



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

---

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA**

**DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**COMPARACION DE LA FUNCION VENTRICULAR BASAL Y  
POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON ANTRACICLINAS EN  
PACIENTES CON ENFERMEDADES NEOPLASICAS EN UN  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA DE TERCER NIVEL**

**TESIS  
QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA SUBESPECIALIDAD  
DE CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**Presenta**

Dr. Irving Martínez Acevedo

**Director de Tesis**

Dra. Sandra Livier Pacheco López  
Médico Cardiólogo Pediatra, Ecocardiografista Pediatra

**Asesor Metodológico**

Dr. Juan Carlos Barrera de León  
Médico Pediatra, Doctor en Ciencias Médicas, director de educación de  
investigación en salud

Guadalajara, Jalisco, México 03 de Abril 2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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



**GOBIERNO DE  
MÉXICO**



DIRECCIÓN DE OPERACIÓN Y EVALUACIÓN  
Unidad de Comunicación Social

**DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**AUTORIZACIÓN**

**COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**R-2021-1302-080**

En virtud de haber terminado de manera satisfactoria su tesis y contar con el aval de su director de tesis para obtener el grado de especialista en:

**CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA**

SE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE TESIS DEL ALUMNO.

**DR. IRVING MARTÍNEZ ACEVEDO**

**“COMPARACIÓN DE LA FUNCIÓN VENTRICULAR BASAL Y POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON ANTRACICLINAS EN PACIENTES CON ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS EN UN HOSPITAL DE PEDIATRÍA DE TERCER NIVEL.”**

**DIRECTOR DE TESIS**

**DRA. SANDRA LIVIER PACHECO LÓPEZ**

**JEFA DE EDUCACIÓN EN SALUD**

**DRA. ROSA ORTEGA CORTÉS**





**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

---

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA**

**DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**COMPARACION DE LA FUNCION VENTRICULAR BASAL Y  
POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON ANTRACICLINAS EN  
PACIENTES CON ENFERMEDADES NEOPLASICAS EN UN  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA DE TERCER NIVEL**

**TESIS  
QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA SUBESPECIALIDAD  
DE CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**Presenta**

Dr. Irving Martínez Acevedo

**Director de Tesis**

Dra. Sandra Livier Pacheco López  
Médico Cardiólogo Peditra, Ecocardiografista Peditra

**Asesor Metodológico**

Dr. Juan Carlos Barrera de León  
Médico Peditra, Doctor en Ciencias Médicas, director de educación de  
investigación en salud

Guadalajara, Jalisco, México 03 de Abril 2023

## IDENTIFICACIÓN DE AUTORES

### **Tesista:**

Dr. Irving Martínez Acevedo

Residente de segundo año de la Subespecialidad de Cardiología Pediátrica. Instituto Mexicano del Seguro Social. Unida Médica de Alta Especialidad. Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional de Occidente. Belisario Domínguez 735, col. Independencia, Guadalajara, Jalisco. Matrícula: 991451223. Tel: 6183098759. Correo electrónico: [dr.irving.mace@live.com](mailto:dr.irving.mace@live.com)

### **Director de tesis:**

Dra. Sandra Livier Pacheco López, Médico Cardiólogo Pediatra del servicio de Cardiología, con alta especialidad en Ecocardiografía Pediátrica. UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, Instituto Mexicano del Seguro Social. Belisario Domínguez 735, col. Independencia, Guadalajara, Jalisco. Matrícula 991433795. Tel: 3319446461. Correo electrónico: [dralivier13@gmail.com](mailto:dralivier13@gmail.com)

### **Asesor Metodológico:**

Dr. Juan Carlos Barrera de León. Médico Pediatra, Doctor en Ciencias Médicas. Director de educación e investigación en salud, UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, Instituto Mexicano del Seguro Social. Belisario Domínguez 735, col. Independencia, Guadalajara, Jalisco. Matrícula: 10147039. Teléfono: 3331378280. Correo: [jcbarrer@hotmail.com](mailto:jcbarrer@hotmail.com)

## DEDICATORIA

A mi familia, por ser mi motivación y mi pulso a seguir creciendo profesionalmente, estando siempre presentes en los buenos y los malos momentos.

## AGRADECIMIENTOS

A Dios, por haberme dado la vida, la fuerza y la persistencia, grandes dones que me permitieron realizar un crecimiento muy importante en mi formación profesional.

A mis padres, quienes fueron mi inspiración para esforzarme y alcanzar mis objetivos. Gracias infinitas por su amor, comprensión y por creer en mí.

A mis asesores, por su invaluable apoyo en la realización y conclusión de este proyecto.

Infinitas gracias a todos los niños y sus familiares, por permitirme formar parte de sus vidas y tratar sus enfermedades, haciendo de mí una mejor persona y contribuyendo a mi crecimiento profesional.

# INDICE

1. TITULO	2
2. IDENTIFICACIÓN DE AUTORES	3
3. ABREVIATURAS	8
4. RESUMEN	9
5. ABSTRACT	10
6. INTRODUCCIÓN	11
7. MARCO TEÓRICO	13
8. ANTECEDENTES	34
9. JUSTIFICACIÓN	36
9.1. Magnitud	36
9.2. Trascendencia	36
9.3. Factibilidad	36
9.4. Vulnerabilidad:	36
10. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	36
11. HIPÓTESIS	36
12. OBJETIVOS	37
12.1... General	37
12.2... Específicos	37
13. MATERIAL Y MÉTODOS	37
13.1... Tipo de estudio	37
13.2... Universo de estudio	37
13.3... Criterios de inclusión	37
13.4... Criterios de exclusión	37
13.5... Criterios de eliminación	38
13.6... Cálculo de muestra	38
13.7... Tipo de muestreo	38
13.8... Variables de desenlace	39
13.9... Desarrollo del estudio	39
13.10. Análisis estadístico	39
14. CONSIDERACIONES ÉTICAS	40
15. RECURSOS E INFRAESTRUCTURA	41
16. DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	42

<b>17. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b>	<b>49</b>
<b>18. RESULTADOS</b>	<b>50</b>
18.1...Evaluacion pre administracion de antraciclico	55
18.2...Analisis post administracion de antraciclico	62
18.3...Analisis estadistico	69
<b>19. DISCUSION</b>	<b>76</b>
<b>20. CONCLUSIONES</b>	<b>80</b>
<b>21. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>81</b>
<b>22. ANEXOS</b>	<b>84</b>
22.1...Formato de recoleccion de datos	84
22.2...Consentimiento informado	87
22.3...Carta de confidencialidad	89

## **ABREVIATURAS**

ADN: ácido desoxirribonucleico

ARN: ácido ribonucleico

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FVI: función ventricular izquierda

SNPs: polimorfismos genéticos de nucleótido simple

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva

MUGA: ventriculografía isotópica con adquisición sincronizada múltiple

VI: ventrículo izquierdo

RMC: resonancia magnética cardíaca

SAE: Sociedad Americana de Ecocardiografía

AEE: Asociación Española de Ecocardiografía

FDA: Administración de medicamentos y alimentos

DGL: Deformación global longitudinal

GLS: Strain global longitudinal

Tn1: troponina 1

TnT: troponina T

CPK: creatinfosfocinasa

BNP: péptido natriurético tipo B

NT-proBNP: aminoterminal – pro péptido natriurético tipo B

ANP: péptido natriurético auricular

ROS: especies reactivas del oxígeno

BB: beta bloqueador

TAPSE: Desplazamiento sistólico del anillo tricúspideo

MAPSE: Desplazamiento sistólico del anillo mitral

MPI: índice de rendimiento miocárdico

PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar

## **RESUMEN**

**Introducción:** En México, los niños con cáncer han logrado mayores tasas de supervivencia. Sin embargo, las reacciones adversas a la quimioterapia continúan siendo un problema. Las antraciclinas son fármacos eficaces en la quimioterapia de pacientes con cáncer y son ampliamente utilizadas para tratar tumores sólidos y leucemias, tanto en niños como en adultos. Debido a su potencial efecto cardiotoxico, se deben tomar medidas para evitar la cardiotoxicidad. La evaluación periódica de la función cardíaca por medio de ecocardiografía transtorácica es el método diagnóstico no invasivo más utilizado para la medición de cardiotoxicidad en pacientes con quimioterapia, la cual se evidencia por medio de disminución de la FEVI. **Objetivos:** Comparar la función basal y posterior al tratamiento con antraciclinas en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas malignas. **Tipo de estudio:** Estudio cohorte, tipo prospectivo. **Resultados:** Se evaluaron 25 pacientes oncológicos entre 0 y 17 años de edad que previamente no recibieron tratamiento con antracíclicos como quimioterapéutico y que posteriormente lo requirieron, realizándose ecocardiograma de control posterior a los 30 días de haberse iniciado el tratamiento antracíclico. En la valoración ecocardiográfica basal una minoría presentaron alteraciones en la función sistólica del ventrículo izquierdo representando el 4% de los pacientes, alteración en el índice de Tei 4%, disfunción diastólica de ventrículo derecho el 20%, disfunción diastólica de ventrículo izquierdo el 16%, alteración en el strain longitudinal del ventrículo izquierdo el 24% de los pacientes revisados. En la valoración ecocardiográfica posterior a la administración de antracíclicos, se presentó un aumento en el número de pacientes que resultaron afectados en la disminución de la función sistólica de ventrículo izquierdo representando el 4%, disminución en el cambio de área fraccional del ventrículo derecho que corresponde al 4%, alteración en el índice de Tei el 12%, disfunción diastólica de ventrículo derecho el 36%, disfunción diastólica de ventrículo izquierdo el 28% y disminución del strain longitudinal del ventrículo izquierdo que corresponde al 64%. **Conclusiones:** Existe disminución de la función cardíaca posterior al tratamiento con antracíclicos, aun con la administración previa de cardioprotector.

**Palabras clave:** Cardiotoxicidad, antracíclicos, ecocardiograma transtorácico, función sistólica del ventrículo izquierdo.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** In Mexico, children with cancer have achieved higher survival rates. However, adverse reactions to chemotherapy continue to be a problem. Anthracyclines are effective drugs in the chemotherapy of cancer patients and are widely used to treat solid tumors and leukemias, both in children and adults. Due to its potential cardiotoxic effect, measures must be taken to avoid cardiotoxicity. The periodic evaluation of cardiac function by means of transthoracic echocardiography is the most widely used non-invasive diagnostic method for the measurement of cardiotoxicity in patients undergoing chemotherapy, which is evidenced by a decrease in LVEF. **Objectives:** To compare the basal function and after the treatment with anthracyclines in pediatric patients with malignant neoplastic pathologies. **Type of study:** Cohort study, prospective type. **Results:** 25 cancer patients between 0 and 17 years of age who previously did not receive treatment with anthracyclines as chemotherapeutic and who subsequently required it were evaluated, performing a follow-up echocardiogram 30 days after starting the anthracyclines treatment. In the baseline echocardiographic evaluation, a minority presented alterations in left ventricular systolic function, representing 4% of the patients, alteration in the Tei index 4%, diastolic dysfunction of the right ventricle 20%, diastolic dysfunction of the left ventricle 16%, alteration in the longitudinal strain of the left ventricle in 24% of the patients reviewed. In the echocardiographic evaluation after the administration of anthracyclines, there was an increase in the number of patients who were affected by the decrease in left ventricular systolic function, representing 4%, a decrease in the change in the fractional area of the right ventricle that corresponds to 4%, alteration in the Tei index 12%, diastolic dysfunction of the right ventricle 36%, diastolic dysfunction of the left ventricle 28% and decrease in the longitudinal strain of the left ventricle corresponding to 64%. **Conclusions:** There is a decrease in cardiac function after treatment with anthracyclines, even with the previous administration of cardioprotective.

**Key words:** Cardiotoxicity, anthracyclines, transthoracic echocardiogram, left ventricular systolic function.

## INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, el notable progreso en la detección y el tratamiento de muchos cánceres comunes se ha traducido en mejoras sustanciales en la supervivencia general y libre de enfermedad. Incluso en pacientes con cáncer no curable, las terapias contemporáneas a menudo pueden lograr el control de la enfermedad a mediano plazo y, a veces, a largo plazo, lo que requiere estrategias de manejo similares a muchas otras enfermedades crónicas. De manera similar, las impresionantes reducciones en la mortalidad cardiovascular durante este período significan que una proporción creciente de la población vive con enfermedades cardiovasculares crónicas.<sup>1</sup>

Sorprendentemente, estas tendencias seculares también han resultado en una creciente población de personas con cáncer y enfermedades cardiovasculares coexistentes, lo que lleva a decisiones de manejo desafiantes que cruzan los límites de las especialidades médicas tradicionales. En particular, algunas terapias contra el cáncer recientemente introducidas logran mejores resultados de cáncer, pero con una mayor toxicidad cardiovascular, por lo que requieren una cuidadosa consideración caso por caso.<sup>1</sup>

En México, los niños con cáncer han logrado mayores tasas de supervivencia. Sin embargo, las reacciones adversas a la quimioterapia continúan siendo un problema. Las antraciclinas son fármacos eficaces en la quimioterapia de pacientes con cáncer y son ampliamente utilizadas para tratar tumores sólidos y leucemias, tanto en niños como en adultos. No obstante, debido a su potencial efecto cardiotoxico, cuando son utilizadas en la práctica clínica se deben tomar medidas para evitar la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas.<sup>2</sup>

Las antraciclinas (doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina e idarrubicina) son las drogas de primera línea para el tratamiento de los pacientes con leucemias agudas, linfomas, sarcomas de tejidos blandos y algunos tumores sólidos como el cáncer de mama. Sin embargo, su efectividad antineoplásica se oscurece por su potencial cardiotoxicidad, al punto, que las enfermedades cardiovasculares derivadas del efecto cardiotoxico de la quimioterapia, se consideran, junto a la aparición de una segunda neoplasia, como las principales causas de muerte en los sobrevivientes del cáncer.<sup>3</sup>

Estos compuestos se intercalan con el ADN, inhibiendo la síntesis tanto de ADN como de ARN, produciendo ruptura de sus filamentos. Se cree que la ruptura del ADN es mediada por la unión del fármaco al ADN y a la topoisomerasa II, acción que evita el resellado de las rupturas del ADN creadas por la enzima. Además, generan radicales libres en solución y en los tejidos, tanto normales como malignos. Las antraciclinas reaccionan con la reductasa de citocromo P450 produciendo radicales de anión superóxido. Estos generan peróxido de hidrógeno y radicales de hidroxilo, que atacan al ADN y oxidan las bases del mismo.<sup>4,5</sup>

La toxicidad por antraciclina y su expresión clínica tienen múltiples modificadores. Algunos de ellos pueden estar relacionados con el tratamiento del cáncer, mientras que otros son factores de riesgo relacionados con el paciente. La cardiotoxicidad se define como una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en más del 20% en pacientes con FEVI normal o como una disminución de la FEVI en más del 10% en valores basales menores de 50% o manifestaciones clínicas con signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva.<sup>5,6</sup>

El efecto cardiotóxico en los cardiomiocitos es irreversible y dependiente de la dosis acumulada, por lo que el corazón resulta de los órganos más vulnerables al daño por su bajo nivel de enzimas antioxidantes.<sup>4</sup>

Para el monitoreo de los pacientes que se encuentran en tratamiento oncológico con quimioterapia, se deben realizar rutinariamente estudios de imagen del corazón para identificar la disfunción miocárdica clínica o subclínica. La evaluación periódica de la función cardíaca por medio de ecocardiografía transtorácica es el método diagnóstico no invasivo más utilizado en la práctica clínica oncológica para la medición de cardiotoxicidad en pacientes con quimioterapia, la cual se evidencia por medio de disminución de la FEVI. Así mismo los biomarcadores específicos de lesión miocárdica podrían ser una herramienta útil para la detección y la evaluación precoz de la cardiotoxicidad. Sin embargo, el estándar de oro en el diagnóstico sigue siendo la biopsia endomiocárdica, ya que permite medir directamente la presencia y extensión de fibrosis cardíaca debido a quimioterapia. Todo lo anterior permite identificar oportunamente a los pacientes con daño miocárdico y, en algunos casos, ser el punto de partida para iniciar el tratamiento.<sup>7</sup>

## MARCO TEÓRICO

La quimioterapia ha tenido avances importantes en el tratamiento de tumores sólidos y enfermedades malignas hematológicas. Debido a esto, somos capaces de curar aproximadamente 70 a 80% de los niños y adolescentes con cáncer, y en algunos tipos de cáncer las tasas de supervivencia son tan altas como 100% siempre que el diagnóstico se realice de manera temprana. La eficacia del tratamiento del cáncer depende del grado de daño de la población de células malignas. Es por eso que solo un régimen de quimioterapia puede incluir varios agentes, cada uno de los cuales tiene un mecanismo de acción diferente sobre las células tumorales. Como resultado, muestran un efecto adverso acumulativo en varios órganos y sistemas.<sup>6,8</sup>

Las antraciclinas son los agentes citotóxicos con mayor efectividad y más ampliamente prescritos desde su descubrimiento, en la década de 1950, a partir del *Streptomyces peucetius*. Se unen al ácido desoxirribonucleico e interfieren en la síntesis de ácidos nucleicos. Los fármacos más utilizados de este grupo son la daunorrubicina (leucemias agudas y linfomas) y la doxorrubicina (leucemias agudas, linfomas y distintos tumores sólidos). Otras antraciclinas comercializadas son epirubicina e idarrubicina. La mitoxantrona no es una antraciclina, pero químicamente es similar.<sup>8,9</sup>

La cardiotoxicidad es un efecto adverso característico y grave de estos fármacos, especialmente la que aparece a largo plazo, es un problema que ha ido adquiriendo importancia en los últimos años. Esto se debe fundamentalmente a un aumento de los casos detectados (secundario al incremento de la supervivencia de los pacientes tratados con antraciclinas en la infancia), a la ausencia (hasta hace unos años) de estrategias eficaces para su prevención y a las graves consecuencias que conlleva para el paciente (una reducción de la esperanza de vida). Casi un 60% de los niños diagnosticados de cáncer reciben antraciclinas. El riesgo de muerte en los supervivientes debido a enfermedad cardíaca es hasta 8 veces superior al esperado para la población normal.<sup>9</sup>

No se conoce exactamente el mecanismo por el que se produce la cardiotoxicidad por antraciclinas, pero parece estar relacionado con la producción de radicales libres por parte de los compuestos hierro-antraciclina, y el corazón es un órgano muy susceptible al estrés oxidativo. El daño miocárdico se debe a la apoptosis de los miocitos, lesión tisular y fibrosis.

Otras posibilidades son la presencia de alteraciones en el transporte del calcio y la aparición de una reacción inmunológica facilitada por el estrés oxidativo.<sup>9</sup>

Se han descrito casos de cardiotoxicidad principalmente con daunorrubicina y doxorubicina, las antraciclinas más utilizadas. El daño cardíaco puede manifestarse clínicamente o no dar síntomas (ser subclínico y detectarse sólo mediante exploraciones complementarias), y puede aparecer durante, poco después o varios años tras la finalización del tratamiento.<sup>9</sup>

Hay diferentes tipos de cardiotoxicidad por antraciclinas en función de la secuencia temporal de aparición del efecto adverso y del tipo de reacción. Se denomina toxicidad aguda a la que aparece con la infusión o durante las horas posteriores; normalmente es transitoria y cursa con cambios inespecíficos electrocardiográficos. Con respecto a la forma subaguda (de días a semanas después del tratamiento), se han descrito algunos casos de pericarditis-miocarditis e insuficiencia cardíaca aguda. Ambas afectan a menos del 1% de los pacientes tratados.<sup>9</sup>

La toxicidad crónicamente progresiva de inicio precoz es la más característica y suele aparecer durante el primer año después del tratamiento. Consiste en la aparición de miocardiopatía y, clínicamente, se manifiesta como insuficiencia cardíaca y afecta del 1,6 al 2,1% de los pacientes tratados. Pero la susceptibilidad de los pacientes varía en función de la presencia de diversos factores de riesgo, como el sexo femenino, las edades extremas de la vida (menores de 15 años y mayores de 65 años), la cardiopatía previa, la enfermedad hepática y el tratamiento concomitante con irradiación mediastínica o con otros fármacos anticancerosos cardiotóxico, como la ciclofosfamida o el trastuzumab. No obstante, el factor de riesgo principal es la dosis total acumulada, que varía para cada antraciclina. Para la doxorubicina, el dintel tóxico se sitúa en una dosis igual o superior a 550 mg/m<sup>2</sup> (300 mg/m<sup>2</sup> en los niños), aunque hay cierta variabilidad interindividual, y se han descrito casos de cardiotoxicidad con dosis acumuladas inferiores y pacientes que han tolerado dosis muy superiores.<sup>9</sup>

Por último, la toxicidad crónicamente progresiva de inicio tardío también se debe al desarrollo de miocardiopatía y se ha observado hasta 20 años después del tratamiento. Cursa con insuficiencia cardíaca, arritmias y disfunción ventricular.<sup>9</sup>

## DEFINICIÓN DE CARDIOTOXICIDAD

La cardiotoxicidad es un término general usado para describir una toxicidad que afecta al corazón de forma directa o indirecta; de forma directa mediante un daño a la estructura del corazón e indirecta a través de los estados trombogénicos y las alteraciones hemodinámicas del flujo sanguíneo.<sup>10</sup>

El comité de evaluación y revisión cardíaca (Cardiac Review and Evaluation Committee) ha definido la cardiotoxicidad como la presencia de una o más de las siguientes condiciones en pacientes que han recibido tratamientos oncológicos:

- La cardiomiopatía caracterizada por la disminución en la función ventricular izquierda (FVI) que sea global o más severa hacia el septum.
- Los síntomas de la falla cardíaca.
- Los signos asociados con la falla cardíaca, incluyendo la presencia de S3, taquicardia o ambos.
- La disminución de al menos el 5% de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) con valores menores al 55% con signos o síntomas de la falla cardíaca, o una disminución de al menos el 10% en la FEVI con valores menores del 55% sin la presencia de signos o síntomas.<sup>10</sup>

Se puede definir cardiotoxicidad en base al deterioro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo:

- Grado I: reducción de la fracción de eyección del 10% al 20% con respecto al basal.
- Grado II: reducción mayor al 20% o caída por debajo de lo normal (<55%)
- Grado III: aparición de síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva.<sup>11</sup>

La cardiotoxicidad inducida por antraciclina se clasifica en tres categorías entendiendo la variable tiempo. La cardiotoxicidad aguda por antraciclina ocurre durante o inmediatamente después del tratamiento con una incidencia < 1% y generalmente se resuelve en una semana. La cardiotoxicidad tardía o "cardiotoxicidad progresiva crónica de inicio tardío" se produce después del primer año de tratamiento con antraciclina. Es más común que la cardiotoxicidad aguda y está altamente asociado con la dosis acumulada de fármaco. Sin embargo, el término "cardiotoxicidad progresiva crónica de antraciclina de inicio temprano"

(o "toxicidad temprana") define el deterioro de las funciones cardíacas dentro del primer año después del tratamiento con antraciclina.<sup>10,11</sup>

## **FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE CARDIOTOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA**

Se han identificado algunos factores de riesgo modificables, como la dosis acumulada, la velocidad de aplicación, los tratamientos concomitantes, o la actividad física, entre otros. Cabe mencionar que entre los factores de riesgo no modificables tenemos los aspectos genéticos, la edad y el sexo. Con el fin de prevenir el desarrollo de cardiotoxicidad, también se han probado algunos medicamentos que se administran durante la quimioterapia. Sin embargo, la etapa final de la insuficiencia cardíaca es refractaria al tratamiento y tiene como única opción terapéutica el trasplante de corazón.<sup>6,12</sup>

Para que se presente cardiotoxicidad por un fármaco interactúan factores propios del agente y del paciente. En lo que se refiere al fármaco, el tipo de agente, la dosis aplicada durante cada sesión y la dosis acumulada, así como la frecuencia, la vía de administración y otros agentes empleados en combinación son factores que afectan la forma y el tiempo de presentación de la toxicidad. La edad (niños y mayores a 65 años), cualquier enfermedad cardiovascular previa, radioterapia previa (principalmente mediastinal), alteraciones metabólicas e hipersensibilidad a los distintos fármacos se consideran entre los factores relacionados con el paciente.<sup>12</sup>

La cardiotoxicidad puede aparecer a cualquier edad, sin embargo, a mayor edad la probabilidad de presentar complicaciones también asciende. Las mujeres tienen mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares con el uso de quimioterapia, a pesar de que los hombres tienen mayor posibilidad de desarrollar aterosclerosis. Posiblemente los mecanismos para incrementar el riesgo de lesión cardíaca en mujeres incluyan diferencias en el estrés oxidativo, una expresión diferente en el gen de resistencia a multidrogas y la composición corporal.<sup>13,14</sup>

A su vez, a mayor dosis acumulativa también mayor riesgo de desarrollar toxicidad y la velocidad de aplicación. La dosis máxima acumulada varía según el tipo de antracíclico,

como la doxorubicina por encima de 450 mg/m<sup>2</sup>, la daunorrubicina en dosis superiores a 900 mg/m<sup>2</sup> y la epirubicina mayor de 935 mg/m<sup>2</sup>. No debe ser tampoco olvidado que la radioterapia mediastinal concomitante con la quimioterapia facilita la aparición de complicaciones cardiovasculares.<sup>13,14</sup>

Se han descrito casos de pacientes con deterioro de la función ventricular aún con dosis inferiores a 300mg/m<sup>2</sup> y en el otro extremo con buena tolerancia a dosis superiores a 1000mg/m<sup>2</sup>. En forma empírica se han establecido dosis limitantes para cada una de las drogas:

- Doxorubicina: 300 mg/m<sup>2</sup>
- Daunorrubicina: 400 mg/m<sup>2</sup>
- Epirubicina: 650 mg/m<sup>2</sup>
- Idarrubicina: 150-225 mg/m<sup>2</sup>
- Mitoxantrona: 120 mg/m<sup>2</sup> <sup>6,12,13</sup>

Se ha sugerido aumento de la cardiotoxicidad cuando las antraciclinas se administran con otros agentes, principalmente ciclofosfamida. Existen otros casos aislados reportados con otros agentes, como bleomicina, cisplatino, taxanes, trastuzumab, 5-fluoracilo, inmunomoduladores, incluso metotrexato a dosis altas.<sup>14</sup>

Es bien conocido que la radioterapia del mediastino y torácica potencia el efecto de los antracíclicos; de ahí el mayor riesgo de cardiotoxicidad. No está claro si el tratamiento con antraciclinas provoca efecto aditivo o sinérgico con radioterapia.<sup>14</sup>

El tiempo de infusión es un factor básico para incrementar el riesgo de cardiotoxicidad. En los casos en que la velocidad de aplicación es menor de una hora (bolo) esta complicación será frecuente, sobre todo en forma aguda. Se ha observado en adultos, que el incremento en el tiempo de infusión reduce la incidencia de cardiotoxicidad temprana. Hay estudios en niños que muestran que no existe ventaja alguna cuando la velocidad de infusión es de 6 a 48 horas, comparada con la aplicación en bolo cuando se utilizan dosis moderadas de antraciclinas, debido a que no disminuye el riesgo de cardiotoxicidad.<sup>14</sup>

El riesgo de disfunción cardíaca crónica puede incrementarse en pacientes con antecedentes cardiovasculares e hipertensión arterial, porque desencadena la aparición clínica de enfermedad cardíaca, aun con bajas dosis acumuladas del medicamento.<sup>14</sup>

Actualmente se supone que la presencia de polimorfismos genéticos modifica las propiedades farmacodinámicas de las antraciclinas y pueden resultar en un efecto de cardiotoxicidad variable en diferentes individuos.<sup>15</sup>

Es posible especular que una fracción de la variabilidad individual en el riesgo de cardiotoxicidad pueda ser atribuida a factores genéticos del paciente. El Consorcio Canadiense de Farmacogenética analizó casi 3000 polimorfismos genéticos de nucleótido simple (siglas en inglés: SNPs) correspondientes a 220 genes candidatos en un total de 156 sobrevivientes de cánceres pediátricos tratados con antraciclinas. El estudio de asociación genética encontró SNPs asociados con disminución del riesgo de cardiotoxicidad y 4 SNPs asociadas con incremento en el riesgo de cardiotoxicidad. Se identificó una tendencia hacia la asociación positiva entre la variante polimórfica denominada CBR3 V244M y el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva relacionada con el uso de antraciclinas. La variante CBR3 V244M codifica para dos isoformas de la enzima carbonilo reductasa 3 (CBR3); ambas isoformas se diferencian por la presencia de un aminoácido valina o metionina en la posición 244 de la cadena polipeptídica. En estudios cinéticos, se demostró que la isoforma CBR3 V244 cataliza la síntesis de metabolitos cardiotoxícos de la antraciclina doxorubicina a una velocidad que es 2.6 veces superior que la isoforma CBR3 M244. En consecuencia, el riesgo de cardiotoxicidad en los casos con dos copias genéticas de la variante CBR3 V244 fue 8.16 veces superior que el riesgo en pacientes con dos copias de la variante CBR3 M244. El riesgo es alto aun en los pacientes tratados con dosis relativamente bajas de antraciclinas.<sup>15</sup>

## **MECANISMOS DE LA TOXICIDAD**

Los mecanismos de los efectos colaterales cardiovasculares del tratamiento antineoplásico son diversos, pero en el caso de la disfunción ventricular, puede subdividirse en dos tipos:

- Tipo I: la cardiotoxicidad se produce por la muerte celular por lo cual, la disfunción ventricular y la insuficiencia cardíaca pueden presentarse incluso varios años luego de concluido el tratamiento antineoplásico. Es dosis dependiente, implica peor pronóstico y el paradigma de la medicación son las antraciclinas.
- Tipo II: aquí se produce un compromiso de la función de los miocitos, sin pérdida de los mismos, por lo cual la disfunción ventricular y la insuficiencia cardíaca son reversibles, sin dejar secuelas a largo plazo. El ejemplo es el tratamiento anti-HER2 con trastuzumab.<sup>16</sup>

Generalmente, la cardiotoxicidad inducida por QT se debe a mecanismos multifactoriales entre los que se encuentran:

1. La producción de radicales libres (ROS).
2. Los defectos en la estructura y función mitocondrial.
3. La alteración en la homeostasis del calcio y el hierro.
4. Alteración de hebra de ADN asociada a topoisomerasa-II-b
5. La alteración en la expresión genética.

La consecuencia final es la muerte miocárdica celular, producida por la inducción de apoptosis, asociada a la deprivación del crecimiento y supresión de la angiogénesis, lo que trae por consiguiente que se comprometa la capacidad de reparación.<sup>17</sup>

## **MECANISMOS DE LA CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS**

El mecanismo patogénico de cardiotoxicidad por antraciclinas es sumamente complejo y aún en parte desconocido, en el cual se destaca daño del miocito generado por acción directa de las antraciclinas: lesión de retículo sarcoplásmico y mitocondrial; modificación de las estructuras y función de las miofibrillas; modificación del acoplamiento, excitación y

contracción; alteración en los influxos de calcio, apoptosis y pérdidas de la regeneración de músculo cardíaco. Estos fenómenos están gatillados por la producción de especies reactivas de oxígeno (aumento de stress oxidativo) y peroxidación lipídica de los miocitos que generan cambios en el ADN, ARN y transcripción proteica que, sumado a la degradación de miofilamentos, generan una franca disminución de las proteínas sarcoméricas de los miocitos (fenómenos denominados “sarcopenia cardíaca”). Estos hechos tienen como consecuencia la disfunción e hipertrofia de miocitos que sobreviven, con una limitada capacidad de regeneración del musculo cardíaco, reducción cualitativa y cuantitativa del número de miocitos con aumento de fibrosis, marcando un proceso de remodelación ventricular. Con esta fisiopatología se destaca que la administración de antraciclinas genera una lesión sobre el miocito dosis dependiente (habitualmente irreversible) con aumento de fibrosis miocárdica, generando disfunción diastólica precoz y sistólica tardía.<sup>18</sup>

Se reconocen algunos mecanismos básicos por los que las antraciclinas causan lesión cardíaca por diferentes vías patogénicas. De estos mecanismos conocidos de cardiotoxicidad se han propuesto los siguientes:

1. Las antraciclinas inhiben selectivamente la expresión genética del musculo cardíaco. De acuerdo con su mecanismo de acción quimioterapéutico, se intercala dentro del ADN, interactuando con una región localizada en las secciones regulatorias de la fibra cardíaca a nivel de las topoisomerasas. Estos cambios en la expresión génica podrían generar una apoptosis temprana en los miocitos ventriculares y ocasionar pérdida progresiva de miofibrillas de la musculatura cardíaca. Entre los genes involucrados in vivo se encuentran la alfa-actina, la troponina, la miosina, cadena ligera 2 y la isoforma M de la creatinincinasa.<sup>14</sup>

2. Las hipótesis más aceptadas para explicar los mecanismos de cardiotoxicidad son las relacionadas con el daño celular; incluyen lesión por radicales libres, mediada por el calcio, alteraciones en la función adrenérgica, liberación de aminas vasoactivas, daño celular asociado a metabolitos de doxorubicina y producción de citocinas proinflamatorias. Aunque probablemente el daño miocárdico sea multifactorial, la mayor evidencia señala que esta lesión es resultado de la generación de radicales libres por las antraciclinas, o radicales libres de oxígeno. Estos radicales son muy reactivos y dañan directamente las membranas lipídicas celulares y organelos celulares. El miocardio es un tejido con capacidad limitada

para evitar estos daños ocasionados por sus bajas concentraciones de catalasas, indispensables para la detoxificación de los peróxidos. Los pacientes con cáncer suelen manifestar exacerbación espontánea de peroxidación lipídica; la doxorubicina inhibe este efecto. La generación de peróxido de hidrógeno y la peroxidación lipídica del miocardio contribuyen al daño cardíaco debido a que el hierro oxida en forma incompleta la forma férrica. La doxorubicina y la formación de peróxido de hidrógeno pueden inhibir la peroxidación lipídica cardíaca afectando el equilibrio de los complejos Fe (II) – Fe (III) y de hierro-oxígeno, ocasionando la aparición de áreas multifocales con parches de fibrosis intersticial y, en forma ocasional, células miocárdicas vacuoladas (células de Adria).<sup>14</sup>

3. Hace algunos años se consideraba la apoptosis como mecanismo responsable de la cardiomiopatía dilatada e insuficiencia clínica cardíaca en pacientes que recibían antraciclinas; actualmente este concepto ha cambiado de manera importante. El daño miocárdico causado por la doxorubicina involucra el proceso de apoptosis. Este mecanismo de muerte celular programada podría iniciarse con la formación de radicales libres.<sup>14</sup>

4. El equilibrio en el metabolismo del calcio se ha considerado otro mecanismo potencial de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. La actividad oxidativa ocasionada por la liberación de radicales libres puede inducir una transición en la permeabilidad mitocondrial y alterar el transporte de calcio a nivel celular. Estos cambios conducen a lesión tisular de la fibra cardíaca, muerte celular y a insuficiencia en la contracción cardíaca. El calcio tiene papel fundamental entre la excitación eléctrica y la contracción del músculo cardíaco. Los principales sitios regulatorios del calcio son el retículo sarcoplasmático y la mitocondria. La despolarización del sarcoplasma conduce, en forma rápida, a contracción de la musculatura del corazón y la acumulación de calcio en la mitocondria favorece la producción de ATP.<sup>14</sup>

5. Otro mecanismo de cardiotoxicidad propuesto por antraciclinas se debe a la afinidad que tiene la membrana interna de la mitocondria de las células del corazón para acumular cardiolipinas, que son fosfolípidos con actividad proinflamatoria, que de esta forma pueden generar daño celular.<sup>14</sup>

## CLASIFICACIÓN DE LA CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

- Cardiotoxicidad aguda y subaguda. Durante el tratamiento o pocas horas después, alcanzando un nadir a las 24 horas seguida de una recuperación variable, se presenta inclusive hasta 2 semanas después de terminar el tratamiento, se manifiesta por taquicardias supraventriculares, transitoria, no provoca miocardiopatía posterior, derrame pericárdico o fallo cardiaco. Desaparece al interrumpir el tratamiento.<sup>19,20</sup>
- Cardiotoxicidad crónica. Hasta 30 meses después de última dosis, pico a los 3 meses, desarrolla miocardiopatía degenerativa que culmina en insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). Después de seis años, cerca del 65% de los niños tratados con dosis total acumulada entre 228 a 558 mg/m<sup>2</sup> tienen anomalías funcionales y estructurales del musculo cardíaco.<sup>19,20</sup>
- Cardiotoxicidad tardía. Aparece 6 a 20 años después del tratamiento. Se manifiesta como una recaída en recuperados de una cardiotoxicidad aguda, fallo cardiaco de novo, arritmias graves, taquicardias y fibrilaciones ventriculares y bloqueo A-V de segundo y tercer grados. Está relacionada con dosis acumulada, con alta incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva después de una dosis de 450 mg/m<sup>2</sup> para doxorubicina y 700mg/m<sup>2</sup> para daunorrubicina. Esto es evidente en niños y adolescentes que logran su recuperación, pero que en meses o años muestran alteraciones miocárdicas importantes que limitan su desarrollo futuro.<sup>19,20</sup>

## DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico precoz de la cardiotoxicidad, las guías actuales no recomiendan que la evaluación y el seguimiento de la disfunción ventricular izquierda se realice mediante técnicas de imagen cardíaca diferentes, debido a que entre ellas hay diferencias de resultados significativas. En vez de ello, las guías recomiendan elegir una tecnología que aporte la evaluación más exacta posible de la función cardiaca, y hacer un uso uniforme de la misma técnica, de tal manera que los estudios de seguimiento sean comparables y pueda seguirse la repercusión que tiene el tratamiento antineoplásico en la función cardíaca. Dada su seguridad, amplia disponibilidad, repetibilidad y bajo coste, la ecocardiografía 2D es el método más ampliamente aplicado y estandarizado en la práctica clínica y se considera de

primera línea para evaluar las alteraciones de la función ventricular, estratificar el riesgo de insuficiencia cardíaca y manejar los tratamientos. Sin embargo, la ecocardiografía 2D requiere la presencia de una cantidad significativa de lesión miocárdica para detectar la cardiotoxicidad, lo que impide toda posibilidad de prevenir su aparición. Para diagnosticar la enfermedad en las fases más tempranas posibles y predecir el riesgo de que aparezca, es necesario, pues, integrar la evaluación ecocardiográfica con otros biomarcadores que permitan una mejor estratificación anticipada y una detección precoz del riesgo.<sup>21</sup>

La fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) es un potente factor predictivo de la evolución clínica y ha sido la variable utilizada históricamente para evaluar la función sistólica cardíaca en la situación basal y durante la quimioterapia. La determinación de la FEVI se realiza a menudo mediante ecocardiografía o con la técnica de ventriculografía isotópica con adquisición sincronizada múltiple.<sup>22</sup>

### **Ecocardiografía bidimensional**

La ecocardiografía tiene la ventaja de ser un método no invasivo que no involucra el uso de radiación. Además de proporcionar la FEVI, aporta información adicional sobre la morfología cardíaca, el tamaño de las cámaras y la función valvular y diastólica. Sin embargo, la determinación de la FEVI plantea dificultades en relación con la calidad de la imagen, las presunciones sobre la geometría del VI, la dependencia de la carga y la pericia en la técnica. En consecuencia, los intervalos de confianza del 95% para los valores medidos de FEVI son de +/- 11%, con lo que no pueden detectarse cambios sutiles de la función del VI. Además, la variabilidad del observador y entre observadores son mayores que las existentes con la gammagrafía MUGA (el 8,8 frente al 6,8% para la ecocardiografía bidimensional).<sup>22</sup>

### **Ventriculografía isotópica con adquisición sincronizada múltiple (MUGA)**

La determinación de la FEVI mediante MUGA tiene la ventaja de tener menor variabilidad entre observadores (< 5%) y de no utilizar modelización geométrica. Los inconvenientes del uso de MUGA son la exposición a la radiactividad, y que la información que puede obtenerse sobre la estructura cardíaca y la función diastólica es limitada.<sup>22</sup>

## **Resonancia magnética**

La resonancia magnética cardíaca (RMC) se considera el patrón de referencia para la evaluación de los volúmenes, la masa y la FEVI. Su elevada reproducibilidad, el hecho de que no requiera supuestos geométricos y la facilidad de delimitación del endocardio respecto a la trabeculación hacen que esta técnica sea especialmente atractiva para la evaluación de la función del VI. Sin embargo, su escasa disponibilidad y su elevado costo limitan un uso sistemático de este método.<sup>22</sup>

## **EVALUACIÓN DE LA CARDIOTOXICIDAD EN EL LABORATORIO DE ECOCARDIOGRAFÍA**

La monitorización secuencial de la función cardíaca durante la quimioterapia es de capital importancia para la detección precoz de la disfunción del VI. Actualmente disponemos de guías para la monitorización de la cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia en los niños tratados con antraciclinas. En la población adulta, la American Heart Association recomienda una monitorización estrecha de la función cardíaca durante el tratamiento con antraciclinas, aunque no especifica los métodos, los umbrales o los intervalos que deben usarse durante este seguimiento. En los pacientes tratados con antraciclinas, la ecocardiografía ha sido el método preferido de monitorización de la función cardíaca.<sup>22</sup>

### **1. Función sistólica del ventrículo izquierdo**

#### *a) Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) por ecocardiograma transtorácico bidimensional*

La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo es uno de los parámetros más utilizados para la evaluación de la función ventricular, siendo ampliamente usada para el diagnóstico y seguimiento de la disfunción ventricular sistólica por cardiotoxicidad.<sup>23</sup>

De acuerdo con las recomendaciones conjuntas de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (SAE) y de la Asociación Europea de Ecocardiografía (AEE), el método de elección para el cálculo de los volúmenes del ventrículo izquierdo y la FEVI es el biplanar de Simpson modificado (método de discos) por ecocardiograma bidimensional.<sup>23</sup>

Las recomendaciones para la cuantificación de cámaras cardíacas de la SAE y de la AEE establecieron una FEVI  $\geq 55\%$  como un rango de referencia normal. Nuevos datos extraídos de seis bases de datos, incluyendo Asklepios, FLEMENGHO, CARDIA5 y CARDIA25, Padua 3D Echo Normal y los rangos de referencia normal para el estudio de ecocardiografía (NORRE) indican que la FEVI normal calculada con el método Simpson modificado es de  $63 \pm 5\%$ . La FEVI normal oscila en el rango de 53 a 73%. Los cambios en la FEVI indicativos de disfunción del ventrículo izquierdo pueden identificarse con mayor precisión cuando se hacen comparaciones entre los estudios basales y los de seguimiento. El valor normal promedio de la FEVI según el método biplanar para hombres es  $62\% \pm 5$  (rango: 52-72) y para mujeres  $64\% \pm 5$  (rango: 54-74).<sup>23</sup>

Aunque la FEVI es un predictor robusto de eventos cardíacos en la población general, tiene una baja sensibilidad para la detección de pequeños cambios en la función ventricular izquierda. La FEVI calculada por ecocardiografía bidimensional a menudo falla en la detección de alteraciones sutiles en la contractilidad del ventrículo izquierdo debido a varios factores que incluyen la presunción geométrica del ventrículo izquierdo, la visualización inadecuada del verdadero ápex del ventrículo izquierdo y la variabilidad intra e interobservador. También es importante recordar que la FEVI depende de las condiciones de carga, las cuales pueden modificarse frecuentemente durante la quimioterapia y afectar el valor real de la FEVI.<sup>23</sup>

#### *b) Ecocardiograma de contraste*

Desde 1968 se estableció la existencia de agentes de contraste para ultrasonido. Inicialmente eran microburbujas de aire relativamente inestables e incapaces de cruzar la barrera pulmonar. En la actualidad, existen ecorrealzadores de segunda generación aprobados por la FDA para uso clínico, como son Optison y Definity, que son gases de baja solubilidad y difusibilidad con una cubierta de lípidos, albumina o galactosa que atraviesan la vasculatura pulmonar y opacan la cavidad ventricular, mejorando la resolución de los bordes endocárdicos.<sup>23</sup>

En los pacientes con ventana técnicamente difícil, la ecocardiografía de contraste es una excelente opción, ya que permite definir en forma óptima los bordes endocárdicos del ventrículo izquierdo y de esta manera obtener una determinación precisa de los volúmenes ventriculares y de la FEVI con poca variabilidad inter e intraobservador.<sup>23</sup>

De acuerdo con las recomendaciones actuales, el contraste debe utilizarse cuando dos segmentos contiguos del ventrículo izquierdo no se visualizan bien en las imágenes apicales sin utilización de contraste.<sup>23</sup>

### c) *Ecocardiografía tridimensional*

Con la introducción de la técnica tridimensional en tiempo real, el análisis de los volúmenes ventriculares y de la fracción de expulsión es más fidedigno y reproducible. Esta técnica permite cuantificar latido a latido los volúmenes del ventrículo izquierdo (Figura 1), sin ninguna presunción geométrica como sucede con la técnica bidimensional, con excelente correlación con los volúmenes determinados por la resonancia magnética nuclear ( $r = 0.96$ ,  $r = 0.97$  y  $r = 0.93$  para el volumen telediastólico, el volumen telesistólico y la FEVI, respectivamente).<sup>23</sup>

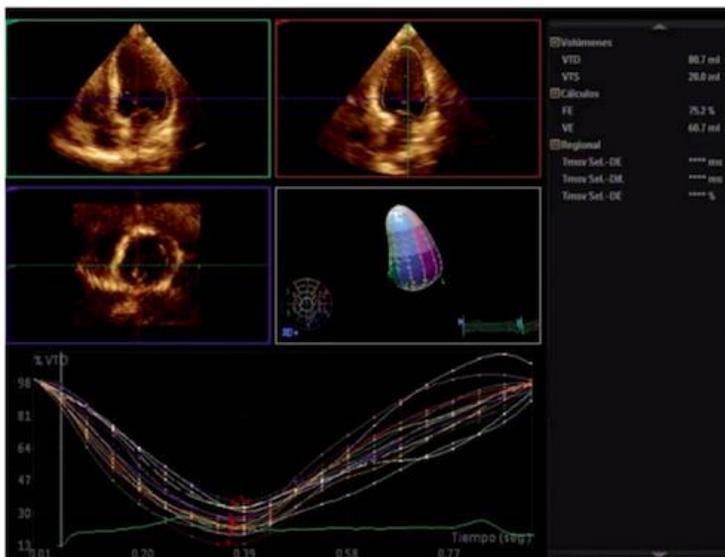


Figura 1.

Cálculo de los volúmenes y de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, mediante la técnica tridimensional.

### d) *Strain y strain bidimensional*

El análisis de la deformación miocárdica aporta parámetros de función sistólica y diastólica de cada uno de los segmentos miocárdicos en las tres direcciones del espacio: longitudinal, radial y circunferencial. En condiciones normales, durante la sístole ventricular, las fibras longitudinales se acortan hacia el ápex y se engrosan en sentido radial, mientras que las fibras circunferenciales convergen hacia el centro reduciendo su eje de contracción. La deformidad miocárdica (strain) se define como la diferencia entre la longitud final y la

longitud original, dividida por la longitud original  $\times 100\%$ ; es decir, es el cambio total que sufre el miocardio durante el ciclo cardiaco en relación con su dimensión inicial. El miocardio puede deformarse en acortamiento (deformación negativa) o elongación (deformación positiva); el strain se expresa como porcentaje (%) de cambio de longitud y se le representa con la letra  $\epsilon$ .<sup>23</sup>

Existen dos métodos para analizar la deformación miocárdica: el Doppler tisular y el speckle tracking. Con el Doppler tisular existen muchas limitantes, tales como la dependencia del ángulo de incidencia del haz de ultrasonido, la incapacidad de realizar mediciones en más de una dimensión y el tiempo para la adquisición de las imágenes; todo esto hace que los resultados tengan alta variabilidad interobservador (10 a 25%), lo que ha hecho que esta técnica no se haya difundido ampliamente.<sup>23</sup>

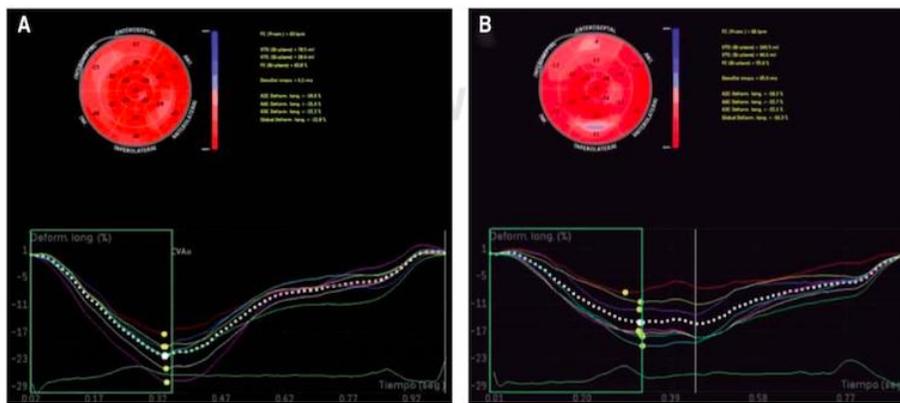
El speckle tracking se basa en el principio de análisis del movimiento o desplazamiento (tracking) de los pequeños gránulos (speckles) producidos por la interacción del ultrasonido con la estructura del miocardio (marcas acústicas naturales); la deformación miocárdica bidimensional estudia el movimiento miocárdico en relación con el miocardio adyacente; estos gránulos están uniformemente distribuidos en el miocardio; cada gránulo puede ser identificado, lo que permite ver el cambio de su posición cuadro a cuadro durante un ciclo cardiaco.<sup>23</sup>

El análisis de la deformación miocárdica longitudinal se grafica con una curva negativa con un pico máximo cercano al cierre de la válvula aórtica; esta curva representa el acortamiento longitudinal miocárdico máximo durante la contracción, que en hombres sanos varía entre -17% y -21%; las curvas de deformación circunferencial también son negativas y alcanzan su pico cerca del cierre aórtico; su valor normal varía entre -16% y -23%; algunos software miden automáticamente la deformación global pico sistólica de cada una de las tres vistas apicales y las promedia; esta deformación global pico sistólica promedio tiene buena correlación en los estudios clínicos con la FEVI.<sup>23</sup>

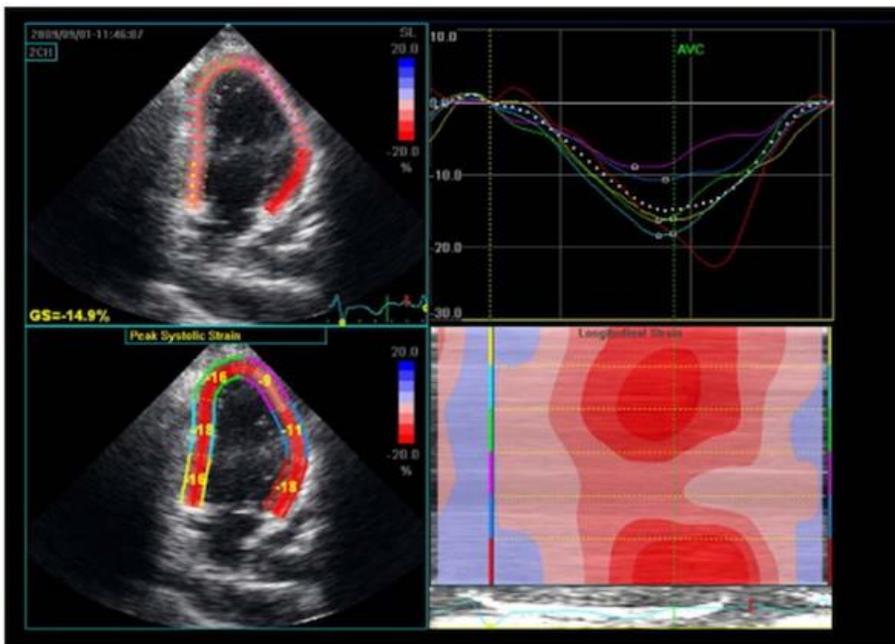
Las imágenes de strain miocárdico proveen mediciones muy sensibles y reproducibles de la función ventricular izquierda con una variabilidad intraobservador e interobservador baja (3.6 a 5.3% y 7 a 11.8%, respectivamente).

Esta técnica no depende del ángulo del ultrasonido ni del movimiento de traslación cardiaca, consume menos tiempo en su procesamiento, es más fácil, exacta y permite analizar el ápex del ventrículo izquierdo.<sup>23</sup>

La estrategia ideal para la detección de la disfunción subclínica del ventrículo izquierdo es comparar las mediciones de la deformación global longitudinal (DGL) obtenidas durante la quimioterapia con las obtenidas antes del tratamiento, permitiendo al paciente ser su propio control (figura 2). Un porcentaje relativo de reducción en la DGL > 15% es muy probable que sea anormal, mientras que un cambio en la DGL < 8% no parece tener importancia clínica. El valor anormal de la DGL debe ser confirmado por un estudio de control, el cual debe realizarse de 2 a 3 semanas después del estudio anormal inicial (figura 3).<sup>22,23</sup>



**Figura 2.**  
Strain 2D. A) Strain bidimensional longitudinal prequimioterapia con Doxorubicina con deformación global longitudinal (DGL) del VI normal (-22%). B) Strain bidimensional longitudinal tres meses después del tratamiento con disminución significativa de la DGL del ventrículo izquierdo (-16%).



**Figura 3.**  
Strain basal bidimensional en un paciente con una miocardiopatía inducida por antraciclina. Los segmentos medio y apical de la pared anterior muestran un strain regional anormal.

## 2. Función diastólica del ventrículo izquierdo

En la quimioterapia puede ocurrir aumento del tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo, disminución de la velocidad de llenado rápido (onda E) y disminución de la relación E/A (figura 4). Estas alteraciones en la función diastólica pueden anteceder las alteraciones sistólicas en la cardiomiopatía inducida por quimioterapia. No obstante, los estudios realizados para definir el papel de la función diastólica en la quimioterapia son unicéntricos y poco representativos, por lo que deben realizarse estudios multicéntricos para definir mejor el papel de la disfunción diastólica en la cardiotoxicidad por quimioterapia.<sup>23,24</sup>

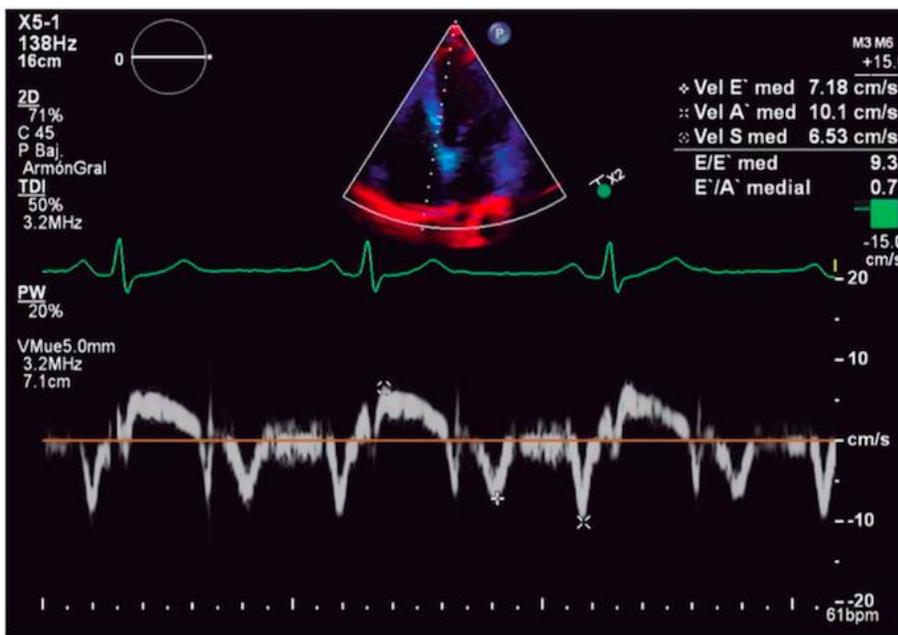


Figura 4.

Ecocardiograma transtorácico con Doppler tisular que muestra disfunción diastólica del ventrículo izquierdo tipo I y presiones de llenado del ventrículo izquierdo normales.

## ÍNDICE DE DESEMPEÑO MIOCÁRDICO (ÍNDICE DE TEI)

Se define como la suma del tiempo de contracción isovolumétrica y el tiempo de relajación isovolumétrica dividida por el tiempo del periodo eyectivo y refleja la función sistolo-diastólica ventricular. El índice de desempeño miocárdico es reproducible, no depende de las condiciones de pre y poscarga, relativamente independiente de la frecuencia cardíaca y tampoco de la definición de los bordes endocárdicos, lo que lo hace un método ideal para

el análisis de la función cardiaca en estudios longitudinales. Los valores mayores de 0.54 obtenidos por Doppler tisular son indicativos de disfunción ventricular.<sup>23</sup>

## **BIOMARCADORES**

Ciertos biomarcadores séricos (troponinas, péptidos natriuréticos, proteína C reactiva, entre otros) pueden ser una herramienta complementaria a las técnicas de imágenes para la detección precoz y el seguimiento de este grupo de pacientes. Su menor costo, mayor reproducibilidad (facilitando comparaciones en el tiempo) y la posibilidad de adelantarse al daño funcional necesario para ser pesquisado por los métodos de imagen son sus mayores ventajas.<sup>25</sup>

Por ejemplo, NT-proBNP se eleva precozmente luego de quimioterapia en dosis altas y la persistencia de niveles elevados se ha relacionado con desarrollo de disfunción ventricular en pacientes tratados con antraciclinas.<sup>25</sup>

La Troponina está compuesta por tres subunidades de proteínas (Troponina C, I, y T) que se encuentran a lo largo del filamento delgado del músculo estriado cardíaco, regulando el proceso de contracción miocárdica mediada por el calcio. En los últimos años, estas proteínas se han posicionado como marcadores de injuria miocárdica, por lo que son medidos comúnmente en la práctica clínica. Recientemente se han publicado varios estudios que apoyan el uso de Troponina I (TnI) ultrasensible como biomarcador predictivo de cardiotoxicidad para suspender la terapia con antraciclinas, con una alta sensibilidad (82%) y especificidad (77%), y un valor predictivo positivo cercano al 84%, todo esto, en relación a la dosis acumulativa de quimioterapia, una mayor reducción de la FEVI y presencia de eventos cardiovasculares.<sup>7</sup>

Este biomarcador fue inicialmente estudiado en ratas expuestas a fármacos antineoplásicos, a través de las cuales se evidenció la relación entre la dosis acumulada de citotóxicos y la injuria cardiaca. Otros reportes en niños con leucemia demostraron un incremento de los niveles de Troponina T (TnT) en el 30% de los pacientes en tratamiento con antraciclinas hasta por tres meses después de finalizado el tratamiento antineoplásico, asociándose con el desarrollo de disfunción ventricular a mediano plazo. Los pacientes con TnI-positiva presentan una mayor incidencia de eventos cardiovasculares y la persistencia de niveles elevados después de un mes de terminada la quimioterapia se asocia con un

mayor deterioro de la funcionalidad cardíaca y mayor incidencia de eventos adversos en comparación con aquellos pacientes que solo muestran un aumento transitorio de este biomarcador. Sin embargo, la gran utilidad de la Troponina para evaluar cardiotoxicidad se debe a su alto valor predictivo negativo de aproximadamente 99%, por lo tanto, aquellos pacientes que no presentan niveles positivos de Tnl después del tratamiento con citotóxicos, se consideran de bajo riesgo, con pronóstico favorable y con una reducción significativa de los eventos cardiovasculares durante al menos 1 año posterior al tratamiento.<sup>7</sup>

Otro de los marcadores séricos estudiados en insuficiencia cardíaca son el péptido natriurético cerebral (BNP, por sus siglas en inglés) y su precursor el NT-proBNP que aparece en etapas tempranas de disfunción diastólica, característica de la cardiomiopatía por citotóxicos.<sup>7</sup>

**Péptidos natriuréticos cardíacos:** Tanto el péptido auricular natriurético (ANP) como el péptido natriurético cerebral (BNP) son sintetizados, depositados y secretados desde el corazón en respuesta a sobrecarga auricular o ventricular. Se ha utilizado el péptido natriurético tipo B como el amino terminal de su precursor (NT-proBNP) como marcador de disfunción ventricular y se han asociado en generar estos marcadores con el comienzo de la cardiotoxicidad. Los resultados de diversos estudios son dispares. La elevación de péptidos natriuréticos cardíacos se ha asociado a disfunción ventricular tanto sistólica como diastólica.<sup>26</sup>

Múltiples estudios han reportado resultados variables en cuanto a la posible asociación directa con cardiotoxicidad al parecer debido a los diferentes métodos de medición de los péptidos, falsos positivos y altos costos. Algunas investigaciones han demostrado pequeñas elevaciones en los niveles de BNP posterior al tratamiento con antraciclinas, asociándose a una mayor disfunción diastólica, mientras que otros estudios fracasaron al intentar establecer la utilidad de los péptidos como biomarcadores de cardiotoxicidad. Los primeros estudios en pacientes con quimioterapia, tratados principalmente con antraciclinas, demostraron que la elevación persistente de BNP se relacionaba con el desarrollo de disfunción ventricular y a pesar de que la mayoría de los estudios publicados en los últimos años sugieren que el aumento en los niveles de BNP es predictivo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca, la heterogeneidad de los datos hace difícil la

comparación de los resultados, impidiendo sacar conclusiones definitivas o indicaciones objetivas acerca del uso rutinario de este biomarcador en la práctica clínica.<sup>7</sup>

El uso de nuevas técnicas de imagen y biomarcadores, capaces de identificar daño miocárdico antes de que caiga la FEVI, han modificado nuestra comprensión y la forma de reconocer el daño por cardiotoxicidad. Es posible que en los próximos años la definición de cardiotoxicidad basada en la caída de la FEVI se modifique, buscando considerar estos nuevos parámetros más sensibles.<sup>25,26</sup>

## **PREVENCIÓN**

Se han evaluado varios agentes para determinar si pueden prevenir la cardiotoxicidad relacionada con la antraciclina.<sup>27,28</sup>

### **1. Dexrazoxane**

El dexrazoxane, un agente quelante del hierro, previene la formación de complejos de hierro y antraciclina, y por lo tanto limita su toxicidad al atenuar la generación de ROS. El dexrazoxane también previene la formación de complejos de hierro y antraciclina al interferir con la topoisomerasa 2b, lo que antagoniza el daño al ADN inducido por la doxorubicina.<sup>27,28</sup>

El dexrazoxane no parece reducir la respuesta del tumor ni estimular segundas neoplasias malignas. La combinación de dexrazoxane y doxorubicina produjo menos daño cardíaco en los niños que la causada por la doxorubicina sola. Estos resultados se basaron en niveles elevados de TnT, que aumentaron en el 50% de los niños tratados con doxorubicina sola, pero en solo el 21% tratados con combinación de doxorubicina y dexrazoxane. Otro ensayo aleatorizado encontró que 5 años después de completar la terapia, los niños tratados con doxorubicina sola tuvieron resultados significativamente peores, en términos de acortamiento fraccional del VI y dimensión sistólica final, en comparación con los niños que recibieron dexrazoxane con doxorubicina.<sup>27,28</sup>

## **2. Amifostina**

La amifostina reduce el daño de los fármacos quimioterapéuticos en el tejido normal. Se convierte en su metabolito activo solo por el pH neutro de los tejidos normales y no por el pH ácido de las células tumorales, lo que explica esta protección selectiva. Tampoco interfiere con la acción antineoplásica de los fármacos quimioterapéuticos. En ratas que reciben doxorubicina, tiene alguna acción cardioprotectora, pero es menos cardioprotectora que el dexrazoxane. Aunque la amifostina elimina los radicales libres, no reduce su producción, al igual que el dexrazoxane.<sup>27</sup>

## **3. N-acetilcisteína**

La N-acetilcisteína promueve la síntesis intracelular de glutatión, y por lo tanto tiene cierta actividad antioxidante. También tiene propiedades antígenotóxicas y anticancerígenas, pero no ofrece cardioprotección para pacientes tratados con doxorubicina.<sup>27</sup>

## **4. Carvedilol**

Además de su acción b-bloqueante, el carvedilol también ofrece algo de protección contra la cardiopatía de su actividad antioxidante, probablemente mediante la inhibición de la ROS, la eliminación de radicales libres y la prevención de la peroxidación de lípidos. En un estudio in vitro, el carvedilol previno la formación de hidroperóxido y superóxido. También mejoró los niveles de antioxidantes, como la vitamina E. El carvedilol redujo la cardiopatía inducida por antraciclina en ratas.<sup>27</sup>

## ANTECEDENTES

En el 2013 Cedré T. y colaboradores; realizaron un estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo de 82 pacientes diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda en edades entre cero y 15 años en el Servicio de Oncohematología del Hospital Pediátrico Universitario “José Luis Miranda” de Villa Clara en el periodo comprendido entre 1969 y 2009 que concluyeron el tratamiento previsto y fueron seguidos en la consulta desde la suspensión del tratamiento hasta mayo de 2012; se excluyeron los pacientes fallecidos antes del estudio, los que no recibieron tratamiento con antraciclinas y aquellos que no cooperaron con la investigación. A todos los pacientes se les calculó la dosis acumulativa de antraciclinas recibida y el tiempo transcurrido desde la administración de la última dosis hasta el momento del estudio. Se evaluaron todos los pacientes mediante examen físico, electrocardiograma y ecocardiograma. Para evaluar la función sistólica se midió la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la fracción de acortamiento y, para la función diastólica, las ondas E, A y la relación E/A. En cuanto a los resultados predominó la cardiotoxicidad tardía subclínica en los pacientes tratados con antraciclinas, que afectó a ambos sexos por igual, sin diferencias significativas con la edad al diagnóstico, ni en las dosis acumulativas recibidas; aparecieron más casos afectados al aumentar el tiempo de seguimiento.<sup>29</sup>

En el 2013 Negishi K., y colaboradores realizaron un estudio prospectivo en el que se incluyeron 159 pacientes que fueron iniciados con antraciclinas, trastuzumab o ambos, como parte de la quimioterapia en Cleveland Clinic, EE. UU., Y en el Hospital Princess Alexandra, Brisbane, Australia. Se excluyeron los pacientes tratados con beta bloqueador (BB9 al inicio del estudio). Todos los pacientes se sometieron a al menos tres ecocardiogramas (estudios de referencia y 2 estudios de seguimiento). De los 159 pacientes (49 + 14 años, 127 mujeres) que recibieron antraciclina (grupo A, n. 1/4 53, 46 + 17 años), trastuzumab (grupo T, n 1/4 61, 53 + 12 años), o trastuzumab después de las antraciclinas (grupo AT, n 1/4 45, 46 + 9 años). Índices del VI [fracción de eyección (FE), velocidad sistólica anular mitral y GLS] se midieron al inicio y al seguimiento (7 + 7 meses). Los pacientes que disminuyeron GLS en  $\geq 11\%$  fueron seguidos durante otros 6 meses; iniciación de BB fue a discreción del clínico. La dosis de antraciclina fue similar entre el grupo A y el grupo AT (213 + 118 vs. 216 + 47 mg / m<sup>2</sup>, P 1/4 0,85). Aunque la  $\Delta EF$  fue similar entre los grupos, la atenuación de GLS fue la mayor en el grupo AT (grupo A, 0.7 +

2.8% de acortamiento; T, 1.1 + 2.7%; y AT, 2.0 + 2.3%; P  $\leq$  0.003, después del ajuste). De los 52 pacientes que disminuyeron GLS por  $\geq$ 211%, 24 fueron tratados con BB y 28 no fueron tratados. GLS mejoró en los grupos BB (de 217.6 + 2.3 a 219.8 + 2.6%, P, 0.001) pero no en grupos que no son BB (de 218.0 + 2.0 a 219.0 + 3.0%, P  $\leq$  0.08).<sup>30</sup>

González A., y colaboradores realizaron un estudio longitudinal descriptivo, que incluyó los pacientes con LLA atendidos en el servicio de Pediatría del Instituto de Hematología e Inmunología (IHI), en el periodo comprendido entre abril de 2002 y febrero de 2015, que habían recibido tratamiento con antraciclinas durante la edad pediátrica, que además debían tener al menos 2 evaluaciones ecocardiográficas posteriores a la conclusión del tratamiento. A todos se les realizó examen físico, se tomaron datos generales de las historias clínicas, se les calculó la dosis acumulativa de antraciclinas y el tiempo transcurrido hasta la realización de la evaluación. De los ecocardiogramas realizados se tomaron las medidas de aurícula izquierda, ventrículo derecho, fracción de eyección y fracción de acortamiento. De un total de 170 pacientes, 100 fueron excluidos por tener realizado solamente un ecocardiograma. Quedaron 70 que tenían al menos dos estudios, 33 con tres o más realizados cada tres años. Dentro de los resultados predominaron los signos de cardiotoxicidad tardía subclínica con una media de 9 años después de suspendido el tratamiento y estuvieron afectados ambos sexos por igual. En el primer ecocardiograma realizado, tres años después de la suspensión, la mayor frecuencia de alteraciones estuvieron en las medidas de aurícula izquierda y ventrículo derecho. Los estudios se repitieron cada tres años y en el tercer estudio fue más frecuente la afectación de las fracciones de eyección y de acortamiento. Se encontró que había relación estadísticamente significativa entre el uso de mayores dosis de antraciclinas y las alteraciones ecocardiográficas.<sup>31</sup>

## JUSTIFICACIÓN

**Magnitud:** Las antraciclinas son antibióticos citotóxicos que se utilizan en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, cerca del 60% de los niños con patología neoplásica son tratados con estos agentes. El manejo de las enfermedades oncológicas y hematológicas ha tenido un gran avance en los últimos años; sin embargo, conlleva un riesgo importante de complicaciones, y los efectos sobre el sistema cardiovascular; pueden llevar al paciente con una enfermedad maligna a falla cardíaca, entre otras complicaciones, y afectar su pronóstico. Por lo anterior es importante detectar de manera temprana el daño miocárdico, para mejorar la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes.

**Trascendencia:** El detectar tempranamente el daño miocárdico causado por el tratamiento quimioterapéutico con antraciclinas puede ayudar a plantear medidas de prevención del mismo y con esto influir en la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes oncológicos.

**Factibilidad:** El estudio fue factible, dado que al ser un hospital de referencia se cuenta con un número considerable de pacientes pediátricos con problemas oncológicos y cerca del 60% de los niños con patología neoplásica son tratados con antraciclinas. Además, se contó con el recurso de gabinete para radiografía de tórax, electrocardiograma y ecocardiograma; así como subespecialistas en cardiología pediátrica con alta especialidad en ecocardiografía, oncología pediátrica y hematología pediátrica.

**Vulnerabilidad:** El tamaño de la muestra se ajustó para un tiempo corto del estudio y no se cuenta con un grupo comparativo.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe diferencia en la comparación de la función ventricular basal y posterior al tratamiento con antraciclinas en pacientes con enfermedades neoplásicas?

## HIPÓTESIS

- Si existe alteración de la función ventricular, posterior al tratamiento con antraciclinas.
- No existe alteración de la función ventricular, posterior al tratamiento con antraciclinas.

## OBJETIVOS

### General

- Comparar la función basal y posterior al tratamiento con antraciclinas en pacientes pediátricos con patologías neoplásicas maligna.

### Específicos

- Describir las características sociodemográficas (edad, género, tipo de familia)
- Determinar la función ventricular y estado cardiovascular de los pacientes previo a tratamiento con antraciclinas.
- Determinar la función ventricular y alteraciones cardiovasculares como: arritmias, miocardiopatía dilatada, hipertensión pulmonar, antes y después del uso de antraciclinas.
- Determinar la función ventricular a través de IT, TAPSE, PSAP, FA del VD, FEVI por Simpson, FEVI por Teicholz, FA del VI, DDVI, DSVI, onda S, onda E', onda A', índice TEI, E/A tricúspidea, E/A mitral, strain longitudinal del VI, AI/AO y compararlas posteriormente al mes de iniciado el tratamiento con antraciclicos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Tipo de estudio:** Estudio cohorte, tipo prospectivo.

**Universo de estudio:** Pacientes pediátricos con diagnóstico de tumores sólidos o leucemias en seguimiento actual por el servicio de Hematología y el servicio de Oncología de la Unidad Médica de Alta Especialidad de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente en el periodo del 01 de septiembre al 31 de diciembre del 2021.

### Criterios de inclusión:

- Pacientes oncológicos que no recibieron previamente antraciclicos como tratamiento quimioterapéutico y que lo requirieron en esa fase del tratamiento.
- Edades entre 0 y 17 años 11 meses
- Consentimiento informado por los padres que participaron en el estudio

### Criterios de exclusión:

- Uso de antraciclina en alguna fase del tratamiento previo.
- Pacientes que a pesar de reunir criterios de inclusión no aceptaron participar en el estudio.
- Antecedente de cardiopatía congénita o adquirida.
- Pacientes que recibieron radioterapia.

### **Criterios de eliminación:**

- Pacientes que reunieron criterios de inclusión y que no se completó el estudio.
- Pacientes que fallecieron en el periodo del estudio.

### **Cálculo de muestra**

Para el cálculo de tamaño de la muestra se realizó con la fórmula para una proporción en lo referido de la proporción de pacientes pediátricos que reciben medicamentos antraciclicos que presentan cambios en la función ventricular (40%) comparado con los que no presentaron alteración ventricular (60%) referida en la bibliografía con el artículo del Dr. Rivas Ruiz.

$$n = \frac{(Z\alpha)^2 (p)(q)}{(\delta)^2}$$

$n$  = Número de sujetos necesarios por grupo

$Z\alpha$ : Distancia de la media del valor de significación propuesto. Para valor de alfa 0.12y beta 80.0 corresponde valor Z de 0.84

$p$ : Proporción pacientes pediátricos con daño ventricular (40%)

$q$ : 1-p (complementario, sujetos que no presentaron daño ventricular (60%))

$\delta$ : Precisión o magnitud del error que estamos dispuestos a aceptar (7%)

$$n = \frac{(0.84)^2 (0.40) (0.60)}{(0.08)^2}$$

$$n = \frac{(0.84)^2 (0.2400)}{0.0064}$$

$$n = \frac{(0.7056) (0.2400)}{0.0064}$$

$$n = \frac{(0.1600)}{0.0064}$$

$$n = 25 \text{ pacientes}$$

$n = 25$  pacientes

**Tipo de muestreo:** No probabilístico de casos consecutivos.

## **Variables de desenlace**

**Variables dependientes:** Función ventricular y complicaciones cardiovasculares

**Variables independientes:** peso, talla, edad, género, tipo de cáncer, quimioterapia recibida.

**Desarrollo del estudio:** Se incluyeron pacientes oncológicos de los servicios de Hematología y Oncología que recibieron antraciclinas por primera vez en su tratamiento quimioterapéutico en la Unidad Médica de Alta Especialidad de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente en el periodo de 01 de septiembre al 31 de diciembre del 2021 que reunieron los criterios de inclusión. Se realizó ecocardiograma en equipos General Electric, con sondas 5s y 6s de acuerdo al peso del paciente, se grabaron imágenes en modalidad bidimensional, Doppler color, pulsado y continuo. Los resultados se capturaron en una base de datos en físico y electrónico.

## **Análisis estadístico:**

- Para análisis descriptivo de variables cualitativas se realizaron con frecuencias y porcentajes
- Para análisis descriptivo de variables cuantitativas se realizaron con medias y desviaciones estándar en caso de curva simétrica o medianas y rangos en caso de curva no simétrica
- Para análisis inferencial intergrupo de variables cualitativas se realizó con Chi cuadrada
- Para análisis inferencial intergrupo de variables cuantitativas se realizó con t de Student en caso de curva simétrica o U de Mann Whitney en caso de curva no simétrica.
- Para análisis inferencial intragrupo antes y después se realizó con la prueba de McNemar para variables cualitativas
- Para análisis inferencial intragrupo antes y después se realizó con la prueba de t pareada en caso de curva simétrica o Wilcoxon en caso de curva no simétrica.
- Para determinar la distribución de los datos numéricos se realizó con la prueba de Shapiro.
- Se consideró una diferencia estadística el valor de  $p < 0.05$
- Se desarrollo una base de datos en Excel y posteriormente para su análisis se convirtió a SPSS versión 24.0

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Este proyecto se presentó ante el Comité Local de Investigación en Salud y el Comité Local de Ética en Investigación en salud 1302 del Hospital de Pediatría de la Unidad Médica de Alta Especialidad de Centro Médico Nacional de Occidente de Guadalajara Jalisco que funge como Comité de Seguimiento de proyectos y revisó los avances de los protocolos de investigación vigentes cada 6 meses para revingenciar o en su defecto suspender un protocolo como lo establece el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, siendo aceptado con el número de registro institucional: R-2021-1302-080

Su propuesta se apegó a las directivas de la Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización que contienen los 13 principios básicos, los cuales se basan en la Declaración de Helsinki.

Este estudio se apegó al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su última reforma del 2014 a los siguientes artículos: El artículo 13 ya que existe respeto a su dignidad y se protege su bienestar, prevalecen los beneficios sobre los riesgos y se contó con consentimiento informado; Artículo 16 se protegió la privacidad del individuo; Artículo 20, 21 y 22, se extendió un consentimiento informado que fue claro con información completa.

En cuanto al capítulo III que trata sobre la investigación en menores de edad, el estudio se apegó al artículo 36 para obtener un consentimiento informado de quien tenga la patria potestad o sea el representante legal del paciente; al ser un estudio totalmente necesario para la valoración integral del paciente con tumores sólidos o leucemias antes y después de administrar quimioterapia con antraciclinas, no se pidió la aceptación del menor para el estudio.

Conforme al reglamento referido en su artículo 17 el estudio se clasifica como riesgo mínimo; por lo que ameritó consentimiento informado por escrito por parte de los padres de los pacientes.

Se cuidó la confidencialidad de la información de los pacientes mediante un número consecutivo no identificándose con el nombre del paciente. La información que se obtuvo se almacenó en una computadora bajo contraseña a la que solo accedió el investigador. Las imágenes del corazón que se tomaron se almacenaron en una memoria la cual está bajo resguardo de los investigadores responsables.

La información obtenida se utilizó con fines científicos y estadísticos.

Se respetó el derecho de no participación de los padres del paciente sin que esto afecte su atención médica.

El estudio es trascendente ya que la etiología cardiovascular es la principal causa de morbimortalidad en los pacientes con tumores sólidos y leucemias que reciben tratamiento con antraciclinas. Al evaluar la morfología y función del corazón previo y posterior a la administración de antraciclicos se evidenció si existe disminución de la función ventricular y la necesidad de tratamiento oportuno con el fin de establecer protocolos de seguimiento para mejorar la sobrevida de estos pacientes.

## **RECURSOS E INFRAESTRUCTURA**

La UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico de Occidente cuenta con un laboratorio y equipo de vanguardia así como personal entrenado para los procedimientos que se requieren para este proyecto. Los insumos necesarios de papelería y software fueron cubiertos por el investigador principal y la tesista, por lo que esta investigación no requiere de financiamiento.

Se cuenta con equipos GE donde se realizaron los ecocardiogramas, con sondas S5 y S6 de acuerdo al peso del paciente, además el software incluido en el equipo en el que se realizó Doppler tisular y strain longitudinal.

Se cuenta con los recursos humanos de la tesista, de la directora de tesis que es cardióloga pediatra, con alta especialidad en ecocardiografía pediátrica, con amplia experiencia en medición de función ventricular en sus distintas variantes. El asesor metodológico es Doctor en Ciencias Médicas ha presentado trabajos de investigación así como algunos artículos publicados además ha sido asesor y revisor de tesis de postgrado.

## DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN	ESTADÍSTICO
Género	Género biológico al que pertenece	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino	Frecuencias, porcentajes Chi cuadrada
Edad	Años cumplidos al momento de la medición	Cuantitativa	Discreta	Años	Media, desviación estándar o mediana y rango. T de Student o U de Mann Whirhey
Peso	Medida de masa corporal al momento de la quemadura, expresada en kilogramos	Cuantitativa	Continua	Kilogramos	Media, desviación estándar o mediana y rango. T de Student o U de Mann Whirhey
Talla	Medición de la altura, desde los pies a la cabeza, medida con estadímetro. Paciente de pie, con pies descalzos, rodillas extendidas, cabeza recta.	Cuantitativa	Continua	Centímetros	Media, desviación estándar o mediana y rango. T de Student o U de Mann Whirhey
Tipo de cáncer	Tipo de cáncer que tiene el paciente según los resultados histopatológicos, inmunotipificación o ambos.	Cualitativa	Nominal	1. Leucemia 2. Sarcoma 3. Linfoma	Frecuencias, porcentajes Chi cuadrada

Edad al diagnóstico	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del individuo al diagnóstico de cáncer	Cuantitativa	Continua	Años	Media, desviación estándar o mediana y rango. T de Student o U de Mann Whirhey
Tipo de antraciclina	Nombre genérico de la antraciclina aplicada al paciente	Cualitativa	Nominal	1. Doxorubicina 2. Daunorrubicina 3. Epirubicina 4. Idaurorrubicina	Frecuencias, porcentajes Chi cuadrada
Fase de tratamiento	Etapas del protocolo de quimioterapia en que se encuentra el paciente	Cualitativa	Nominal	1. Inducción a la remisión 2. Consolidación 3. Mantenimiento	Frecuencias, porcentajes Chi cuadrada
Fecha de aplicación de antraciclina	Día en que se aplicó la dosis de antraciclina	Cuantitativa	Continua	Día, mes y año	Media, desviación estándar o mediana y rango. T de Student o U de Mann Whirhey

Dosis acumulada total de antracíclico	Total, de dosis de antraciclina que ha recibido el paciente, sumando las dosis de cada fase del protocolo	Cuantitativa	Continua	Mg/m2SC	Media, desviación estándar o mediana y rango. T de Student o U de Mann Whirhey
Utilización de dexrazoxane	Aplicación de dexrazoxane durante el tratamiento con antraciclina	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No	Frecuencias, porcentajes Chi cuadrada
Fármacos quimioterapéuticos asociados	Quimioterapéutico utilizado conjuntamente con antraciclina	Cualitativa	Nominal	1. Esteroide 2. Vincristina 3. L-asparaginasa 4. Metrotexate 5. Ciclofosfamida 6. Citarabina 7. Etopósido 8. Mercaptopurina	Frecuencias, porcentajes Chi cuadrada
Dosis acumulada del quimioterapéutico asociado	Total, de dosis de quimioterapéutico que ha recibido el paciente, sumando las dosis de cada fase del protocolo	Cuantitativa	Continua	Mg/m2SC	Media, desviación estándar o mediana y rango. T de Student o U de Mann Whirhey

Signos y síntomas cardiovasculares	Características clínicas presentadas por el paciente durante o posterior a la administración de antraciclina	Cualitativa	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Disnea</li> <li>2. Palpitaciones</li> <li>3. Síncope</li> <li>4. Cianosis</li> <li>5. Hepatomegalia</li> <li>6. Edema</li> <li>7. Hipertensión arterial</li> </ol>	Frecuencias, porcentajes Chi cuadrada
Hallazgos en radiografía de tórax	Características encontradas en la radiografía de tórax	Cualitativa	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Normal</li> <li>2. Cardiomegalia</li> <li>3. Derrame pericárdico</li> <li>4. Otros</li> </ol>	Frecuencias, porcentajes Chi cuadrada
Hallazgos en electrocardiograma	Características encontradas en el electrocardiograma	Cualitativa	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Normal</li> <li>2. Elevación del segmento ST</li> <li>3. Onda T negativa</li> <li>4. Prolongación del intervalo QT</li> <li>5. Arritmias</li> <li>6. Hipertrofia ventricular izquierda</li> <li>7. Hipertrofia ventricular derecha</li> </ol>	Frecuencias, porcentajes Chi cuadrada
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por métodos de Simpson y Teicholz	Fracción total del volumen del ventrículo izquierdo al final de la diástole que es expulsado durante la sístole cuantificado por métodos de Simpson y Teicholz	Cualitativa	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Normal &gt; 55%</li> <li>2. Disminuida &lt; 55%</li> </ol>	Frecuencias, porcentajes Chi cuadrada

Fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo (FA)	Porcentaje de acortamiento del diámetro del ventrículo izquierdo en la sístole	Cualitativa	Nominal	1. Normal > 30% 2. Disminuida < 30%	Frecuencias, porcentajes Chi cuadrada
Fracción de acortamiento del ventrículo derecho (FA)	Porcentaje de acortamiento del diámetro del ventrículo derecho en la sístole	Cualitativa	Nominal	1. Normal > 30% 2. Disminuida < 30%	Frecuencias, porcentajes Chi cuadrada
Desplazamiento sistólico del anillo tricúspideo (TAPSE)	Milímetros de desplazamiento del anillo tricúspideo en sístole	Cualitativa	Nominal	1. Normal: z score de -1.99 a +1.99 2. Hiperdinamia: z score > 0 = +2 3. Disfunción: z score < 0 = -2	Frecuencias, porcentajes Chi cuadrada
Z score del diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DDVI)	Puntuación z en relación a la superficie corporal del paciente en la medición del DDVI	Cualitativa	Nominal	1. Normal: z score de -1.99 a +1.99 2. Dilatado: z score > 0 = +2 3. Hipoplásico: z score < 0 = -2	Frecuencias, porcentajes Chi cuadrada

Z score del diámetro sistólico del ventrículo izquierdo (DSVI)	Puntuación z en relación a la superficie corporal del paciente en la medición del DSVI	Cualitativa	Nominal	1. Normal: z score de -1.99 a +1.99 2. Dilatado: z score > 0 = +2 3. Hipoplásico: z score < 0 = -2	Frecuencias, porcentajes Chi cuadrada
Presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP)	Presión sistólica de la arteria pulmonar calculada por insuficiencia tricúspidea	Cualitativa	Nominal	1. Normal: PSAP menor a 50 mmHg 2. Hipertensión pulmonar: PSAP mayor a 50 mmHg	Frecuencias, porcentajes Chi cuadrada
Índice de rendimiento miocárdico (Índice de Tei)	Índice de función global o de contracción y relajación isovolumétrica	Cualitativo	Nominal	1. Normal: 0.34 – 0.42 2. Disfunción: > 0.42	Frecuencias, porcentajes Chi cuadrada
Strain longitudinal del ventrículo izquierdo	Cambio de tamaño de la fibra miocárdica desde el reposo a su máximo estiramiento	Cualitativa	Nominal	1. Normal: -20 +/- 2 2. Disfunción: -18	Frecuencias, porcentajes Chi cuadrada

Flujo pico temprano / flujo de velocidad atrial mitral (E/A)	Relación entre la onda E y A de la válvula mitral	Cualitativa	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Normal: 1 – 1.5</li> <li>2. Alteración en la relajación: &lt; 1</li> <li>3. Restrictivo: &gt;1.5</li> </ol>	Frecuencias, porcentajes Chi cuadrada
Flujo pico temprano / flujo de velocidad atrial tricúspidea (E/A)	Relación entre la onda E y A de la válvula tricúspidea	Cualitativa	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Normal: 1-1.5</li> <li>2. Alteración en la relajación &lt;1</li> <li>3. Restrictivo: &gt;1.5</li> </ol>	Frecuencias, porcentajes Chi cuadrada

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

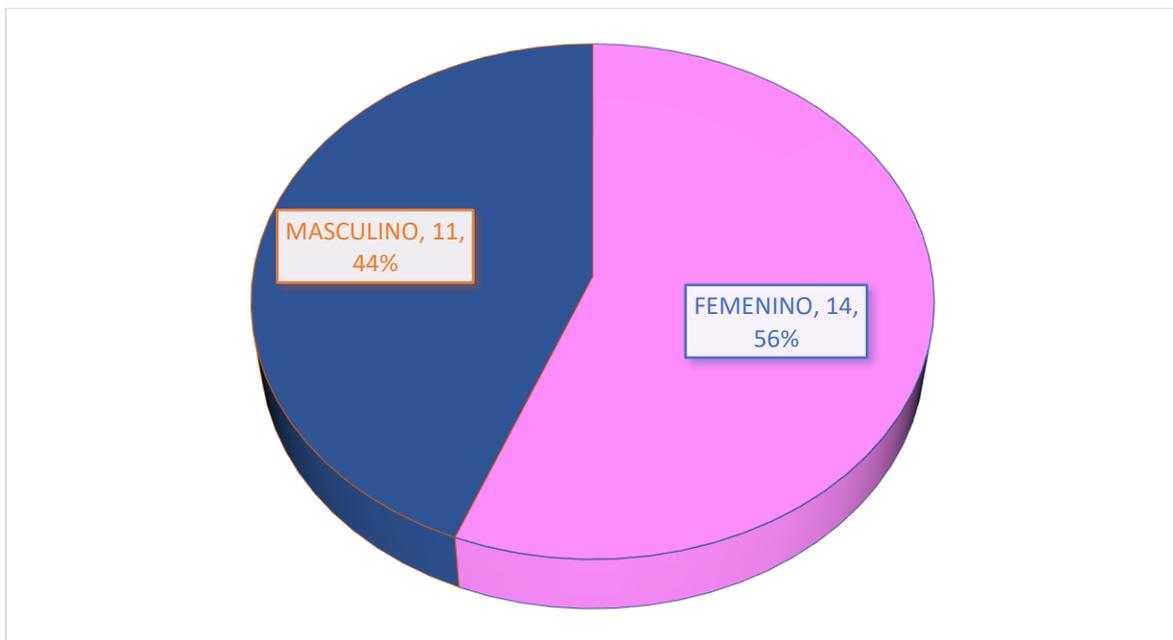
No	Actividad	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB
1	Planeación	X											
2	Elaboración del protocolo		X	X	X								
3	Revisión y corrección del protocolo por el tutor y asesor					X	X						
4	Entrega y presentación del protocolo					X							
5	Duración de trámite ante las autoridades para la autorización y revisión					X	X						
6	Inicio de la investigación y recolección de la información						X	X	X	X	X		
7	Término de la recolección de información										X		
8	Procesamiento y análisis de la información											X	
9	Integración del anteproyecto, elaboración del informe técnico, revisión por el tutor y asesor											X	
10	Entrega de resultados de la investigación al tutor y asesor											X	
11	Redacción del informe final y presentación de tesis												X

## RESULTADOS

Se realizó estudio de ecocardiograma a 25 pacientes oncológicos entre 0 y 17 años de edad que previamente no recibieron tratamiento con antracíclicos como quimioterapéutico y que posteriormente lo requirieron, realizándose ecocardiograma de control posterior a los 30 días de haberse iniciado el tratamiento antracíclico.

### GENERO

En el análisis del género, se encontró que existe una mayor proporción de pacientes femeninos, siendo un total de 14, sobre 25 pacientes en total, dando un porcentaje del 56%. En contraparte con el género masculino, se presentó un total de 11 pacientes de los 25 estudiados, dando un porcentaje del 44%. (Grafica 1)

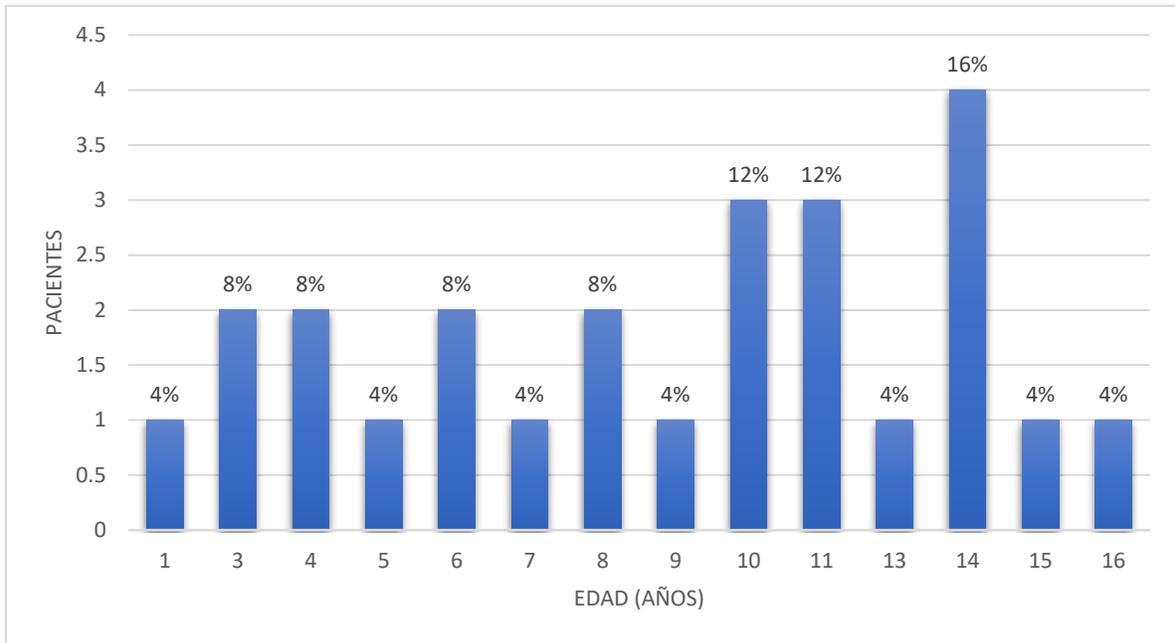


Grafica 1. Porcentaje correspondiente al género de los pacientes evaluados.

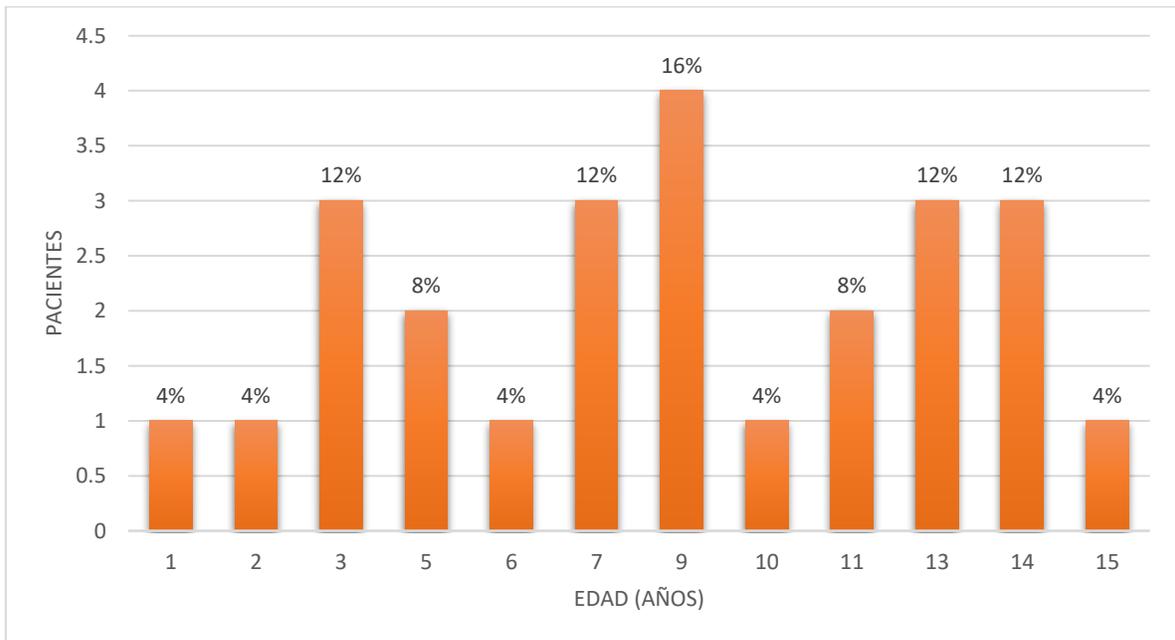
En cuanto a la edad de los pacientes, se evaluaron en el rango de 0 a 17 años, en donde el paciente de menor edad correspondió a uno de 1 año y el paciente de mayor edad fue de 16 años, predominando la edad de 14 años, siendo 4 de los pacientes evaluados, con una media de 9 y una mediana de 10 años (Grafica 2). En cuanto al peso, el más bajo fue de 9 kg, el más alto de 69 Kg, con una media de 30.5 y mediana de 25 kg, ninguno de los pacientes presentó peso bajo, siendo el peso correspondiente a la edad de cada paciente. En la evaluación de la talla la más baja fue de 73 cm y la más alta de 163 cm, con una media de 129 y una mediana de 130 cm, ninguno de los pacientes se encontraba en talla baja, por lo que la talla correspondía a la edad de cada paciente. En cuanto en la edad al diagnóstico oncológico se observó que el paciente de menor de edad fue uno de 1 año y el paciente de mayor edad fue de 15 años (Grafica 3), predominando la edad en los 9 años, que correspondía a 4 pacientes, con una media de 8.5 y mediana de 9 años (Tabla 1).

		<b>EDAD</b>	<b>PESO</b>	<b>TALLA</b>	<b>EDAD AL DIAGNOSTICO</b>	<b>DOSIS ACUMULADA TOTAL DE ANTRACICLICO</b>
<b>N</b>	Válidos	25	25	25	25	25
	Perdidos	0	0	0	0	0
<b>Media</b>		9,08	30,500	129,12	8,52	62,92
<b>Mediana</b>		10,00	25,000	130,00	9,00	50,00
<b>Desv. típ.</b>		4,291	159,622	25,906	4,263	28,968
<b>Mínimo</b>		1	9,0	73	1	36
<b>Máximo</b>		16	69,0	163	15	156

Tabla 1. Estadística de los pacientes evaluados



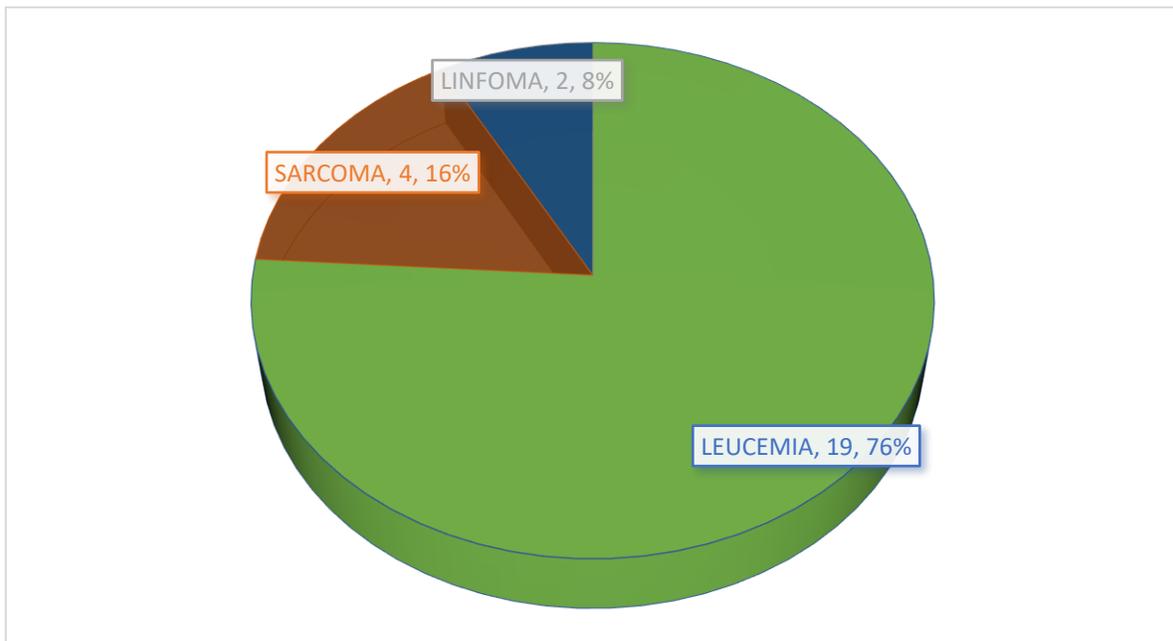
Grafica 2. Edad de los 25 pacientes evaluados.



Grafica 3. Edad al diagnóstico oncológico de los 25 pacientes evaluados.

## TIPOS DE CANCER

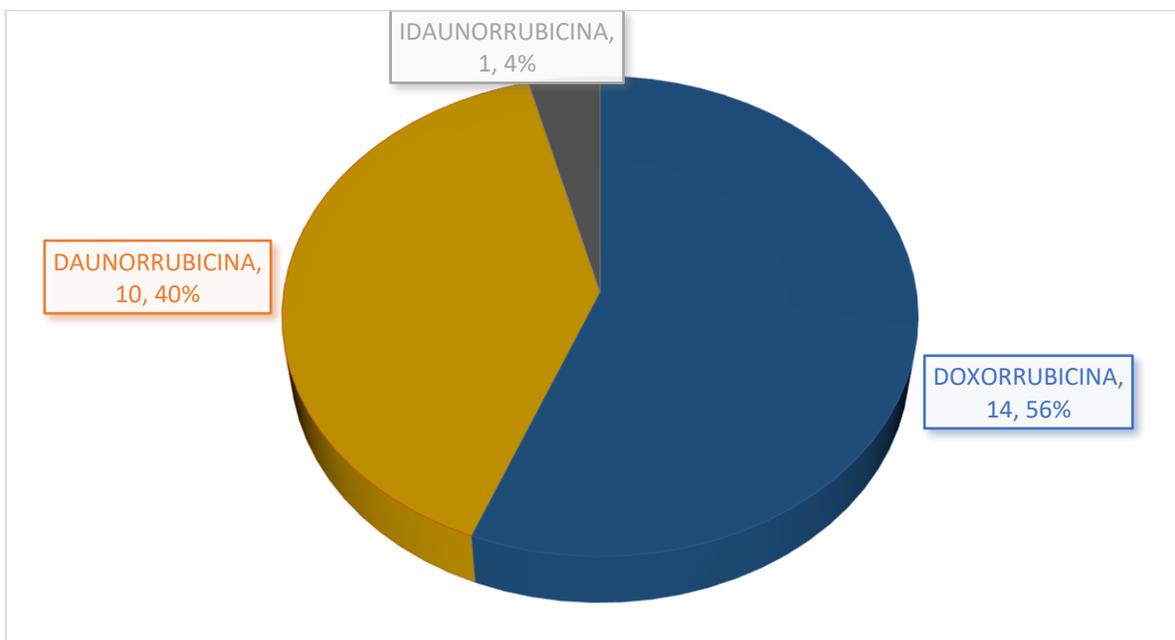
En el análisis de los tipos de cáncer que se diagnosticaron, se observó una mayor cifra pacientes con leucemia, siendo un total de 19 pacientes sobre 25, dando como resultado un porcentaje del 76%, representando 3 cuartas partes del total de la muestra de estudio. En segundo lugar, tenemos al sarcoma, siendo una cifra muy inferior de 4 pacientes de un total de 25, dando como resultado solo un 16% de pacientes con este tipo de cáncer. Por último, el linfoma fue el tipo de menor frecuencia, siendo solo 2 casos del total del estudio y representando únicamente el 8% en el estudio (Grafica 4).



Grafica 4. Porcentaje de los tipos de cáncer diagnosticados en los pacientes estudiados.

## TIPO DE ANTRACICLINA

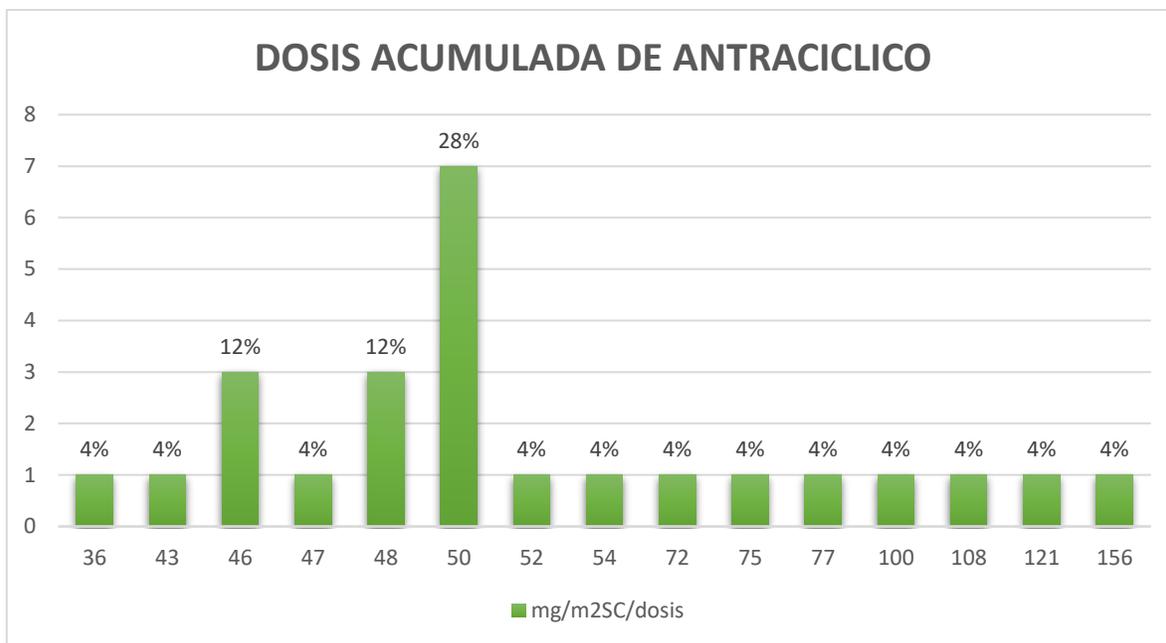
El tipo de antraciclina que más se aplicó en los pacientes con este padecimiento fue la Doxorubicina, la cual fue un total de 14 veces lo que representa el 56% del total en el estudio, siendo una cifra que simboliza más de la mitad de las utilizadas en el estudio. Otro tipo de antraciclina que fue utilizada fue la Daunorrubicina, la cual fue un total de 10 veces del total, representando el 40% en el estudio, estando casi a la par de la primera antraciclina. Por último, la antraciclina con menor frecuencia utilizada fue la Idaurubicina, la cual solo fue utilizada una sola vez cuyo porcentaje en el estudio es el 4%.



Grafica 5. Tipos de antraciclina utilizadas en el estudio.

## DOSIS ACUMULADA DE ANTRACICLICO

En la evaluación de la dosis máxima acumulada durante el periodo de estudio se observó una mínima dosis de 36 mg/m<sup>2</sup>SC/dosis en un paciente y una máxima dosis de 156 mg/m<sup>2</sup>SC/dosis en un paciente (Grafica 6), con una media de 63 mg/m<sup>2</sup>SC/dosis y mediana de 50 mg/m<sup>2</sup>SC/dosis (Tabla 1). En ninguno de los pacientes evaluados se rebasó la dosis máxima de antracíclicos.



Grafica 6. Dosis máxima acumulada de antracíclico durante el periodo de estudio.

### EVALUACION PRE ADMINISTRACION DE ANTRACICLICO

En la revisión previa a la administración de antracíclicos, todos los pacientes del muestreo no presentaron signos o síntomas cardiacos, tales como: disnea, palpitaciones, síncope, cianosis, hepatomegalia, edema e hipertensión arterial. Por lo cual, en este caso el total eran pacientes asintomáticos. En el caso de los hallazgos encontrados en la radiografía de tórax, todos los pacientes presentaron características normales, en ninguno de ellos se encontró derrame pericárdico, cardiomegalia, entre otros. En la revisión del electrocardiograma en todos los pacientes, en ninguno se encontró anormalidad, los 25 pacientes incluidos en el estudio presentaron un electrocardiograma en parámetros normales.

En la fase de tratamiento, todos los pacientes que se incluyeron en la investigación se encontraban en fase de Inducción-Remisión del tratamiento, por lo cual representa el 100% del total con 25 pacientes, descartando a las otras fases del tratamiento; tales como la de mantenimiento y consolidación.

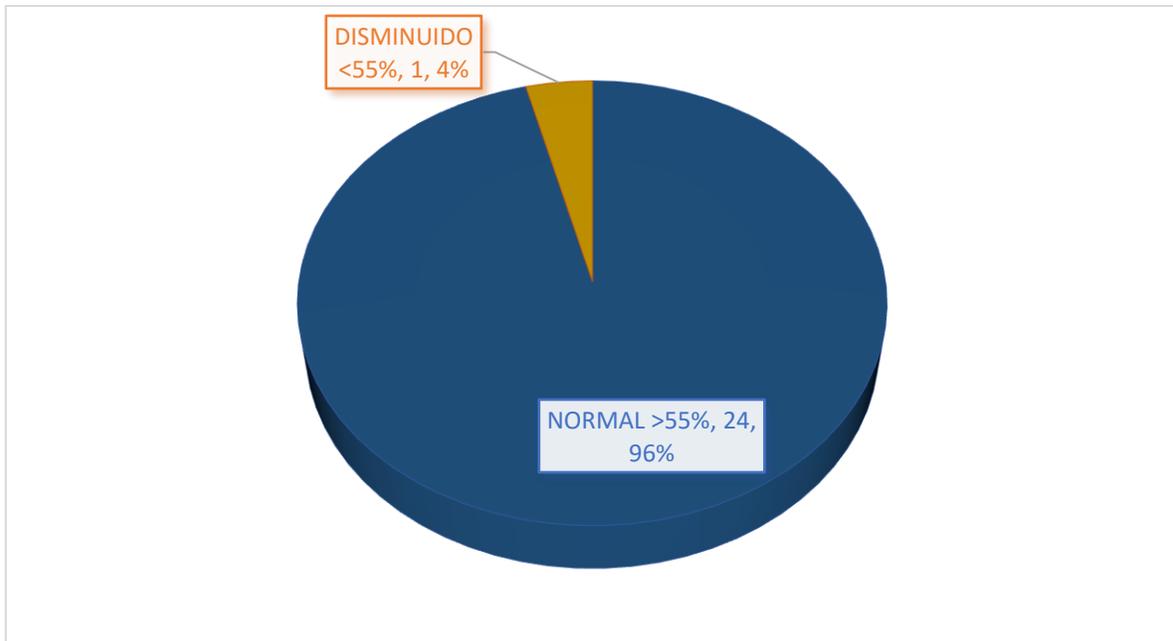
En todos los pacientes incluidos en el estudio se les aplico dexrazozane durante el tratamiento con antraciclina, por lo que este fármaco representa un 100% en el análisis descriptivo estadístico (Tabla 2).

VARIABLE	VALIDOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VALIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
<b>SIGNOS Y SINTOMAS</b>	Asintomáticos	25	100%	100%	100%
	Sintomáticos	0	0%	0%	0%
<b>HALLAZGOS EN RADIOGRAFIA DE TORAX</b>	Normal	25	100%	100%	100%
	Anormal	0	0%	0%	0%
<b>HALLAZGOS EN ELECTROCARDIOGRAMA</b>	Normal	25	100%	100%	100%
	Anormal	0	0%	0%	0%

Tabla 2. Evaluación previa a la administración de antracíclicos.

#### FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO (FEVI) POR MÉTODOS DE SIMPSON Y TEICHOLZ

Dentro de los hallazgos encontrados, antes del inicio de antracíclicos, en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) aplicando los métodos de Simpson y Teicholz, se encontró que la gran mayoría de los pacientes, siendo un total de 24 no presentaron alteraciones en la función, no obstante, solo 1 paciente presento alteración en la FEVI con porcentaje menor del 55%, lo que representa un 4% del total de los pacientes estudiados.



Grafica 7. Evaluación de la función sistólica del ventrículo izquierdo previo administración de antracíclico.

Al analizar la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo de los pacientes, antes del inicio del tratamiento con antraciclina, los 25 pacientes no presentaban alteración en la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo.

En la evaluación de la fracción de acortamiento del ventrículo derecho, no se observó alteración de los pacientes, previo al inicio del tratamiento.

El desplazamiento sistólico del anillo tricúspideo, en los 25 pacientes analizados se observó sin alteraciones.

En cuanto al análisis del diámetro diastólico del ventrículo izquierdo, este no presentó ninguna alteración al momento del estudio, así como en el diámetro sistólico del ventrículo izquierdo. No se observó ningún cambio, presentando valores normales.

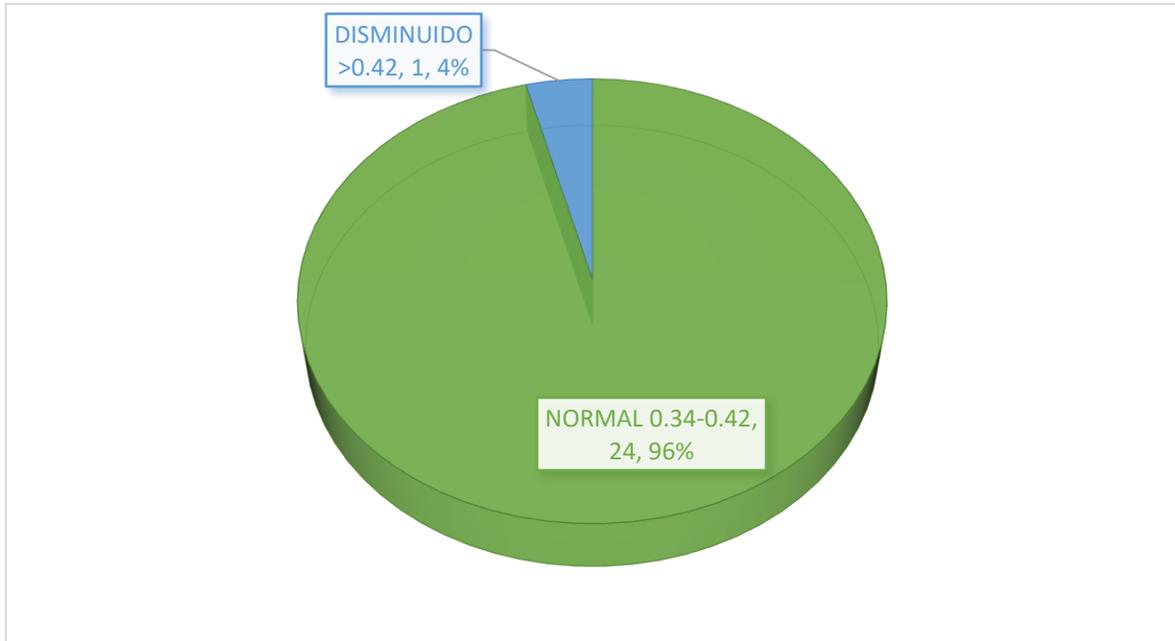
En la evaluación de la presión sistólica de la arteria pulmonar, no se encontró ninguna alteración durante el estudio, puesto que los 25 pacientes presentaron datos normales de este valor. (Tabla 3)

VARIABLE	VALIDOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VALIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
<b>FRACCION DE ACORTAMIENTO DEL VENTRICULO IZQUIERDO</b>	Normal >30	25	100%	100%	100%
	Anormal <30	0	0%	0%	0%
<b>FRACCION DE ACORTAMIENTO DEL VENTRICULO DERECHO</b>	Normal >30	25	100%	100%	100%
	Anormal <30	0	0%	0%	0%
<b>TAPSE</b>	Normal	25	100%	100%	100%
	Anormal	0	0%	0%	0%
<b>DDVI (ZSCORE)</b>	Normal -1.99 a +1.99	25	100%	100%	100%
<b>DSVI (ZSCORE)</b>	Normal -1.99 a +1.99	25	100%	100%	100%
<b>PSAP</b>	Normal <50 mmHg	25	100%	100%	100%
	Anormal >50 mmHg	0	0%	0%	0%

Tabla 3. Evaluación previa a la administración de antracíclicos.

### ÍNDICE DE RENDIMIENTO MIOCÁRDICO (INDICE DE TEI)

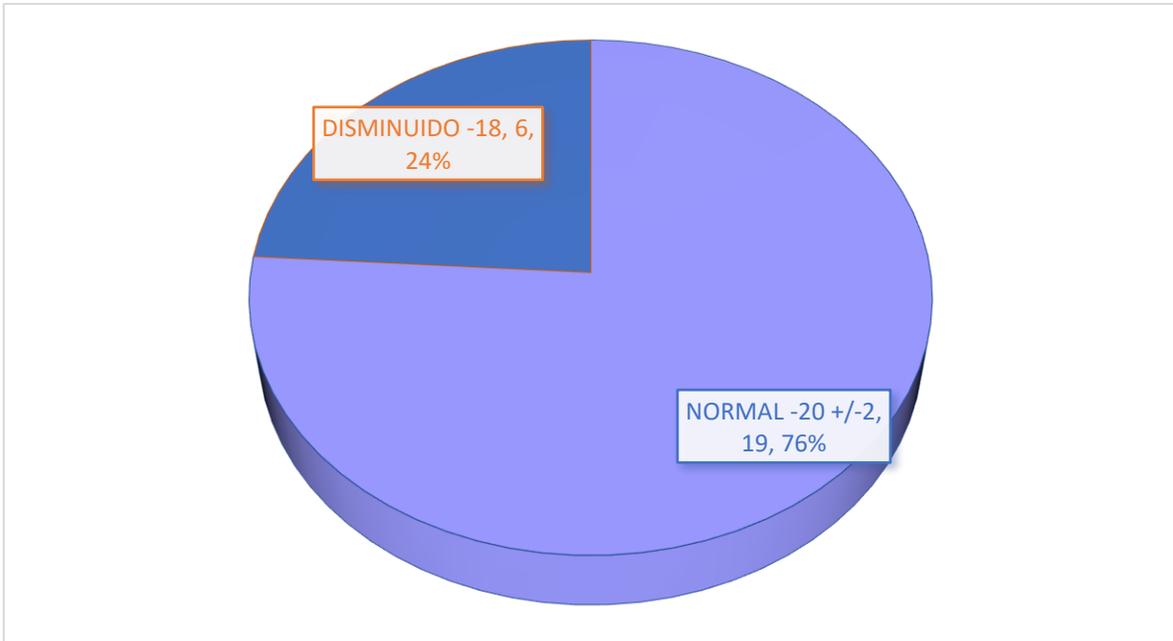
Se evaluó el índice de rendimiento miocárdico, en el cual durante el estudio previa a la administración de antracíclico, solo 1 paciente presentó una disminución menor de 0.42, correspondiendo a un 4% de nuestro análisis. El resto de los pacientes observados no tuvieron ninguna complicación durante su análisis, siendo un total de 24 y representando un total de 24 pacientes, siendo este un total de 96%.



Grafica 8. Evaluación del índice de rendimiento miocárdico previa administración de antraciclicos.

### STRAIN LONGITUDINAL DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

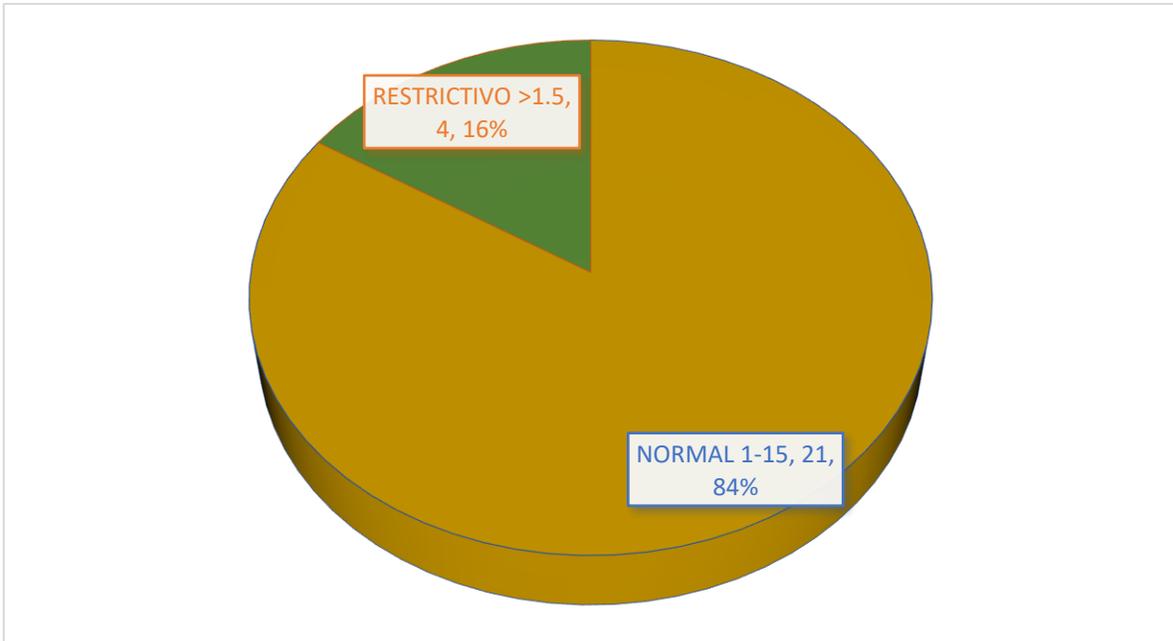
En la evaluación de la deformación del miocardio, solo 6 pacientes del total de la prueba presentaron disminución, por el contrario, el 76% no tuvo ningún cambio significativo.



Grafica 9. Evaluación de Strain longitudinal del ventrículo izquierdo previo a la administración de antracíclicos.

#### FLUJO PICO TEMPRANO / FLUJO DE VELOCIDAD ATRIAL MITRAL (E/A)

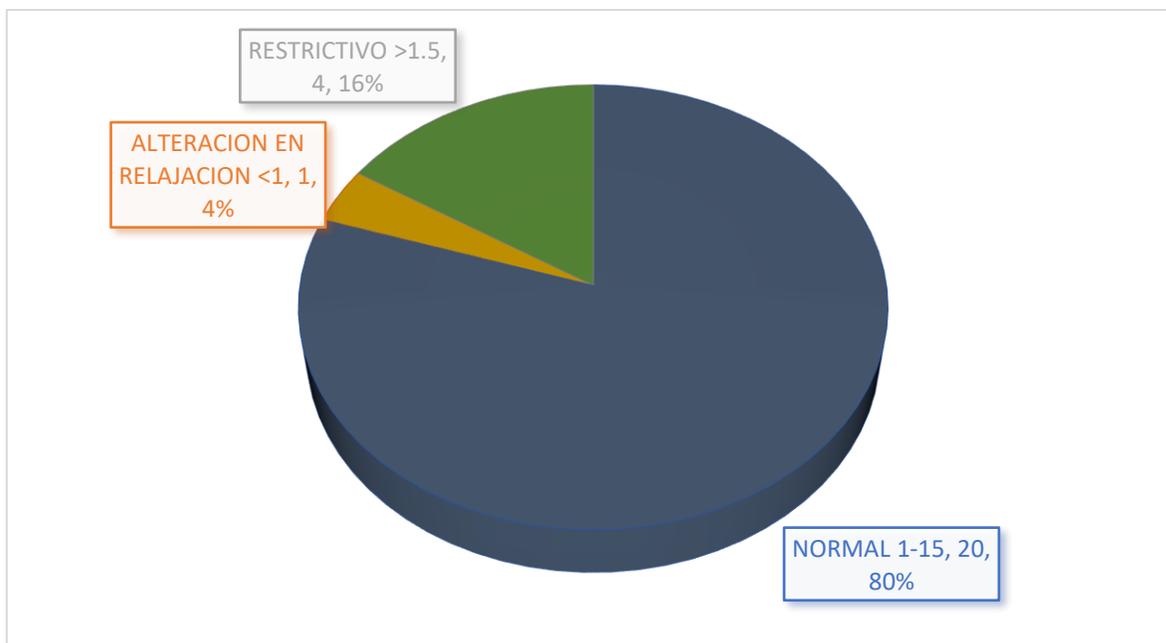
En esta variable el 16% de los pacientes presento un problema restrictivo y en cambio el 84% de ellos no tuvo ninguna interacción antes de la aplicación del antracíclico, siendo 21 personas en total.



Grafica 10. Evaluación de la onda E/A Mitral previa administración de antraciclicos.

#### FLUJO PICO TEMPRANO / FLUJO DE VELOCIDAD ATRIAL TRICUSPIDEA (E/A)

En el análisis de la E/A tricúspidea, se observó que un paciente presentó alteración en la relajación, correspondiendo a un 4% del total de los pacientes, 4 pacientes presentaron patrón restrictivo, correspondiendo a un 16% y 20 pacientes se encontraron en rangos normales, correspondiendo a un 80% del total de los pacientes evaluados.



Grafica 11. Evaluación de E/A Tricúspidea previo a la administración de antracíclicos.

### ANALISIS POST ADMINISTRACION DE ANTRACICLICO

En la evaluación ecocardiográfica posterior a la administración de antracíclicos los pacientes se encontraron asintomáticos en su totalidad, así como en los hallazgos encontrados en la radiografía de tórax, en el electrocardiograma no se observaron anomalías, presentándose como estudios sin alteraciones. (Tabla 4).

VARIABLE	VALIDOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VALIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
<b>SIGNOS Y SINTOMAS</b>	Asintomáticos	25	100%	100%	100%
	Sintomáticos	0	0%	0%	0%
<b>HALLAZGOS EN RADIOGRAFIA DE TORAX</b>	Normal	25	100%	100%	100%
	Anormal	0	0%	0%	0%
<b>HALLAZGOS EN ELECTROCARDIOGRAMA</b>	Normal	25	100%	100%	100%
	Anormal	0	0%	0%	0%

Tabla 4. Evaluación de síntomas y estudios posterior a la administración de antracíclicos.

En la evaluación de control ecocardiográfica de estructuras cardiacas posterior a la administración de antracíclicos, la fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo no presento alteraciones, encontrándose en rangos normales en los 25 pacientes evaluados.

El desplazamiento sistólico del anillo tricúspideo, no se observaron alteraciones en la evaluación de control.

En cuanto a la revaloración del diámetro diastólico del ventrículo izquierdo y el diámetro sistólico del ventrículo izquierdo, no presentaron alteraciones en la evaluación de control.

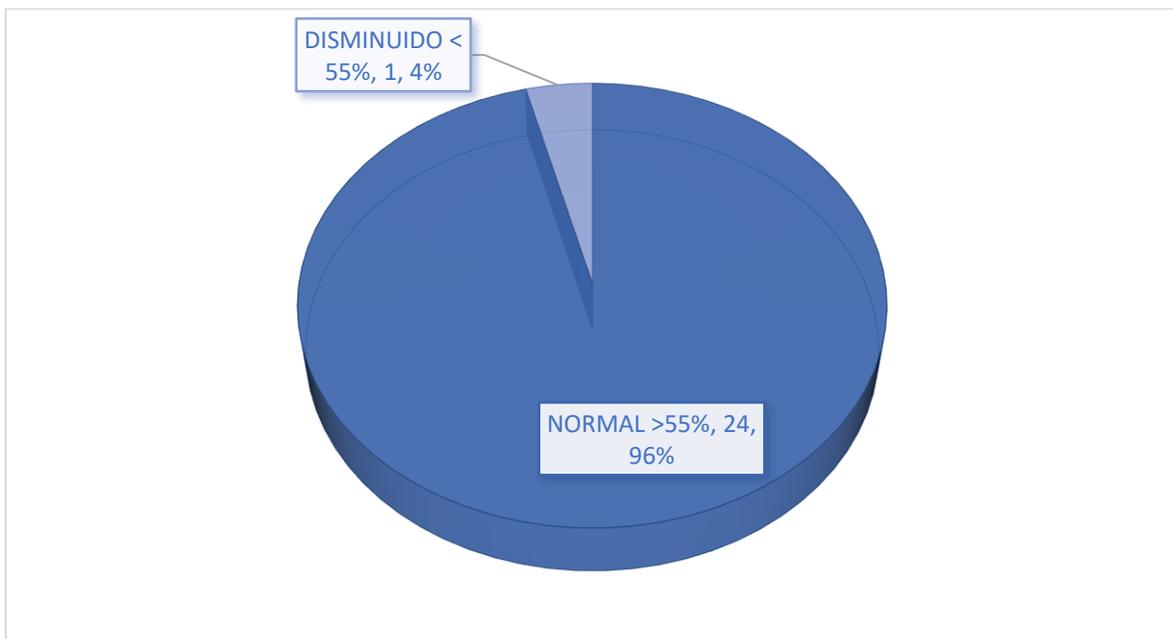
En la revisión de la presión sistólica de la arteria pulmonar, no hubo cambios posteriores a la administración de antracíclicos, encontrándose en rangos normales en los 25 paciente. (Tabla 5)

VARIABLE	VALIDOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PORCENTAJE VALIDO	PORCENTAJE ACUMULADO
<b>FRACCION DE ACORTAMIENTO DEL VENTRICULO IZQUIERDO</b>	Normal >30	25	100%	100%	100%
	Anormal <30	0	0%	0%	0%
<b>TAPSE</b>	Normal	25	100%	100%	100%
	Anormal	0	0%	0%	0%
<b>DDVI (ZSCORE)</b>	Normal - 1.99 a +1.99	25	100%	100%	100%
<b>DSVI (ZSCORE)</b>	Normal - 1.99 a +1.99	25	100%	100%	100%
<b>PSAP</b>	Normal <50 mmHg	25	100%	100%	100%
	Anormal >50 mmHg	0	0%	0%	0%
	Restrictivo >1.5	4	16%	16%	100%

Tabla 5. Evaluación ecocardiográfica de estructuras cardiacas posterior a la administración de antracíclicos.

## FRACCION DE EYECCION DEL VENTRICULO IZQUIERDO (FEVI)

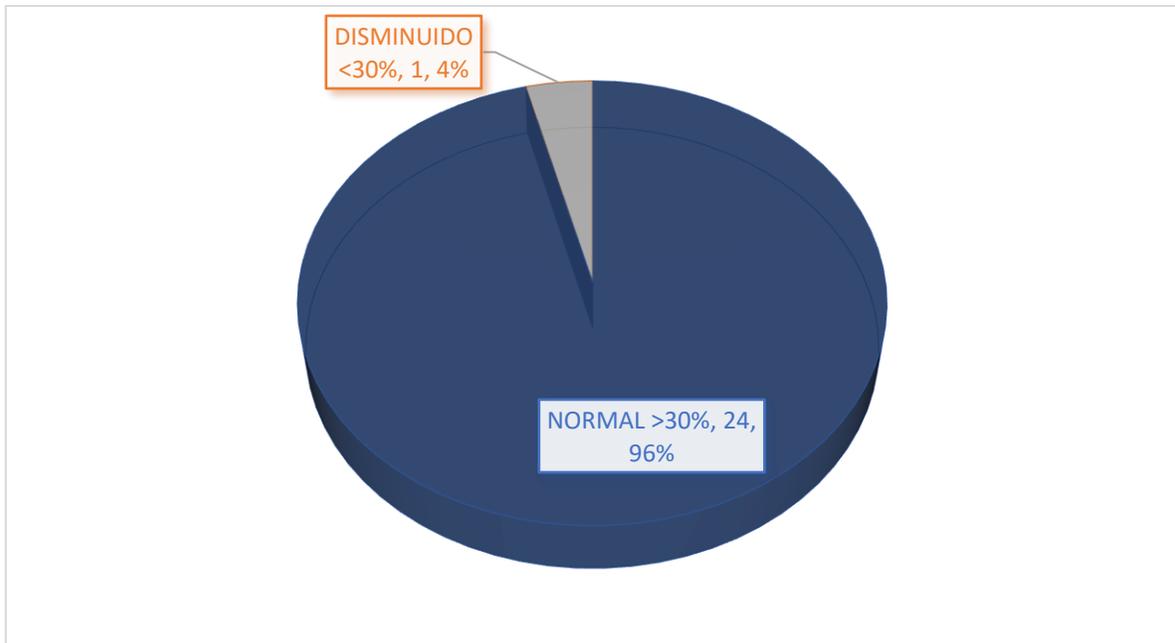
Posterior a la administración de antracíclicos, en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), se encontró en una paciente alteración de la función, mediante los métodos de Simpson y Teichloz, correspondiendo el 4% del total de pacientes evaluados. En el resto de los pacientes se encontraron sin alteraciones en la función, correspondiendo a 96% del total de pacientes. (Grafica 12)



Grafica 12. Evaluación de función sistólica de ventrículo izquierdo posterior a la administración de antracíclicos.

## FRACCION DE ACORTAMIENTO DE VENTRICULO DERECHO (CAF)

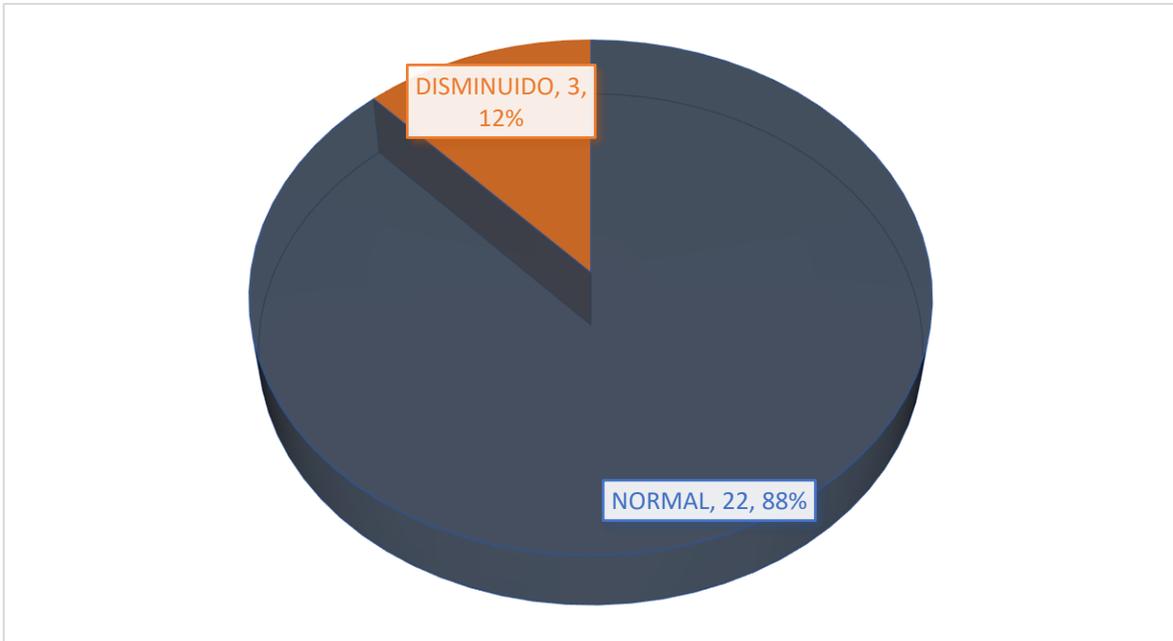
En la evaluación de control, la fracción de acortamiento del ventrículo derecho presentó alteración con disminución en un paciente, correspondiendo el 4% del total de pacientes. El resto de los pacientes no se observaron alteraciones, encontrándose en rangos normales, correspondiendo a un 96% del total de pacientes revisados. (Grafica 13)



Grafica 13. Evaluación en el cambio de área fraccional del ventrículo derecho posterior a la administración de antracíclicos.

### ÍNDICE DE RENDIMIENTO MIOCÁRDICO (ÍNDICE DE TEI)

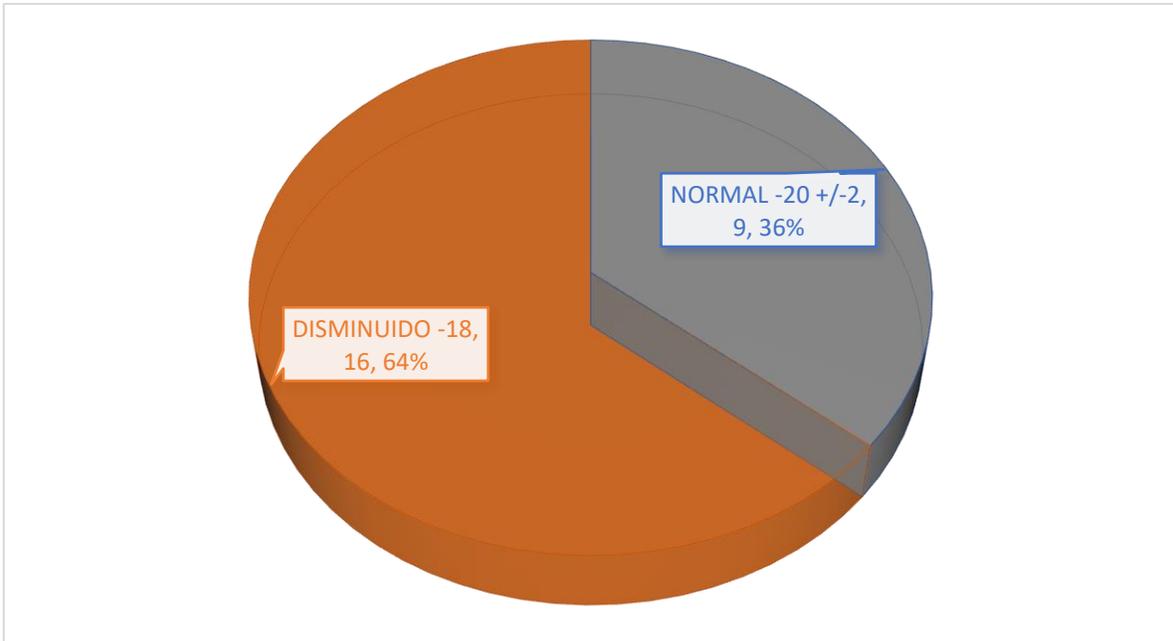
En el ecocardiograma de control el índice de rendimiento miocárdico, se vio un aumento, respecto al análisis previo, con afectación en 3 pacientes, correspondiendo a un 12% del total de los pacientes revisados. En el resto de los pacientes, siendo 22, se encontraron sin alteraciones, correspondiendo a un 88% del total de pacientes revisados.



Grafica 14. Evaluación del rendimiento miocárdico posterior a la administración de antraciclicos.

#### STRAIN LONGITUDINAL DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

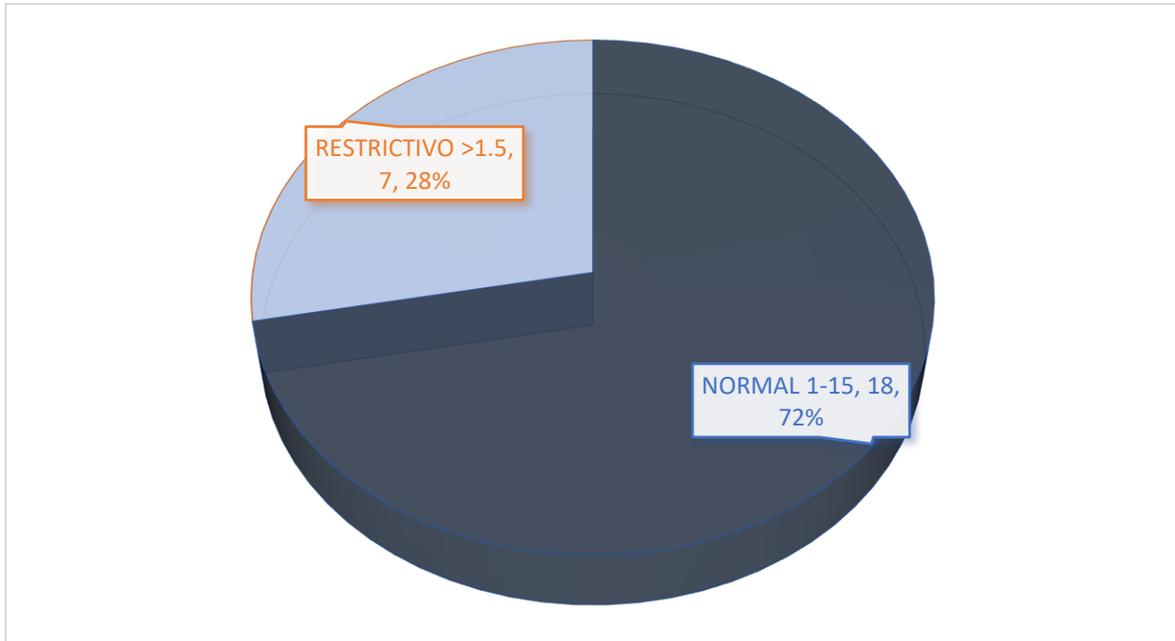
En la evaluación de la deformación del miocardio de control, se encontró un aumento importante en los pacientes afectados posterior a la administración de antraciclicos, siendo 16 los pacientes que presentaron disminución de la deformación miocárdica, correspondiendo al 64% del total de pacientes. El resto de pacientes, siendo 9, presentaron una deformación miocárdica normal, correspondiendo al 36% del total de pacientes revalorados. (Grafica 15)



Grafica 15. Evaluación de strain longitudinal del ventrículo izquierdo posterior a la administración de antraciclicos.

#### FLUJO PICO TEMPRANO / FLUJO DE VELOCIDAD ATRIAL MITRAL (E/A)

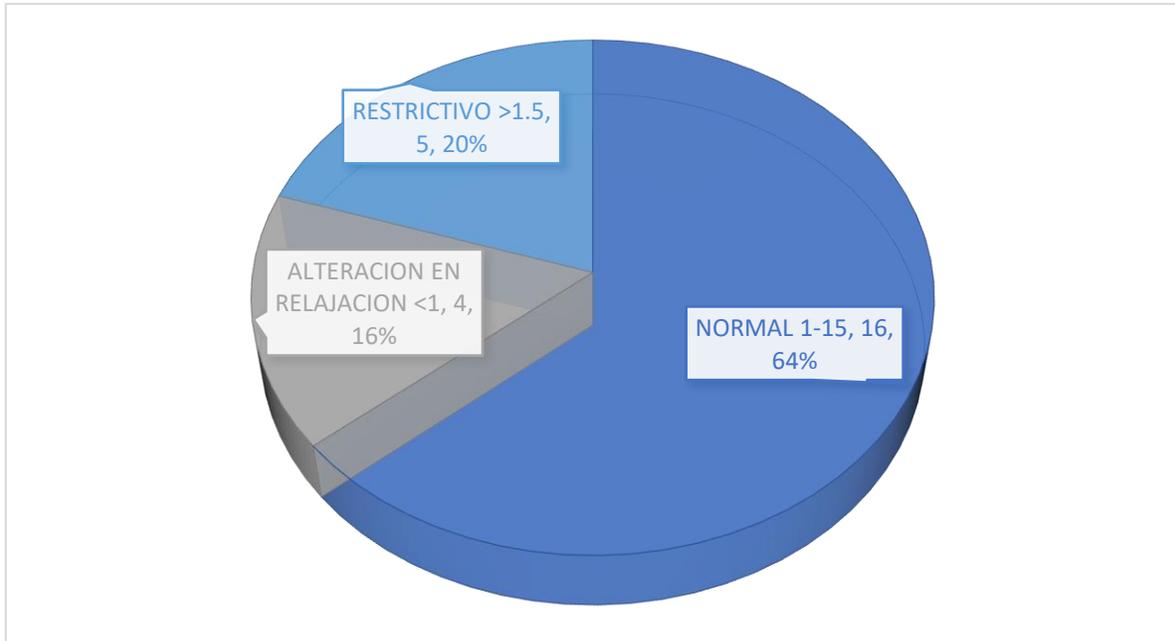
En la evaluación de control de la E/A mitral se observó que 7 pacientes presentaron afectación del tipo restrictivo, correspondiendo al 28% del total de pacientes. Los 18 pacientes restantes, presentaron valores normales, correspondiendo el 72% del total de pacientes evaluados.



Grafica 16. Evaluación de la onda E/A Mitral posterior a la administración de antraciclicos.

#### FLUJO PICO TEMPRANO / FLUJO DE VELOCIDAD ATRIAL TRICÚSPIDEA (E/A)

En la evaluación de la E/A tricúspidea, se encontró que 4 pacientes presentaron alteración en la relajación, correspondiendo al 16% de los pacientes, 5 pacientes presentaron alteración del tipo restrictivo, correspondiendo al 20% de los pacientes y en 16 pacientes se encontraron en rangos normales, siendo el 64% del total de pacientes evaluados.



Grafica 17. Evaluación de la onda E/A Tricúspidea posterior a la administración de antracíclicos.

## ANALISIS ESTADISTICO

PRE FRACCION DE EYECCION DEL VENTRICULO IZQUIERDO \* POST FRACCION DE EYECCION DEL VENTRICULO IZQUIERDO (FEVI)

	POSTFRACCION DE EYECCION DEL VENTRICULO IZQUIERDO FEVI		Total	
	NORMAL >55%	DISMINUIDO <55%		
PREFRACCION DE EYECCION DEL VENTRICULO IZQUIERDO (FEVI)	NORMAL >55%	23	1	24
	DISMINUIDO <55%	1	0	1
Total		24	1	25

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	Sig. exacta (bilateral)
<b>Prueba de McNemar</b>		1,000a
<b>N de casos válidos</b>	25	

a Utilizada la distribución binomial

PRE FRACCIÓN DE ACORTAMIENTO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO \* POST FRACCIÓN DE ACORTAMIENTO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO (FA)

	POST FRACCIÓN DE ACORTAMIENTO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO (FA)		Total
	NORMAL >30%		
<b>PRE FRACCIÓN DE ACORTAMIENTO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO (FA)</b>	NORMAL >30%	25	25
<b>Total</b>		25	25

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
<b>Prueba de McNemar-Bowker</b>	.	.	.a
<b>N de casos válidos</b>	25		

a Sólo se efectuará el cálculo para tablas de PxP, donde P debe ser mayor que 1.

PRE FRACCIÓN DE ACORTAMIENTO DEL VENTRÍCULO DERECHO \*POST FRACCIÓN DE ACORTAMIENTO DEL VENTRÍCULO DERECHO (CAF)

	POST FRACCIÓN DE ACORTAMIENTO DEL VENTRÍCULO DERECHO		Total	
	NORMAL >30%	DISMINUIDO <30%		
PRE FRACCIÓN DE ACORTAMIENTO DEL VENTRÍCULO DERECHO (CAF)	NORMAL >30%	24	1	25
<b>Total</b>		24	1	25

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Prueba de McNemar-Bowker	.	.	.a
N de casos válidos	25		

a Sólo se efectuará el cálculo para tablas de P x P, donde P debe ser mayor que 1.

PRE DESPLAZAMIENTO SISTÓLICO DEL ANILLO TRICÚSPIDEO \* POST DESPLAZAMIENTO SISTÓLICO DEL ANILLO TRICÚSPIDEO (TAPSE)

	POST DESPLAZAMIENTO SISTÓLICO DEL ANILLO TRICÚSPIDEO		Total
	NORMAL Z SCORE -1.99 A +1.99		
PRE DESPLAZAMIENTO SISTÓLICO DEL ANILLO TRICÚSPIDEO	NORMAL Z SCORE -1.99 A +1.99	25	25
<b>Total</b>		25	25

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
<b>Prueba de McNemar-Bowker</b>	.	.	.a
<b>N de casos válidos</b>	25		

a Sólo se efectuará el cálculo para tablas de PxP, donde P debe ser mayor que 1.

PRE ZSCORE DEL DIÁMETRO DIASTÓLICO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO \* POST ZSCORE DEL DIÁMETRO DIASTÓLICO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO (DDVI)

		POST ZSCORE DEL DIÁMETRO DIASTÓLICO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO	Total
		NORMAL -1.99 A +1.99	
<b>PRE ZSCORE DEL DIÁMETRO DIASTÓLICO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO (DDVI)</b>	NORMAL -1.99 A +1.99	25	25
<b>Total</b>		25	25

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
<b>Prueba de McNemar-Bowker</b>	.	.	.a
<b>N de casos válidos</b>	25		

a Sólo se efectuará el cálculo para tablas de PxP, donde P debe ser mayor que 1.

PRE ZSCORE DEL DIÁMETRO SISTÓLICO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO \* POST ZSCORE DEL DIÁMETRO SISTÓLICO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO (DSVI)

		POST ZSCORE DEL DIÁMETRO SISTÓLICO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO	Total
		NORMAL 0.34-0.42	
PREZ SCORE DEL DIÁMETRO SISTÓLICO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO	NORMAL -1.99 A +1.99	25	25
<b>Total</b>		25	25

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Prueba de McNemar-Bowker	.	.	.a
N de casos válidos	25		

a Sólo se efectuará el cálculo para tablas de PxP, donde P debe ser mayor que 1.

PRE PRESIÓN SISTÓLICA DE LA ARTERIA PULMONAR \* POST PRESIÓN SISTÓLICA DE LA ARTERIA PULMONAR (PSAP)

		POST PRESIÓN SISTÓLICA DE LA ARTERIA PULMONAR	Total
		NORMAL PSAP <50 mmHg	
PRE PRESIÓN SISTÓLICA DE LA ARTERIA PULMONAR	NORMAL PSAP <50 mmHg	25	25
<b>Total</b>		25	25

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Prueba de McNemar-Bowker	.	.	.a
N de casos válidos	25		

a Sólo se efectuará el cálculo para tablas de PxP, donde P debe ser mayor que 1.

PRE ÍNDICE DE RENDIMIENTO MIOCÁRDICO \* POST ÍNDICE DE RENDIMIENTO MIOCÁRDICO (ÍNDICE DE TEI)

		POST ÍNDICE DE RENDIMIENTO MIOCÁRDICO		Total
		NORMAL 0.34-0.42	DISMINUIDO >0.42	
PRE ÍNDICE DE RENDIMIENTO MIOCÁRDICO (ÍNDICE DE TEI)	NORMAL 0.34-0.42	21	3	24
	DISMINUIDO >0.42	1	0	1
<b>Total</b>		22	3	25

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	Sig. exacta (bilateral)
<b>Prueba de McNemar</b>		,625a
<b>N de casos válidos</b>	25	

a Utilizada la distribución binomial

PRE STRAIN LONGITUDINAL DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO \* POST STRAIN LONGITUDINAL DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

		POST STRAIN LONGITUDINAL DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO		Total
		NORMAL -20 +/-2	DISMINUIDO -18	
PRE STRAIN LONGITUDINAL DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO	NORMAL -20 +/-2	9	10	19
	DISMINUIDO -18	0	6	6
<b>Total</b>		9	16	25

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	Sig. exacta (bilateral)
<b>Prueba de McNemar</b>		,002a
<b>N de casos válidos</b>	25	

a Utilizada la distribución binomial

PRE FLUJO PICO TEMPRANO FLUJO DE VELOCIDAD ATRIAL \* POST FLUJO PICO TEMPRANO FLUJO DE VELOCIDAD ATRIAL (E/A MITRAL)

		POST FLUJO PICO TEMPRANO FLUJO DE VELOCIDAD ATRIAL		Total
		NORMAL 1-15	RESTRICTIVO >1.5	
PRE FLUJO PICO TEMPRANO FLUJO DE VELOCIDAD ATRIAL MITRALEA	NORMAL 1-15	15	6	21
	RESTRICTIVO >1.5	3	1	4
Total		18	7	25

#### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	Sig. exacta (bilateral)
<b>Prueba de McNemar</b>		,508a
<b>N de casos válidos</b>	25	

a Utilizada la distribución binomial

PRE FLUJO PICO TEMPRANO FLUJO DE VELOCIDAD ATRIAL TRICÚSPIDEA \* POST FLUJO PICO TEMPRANO FLUJO DE VELOCIDAD ATRIAL TRICÚSPIDEA (E/A TRICUSPIDEA)

		POST FLUJO PICO TEMPRANO FLUJO DE VELOCIDAD ATRIAL TRICÚSPIDEA			Total
		NORMAL 1-15	ALTERACION EN RELAJACION <1	RESTRICTIVO >1.5	
PRE FLUJO PICO TEMPRANO FLUJO DE VELOCIDAD ATRIAL TRICÚSPIDEA	NORMAL 1-15	15	2	3	20
	ALTERACION EN RELAJACION <1	0	0	1	1
	RESTRICTIVO >1.5	1	2	1	4
Total		16	4	5	25

#### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
<b>Prueba de McNemar-Bowker</b>	3,333	3	,343
<b>N de casos válidos</b>	25		

## DISCUSION

La quimioterapia es el tratamiento de tumores sólidos y enfermedades malignas hematológicas, que logran la curación de la enfermedad en aproximadamente 70 a 80% de los niños y adolescentes con cáncer. Las antraciclinas son los agentes citotóxicos con mayor efectividad para este tipo de patologías. Los medicamentos que con mayor frecuencia se utilizan son la daunorrubicina (leucemias agudas y linfomas) y la doxorrubicina (leucemias agudas, linfomas y distintos tumores sólidos). Otros fármacos también utilizados son epirubicina e idarrubicina. La cardiotoxicidad es un efecto adverso de estos fármacos que aparece a largo plazo. El riesgo de muerte en los supervivientes debido a enfermedad cardíaca es hasta 8 veces superior al esperado para la población normal.<sup>9</sup>

La cardiotoxicidad que ocasionan estos fármacos parece estar relacionada con la producción de radicales libres por parte de los compuestos hierro-antraciclina, siendo el corazón un órgano muy susceptible al estrés oxidativo. Se han presentado casos de cardiotoxicidad con las antraciclinas más utilizadas como son la daunorrubicina y doxorrubicina, en algunos casos no se presentan síntomas o pueden aparecer varios años después de finalizado el tratamiento.<sup>9</sup>

Existen tres tipos de cardiotoxicidad, el primero es el tipo de cardiotoxicidad aguda, ocurre durante o inmediatamente después de iniciado el tratamiento con una incidencia < 1% y generalmente se resuelve en una semana, su característica es que se presenta de manera transitoria y cursa con cambios inespecíficos electrocardiográficos.<sup>9</sup>

El segundo tipo de toxicidad es la crónicamente progresiva de inicio precoz, éste es el tipo más frecuente, presentando deterioro de las funciones cardíacas dentro del primer año después de iniciado el tratamiento. Se manifiesta con datos de miocardiopatía y clínicamente, con datos de insuficiencia cardíaca. Este tipo de toxicidad afecta del 1,6 al 2,1% de los pacientes tratados.

El tercer tipo de toxicidad es la crónicamente progresiva de inicio tardío, se produce después del primer año de tratamiento, manifestándose con el desarrollo de miocardiopatía y se ha observado hasta 20 años después del tratamiento, cursando con insuficiencia cardíaca, arritmias y disfunción ventricular.<sup>9</sup>

Existen criterios para establecer cardiotoxicidad los cuales han sido definidos por el comité de evaluación y revisión cardíaca (Cardiac Review and Evaluation Committee), los cuales son: a) cardiomiopatía caracterizada por la disminución en la función ventricular izquierda (FVI) que sea global o más severa hacia el septum, b) síntomas de la falla cardíaca, c) signos asociados con la falla cardíaca, incluyendo la presencia de S3, taquicardia o ambos, d) disminución de al menos el 5% de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) con valores menores al 55% con signos o síntomas de la falla cardíaca, o una disminución de al menos el 10% en la FEVI con valores menores del 55% sin la presencia de signos o síntomas.<sup>10</sup>

Así mismo, existen grados que pueden definir la cardiotoxicidad de acuerdo al deterioro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo los cuales son: a) Grado I: reducción de la fracción de eyección del 10% al 20% con respecto al basal, b) Grado II: reducción mayor al 20% o caída por debajo de lo normal (<55%), c) Grado III: aparición de síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva.<sup>11</sup>

Se ha visto que la susceptibilidad a la toxicidad varía de acuerdo a diversos factores de riesgo como son el sexo femenino, edades extremas de la vida (menores de 15 años y mayores de 65 años), cardiopatía previa, enfermedad hepática y el tratamiento concomitante con irradiación mediastínica o con otros fármacos anticancerosos cardiotoxíco, como la ciclofosfamida o el trastuzumab. Sin embargo, el factor de riesgo más importante es la dosis total acumulada, que varía para cada antraciclina. Se han establecido dosis limitantes para cada una de los antracíclicos: a) Doxorubicina: 300 mg/m<sup>2</sup>, b) Daunorrubicina: 400 mg/m<sup>2</sup>, c) Epirubicina: 650 mg/m<sup>2</sup>, d) Idarrubicina: 150-225 mg/m<sup>2</sup>, c) Mitoxantrona: 120 mg/m<sup>2</sup> <sup>6,9,12,13</sup>

Hay evidencia de un aumento de la cardiotoxicidad cuando las antraciclina se administran con otros agentes, principalmente ciclofosfamida. Se han reportado casos con otros agentes, como bleomicina, cisplatino, taxanes, trastuzumab, 5-fluoracilo, inmunomoduladores, incluso metotrexato a dosis altas. Es bien conocido también que la radioterapia del mediastino y torácica potencia el efecto de los antracíclicos aumentando el riesgo de cardiotoxicidad <sup>14</sup>

Las hipótesis más aceptadas para explicar los mecanismos de cardiotoxicidad son las relacionadas con el daño celular; incluyen lesión por radicales libres, mediada por el calcio, alteraciones en la función adrenérgica, liberación de aminas vasoactivas, daño celular

asociado a metabolitos de doxorubicina y producción de citocinas proinflamatorias. La mayor evidencia señala que esta lesión es resultado de la generación de radicales libres por las antraciclinas, o radicales libres de oxígeno. El miocardio es un tejido con capacidad limitada para evitar estos daños ocasionados por sus bajas concentraciones de catalasas, indispensables para la detoxificación de los peróxidos. Los pacientes con cáncer suelen manifestar exacerbación espontánea de peroxidación lipídica; la doxorubicina inhibe este efecto.<sup>14</sup>

Para el diagnóstico precoz de la cardiotoxicidad, se recomiendan elegir una tecnología que aporte la evaluación más exacta posible de la función cardíaca, y hacer uso de la misma técnica, para que los estudios de seguimiento sean comparables y pueda evaluarse la repercusión que tiene el tratamiento antineoplásico en la función cardíaca. La fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) es un factor predictivo de la evolución clínica y ha sido la variable utilizada para evaluar la función sistólica cardíaca en la situación basal y durante la quimioterapia, la cual se realiza mediante ecocardiografía o con la técnica de ventriculografía isotópica con adquisición sincronizada múltiple. La ecocardiografía tiene la ventaja de ser un método no invasivo, de fácil acceso que no involucra el uso de radiación.<sup>22</sup>

El método de elección para el cálculo de los volúmenes del ventrículo izquierdo y la FEVI es el biplanar de Simpson modificado (método de discos) por ecocardiograma bidimensional, considerándose una FEVI  $\geq 55\%$  como un rango normal.<sup>23</sup>

La quimioterapia puede ocurrir aumento del tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo, disminución de la velocidad de llenado rápido (onda E) y disminución de la relación E/A. Estas alteraciones en la función diastólica pueden anteceder las alteraciones sistólicas en la cardiomiopatía inducida por quimioterapia.<sup>23,24</sup>

El índice de desempeño miocárdico (índice de Tei) es la suma del tiempo de contracción isovolumétrica y el tiempo de relajación isovolumétrica dividida por el tiempo del periodo eyectivo y refleja la función sistolo-diastólica ventricular. El índice de desempeño miocárdico es reproducible, no depende de las condiciones de pre y poscarga, relativamente independiente de la frecuencia cardíaca y tampoco de la definición de los bordes endocárdicos, lo que lo hace un método ideal para el análisis de la función cardíaca en estudios longitudinales. Los valores mayores de 0.54 obtenidos por Doppler tisular son indicativos de disfunción ventricular.<sup>23</sup>

El análisis de la deformación miocárdica (strain) es otro método que aporta parámetros de función sistólica y diastólica de cada uno de los segmentos miocárdicos en las tres direcciones del espacio: longitudinal, radial y circunferencial. El miocardio puede deformarse en acortamiento (deformación negativa) o elongación (deformación positiva); el strain se expresa como porcentaje (%) de cambio de longitud y se le representa con la letra  $\dot{\epsilon}$ , su valor normal varía entre -16% y -23%<sup>23</sup>

Existen agentes que ayudan a prevenir la cardiotoxicidad relacionada con la antraciclina. El dexrazoxane, un agente quelante del hierro, previene la formación de complejos de hierro y antraciclina, y por lo tanto limita su toxicidad al atenuar la generación de ROS. El dexrazoxane también previene la formación de complejos de hierro y antraciclina al interferir con la topoisomerasa 2b, lo que antagoniza el daño al ADN inducido por la doxorubicina. El dexrazoxane no parece reducir la respuesta del tumor ni estimular segundas neoplasias malignas. La combinación de dexrazoxane y doxorubicina produjo menos daño cardíaco en los niños que la causada por la doxorubicina sola.<sup>27,28</sup>

En relación con el estudio realizado en búsqueda de datos de cardiotoxicidad en los pacientes evaluados, antes de la administración de antracíclicos la totalidad de los pacientes se mantuvieron asintomáticos y estudios de gabinete sin alteraciones, en la valoración ecocardiográfica una minoría presentaron alteraciones en la función sistólica del ventrículo izquierdo representando el 4% de los pacientes, alteración en el índice de Tei 4%, disfunción diastólica de ventrículo derecho el 20%, disfunción diastólica de ventrículo izquierdo el 16%, alteración en el strain longitudinal del ventrículo izquierdo el 24% de los pacientes revisados. En la valoración de control, después de iniciado el tratamiento antracíclico, no hubo cambios en relación a los síntomas ya que la totalidad de los pacientes se mantuvieron asintomáticos y sin alteraciones en los estudios de gabinete, sin embargo en la valoración ecocardiográfica hubo un aumento significativo en el número de pacientes que resultaron afectados reflejándose en la disminución de la función sistólica de ventrículo izquierdo representando el 4%, disminución en el cambio de área fraccional del ventrículo derecho que corresponde al 4%, alteración en el índice de Tei el 12%, disfunción diastólica de ventrículo derecho el 36%, disfunción diastólica de ventrículo izquierdo el 28% y disminución del strain longitudinal del ventrículo izquierdo que corresponde al 64% del total de los pacientes evaluados. Se obtuvieron alteración en la función cardiaca aun cuando se administró cardioprotector (desrazoxane) durante el tratamiento quimioterapéutico y no se

alcanzó la dosis límite de antracíclico en todos los pacientes, existiendo alteración de la función sistólica del ventrículo izquierdo posterior a la administración de antracíclicos.

## **CONCLUSIONES**

En este estudio, se realizó la comparación de la función ventricular basal y posterior al tratamiento con antraciclina en pacientes con enfermedades neoplásicas generando las siguientes conclusiones:

- a) Se estudiaron 25 pacientes con diagnóstico oncológico, realizándose valoración ecocardiográfica antes de la administración de antracíclicos y ecocardiograma de control a los 30 días después de iniciado el tratamiento.
- b) No se alcanzó la dosis máxima de antracíclico en los pacientes evaluados.
- c) En todos los pacientes se utilizó cardioprotector del tipo desrazoxane
- d) En el ecocardiograma basal pocos pacientes presentaban alteración en la función cardíaca, reflejándose en la FEVI, índice de Tei, strain longitudinal del ventrículo izquierdo y disminución en la relación E/A mitral y tricúspidea.
- e) En el ecocardiograma de control, hubo un aumento de pacientes que presentaron alteración en la función cardíaca, principalmente en el strain longitudinal del ventrículo izquierdo, notando un aumento en porcentaje del 24 al 64%.
- f) Los pacientes no presentaron síntomas de falla cardíaca posterior a la administración del tratamiento antracíclico.
- g) Existe disminución de la función cardíaca posterior al tratamiento con antracíclicos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cubbon R, Lyon A. Cardio-oncology: Concepts and practice. *Indian Heart Journal* 2016; 68:77– 85.
2. Vargas J, Castelán O, Estrada M, Betanzos Y. Cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. Reporte de casos fatales. *Rev Med inst Mex Seguro Soc.* 2016;54(3):404-8.
3. Navarro O, Barranco L, Jurado S, Zabala C, Giraldo L. Muerte súbita debida a cardiotoxicidad aguda inducida por antraciclinas. *Rev Colomb Cardiol.* 2018;25(1):80. e1-80. e7.
4. Temming P, Qureshi A, Hardt J and cols. Prevalence and Predictors of Anthracycline Cardiotoxicity in Children Treated for Acute Myeloid Leukaemia: Retrospective Cohort Study in a Single Centre in the United Kingdom. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56:625-630.
5. Navarrete E, Zapata M, Vizcaíno A, Garduño J. El ecocardiograma y su papel en los niños con cáncer. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2013; 70(3):133-137.
6. Sadurska E. Current Views on Anthracycline Cardiotoxicity in Childhood Cancer Survivors. *Pediatr Cardiol* 2015; 36:1112-1119.
7. Jiménez E, Meyer W, Gallego D. Biomarcadores en la detección temprana de Cardiotoxicidad Inducida por quimioterapia; estado actual. *Archivos de Medicina* 2015; 15(1):126-137.
8. Vicente B, Sarre D, Rodríguez F, Díaz E. Cardiotoxicidad por antracíclicos. *Med Int Méx* 2015; 31:567-577.
9. Pérez C, Agustí M, Tornos P. Cardiotoxicidad tardía inducida por antraciclinas. *Med Clin (Barc.)*. 2009; 133(8): 311-313.
10. Velásquez C, González M, Berrouet M, Jaramillo N. Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. *Rev Colomb Cardiol.* 2016;23(2):104-111.
11. Kocabas A, Kardelen F, Ertug H and cols. Assessment of Early-Onset Chronic Progressive Anthracycline Cardiotoxicity in Children: Different Response Patterns of Right and Left Ventricles. *Pediatr Cardiol* 2013; DOI 10.1007/s00246-013-0745- x.

12. Morales R, Sierra L, Triana A. Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. *CorSalud* 2018 Ene-Mar;10(1):68-77
13. Florenzano F, Venegas P. Prevención De La Cardiotoxicidad En Pacientes Que Reciben Quimioterapia. *Rev. Med. Clin. Condes* - 2012; 23(6) 772-781
14. Cárdenas R. Mecanismos de cardiotoxicidad de la quimioterapia. *GAMO*. 2009;8(1):3-7.
15. Blanco J, Sun C, Chen L, Esparza D. Anthracycline-Related Cardiomyopathy After Childhood Cancer: Role of Polymorphisms in Carbonyl Reductase Genes- A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012; 30(13): 1415-1421.
16. Doval H, Borracci R, Lowenstein J, Pomés H. Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. *Revista Argentina de Cardiología*. 2013; 81 (3): 5-59.
17. Morales R, Sierra L, Triana A. Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. *CorSalud* 2018;10(1):68-77.
18. Parma G, Lluberas N, Castillo C, Ormaechea G. Quimioterápicos y Cardiotoxicidad: un enfoque actual y práctico para el clínico de una disciplina en pleno desarrollo. *Arch Med Interna* 2013; 35(2):37-47.
19. Ramírez M, Cortés J, Cortés J, Cortés R, Salazar A, et al. Cardiotoxicidad por quimioterapia antineoplásica. Presentación de un caso. *Med Int Mex* 2012;28(4):380-383.
20. Ruíz E, Ayala L, Burgos J. Insuficiencia cardíaca por quimioterapia. *Rev. Soc. Peruana Med. Interna* 2016;29(2).
21. Madonna R. Diagnóstico y prevención de la cardiotoxicidad inducida por fármacos antineoplásicos: de la imagen a las tecnologías «ómicas». *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(7):576–582.
22. Plana J. La quimioterapia y el corazón. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(5):409-415.
23. Espinola N, Lupi E. El papel del ecocardiograma en la valoración de la cardiotoxicidad por quimioterapia. *An Med (Mex)* 2015;60(3):199-205.

24. Stapleton G, Stapleton S, Martinez A, Ayres N. Evaluation of Longitudinal Ventricular Function with Tissue Doppler Echocardiography in Children Treated with Anthracyclines. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20:492-497.
25. Hameau R, Gabrielli L, Garrido M, Guzmán A, Retamal I, et al. Cardiotoxicidad inducida por tratamientos oncológicos. Fundamentos para la implementación de equipos de Cardio-Oncología. *Rev Med Chile* 2018; 146: 68-77.
26. Florenzano F, Venegas P. Prevención de la cardiotoxicidad en pacientes que reciben quimioterapia. *Rev. Med. Clin. Condes* 2012; 23(6) 772-781.
27. Lipshultz S, Karnik R, Sambatakos P, Franco V, Ross S, et al. Anthracycline-related cardiotoxicity in childhood cancer survivors. *Curr Opin Cardiol* 2014; 29:103–112.
28. Asselin B, Devidas M, Chen L, Franco V, Pullen J. Cardioprotection and Safety of Dexrazoxane in Patients Treated for Newly Diagnosed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Advanced-Stage Lymphoblastic Non-Hodgkin Lymphoma: A Report of the Children's Oncology Group Randomized Trial Pediatric Oncology Group 9404. *J Clin Oncol* 2015. 34:854-862.
29. Cedré T, Martínez L, García M, González A, González G, et al. Cardiotoxicidad tardía por antraciclinas en pacientes tratados por leucemia linfoblástica aguda infantil. *Acta Médica del Centro* 2013;7(3).
30. Negishi K, Negishi T, Haluska B, Hare J, Plana J. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* (2014) 15, 324–331.
31. González A, Machín S, Arencibia A, Collazo J, Rivera C. Evaluación ecocardiográfica longitudinal en pacientes con leucemia linfocítica aguda que recibieron antraciclinas durante la edad pediátrica. *Revista Cubana de Hematología, Inmunol y Hemoter.* 2016;32(4).

## ANEXOS

### FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS



#### INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMNO

#### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS PARA EL PROTOCOLO: “COMPARACION DE LA FUNCION VENTRICULAR BASAL Y POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON ANTRACICLINAS EN PACIENTES CON ENFERMEDADES NEOPLASICAS EN UN HOSPITAL DE PEDIATRÍA DE TERCER NIVEL”

IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE: No. \_\_\_\_\_

Género:	F ( )      M ( )
Fecha de nacimiento:	
Edad:	
Lugar de residencia/procedencia:	
Teléfono:	
Diagnóstico:	
Fecha de valoración:	

#### EVALUACIÓN CARDIOVASCULAR (PRE-ANTRACICLINAS)

SIGNOS Y SÍNTOMAS GENERALES	RADIOGRAFÍA	ELECTROCARDIOGRAMA	SOMATOMETRÍA
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Asintomático</li> <li><input type="radio"/> Disnea</li> <li><input type="radio"/> Palpitaciones</li> <li><input type="radio"/> Sincope</li> <li><input type="radio"/> Cianosis</li> <li><input type="radio"/> Hepatomegalia</li> <li><input type="radio"/> Edema</li> <li><input type="radio"/> Hipertensión arterial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Normal</li> <li><input type="radio"/> Cardiomegalia</li> <li><input type="radio"/> Derrame pericárdico</li> <li><input type="radio"/> Otros: _____</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Normal</li> <li><input type="radio"/> Elevación del segmento ST</li> <li><input type="radio"/> Onda T negativa</li> <li><input type="radio"/> Prolongación del intervalo QT</li> <li><input type="radio"/> Arritmias: _____</li> <li><input type="radio"/> Criterios de hipertrofia VI</li> <li><input type="radio"/> Criterios de hipertrofia VD</li> <li><input type="radio"/> Otros: _____</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Peso:</li> <li><input type="radio"/> Talla:</li> <li><input type="radio"/> TA:</li> <li><input type="radio"/> Sat O2:</li> </ul>

## QUIMIOTERAPIA

Edad al diagnóstico	
Fase de tratamiento	
Fecha de aplicación de última dosis de Quimioterapia	
Dosis acumulada en cada fase	
Dosis acumulada total	
Uso de dexrazoxane	Si ( ) No ( )
Fármacos de quimioterapia utilizados	

## ECOCARDIOGRAMA BASAL

PARÁMETRO	MEDICIÓN	Z SCORE
IT		
TAPSE		
PSAP		
FA DEL VD		
FEVI POR SIMPSON		
FEVI POR TEICHOLZ		
FA DEL VI		
DDVI		
DSVI		
ONDA S		
ONDA E´		
ONDA A´		
INDICE TEI		
E/A TRICUSPIDEA		
E/A MITRAL		
STRAIN LONGITUDINAL DEL VI		
AI		
AO		
OTROS HALLAZGOS		

**EVALUACIÓN CARDIOVASCULAR (POST-ANTRACICLINAS). Fecha:**

SIGNOS Y SÍNTOMAS GENERALES	RADIOGRAFÍA	ELECTROCARDIOGRAMA	SOMATOMETRÍA
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Asintomático</li> <li>○ Disnea</li> <li>○ Palpitaciones</li> <li>○ Sincope</li> <li>○ Cianosis</li> <li>○ Hepatomegalia</li> <li>○ Edema</li> <li>○ Hipertensión arterial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Normal</li> <li>○ Cardiomegalia</li> <li>○ Derrame pericárdico</li> <li>○ Otros: _____</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Normal</li> <li>○ Elevación del segmento ST</li> <li>○ Onda T negativa</li> <li>○ Prolongación del intervalo QT</li> <li>○ Arritmias: _____</li> <li>○ Criterios de hipertrofia VI</li> <li>○ Criterios de hipertrofia VD</li> <li>○ Otros: _____</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Peso:</li> <li>○ Talla:</li> <li>○ TA:</li> <li>○ Sat O2:</li> </ul>

**ECOCARDIOGRAMA POSTERIOR A USO DE ANTRACICLINAS**

- Antraciclina utilizada:
- Fecha de administración:
- Dosis de antraciclina:
- Dosis acumulada:
- Uso de desrazoxane:

PARÁMETRO	MEDICIÓN	Z SCORE
IT		
TAPSE		
PSAP		
FA DEL VD		
FEVI POR SIMPSON		
FEVI POR TEICHOLZ		
FA DEL VI		
DDVI		
DSVI		
ONDA S		
ONDA E'		
ONDA A'		
INDICE TEI		
E/A TRICUSPIDEA		
E/A MITRAL		
STRAIN LONGITUDINAL DEL VI		
AI		
AO		
OTROS HALLAZGOS		

## CONSENTIMIENTO INFORMADO



### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:

#### COMPARACION DE LA FUNCION VENTRICULAR BASAL Y POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON ANTRACICLINAS EN PACIENTES CON ENFERMEDADES NEOPLASICAS EN UN HOSPITAL DE PEDIATRÍA DE TERCER NIVEL

Identificación del paciente con número consecutivo: \_\_\_\_\_

Número de registro del protocolo:

Guadalajara, Jalisco. A \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 2021

Se me ha explicado de manera clara y completa que para la investigación se realizará a mi hijo un estudio completo de su corazón para ver cómo funciona antes y después de un mes del medicamento antraciclina que su médico tratante está indicando. Esto nos ayudará para identificar la forma en que este medicamento impacta en la función del corazón de mi hijo.

Se me explicó que el procedimiento consistirá en hacer un estudio con un instrumento denominado ecocardiograma que permite ver y grabar el funcionamiento de su corazón y que requiere la colocación de un dispositivo y gel en la parte superior del pecho por encima de la piel. Existen otros métodos para ver cómo está el corazón de mi hijo, pero su riesgo es mayor al ser de más invasión y ameritar dormirlo.

Se me informó que hay posibilidades de que tenga un dolor leve en el pecho al apretarle con él para ver el corazón. Se puede poner rojo el pecho por el estudio y el gel que se usa, pero solo dura unos minutos.

Por otro lado, los beneficios que se pueden tener al participar en el estudio, es que si se ve que hay alteración en su corazón se podrán tomar medidas para evitar que siga aumentando esa alteración.

El hecho de participar en el estudio, no implica ningún tipo de remuneración. Se me informó que una vez obtenidos los resultados del estudio podrán ser publicados en una revista médica científica y presentados en congresos o sesiones médicas.

Yo como padre o madre del paciente y mi hijo (en caso de ser mayor de 7 años), podemos retirarnos del estudio en cualquier momento sin ninguna repercusión sobre la atención y continuidad del tratamiento de mi hijo en el hospital.

En todo momento se cuidará la confidencialidad de los datos, identificando a mi hijo solo con un número consecutivo otorgado al momento del ingreso al estudio. La información se guardará en una computadora con contraseña a la que solo puede entrar el investigador. Las imágenes del corazón que se tomen serán única y exclusivamente para esta publicación y su presentación en congresos o sesiones médicas.

BENEFICIO AL TÉRMINO DEL ESTUDIO: Entiendo que mi hijo no se va a ver beneficiado directamente con los resultados de este estudio, pero niños con enfermedades similares podrán verse beneficiados con diagnóstico y tratamiento oportuno.

Han respondido mis preguntas y ante lo explicado mi decisión y la de mi hijo (en caso de ser mayor de 7 años) es:

\_\_\_\_\_ Si autorizo que se realice el estudio del corazón y se guarden las imágenes para el estudio.

\_\_\_\_\_ No autorizo que se guarden las imágenes para el estudio, pero si autorizo que se realice el estudio del corazón.

\_\_\_\_\_ No autorizo la participación de mi hijo (a) en el estudio.

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DEL PADRE, TUTOR O  
REPRESENTANTE LEGAL

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DE QUIEN OBTIENE  
EL CONSENTIMIENTO

\_\_\_\_\_  
TESTIGO 1

\_\_\_\_\_  
TESTIGO 2

Investigador responsable: Dra. Sandra Livier Pacheco López.  
Colaborador: Dr. Irving Martínez Acevedo.

Tel 3319 44 6461  
Tel 6677 78 2249

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

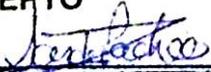
## **CARTA DE CONFIDENCIALIDAD**

Guadalajara, Jalisco a 17 de Agosto del 2021

El C. **Sandra Livier Pacheco López**, investigador responsable del proyecto titulado **“COMPARACION DE LA FUNCION VENTRICULAR BASAL Y POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON ANTRACICLINAS EN PACIENTES CON ENFERMEDADES NEOPLASICAS EN UN HOSPITAL DE PEDIATRÍA DE TERCER NIVEL”** con domicilio ubicado en Av. Belisario Domínguez No. 724, Colonia Independencia. C. P 44360. Guadalajara, Jalisco; a 17 de Agosto del 2021, me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter investigador responsable, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador responsable.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se estará acorde a la sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Estado de Jalisco, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

**ACERTO**



---

**NOMBRE Y FIRMA**