daño mitocondrial ⁽¹⁾.

El miocardio infantil al poseer propiedades distintivas hasta la edad preescolar, que se interpretan como signos transitorios de inmadurez vinculados a número reducido y desorganizado de las miofibrillas en la sarcómera, poco desarrollo del retículo sarcoplásmico, elevada dependencia funcional a partir de la migración trans-sarcoplásmica de calcio y proceso transicional hiperplasia/hipertrofia en el miocito; presentarán menores periodos de latencia, crecimiento más rápido y mayor agresividad general. La mayoría de las neoplasias que se detectan en esta etapa de la vida poseen patrones histológicos semejantes a tejidos embrionarios en diferentes etapas de desarrollo; esta situación genera gran diversidad morfológica que son el resultado de las constantes transformaciones celulares ocurridas, por lo que se pueden identificar grados variables de diferenciación celular ⁽²⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

A medida que aumenta el número de sobrevivientes de cáncer infantil, las complicaciones cardiovasculares tempranas y tardías relacionadas con la terapia oncológica continúan aumentando. De acuerdo al informe de la Asociación Estadounidense para la investigación del cáncer, hay 18 millones de sobrevivientes (5,4% de la población) en los EE. UU. en enero de 2022, y se espera que aumente a 26 millones para 2040. Entre los niños de 1 a 14 años, el cáncer es la segunda causa de muerte y los cánceres más diagnosticados son leucemia, linfomas y los tumores cerebrales ⁽³⁾.

La tasa actual de supervivencia del cáncer infantil en países de alto ingreso es del 80% y la tasa de mortalidad entre los niños de 0-14 años fue de 2,1 por 100,000 en

2009. Sin embargo, en países de bajos a medianos ingresos la supervivencia del cáncer infantil oscila entre 5 y el 60% como lo señala Rivera-Luna *et al*, el incremento de la incidencia de leucemia en México aumentó desde los años 2013-2015, como posibles causas la pobreza, desnutrición y las infecciones tempranas. (4). El registro de niños con cáncer en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se inició en 1996 y la tasa de supervivencia observada a los 5 años en niños con leucemia fue de 52.2%.

Los resultados de supervivencia en las cohortes mexicanas de 2006-2012 muestran una brecha significativa en relación con el nivel máximo alcanzable y aún por debajo de la meta propuesta por la OMS (tasa de supervivencia a los 5 años del 60%) para 2030 (5).

La quimioterapia es el tratamiento estándar para la leucemia linfoblástica aguda (LLA) con protocolos más agresivos que se usan en niños, incluida una terapia más intensiva del sistema nervioso central (6).

En nuestra institución en el Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social en el periodo 2009-2014 se diagnosticaron un total de 463 pacientes con leucemia linfoblástica aguda y la mortalidad registrada durante la quimioterapia de inducción fue más elevada que la reportada para países desarrollados: 5.4% frente a 1.1%, respectivamente. Lo anterior, enfatiza la importancia de llevar a cabo una vigilancia estrecha para detectar y tratar oportunamente las complicaciones secundarias a toxicidad por quimioterapia en pacientes pediátricos mexicanos con leucemia linfoblástica aguda, particularmente, en aquellos pacientes considerados de alto riesgo, quienes tienen una mayor posibilidad de presentar los efectos tóxicos de la quimioterapia al recibir un tratamiento más intenso (7).

DEFINICIÓN DE CARDIOTOXICIDAD

La cardiotoxicidad es el conjunto de alteraciones cardiovasculares derivadas de los tratamientos hemato-oncológicos y se define con base en el deterioro de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, que afecta de forma directa mediante un daño a la estructura cardíaca o indirecta a través de estados trombogénicos y alteraciones hemodinámicas del flujo sanguíneo y se clasifica en tres grados (8):

Grado I: reducción de la fracción de expulsión del 10 al 20% con respecto al basal.

Grado II: reducción mayor del 20% o descenso por debajo de lo normal ($p < 55\%$).

Grado III: aparición de síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva.

La American Society of Echocardiography y la European Association of Cardiovascular Imaging (ASE/EACVI) utilizan el 53% como límite normal (valor normal de referencia para ecocardiografía bidimensional) (9). Se sugiere el valor de corte del 55% para la fracción de eyección en la población pediátrica. Con este hallazgo, el paciente deber ser evaluado por el cardiólogo y repetir el examen en 2

a 3 semanas. Si se mantienen las anormalidades, se debe discutir el tratamiento cardiológico y el oncológico. Otros efectos cardiotoxicos se expresan a través de síntomas y signos asociados con la falla cardíaca: arritmias, enfermedades vasculares y tromboembólicas, enfermedad pericárdica, hipertensión pulmonar y sistémica, y valvulopatías ⁽⁸⁾.

Mecanismos de Cardiotoxicidad.

- Tipo I. Incluye todas las antraciclinas (doxorrubicina, epirubicina e idarrubicina) y a la mitoxontrona; su toxicidad cardíaca es dosis dependiente y causa muerte del cardiomiocito, ya sea por necrosis o apoptosis, por lo tanto, produce un daño cardíaco irreversible.

Existe riesgo de cardiotoxicidad a dosis de doxorrubicina 300 mg/m²; aunque, se han observado cambios histopatológicos por biopsia endomiocárdica de pacientes que han recibido 240 mg/m² presencia de tumefacción vacuolar progresiva, desorganización en las miofibrillas y muerte celular ⁽¹⁰⁾. En algunos casos se ha demostrado disfunción subclínica precoz con dosis bajas de antraciclinas, lo que genera la idea de que no existe una dosis segura ⁽¹⁸⁾.

Este mecanismo de cardiotoxicidad está condicionado por el nivel de topoisomerasa IIb presente en los cardiomiocitos y la formación de complejos ternarios: topoisomerasa IIb-antraciclina-ácido desoxirribonucleico (ADN); estos complejos provocan roturas del ADN y cambios en la transcripción del ácido ribonucleico (ARN) que afectan la génesis mitocondrial ⁽³⁾ ⁽¹¹⁾.

Por su alta efectividad en la inhibición del crecimiento tumoral, favorece los siguientes mecanismos.

1. Intercalación en el ADN con alteración de la replicación, la transcripción del ARN e inhibición de la síntesis de proteínas.
2. Formación de radicales libres (RL), inducción de la peroxidación lipídica y de las especies reactivas de oxígeno (ROS).
3. Alquilación, reticulación e interferencia con el ADN.
4. Anulación y separación de la cadena de ADN por parte de la helicasa.
5. Daño directo de la membrana con una interrupción de la estructura de la bicapa, debido a la oxidación de los lípidos.
6. Iniciación de daño en el ADN a través de la inhibición de la topoisomerasa II.

Dos de estos mecanismos se destacan principalmente en provocar un efecto citotóxico: la formación de ROS y las acciones sobre la Tp2 (topoisomerasas 2).

Las topoisomerasas (Tp) desempeñan un papel fundamental en los procesos de replicación, transcripción y reparación. Se han identificado tres tipos de Tp (I, II, III) y son un blanco terapéutico en el tratamiento del cáncer ⁽¹²⁾.

Las células tumorales con alta capacidad de división o en fase de proliferación, expresan niveles altos de Tp II alfa (Tp2a) y los cardiomiocitos expresan exclusivamente Tp II beta (Tp B).

El primer paso para el daño de los cardiomiocitos solo depende de un complejo ternario formado por Tp2B-ROS (generado por antraciclina)-ADN; lo que conduce a supresión de los factores de transcripción (por vía de activación de p53), degradación de ADN e inevitable apoptosis por disfunción mitocondrial. Los mecanismos que inducen la muerte celular varían según la concentración o la dosis acumulada de la droga, en la cual ocurre apoptosis a concentraciones bajas y necrosis en concentraciones altas ⁽¹³⁾.

La doxorubicina está asociada con una incidencia aproximada del 5% de falla cardíaca congestiva con una dosis acumulada de ≤ 300 mg/m², se acerca al 15% a dosis entre 300 y 500 mg/m² y supera el 30% con una dosis > 600 mg/m² ⁽¹⁴⁾ y aumenta hasta un 48% a 700 mg/m² ⁽¹⁵⁾.

- Tipo II. Es similar a la de trastuzumab o “efecto trastuzumab” con lesión reversible por no ocasionar daño ultraestructural en los miocitos. Estos medicamentos actúan sobre los receptores de tirosin kinasa o el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico Her2/neu presentando efectos clínicos no deseados sobre el sistema cardiovascular que a diferencia de las antraciclina no es asociada al uso de dosis acumuladas. Se basa en disfunción mitocondrial por generación de proteínas no plegadas que estimulan las vías al estrés del retículo endoplasmático ocasionando autofosforilación y apoptosis por la activación de caspasas y proteínas homólogas C/BEP (CHOP) ⁽¹¹⁾ ⁽¹⁶⁾. La consecuencia final es la muerte miocárdica celular, demostrada por la inducción de apoptosis, asociada a la deprivación del crecimiento y supresión de la angiogénesis, comprometiéndose la capacidad de reparación ⁽¹⁷⁾.

Clasificación del daño miocárdico atendiendo a la variable tiempo.

- Agudo o subagudo: cuando se desarrolla desde el inicio del tratamiento hasta dos semanas después de terminado. Estos síntomas incluyen principalmente arritmias, miocarditis, endocarditis, enfermedades tromboembólicas, prolongación del intervalo QT.
- Crónico: cuando la toxicidad aparece posterior a un año de completar la terapia, a su vez la cardiotoxicidad crónica se divide en dos estados: durante el primer año posterior a la terapia se denominan temprana y las que ocurren años después a la finalización de la terapia se denominan tardías ⁽¹²⁾. Es probable que estos síntomas ocurran debido a la disminución de la contractilidad de los cardiomiocitos y aumento de la poscarga del ventrículo izquierdo. La manifestación más común ocurre principalmente debido a la disminución del espesor de la pared del ventrículo izquierdo, disminución de la función cardíaca y, finalmente a falla cardíaca congestiva ⁽¹⁸⁾.

ANÁLISIS DEL VENTRÍCULO DERECHO POR USO DE CARDIOTÓXICOS INDUCIDO POR ANTRACICLINAS.

El daño por cardiotoxicidad no solo se limita al ventrículo izquierdo; el uso de antraciclina se ha relacionado con disfunción aguda y crónica del ventrículo derecho (VD). La característica de poseer un menor grosor de pared comparado con el ventrículo izquierdo siendo apenas un tercio de ella (3-4 mm) lo cual provoca que su masa sea tan solo un sexto de la masa del ventrículo izquierdo ⁽¹⁹⁾, ha sido planteada como la causa más probable de mayor sensibilidad del ventrículo derecho a los fármacos antineoplásicos. Existe evidencia de cardiotoxicidad del ventrículo derecho durante el tratamiento con quimioterapia que se presenta con insuficiencia cardiaca con FEVI normal. El deterioro sistólico del ventrículo derecho fue evidente en aproximadamente 30% de los sobrevivientes de leucemia infantil ⁽²⁰⁾.

Las guías ecocardiográficas de las sociedades científicas americana (ASE) y europea (EACVI) recomiendan que la evaluación del VD en la quimioterapia debe incluir evaluaciones cualitativas y cuantitativas, del tamaño de la cámara, el tamaño de la aurícula derecha (estimado en área), la evaluación cuantitativa longitudinal del VD, mediante la determinación de la excursión sistólica del plano anular tricuspídeo en modo M (TAPSE), de la velocidad pico sistólica del anillo tricuspídeo derivada de la onda pulsada del Doppler tisular (DTI) para la medición de la onda S´ y la evaluación funcional radial, por la estimación del acortamiento del área fraccional. Además, recomienda una estimación de la presión sistólica pulmonar ^{(1) (21)}.

Función sistólica global del ventrículo derecho.

El VD tiene fibras musculares circunferenciales responsables del movimiento hacia adentro, así como fibras longitudinales que se encargan de la contracción de la base hacia el ápex. Comparado con el ventrículo izquierdo (VI), el acortamiento base-ápex asume un rol de mayor importancia en el vaciamiento del VD, estos cambios longitudinales comienzan en el periodo temprano del tratamiento con antraciclina, no solo en el ventrículo izquierdo sino también en el VD ⁽²²⁾.

Función sistólica regional del ventrículo derecho.

Esta evaluación incluye las mediciones de la motilidad del VD a través del modo M y del DTI (onda S´) en el apical 4 cámaras.

- TAPSE (Excursión sistólica del anillo tricuspídeo): representa una medida de la función longitudinal del VD. Basado en el principio en el cual el desplazamiento del ápex del VD hacia el anillo tricuspídeo se debe al acortamiento de las fibras longitudinales para la óptima eyección del VD ⁽¹⁾.

Se mide con el corte apical 4 cámaras, con el septo alineado en el centro del sector y situando el cursor en modo-M a nivel del anillo tricuspídeo lateral. Valores de normalidad de acuerdo a parámetros Z score.

- Onda S´ tricúspideo DTI: pico sistólico velocidad miocárdica (cm/s). Movimiento sistólico correspondiente al desplazamiento de la pared desde la base del ápex (acortamiento del corazón). Una onda S´ menor a 9.5 cm/s (Doppler pulsado) o menor de 6 cm/s (Doppler color) sugiere sospecha de disfunción del VD⁽¹⁾.
- Área fraccional del VD (FACVD): estimación cuantitativa de la función del VD. Es necesario realizar un trazado manual del borde endocárdico en sístole y diástole para estimar el porcentaje de cambio, FACVD <35% es considerado anormal^{(23) (24)}.

Función diastólica del ventrículo derecho.

La disfunción diastólica del VD provoca una elevación de las presiones de llenado y distensión venosa yugular clínicamente evidente.

- Onda E´ tricúspideo: onda de llenado rápido que refleja la relajación ventricular (cm/s).
- Onda A´ tricúspideo: onda de contracción auricular (cm/s).
- Relación E/A tricúspideo: Relación entre onda de llenado ventricular temprano y contracción auricular⁽²⁵⁾.

Disfunción diastólica severa del derecho ventrículo se caracteriza por una relación E/A Doppler tricúspideo >2.1, un tiempo de desaceleración de la onda E tricúspideo Doppler <120 ms.

- Relación E´/E´ tricúspideo: el Doppler tisular del anillo lateral de la tricúspide nos permiten evaluar la relación E´/E´ en general si esta relación es > 4 predice una presión de AD >10 mmHg con una adecuada sensibilidad y especificidad⁽⁸⁾.
- Índice de performance miocárdico (IPM) o índice de Tei: es una medida que expresa la función sistólica y diastólica ventricular global, estimándose mediante la suma del tiempo de contracción isovolumétrica y el tiempo de relajación isovolumétrica, dividido entre el tiempo de eyección, a través del Doppler pulsado (valor normal > 0.43) o el DTI (valor normal > 0.54). Un IPM >0.43, por Doppler pulsado y >0.54 por DTI indican disfunción del VD⁽¹⁾.

Strain y Strain rate.

La deformación (strain) y la velocidad de deformación (strain rate) son parámetros útiles para la estimación de la función sistólica global y regional del VD. El Strain longitudinal se define como el cambio en la longitud de un objeto en una dirección determinada en relación con su longitud basal. La medida basada en *strain* más comúnmente utilizada para la función sistólica global es el SLG (%); el cual

usualmente es calculado por el método ecocardiográfico con speckle tracking. En eco 2D, el pico de SLG describe el cambio de longitud relativa del miocardio entre la telediástole y telesístole ⁽²⁶⁾.

La herramienta más precisa para detectar la cardiotoxicidad subclínica del VD es el análisis de la velocidad miocárdica (*strain longitudinal*), los cuales son predictores independientes de la aparición de cardiotoxicidad subclínica; sin embargo, existe reducción de todos los parámetros de disfunción sistólica del VD ⁽¹⁾.

En un estudio realizado por Wang et al. estudió la función del VD después de la exposición a antraciclinas en 61 pacientes con linfoma de células B grandes (DLBCL) tratado con antraciclina. La proporción de disfunción sistólica del VD fue mayor en pacientes con cardiotoxicidad en comparación con pacientes sin cardiotoxicidad. Los porcentajes reducidos de 2D-RVFWLS (deformación longitudinal de la pared libre VD) y 3D-RVEF (deformación longitudinal global VD) fueron asociados de forma independiente con la disfunción sistólica del VD relacionada con las antraciclinas en pacientes que reciben quimioterapia. Confirmaron que la evaluación de la función del VD debe participar en el seguimiento clínico de rutina durante el proceso de tratamiento del cáncer para mejorar la evaluación pronóstica y el manejo terapéutico de los pacientes con cáncer ^{(21) (27) (28)}.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La cardiotoxicidad inducida por los fármacos antineoplásicos ha ido en incremento debido al aumento del número de supervivientes del cáncer infantil, y puede causar diferentes complicaciones que incluyen disfunción miocárdica, insuficiencia cardíaca, arritmias, hipertensión pulmonar, enfermedad valvular cardíaca y la ecocardiografía desempeña un papel fundamental para la evaluación de disfunción miocárdica relacionada con uso de antraciclinas, lo cual nos permite un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno.

Pregunta de investigación:

¿Qué alteraciones ecocardiográficas producen las antraciclinas sobre la función sistó-diastólica del ventrículo derecho en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda?

JUSTIFICACIÓN

El concepto de cardiotoxicidad y disfunción subclínica (sistólica y diastólica) regularmente está enfocado a las alteraciones mecánicas y fisiológicas del ventrículo izquierdo, sin embargo; ha aumentado el interés por detectar las probables alteraciones en la dinámica de llenado sistólico y diastólico en el ventrículo derecho (VD), con la intención de determinar parámetros pronósticos, que detecten la disfunción ventricular temprana, el desarrollo de insuficiencia cardíaca o

cambios de la estructura ventricular previo a los síntomas durante el proceso de la quimioterapia, se debe ampliar el conocimiento sobre la evaluación cuantitativa y cualitativa de la anatomía y función del VD. Aunque la mayoría están descritos en la búsqueda de lesión del VI, estos también son totalmente aplicables al VD.

HIPÓTESIS

Por tratarse de un estudio descriptivo, no requiere una hipótesis de estudio.

OBJETIVOS

Objetivo general.

- Describir los hallazgos ecocardiográficos de la función sisto-diastólica del ventrículo derecho en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en tratamiento con antraciclinas.

Objetivos secundarios.

- Describir los parámetros ecocardiográficos basales (sistólica y diastólica) del ventrículo derecho e izquierdo registrados en el expediente clínico.
- Determinar la incidencia por edad y sexo.
- Determinar la dosis acumulada del fármaco (antraciclina).
- Determinar el tiempo de quimioterapia.
- Evaluar los resultados con el fin de obtener factores de riesgo clínicos y ecocardiográficos como predictores pronósticos de toxicidad cardiaca.
- Elaborar una propuesta que permita realizar un análisis de la evaluación de la función sisto-diastólica ventricular derecha como predictor pronóstico de cardiotoxicidad.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio.

Observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo.

Operacionalización de las variables.

Por la naturaleza descriptiva del trabajo, las variables no se clasificarán como dependientes e independientes. Se realizan las siguientes descripciones operacionales y conceptuales.

Variable independiente	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
Sexo	Genero al que pertenece el paciente.	Femenino; propio de la mujer. Masculino; propio del hombre.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Masculino (1) Femenino (2)
Edad cronológica	Criterio que calcula el tiempo transcurrido entre nuestro nacimiento y el momento actual.	Intervalo de RN hasta 18 años cumplidos.	Cuantitativa	De razón discontinua	Años de vida
Dosis acumulada	La cantidad total de un medicamento o radiación que se administra a un paciente en un tiempo determinado.	Dosis de toxicidad.	Cuantitativa	De razón continua	mg/m2sc
Antraciclina	Tipo de antibiótico que proviene de ciertos tipos de bacterias Streptomyces. Se utiliza en tratamiento oncológico.	Tipo de antraciclina incluida en el tratamiento oncológico.	Cualitativa	Nominal Policotómica	Daunorrubicina (1) Doxorrubicina (2) Epirubicina (3) Idarrubicina (4) Mitoxantrona (5)
Factor de riesgo cardiovascular preexistente	Característica biológica, hábito o estilo de vida que aumenta la probabilidad de riesgo cardiovascular.	Factores modificables o factores no modificables	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si (1) No (2)
Uso de cardioprotector	Prevención del cardiomiocito, lo cual se obtiene por mecanismos internos del organismo y a través de fármacos.	Tratamiento a base dexrazoxane, utilizado como cardioprotector en pacientes con quimioterapia.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si (1) No (2)
Tiempo transcurrido de la terapia	Tiempo que pasa desde el diagnóstico de la enfermedad y el comienzo del tratamiento.	≥1 día	Cualitativa	Ordinal Policotómica	Días (1) Meses (2) Años (3)
TAPSE	Excursión sistólica del plano anular tricúspideo. Lo que determina este parámetro	Ecocardiografía en modo M, sobre el anillo lateral tricúspideo, plano apical 4C.	Cuantitativa	De razón Continua	mm (Z score o percentil)

	es el acortamiento que sufre la longitud del VD durante la sístole, en base al movimiento del borde lateral del anillo tricuspídeo.	Determina la estimación cuantitativa de la función sistólica del VD.			
Onda S'	Cuantificar la velocidad sistólica del músculo miocárdico.	Ecocardiografía Doppler pulsado tisular, sobre el anillo lateral tricuspídeo plano apical 4C.	Cuantitativa	De razón Continua	cm/s
FAC VD	Fracción de acortamiento del ventrículo derecho.	Ecocardiografía Trazado manual del borde endocárdico en sístole y diástole para estimar el porcentaje de cambio, plano apical 4C.	Cuantitativa	De razón Continua	Porcentaje (%)
FEVI (Fracción de eyección del ventrículo izquierdo).	Representa cuál es la reducción porcentual del "volumen" de la cavidad del VI durante la sístole.	Ecocardiografía Método de Simpson, plano apical 4C. Método de Teichholz, plano paraesternal.	Cuantitativa	De razón Continua	Porcentaje (%)
E/A tricuspídeo	Relación entre onda de llenado ventricular temprano y contracción auricular.	Ecocardiografía Doppler pulsado a través de la válvula tricuspídeo, plano apical 4C.	Cuantitativa	De razón Continua	Relación onda E/A tricuspídeo
E/e' tricuspídeo	Estimación de la presión de llenado del VD y la disfunción diastólica.	Ecocardiografía Doppler pulsado que registre la velocidad protodiastólica de llenado a nivel de la válvula tricuspídeo (E) y Doppler tisular que registre la velocidad de relajación del tejido a nivel de la pared lateral del anillo tricuspídeo en protodiástole (e').	Cuantitativa	De razón Continua	Relación onda E/e' tricuspídeo

Índice TEI	Este índice relaciona los tiempos de contracción y relajación isovolumétrica, con el tiempo de eyección ventricular. Informa la función global del ventrículo, alterándose tanto en casos de disfunción diastólica y sistólica.	Ecocardiografía Se calcula mediante Doppler tisular o pulsado como la relación de sumar el tiempo de contracción isovolumétrica y el tiempo de relajación dividido por el tiempo de eyección.	Cuantitativa	De razón Continua	Fórmula a-b/b (N >0.36±0,07)
Gradiente de regurgitación tricúspidea (IT)	Se calcula mediante Doppler Continuo, apical cuatro cámaras.	Ecocardiografía Doppler continuo a través de la apertura de la válvula tricúspide, plano apical 4C.	Cuantitativa	De razón Continua	mmHg
PSAP	Presión sistólica de la arteria pulmonar. Solo es posible calcularla si existe insuficiencia tricúspidea.	Ecocardiografía Con Doppler continuo, medir la velocidad máxima de la regurgitación pulmonar. Se calcula mediante la ecuación de Bernoulli 4V ² +PAD.	Cuantitativa	De razón Continua	mmHg
FAC VI (fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo).	Representa cuál es la reducción porcentual del "diámetro" de la cavidad del VI durante la sístole.	Ecocardiografía En modo M, ventanas: PEL o PEC.	Cuantitativa	De razón Continua	Porcentaje (%)
MAPSE	Desplazamiento Anular Mitral. Estudia el componente longitudinal de la contracción del VI	Ecocardiografía En modo M a través del anillo mitral lateral, plano apical 4C.	Cuantitativa	De razón Continua	mm (Z score)
E/A Mitral	Relación entre onda de llenado ventricular temprano y contracción auricular, evalúa	Ecocardiografía Doppler pulsado a nivel del punto de apertura de las valvas de la mitral en la cavidad del	Cuantitativa	De razón Continua	Relación onda E/A mitral

	la función diastólica del VI.	VI, plano apical 4C.			
E/e' mitral	Presión al final de la diástole VI. Evalúa la función diastólica y sistólica del VI, analizando el movimiento de diferentes regiones.	Ecocardiografía Doppler tisular en el borde lateral del anillo mitral para obtener el espectro de velocidades en esta región.	Cuantitativa	De razón Continua	Relación onda E/e' mitral

Universo de trabajo y muestra.

Todos los pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que recibieron tratamiento con antraciclinas, en el Hospital General CMN La Raza "Dr. Gaudencio González Garza", en un periodo comprendido de agosto 2021-agosto 2022.

Criterios de selección

De inclusión:

- Pacientes menores de 18 años con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en tratamiento con antraciclina en un periodo de agosto 2021-agosto 2022.
- Expediente que contenga una valoración clínica y ecocardiográfica basal, durante o posterior a tratamiento oncológico.
- Expedientes completos.

De exclusión:

- Expedientes clínicos con datos incompletos.
- Expedientes clínicos de pacientes con leucemia linfoblástica aguda fuera de tratamiento con antraciclinas.
- Expedientes clínicos de pacientes con otro diagnóstico hemato-oncológico y/o cardiopatía congénita agregada.

Método estadístico.

Se realizará la medición de variables mediante estadística descriptiva, con medidas de tendencia central para variables cuantitativas, y los resultados cualitativos por medio de frecuencias absolutas y relativas que se representarán con tablas de frecuencias y gráficas; utilizando el paquete estadístico SPSSv25.0. Epi info y Excel.

Desarrollo del proyecto.

Al presentar el actual proyecto de investigación y este sea aceptado por parte del comité de investigación y de ética perteneciente al Hospital General CMN La Raza “Dr. Gaudencio González Garza”, se procederá a solicitar al archivo de esta institución los expedientes clínicos de todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda y tratamiento a base de antraciclinas, en un periodo de agosto 2021-agosto 2022; de aquellos que cumplen con los criterios de inclusión ya establecidos para el protocolo de investigación.

Límite y espacio.

- De espacio. Expedientes clínicos completos del archivo del Hospital General CMN La Raza “Dr. Gaudencio González Garza”.
- De tiempo. Expedientes clínicos completos de pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en tratamiento a base de antraciclinas en el periodo comprendido de agosto 2021-agosto 2022.

Diseño de análisis.

Las variables se analizarán con estadística descriptiva, mediante frecuencias y porcentajes.

IMPLICACIONES ÉTICAS

El actual protocolo de investigación se ajustará a los lineamientos que fundamenta la Ley General de Salud de México, promulgada en 1986, artículo 28, capítulo IX, artículo 3031 (incisos B, y a las convenciones de Helsinki y Tokio, hasta la última, en su última declaración (64^o), en fortaleza Brasil en 2013.

Se cumplirán todos los requisitos establecidos por la secretaría de salud consignadas en las normas técnicas no. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de salud, así como los lineamientos establecidos en la NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 4 de enero de 2013.

Al artículo 17 en su fracción I mencionando que se investigará sin riesgo.

I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Por lo que el presente estudio, es investigación sin riesgo, ya que se realizará en base a expedientes clínicos de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión para este estudio y con estudio ecocardiográfico transtorácico que no genera ningún riesgo al paciente.

Asimismo, este estudio se ajusta a la ley orgánica de la función estadística pública en la cual se garantiza a las personas su confidencialidad. La información recabada se manejará con confidencialidad otorgando una clave al paciente con el fin de manejar a los sujetos de estudio de manera anónima. La protección de los datos estará regulada, de acuerdo con lo sugerido por el Instituto Nacional de Transparencia, Acceso a la Información y Protección de datos personales (INAI).

Se manejarán los datos con discreción tanto en la recolección, procesamiento y recolección de resultados, siendo el asesor metodológico y el investigador principal los únicos que tendrán acceso a la base de datos en el período que abarca el estudio, los resultados podrán emplearse para fines científicos, publicación, difusión en foros científicos o de docencia, protegiendo la confidencialidad de los pacientes.

El beneficio de este protocolo de investigación para nuestro hospital es detectar alteraciones en la función sistólica y diastólica del ventrículo derecho mediante la de revisión de expedientes clínicos de pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que recibieron tratamiento con antraciclinas, con valoración ecocardiográfica previa por nuestro servicio.

Por lo que, debido a las características de este protocolo de investigación no existen conflictos de interés y sin presentar riesgo para la población derechohabiente.

RECURSOS DE FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO

Recursos humanos.

Investigadores:

- Dra. Araceli Noemí Gayosso Domínguez. Jefa del servicio de Cardiología Pediátrica. Revisión del protocolo y asesoría temática.
- Dr. Fernando Alcántara Rodríguez. Médico adscrito del servicio de Cardiología Pediátrica. Revisión del protocolo y asesoría temática.
- Dra. Yara Eugenia Berenice Rojas Benito. Médico residente Cardiología Pediátrica. Recolección de la información y análisis estadístico.

Recursos físicos y materiales.

- Material necesario para la elaboración de documentos, recolección de datos y procesamiento de la información: hojas de papel blancas, carpetas, lápices, equipo de cómputo de uso personal, impresora, calculadora.
- Computadora.
- Impresora.
- Expediente clínico.
- Software Microsoft Excel 2018.
- Software IBM SPSS Statistics.

RESULTADOS

Dentro del estudio se revisaron un total de 107 expedientes de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda cumpliendo con los criterios de inclusión mencionados, las variables nominales (género, edad, uso de cardioprotector) se registraron con frecuencias y porcentajes que se muestran en la tabla 1, 2 y gráfico 1.

El rango de edades osciló de los 12 meses a los 17 años con una mediana edad de 10 años. En cuanto a la distribución por edad y sexo, 68 expedientes correspondieron al género masculino (63.6%) y 39 expedientes al género femenino (36.4%).

El grupo etario con mayor número correspondió a niños \geq de 12 años de edad con 49 expedientes (45.8%) de los cuales 33 pertenecían al género masculino y 16 al género femenino.

Se registró en 91 expedientes el uso de cardioprotector (dexrazoxane) que representa el 85% del total de los pacientes durante la administración de antraciclina, el resto no se documentó uso de cardioprotector, gráfico 1.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

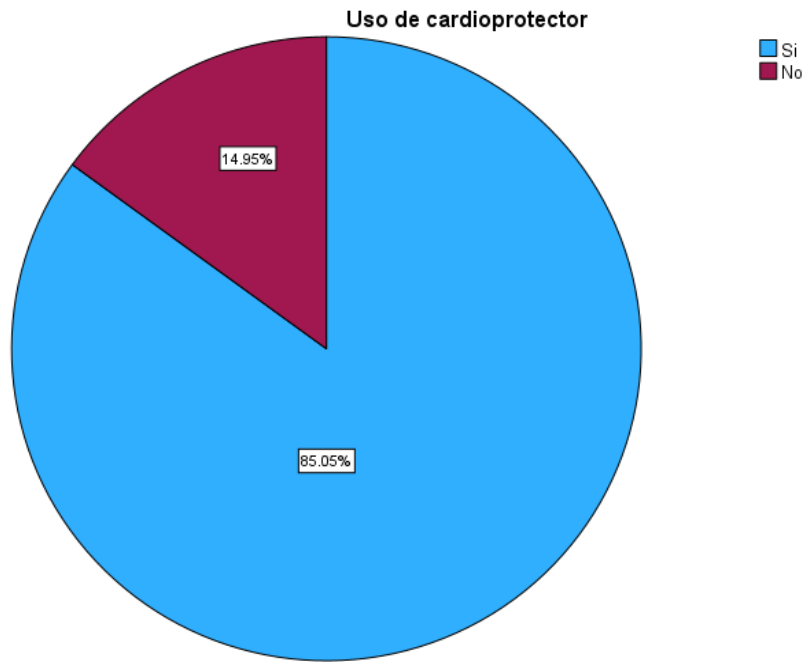
Tabla 1. Género del paciente.

		Frecuencia	Porcentaje
Género	Masculino	68	63.6 %
	Femenino	39	36.4 %
	Total	107	100.0 %

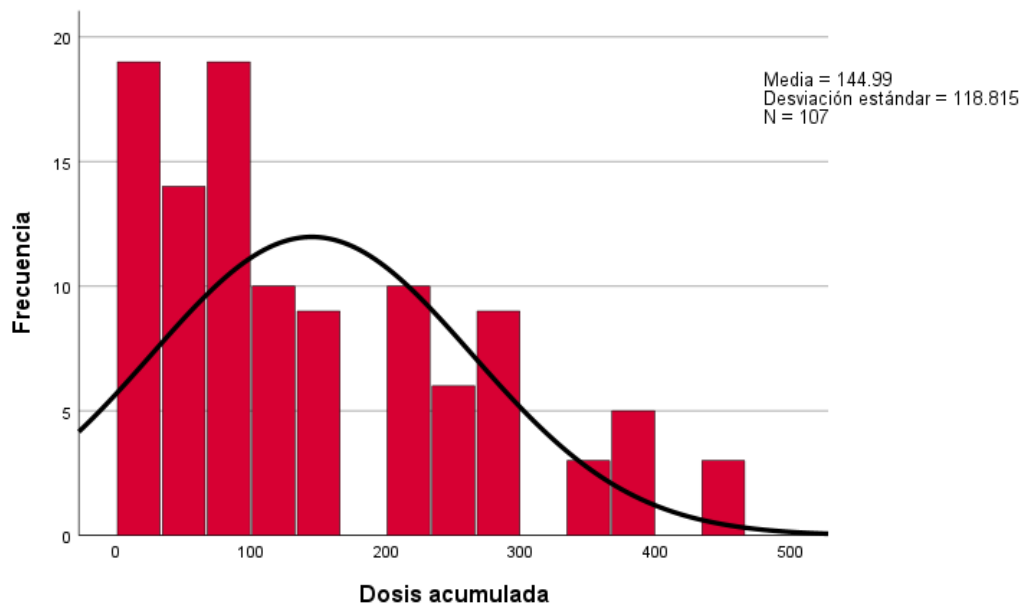
Tabla 2. Edades de los pacientes.

Edades	Frecuencia N=107	Porcentaje
0-5 años	25	23.4%
6-11 años	33	30.8%
12-17 años	49	45.8%

Gráfico 1. Uso de cardioprotector registrado en porcentajes.

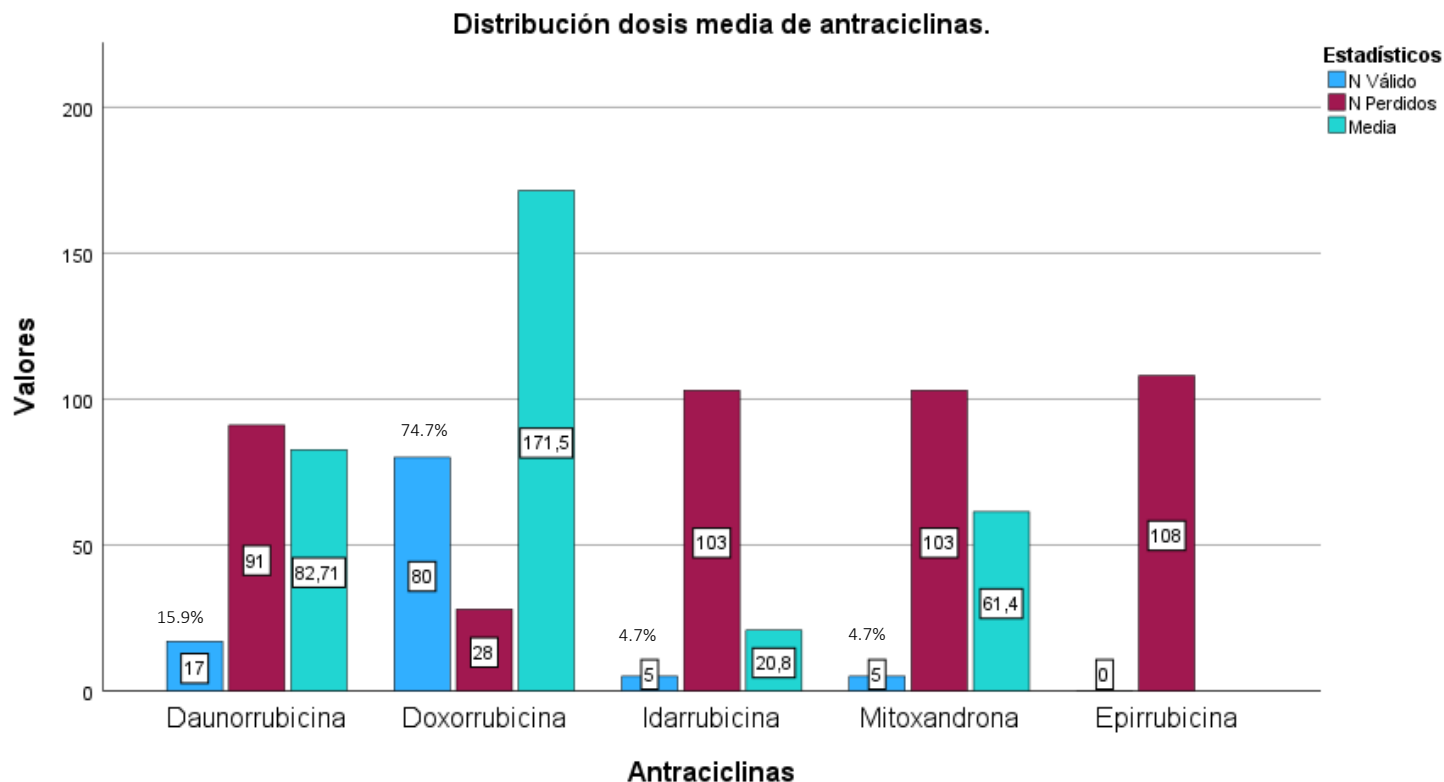


Gráfica 2. Dosis media acumulada de las antraciclinas.



Distribución asimétrica con variables heterogéneas, con un coeficiente de variación (CV)= 0.81 (81%).

Gráfica 3. Dosis media acumulada y frecuencia de las diferentes antraciclinas.

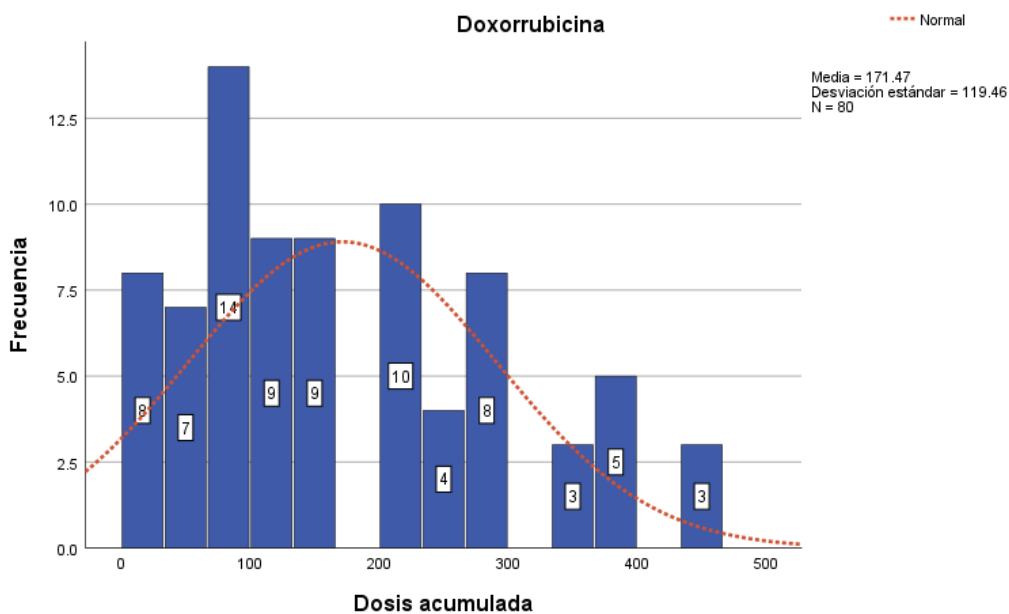


La dosis acumulada media de antracíclicos (doxorubicina, daunorrubicina, idarrubicina, mitoxantrona, epirubicina) fue de 144.9 mg/m² superficie corporal y la mediana de 102 mg/m² superficie corporal (rango intercuartílico [RIC]=54-233), con una dosis mínima de 8 mg/m²SC (daunorrubicina) y la dosis máxima 460 mg/m²SC (doxorubicina).

La doxorubicina se presentó con una frecuencia en 80 expedientes (74.7%), con una dosis acumulada media de 171.47 mg/m² superficie corporal y una dosis mediana de 135mg/m² SC (RIC= 75.5-261.25). En segundo lugar, se registró daunorrubicina con una dosis acumulada media de 82.71 mg/m²SC, así como la frecuencia de cada uno de los antracíclicos registrados en el expediente, como se muestra en la gráfica 3.

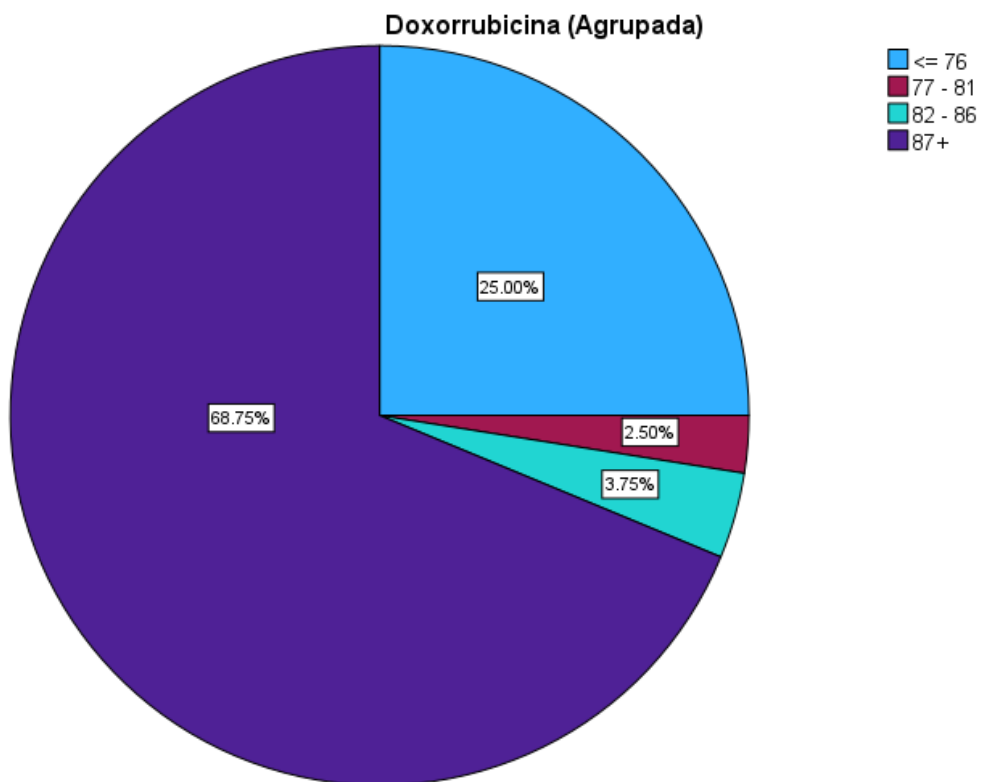
La doxorubicina al ser la antraciclina con mayor dosis acumulada, en las gráficas 4 y 5 se muestra la distribución de las dosis y el número de frecuencia registrado.

Gráfica 4. Dosis media acumulada y frecuencia de doxorrubicina.



Coefficiente de variación (CV)= 0.69 (69%).

Gráfica 5. Distribución porcentual de la dosis acumulada de doxorrubicina.



Se analizaron los factores de riesgo de acuerdo a edad y género, se encontró que el sexo masculino representó un porcentaje de 26.5% para desarrollo de cardiotoxicidad grado I (tabla 3), con un *Odds ratio* (OR) de 2.06 (IC 95%= 0.83-5.12). De los 23 casos que se registraron con CTX, la edad de mayor riesgo es de 13 años (22%), gráfica 6.

También se encontró que la doxorubicina, es la antraciclina con mayor número de pacientes con desarrollo de cardiotoxicidad grado I (de inicio temprano o subagudo) en un periodo de 6-9 meses con 22 pacientes (27.5%) con un OR de 1.90 (IC 95%= 0.90-4.00) y daunorrubicina en un solo paciente (5.9%), el resto de antraciclinas no se registró desarrollo de cardiotoxicidad, tabla 4.

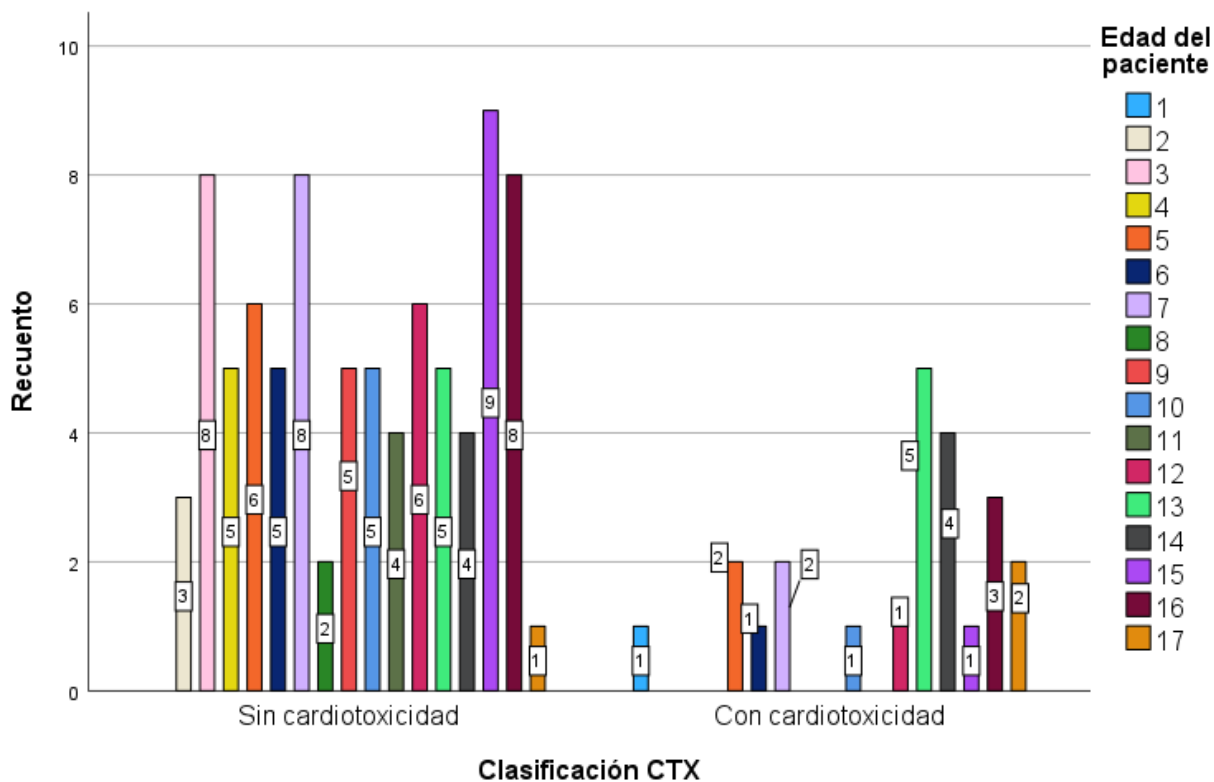
Tabla 3. Clasificación de cardiotoxicidad (CTX).

			Sin cardiotoxicidad	Grado I de CTX	Total
Género	Masculino	Frecuencia	50	18	68
		Porcentaje	73.5%	26.5%	100.0%
	Femenino	Frecuencia	34	5	39
		Porcentaje	87.2%	12.8%	100.0%
Total	Frecuencia	84	23	107	
	Porcentaje	78.5%	21.5%	100.0%	

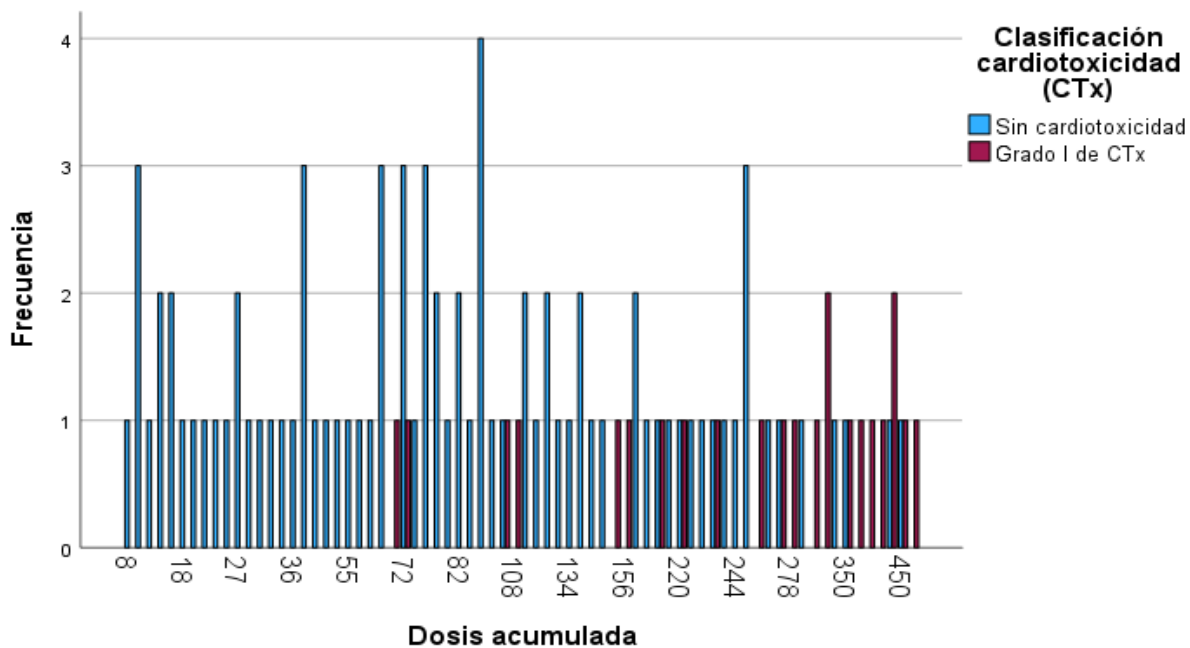
Tabla 4. Clasificación CTX por tipo de antraciclina.

			Sin cardiotoxicidad	Grado I	Total
Tipo de antraciclina	Daunorrubicina	Frecuencia	16	1	17
		Porcentaje	94.1%	5.9%	100.0%
	Doxorrubicina	Frecuencia	58	22	80
		Porcentaje	72.5%	27.5%	100.0%
	Idarrubicina	Frecuencia	5	0	5
		Porcentaje	100.0%	0.0%	100.0%
	Mitoxantrona	Frecuencia	5	0	5
		Porcentaje	100.0%	0.0%	100.0%
Total			84	23	107
			78.5%	21.5%	100.0%

Gráfica 6. Frecuencia de edades sin y con cardiotoxicidad (CTX).



Gráfica 7. Distribución de la dosis acumulada de antraciclinas y cardiotoxicidad.



La dosis acumulada de antraciclina con las que se presentó esta cardiotoxicidad son las siguientes: 67 mg/m²SC, 72 mg/m²SC, 102 mg/m²SC, 108 mg/m²SC, 150 mg/m²SC, 156 mg/m²SC, 201 mg/m²SC, 220 mg/m²SC, 233 mg/m²SC, 265 mg/m²SC, 276 mg/m²SC, 278 mg/m²SC, 285 mg/m²SC, 290 mg/m²SC, 350 mg/m²SC, 360 mg/m²SC, 367 mg/m²SC, 373 mg/m²SC, 380 mg/m²SC, 450 mg/m²SC, 460 mg/m²SC, siendo la dosis de cardiotoxicidad de 290 y 380 mg/m²SC de mayor frecuencia, como se muestra en la gráfica 7.

La dosis acumulada como variable asociada a cardiotoxicidad, se realizó una curva ROC (gráfica 7) en la cual se encontró un área bajo la curva de 0.840 (IC 95% = 0.763-0.933). La dosis de 145.5 mg/m²SC tuvo una razón de verosimilitud positiva (RVP) de 1.87, con una prevalencia de cardiotoxicidad en esta población de 21.4%, en todos los casos se registró cardiotoxicidad grado I o de inicio temprano o subagudo en un periodo menor a 12 meses de evolución.

Gráfica 7. Curva ROC de la dosis acumulada de antraciclina y cardiotoxicidad.

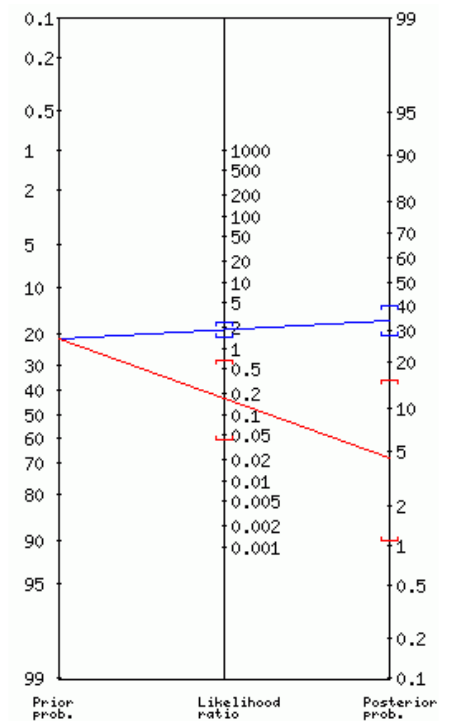
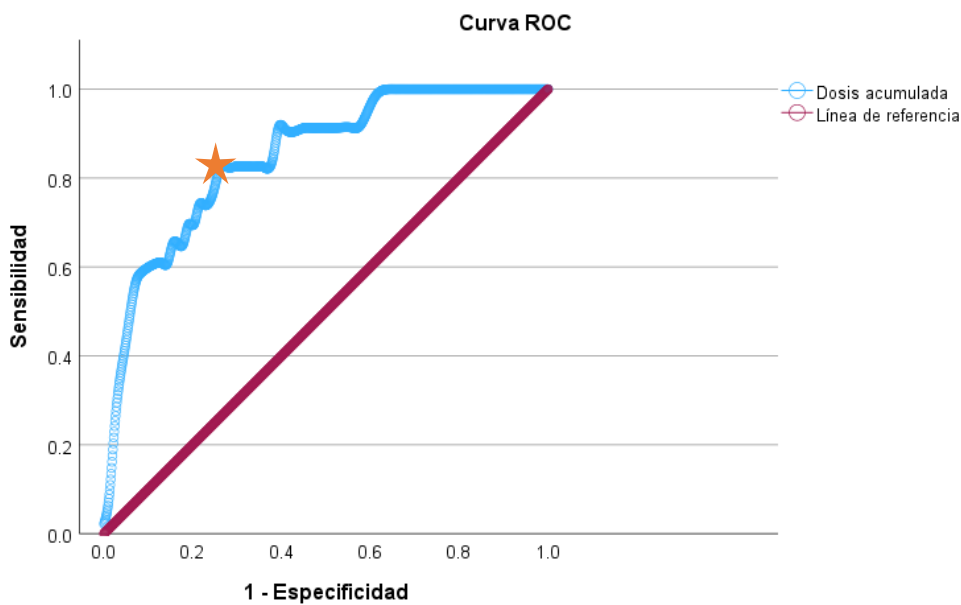
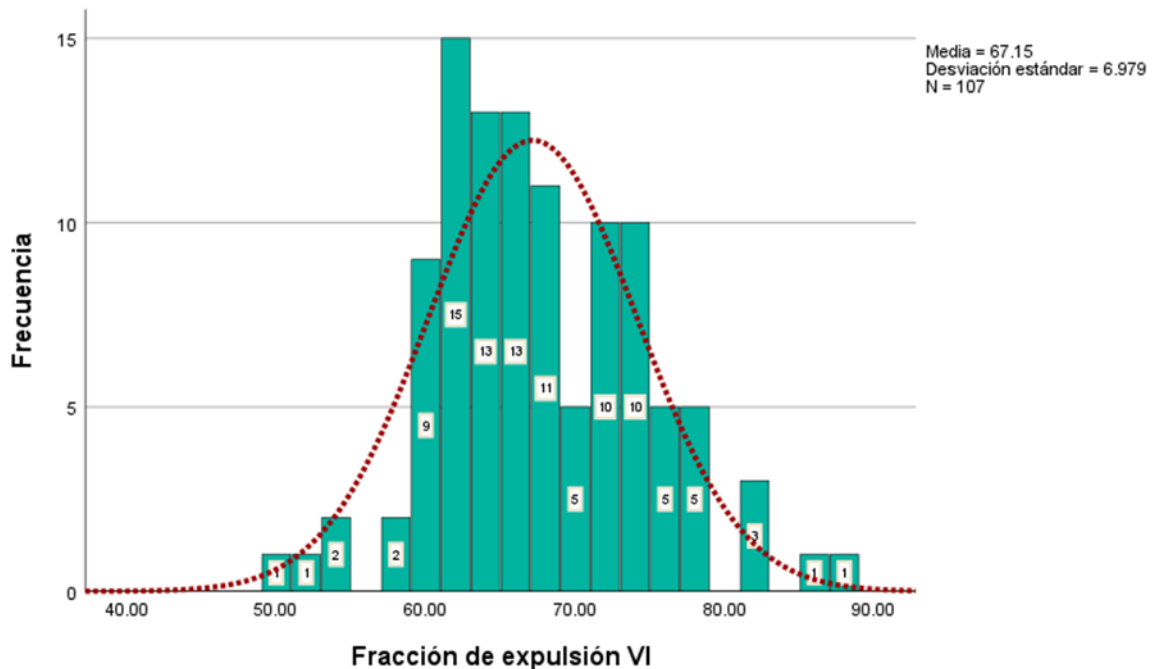


TABLA 5. PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS CONVENCIONALES VENTRÍCULO IZQUIERDO Y VENTRÍCULO DERECHO.

	Fracción de expulsión VI (FEVI)	Fracción de acortamiento VI (FACVI)	Excursión sistólica del plano anular mitral (MAPSE)	E/A mitral	Excursión sistólica del plano anular tricuspídeo (TAPSE)	Regurgitación tricuspídea (IT)	Presión sistólica arteria pulmonar (PSAP)
N	107	107	107	107	107	107	107
Media	67.1495	37.1028	17.5981	1.5145	22.7103	21.1869	26.4579
Mediana	66.0000	36.0000	17.0000	1.5000	21.0000	21.0000	26.0000
Desv. estándar	6.97949	5.51317	4.29317	.39641	5.88251	7.76194	8.27508
Varianza	48.713	30.395	18.431	.157	34.604	60.248	68.477
Rango	38.00	30.00	23.00	2.56	33.00	37.00	43.00
Mínimo	50.00	26.00	8.00	.54	9.00	7.00	11.00
Máximo	88.00	56.00	31.00	3.10	42.00	44.00	54.00

Los parámetros ecocardiográficos convencionales registrados de la evaluación biventricular se muestran en la tabla 5. La fracción de expulsión de ventrículo izquierdo (FEVI) medido por método de Teichholz tuvo una media de 67.1%, con un valor mínimo de 50% y máximo de 88%, en 15 pacientes se registró una FEVI de 65% (gráfica 8).



Gráfica 8. Valor de FEVI y la distribución de pacientes.

Se realizó el análisis de datos entre la dosis acumulada de antraciclina y los parámetros ecocardiográficos medidos del VI y del VD, por método de regresión lineal simple obteniendo el coeficiente de correlación de Pearson y se observa una pendiente negativa con una correlación débil entre la dosis acumulada de antraciclina y la fracción de eyección del VI medido por el método M (Teichholz) ($p=0.001$), figura 1. En la relación E/A mitral ($p=0.132$) y MAPSE ($p=0.150$) tabla 6, también se registró una correlación de Pearson muy baja, figura 2 y 3.

Figura 1. Pendiente negativa entre la dosis acumulada de antraciclina (mg/m2SC) y FEVI.

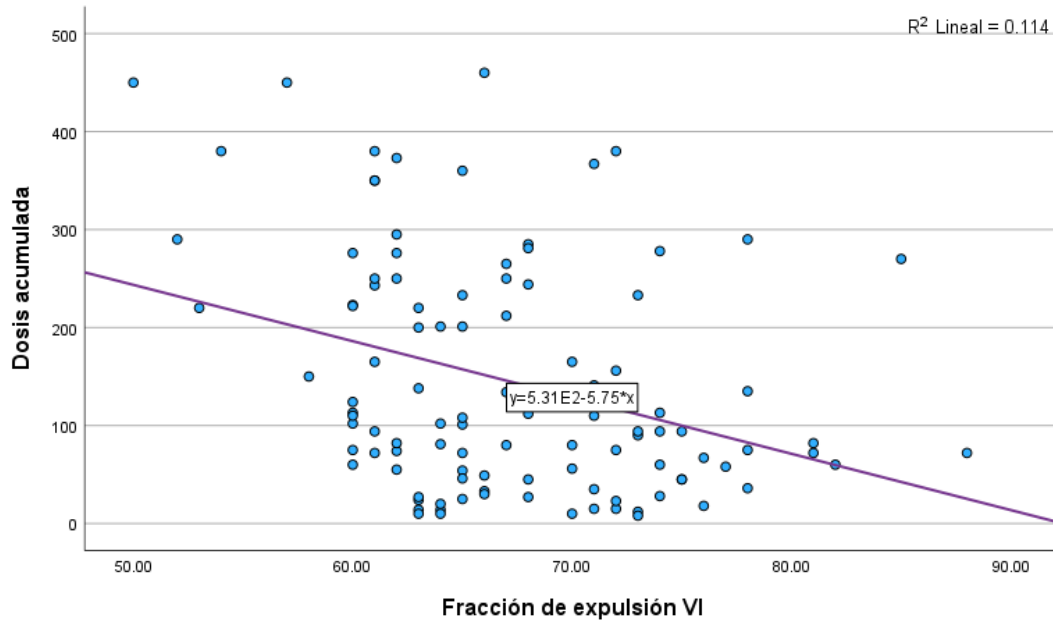


Figura 2. Pendiente negativa entre la dosis acumulada de antraciclina (mg/m2SC) y la relación E/A mitral.

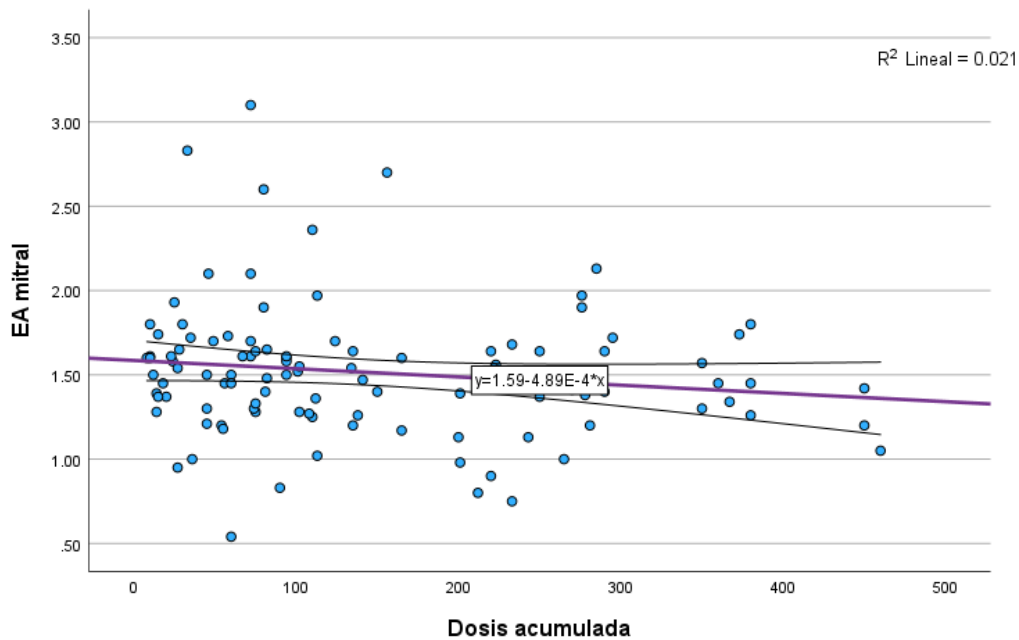
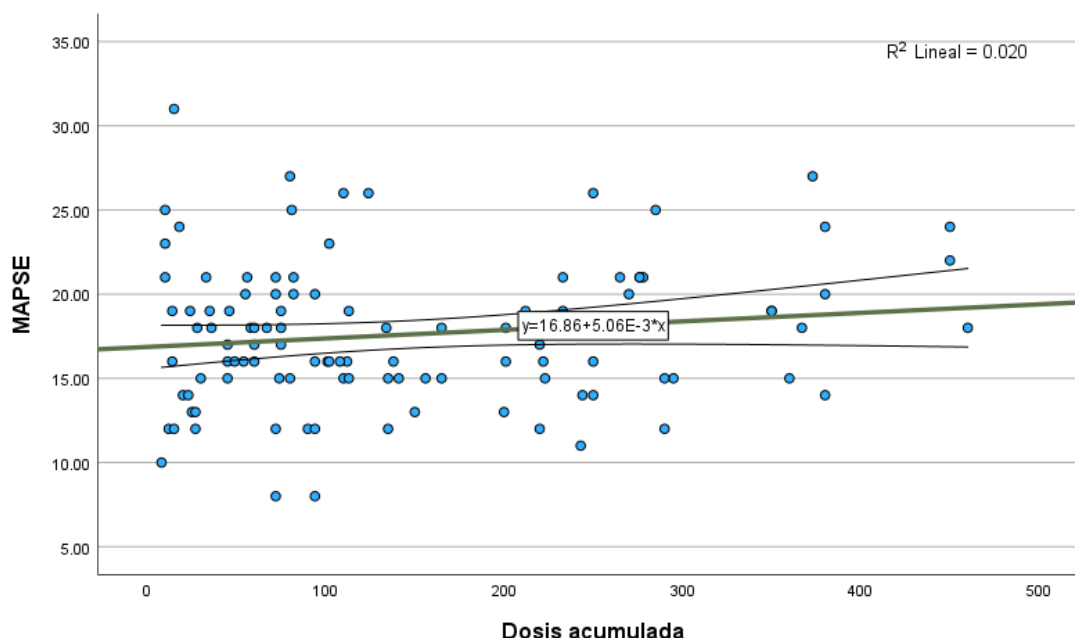


Figura 3. Pendiente positiva entre la dosis acumulada de antraciclina (mg/m²SC) y MAPSE.



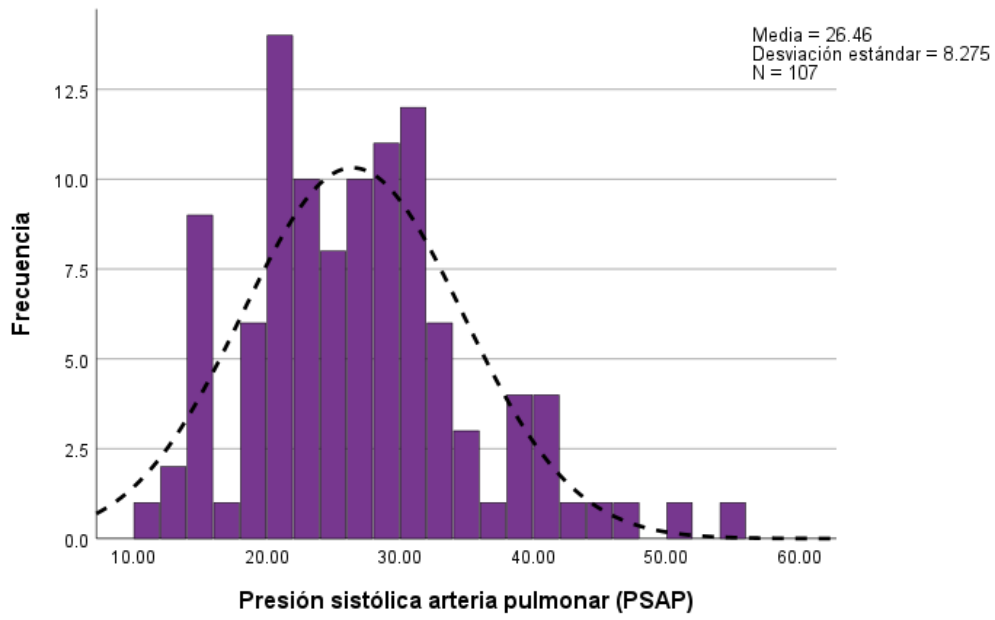
En la evaluación ventricular derecha, se hallaron en 17 pacientes (15.8%) PSAP \geq 35 mmHg (gráfica 9) medido por IT con una mediana de 26 mmHg, la alteración de TAPSE se registró en 20 pacientes (18.6%) en las siguientes edades: 12 meses y 5 años con disminución de TAPSE $<p5$, y en las edades de 4-16 años TAPSE $>p95$, con una media de excursión sistólica del anillo tricuspídeo de 22 mm (gráfica 10).

En las figuras 4,5 y 6 se observa el diagrama de dispersión y el coeficiente lineal de Pearson de la dosis acumulada de antraciclina y los parámetros ecocardiográficos del VD. En los parámetros IT y PSAP a mayor dosis de antraciclina acumulada mayor es la alteración en estas dos variables, aunque con una correlación muy baja. En las figuras 7 y 8 se muestran los valores de las dosis de antraciclina y los valores de TAPSE y PSAP que desarrollaron cardiotoxicidad, donde podemos observar con una dosis de 156-290 mg/m²SC ya puede existir una alteración desde leve a severa de la presión sistólica de la arteria pulmonar, sin embargo, por la Prueba de Chi-cuadrado nos muestra que estas variables pueden ser independientes de la dosis incrementada de antraciclina.

No se presentaron hallazgos en los expedientes de los parámetros ecocardiográficos 3D, strain longitudinal o global de los ventrículos izquierdo y derecho, así como el resto de parámetros ecocardiográficos de la función ventricular derecha: FAC VD, índice de Tei, onda S' y relación E/e' tricuspídeo, por lo que no se determina la alteración en estos parámetros y no se establece la relación de

cardiotoxicidad subclínica del ventrículo derecho producido por las antraciclinas en esta población pediátrica.

Gráfica 9. Distribución de frecuencia PSAP.



Gráfica 10. Distribución de frecuencia TAPSE.

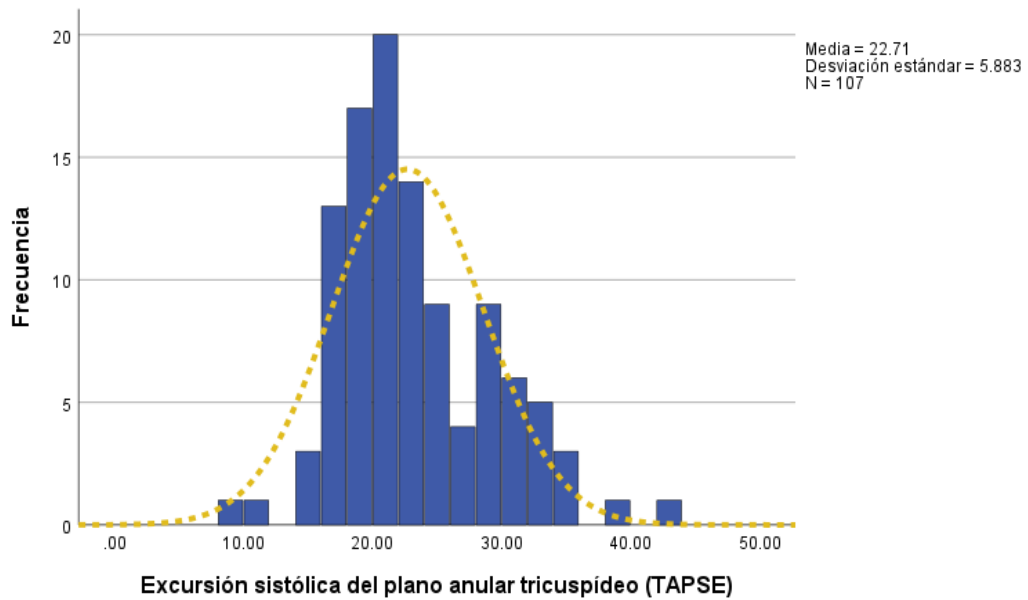


Figura 4. Pendiente positiva entre la dosis acumulada de antraciclina (mg/m2SC) y TAPSE.

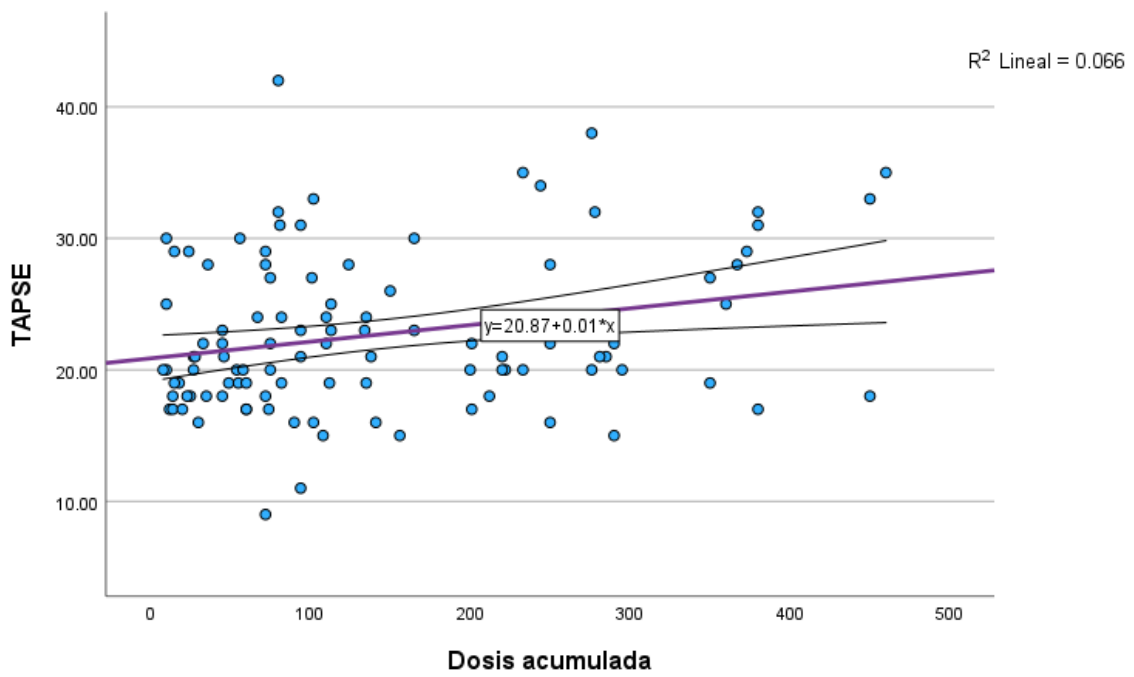


Figura 5. Pendiente positiva entre la dosis acumulada de antraciclina (mg/m2SC) y la regurgitación tricúspidea (IT).

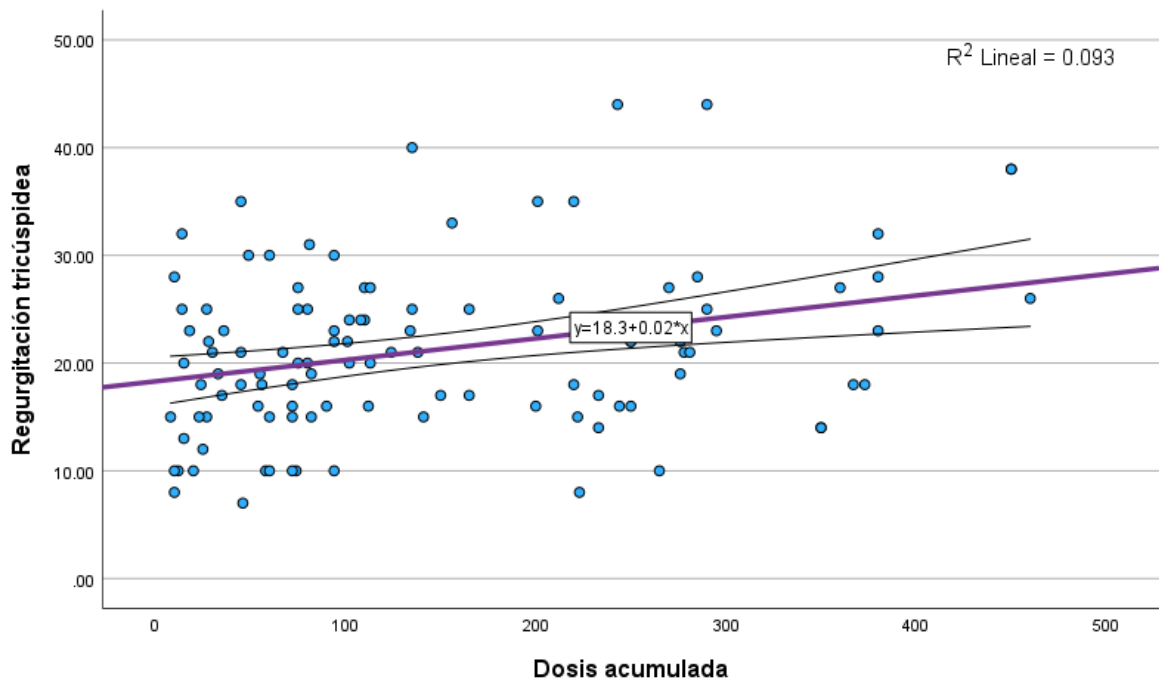


Figura 6. Pendiente positiva entre la dosis acumulada de antraciclina (mg/m2SC) y la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP).

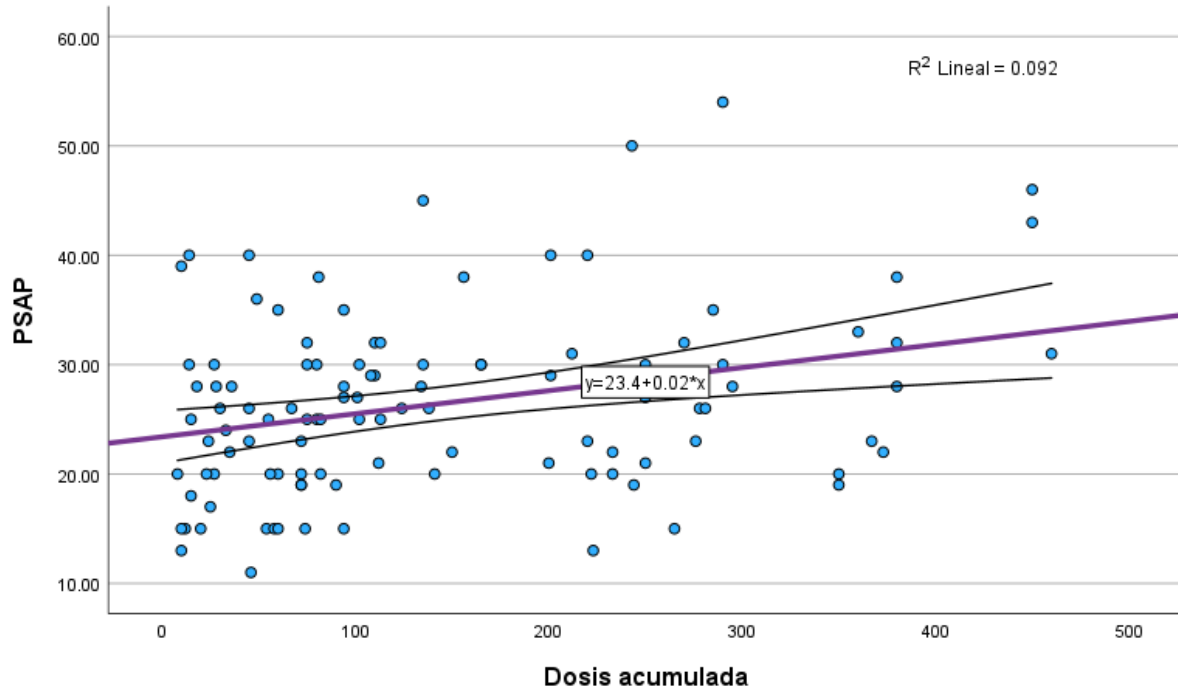


Figura 7. Distribución de la dosis acumulada de antraciclina y la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP).

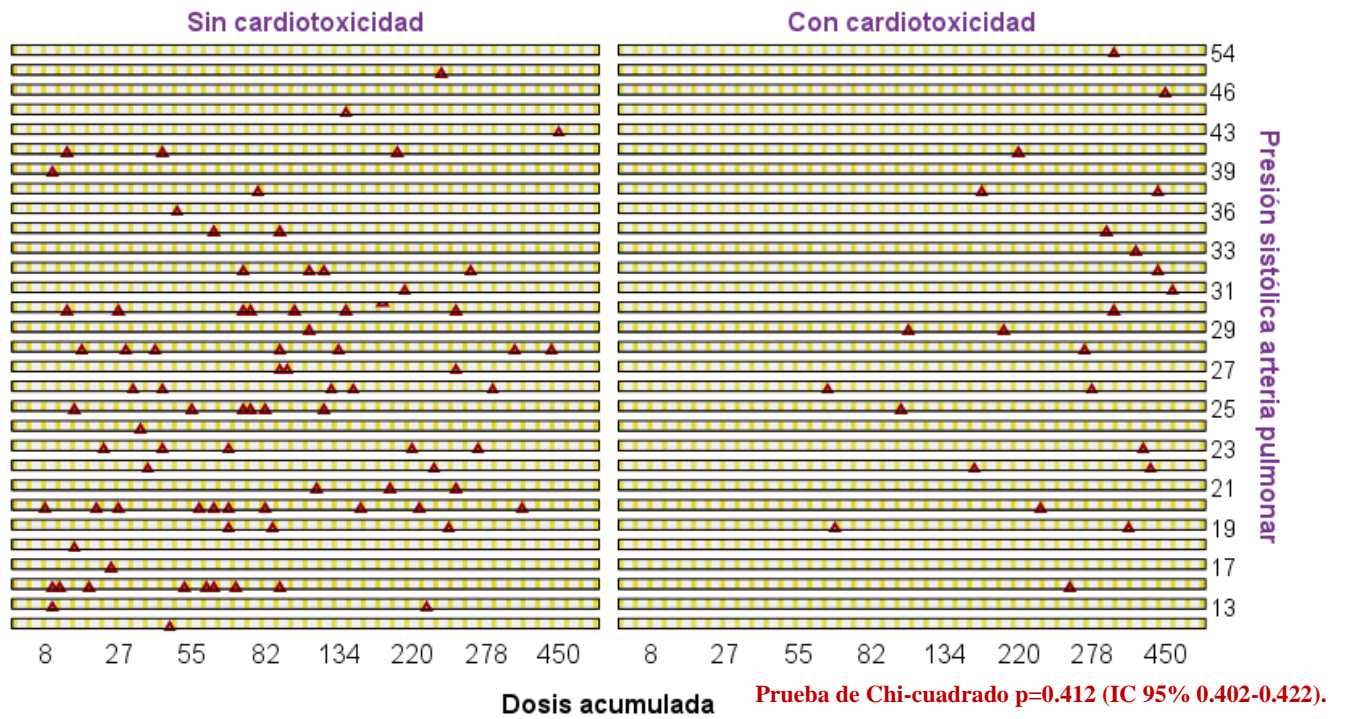


Figura 8. Distribución de la dosis acumulada de antraciclina y TAPSE.

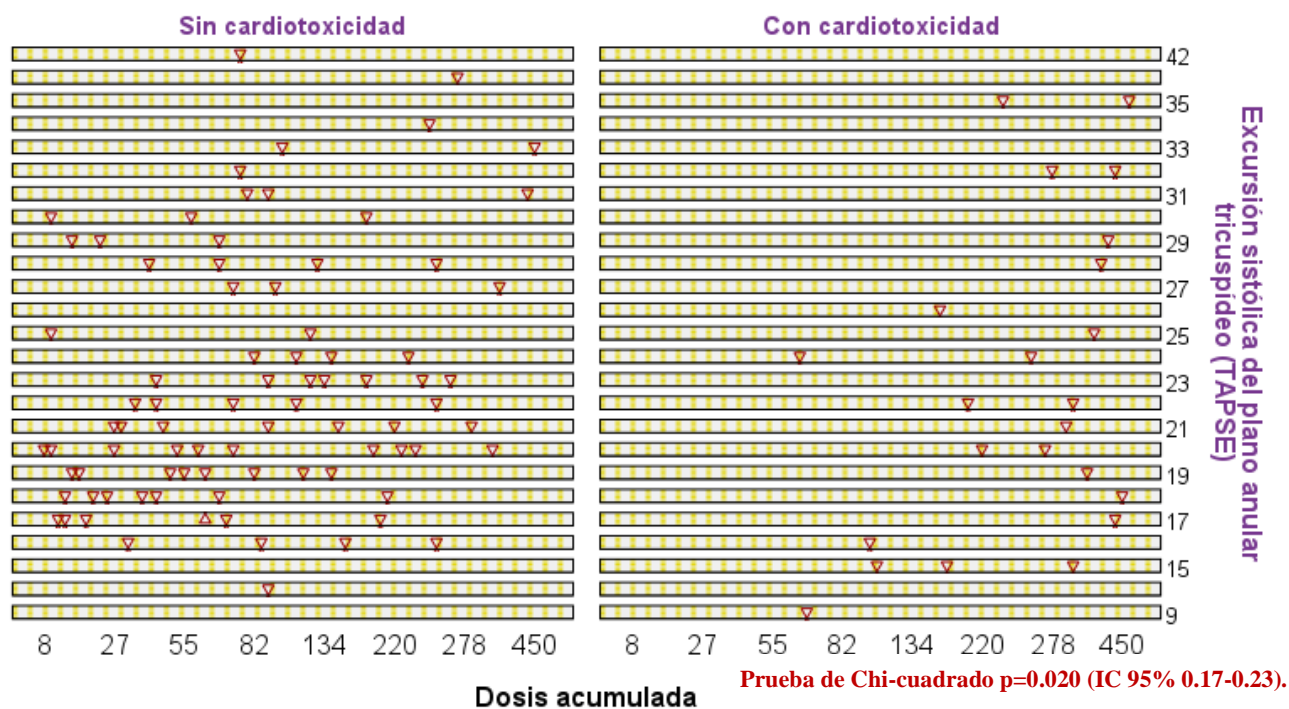


Tabla 6. Correlaciones de la dosis acumulada de antraciclina y la evaluación ecocardiográfica VI y VD.

		Dosis acumulada	Fracción de expulsión VI	Fracción de acortamiento VI	Excursión sistólica del plano anular mitral	EA mitral	Excursión sistólica del plano anular tricúspideo	Regurgitación tricúspidea	Presión sistólica arteria pulmonar
Dosis acumulada	Correlación de Pearson	1	-.338**	-.226*	.140	-.146	.256**	.305**	.303**
	Sig. (bilateral)		<.001	.019	.150	.132	.008	.001	.002
	N	107	107	107	107	107	107	107	107
Fracción de expulsión VI	Correlación de Pearson	-.338**	1	.948**	-.130	.014	-.127	-.086	-.078
	Sig. (bilateral)	<.001		<.001	.182	.888	.193	.381	.425
	N	107	107	107	107	107	107	107	107
Fracción de acortamiento VI	Correlación de Pearson	-.226*	.948**	1	-.126	.006	-.171	.033	.040
	Sig. (bilateral)	.019	<.001		.197	.955	.078	.739	.683
	N	107	107	107	107	107	107	107	107
Excursión sistólica del plano anular mitral	Correlación de Pearson	.140	-.130	-.126	1	.123	.522**	.035	.045
	Sig. (bilateral)	.150	.182	.197		.206	<.001	.722	.647
	N	107	107	107	107	107	107	107	107
EA mitral	Correlación de Pearson	-.146	.014	.006	.123	1	.086	-.080	-.077
	Sig. (bilateral)	.132	.888	.955	.206		.380	.413	.430
	N	107	107	107	107	107	107	107	107
Excursión sistólica del plano anular tricúspideo	Correlación de Pearson	.256**	-.127	-.171	.522**	.086	1	.046	.040
	Sig. (bilateral)	.008	.193	.078	<.001	.380		.636	.680
	N	107	107	107	107	107	107	107	107
Regurgitación tricúspidea	Correlación de Pearson	.305**	-.086	.033	.035	-.080	.046	1	.984**
	Sig. (bilateral)	.001	.381	.739	.722	.413	.636		<.001
	N	107	107	107	107	107	107	107	107
Presión sistólica arteria pulmonar	Correlación de Pearson	.303**	-.078	.040	.045	-.077	.040	.984**	1
	Sig. (bilateral)	.002	.425	.683	.647	.430	.680	<.001	
	N	107	107	107	107	107	107	107	107

** La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

DISCUSIÓN

La evaluación de la función biventricular ha ganado recientemente un interés cada vez mayor en cardiooncología, debido a su papel en la predicción de la aparición de insuficiencia cardíaca.

Como se ha mencionado en la literatura la FEVI es un parámetro que se ha utilizado de forma regular para tomar decisiones, sin embargo, no es sensible para la detección temprana del compromiso cardíaco subclínico y está influida por los cambios de precarga y postcarga que conducen a cambios transitorios en ella. Es por ello que se incluyen nuevos parámetros ecocardiográficos del VI y recientemente la evaluación ventricular derecha como factor pronóstico de cardiotoxicidad⁽³⁾.

No todos los investigadores están de acuerdo sobre la influencia negativa de la quimioterapia sobre la función del VD. Belham et al estudiaron a 23 pacientes tratados con dosis bajas de antraciclina (doxorubicina) y no revelaron cambios significativos en el índice de Tei del ventrículo derecho después del tratamiento. Otro estudio realizado por Havsteen y colaboradores, tampoco encontraron ninguna reducción en la FE del VD después del tratamiento con epirrubicina en pacientes femeninas con cáncer de mama⁽²¹⁾.

Una de las limitaciones en nuestro trabajo fue la falta de parámetros estandarizados enfocados a la evaluación del ventrículo derecho para pacientes con cáncer infantil como FAC VD por método volumétrico, strain global y longitudinal del VD, onda S', relación de ondas E/A y E/e' tricuspídeo e índice de Tei, y a lo que corresponde a la evaluación ventricular izquierda strain longitudinal global y Speckle-tracking para realizar un análisis comparativo de la función sisto-diastólica entre las dos cámaras ventriculares y la afectación subclínica de cardiotoxicidad hacia la cámara ventricular derecha, aunque si se demostró que a mayor dosis de antraciclina existe alteración en el desplazamiento anular tricuspídeo, incremento de la regurgitación tricuspídea e incremento de la presión sistólica en la arteria pulmonar.

También podemos afirmar lo que se ha expuesto en la literatura, que no existe una dosis segura de antraciclina para evitar el desarrollo de cardiotoxicidad⁽¹⁸⁾, en nuestra población las dosis para el desarrollo de CTX fue muy variable con un valor mínimo de 67 mg/m² y valor máximo de 460 mg/m², con un valor de corte de 145.5mg/m², en un estudio realizado por Pignatelli en 2015 de 25 pacientes supervivientes de cáncer infantil con una edad media de 9.8±5.8 años, que recibieron antraciclinas con mediana de la dosis acumulada de 150±124.4 mg/m² e intervalo de 60 a 450 mg/m²⁽⁸⁾, muy similar a lo encontrado en nuestro estudio.

En nuestra población el mayor número de registro de cardiotoxicidad grado I (inicio temprano o subagudo) predominó el sexo masculino en un 26.5% vs 12.8% que correspondió al sexo femenino, OR de 2.06 (IC 95%= 0.83-5.12).

En nuestro estudio no observamos estadísticamente diferencias significativas en términos de FEVI, FAC, MAPSE, TAPSE, IT, PSAP y su relación con la dosis acumulada de antraciclinas en todos los pacientes, sin embargo, si podemos considerar que puede existir daño a nivel miocárdico biventricular con dosis bajas de antraciclinas.

CONCLUSIONES

Los datos sobre la influencia de la quimioterapia en la función y la mecánica del ventrículo derecho (VD) son escasos y contradictorios. Sin embargo, el número de estudios que subrayan la importancia predictiva de la estructura, función y deformación del VD en pacientes con diferentes afecciones cardiovasculares está en constante aumento.

Las investigaciones que existen muestran que la remodelación del VD ocurre simultáneamente con la remodelación del VI, por lo que la remodelación del VD no debe descuidarse en la evaluación cardíaca general de los pacientes tratados con quimioterapia, y especialmente en aquellos protocolos que involucran antraciclinas y trastuzumab ya que estos medicamentos inducen fibrosis del miocardio del VD, dilatación del VD, disminución de la función sistólica del VD, empeoramiento de su función diastólica y, finalmente, deterioro de la mecánica del VD (tensión).

Aunque estos mecanismos de remodelación inducida por antraciclinas aún no están del todo claros, se considera que la influencia destructiva directa de la quimioterapia sobre el miocardio, el estrés oxidativo, la disfunción endotelial y el impacto negativo sobre la circulación pulmonar podrían contribuir significativamente al deterioro del ventrículo derecho.

Es por ello que la evaluación ecocardiográfica debe realizarse antes del inicio de la terapia (basal), durante el tratamiento, después de su finalización y en el seguimiento tardío, de acuerdo a las recomendaciones de las guías y estándares internacionales Multimodality Imaging for Cardiac Surveillance of cancer Treatment in Children: Recommendations from the American Society of Echocardiography y también seguir las recomendaciones de la Guía Americana y Europea ASE/EACVI.

CRONOGRAMA

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN SISTO DIASTÓLICA DEL VENTRÍCULO DERECHO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN TRATAMIENTO CON ANTRACICLINAS EN LA UMAE HOSPITAL GENERAL CMN LA RAZA “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”

	Mayo- junio 2023	Julio 2023	Agosto 2023	Sep 2023	Oct 2023	Nov 2023	Dic 2023	Enero 2024	Febrero 2024	Marzo 2024
Delimitación del tema y revisión bibliográfica										
Inicio del protocolo										
Término de elaboración de Protocolo										
Presentación a revisión y aprobación Comité Ética e institucional										
Presentación a revisión y aprobación Comité Investigación institucional										
Recolección de la información, análisis y resultados finales										
Publicación final tesis										

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Villasmil Camacho JK, Escudero E. Evaluación ecocardiográfica de la función ventricular derecha para la detección temprana de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. *Insuficiencia cardíaca*. 2017 abril-junio; 12(62-90).
2. Eladio GMA. Ruta crítica en el seguimiento por cardiología del paciente pediátrico con enfermedad oncológica activa. *Revista cubana de cardiología y cirugía cardiovascular*. 2020 julio-septiembre; 26(3).
3. Hegazy M, Ghaled S, B Das B. Diagnosis and Management of Cancer Treatment-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure in Children. *MDPI*. 2023 enero; 10(149).
4. Roberto RL, Velasco Hidalgo L, Zapata Tarres M, Cardenas Cardós R, Olaya Vargas A, Aguilar Ortiz R, et al. The burden of childhood cancer in Mexico: Implications for low-and middle-income countries. *WILEY Pediatric Blood Cancer*. 2017 junio.
5. Angélica CR, Martínez Valverde S. Childhood Cancer Survival, 2006-2012 Cohorts of Mexican Institute of Social Security Beneficiaries at the Central-South Region of Mexico. *Frontiers in Oncology*. 2022 julio; 12(882501).
6. Kimberly DM, Nogueira L, Devasia T, B. Mariotto A, Robin Yabroff K, Jemal A, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022. *CA CANCER J CLIN*. 2022; 72(409-436).
7. Máximo AH, Fernández Castillo G, Nuñez Villegas NN, Pérez Casillas RX, Nuñez Enríquez JC. Principales causas de mortalidad durante la fase de inducción a la remisión en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2017 mayo-junio; 55(3): p. 286-291.
8. G. JCM, Antúnez Sánchez P, Arreguín González FE, Benito Reséndiz AE. Evaluación cardiovascular de pacientes sometidos a tratamientos oncológicos en una clínica de supervivientes de cáncer infantil en México. *Arch Cardiol Mex*. 2020 julio; 91(1): p. 25-33.
9. T LF, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Montero Luis A, García Sanz R, Mazón Ramos P, et al. Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de Consenso y recomendaciones. *Rev Esp Cardiol*. 2017 junio; 70(6): p. 474-486.

10. María V, Russell R. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Current Cardiology Reviews*. 2011 noviembre; 7(4): p. 214-220.
11. D. NUO, Barranco Camargo A, Jurado López P, Zabala Carballo I, Giraldo Peniche LE. Muerte súbita debida a cardiotoxicidad aguda inducida por antraciclinas. *Rev Colomb Cardiol*. 2017 julio; 25(1): p. 80.e1-7.
12. A. VC, González M, Berrouet MC, Jaramillo N. Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. *Rev Colomb Cardiol*. 2016 noviembre; 23(2): p. 104-111.
13. Himani K, Hong Huang W, Y. Chan MW. Review on the Role of Epigenetic Modifications in Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Front. Cardiovasc. Med*. 2020 mayo 7; 7(56): p. 1-8.
14. Armenian H, M. Hudson M, Hui Chen M, D. Colan S, Lindenfeld L, Mills G, et al. Rationale and design of the Children's Oncology Group (COG) study ALTE1621: a randomized, placebo-controlled trial to determine if low-dose carvedilol can prevent anthracycline-related left ventricular remodeling in childhood cancer survivors at high risk. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2016 octubre; 16(187).
15. Luis ZJ, Lancelloti P, Rodríguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. ESC Scientific Document Group, 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the Eur. *European Heart Journal*. 2016 septiembre; 37(36): p. 2768–2801.
16. Tomás DR, Nagarajam R, Godown J. Pediatric Cardio-Oncology: Development of Cancer Treatment-Related Cardiotoxicity and the Therapeutic Approach to Affected Patients. *Current Treatment Options in Oncology*. 2019 mayo; 20(56).
17. Gazala H, Jain E, Castellanos L, Garimella R, Akku R, Chamavaliyathil A, et al. Pediatric Chemotherapy Drugs Associated With Cardiotoxicity. *Cureus*. 2021 noviembre; 13(11): p. e19658.
18. Hutchins KK, Siddeek H, I. Franco V, E. Lipshultz SE. Prevention of cardiotoxicity among survivors of childhood cancer. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2017 agosto; 83: p. 455-465.
19. Javier S, Sánchez Quintana D, Bossone E, Bogaard HJ, Naeije R. Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right ventricle. *JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY*. 2019 abril; 73(12): p. 1463-1482.

20. Bergler-Klein J. Right from the heart: survivors of childhood cancer and the right ventricle. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2016 marzo 29; 17: p. 742-743.
21. Shi X. Mechanical property evaluation of the right ventricular myocardium in cancer patients with chemotherapy by echocardiography: a systematic review and meta-analysis. *Transl Cancer Res*. 2022 marzo 06; 11(5): p. 1122-1140.
22. Bilir ÖA, Çetin İ, Kaçar D, Aker CB, Yaşar Özbek N, Yaralı. Evaluation of early-onset cardiotoxic effects of anthracyclines used during the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia by speckle-tracking echocardiography. *THE ANATOLIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY*. 2022; 26: p. 57-62.
23. Khairat I, Mohamed K, Aliaa , Ibrahim AF. Right ventricular 2D speckle-tracking echocardiography in children with osteosarcoma under chemotherapy. *The Egyptian Heart Journal*. 2019; 71(23): p. 3-8.
24. Asli T, Demirci U, Tacoy G, Buyukberber S, Alsancak Y, Coskun U, et al. Assessment of right ventricular functions durin cancer chemotherapy. *European Journal of Echocardiography*. 2011 agosto; 12: p. 834-840.
25. Zhao R. Early Detection and Prediction of anthracycline induced right ventricular cardiotoxicity by 3- dimensional echocardiography. *JACC: CARDIOONCOLOGY*. 2020 marzo; 2(1): p. 13-22.
26. Kalliopi K, Farmakis D. Right ventricular involvement in cancer therapy-related cardiotoxicity: the emerging role of strain echocardiography. *Heart Fail Rev*. 2021 septiembre; 26(5): p. 1189-1193.
27. Baozhen W, Yu Y, Zhang Y, Yang S, Zhao H, Sun Q, et al. Right ventricular dysfunction in patients with diffuse large B-cell lymphoma undergoing anthracycline-based chemotherapy: a 2D strain and 3D echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021 enero 03; 37: p. 1311-1319.
28. Vivian WYL, Kam- Fung So E, Hing- Sang W, Cheung Y. Myocardial Deformation Imaging by Speckle-Tracking Echocardiography for Assessment of Cardiotoxicity in Children during and after Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the America Society of Echocardiography*. 2022 febrero 08; 35(6): p. 629-656.

ANEXOS

Anexo 1 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

A. Datos del paciente.

NSS: _____

Edad: _____

Sexo: 1) Masculino 2) Femenino

B. Tratamiento.

• Dosis acumulada del fármaco: _____ mg/m²sc

• Tipo de antraciclina:

1) Daunorrubicina 2) Doxorrubicina 3) Epirubicina

4) Idarrubicina 5) Mitoxantrona

• Factor de riesgo cardiovascular preexistente:

1) Si 2) No

• Uso de cardioprotector (dexrazoxane):

1) Si 2) No

• Tiempo transcurrido de la terapia:

1) Días _____ 2) meses _____ 3) años _____

C. Parámetros ecocardiográficos del ventrículo derecho.

TAPSE (mm): _____

Onda S' (cm/s): _____

FACVD (%): _____

Relación E/E' tricúspideo: _____

Relación E/A tricúspideo: _____

Regurgitación tricúspidea (mmHg): _____

Presión sistólica arteria pulmonar (mmHg): _____

Índice de Tei (a-b/b): _____

D. Parámetros ecocardiográficos ventrículo izquierdo.

MAPSE (mm): _____

Relación E/A mitral: _____

Relación E/E' mitral: _____

FEVI (%): _____

FAC (%): _____

Anexo 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO

UMAE Hospital General CMN La Raza, agosto 2023.

SOLICITUD AL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN EXCEPCIÓN DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de la UMAE Hospital General CMN La Raza que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación **Evaluación de la función sisto diastólica del ventrículo derecho en pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en tratamiento con antraciclinas en la UMAE Hospital General CMN La Raza "Dr. Gaudencio González Garza"**, es una propuesta de investigación sin riesgo, que implica la recolección de los siguientes datos contenidos en los expedientes clínicos, no se incluirá carta de consentimiento por escrito:

Edad, sexo, dosis acumulada, tipo de antraciclina, factor de riesgo preexistente, uso de cardioprotector, tiempo transcurrido de la terapia, reporte ecocardiográfico: TAPSE, onda S', FAC VD, FEVI, relación E/A tricúspideo, relación onda E/e' tricúspideo, índice de TEI, IT, PSAP, FAC VI, MAPSE, E/a' mitral, E/e' mitral.

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS en apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y está contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo. La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo del título ya propuesto con anterioridad, cuyo propósito es producto comprometido para la realización de tesis de posgrado. Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

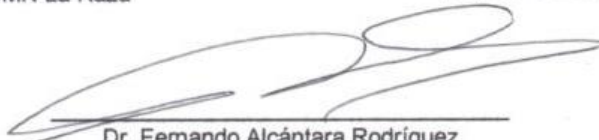
Atentamente



Dra. Araceli Noemi Gayosso Domínguez
Jefa del servicio de Cardiología Pediátrica
Hospital General CMN La Raza



Dra. Yara Eugenia Berenice Rojas Benito
Residente de Cardiología Pediátrica
Hospital General CMN La Raza



Dr. Fernando Alcántara Rodríguez
Adscrito al servicio de Cardiología Pediátrica
Hospital General CMN La Raza