



Universitat Autònoma de Barcelona

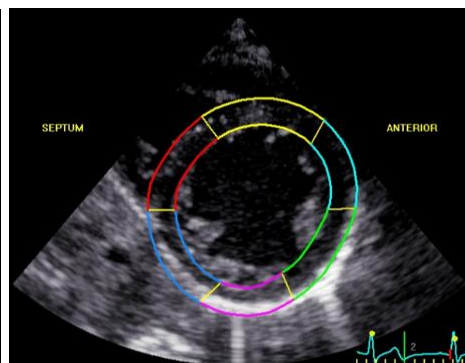
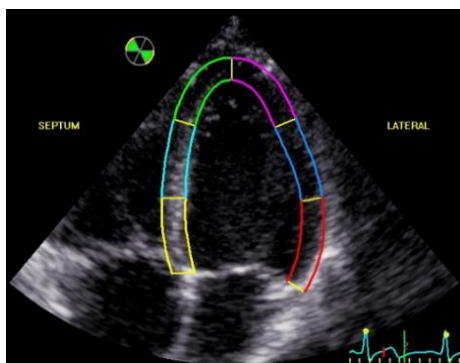
ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Tesis doctoral

**EVALUACIÓN DE NUEVAS TÉCNICAS ECOCARDIOGRÁFICAS
BASADAS EN LA DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA PARA LA
DETECCIÓN PRECOZ DE CARDIOTOXICIDAD EN LA TERAPIA
DEL CÁNCER EN LA EDAD PEDIÁTRICA**

**Laura Sabidó Sánchez****Directores de Tesis:**

Dr. Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria

Dra. Anna Sabaté Rotés

Dra. Soledad Gallego Melcón

Tutor de Tesis:

Dr. Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología**Facultad de Medicina****Universitat Autònoma de Barcelona****2021**



Universitat Autònoma de Barcelona

**EVALUACIÓN DE NUEVAS TÉCNICAS ECOCARDIOGRÁFICAS
BASADAS EN LA DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA PARA LA
DETECCIÓN PRECOZ DE CARDIOTOXICIDAD EN LA TERAPIA
DEL CÁNCER EN LA EDAD PEDIÁTRICA**

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología

Facultad de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

2021

Doctoranda:

Laura Sabidó Sánchez

Directores de Tesis:

Dr. Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria

Dra. Anna Sabaté Rotés

Dra. Soledad Gallego Melcón

Tutor de tesis:

Dr. Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria

A Arlet y Ona, promotoras de la “tesis de las siestas” ...

A Oriol, apoyo de mi “gran proyecto” ...

A mis padres y hermanos, que han hecho que llegue hasta aquí...

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer al Dr. Carlos Rodrigo, Director Clínico de Pediatría en el Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Catedrático de medicina de la U.A.B. su tarea docente, su ayuda en la coordinación del estudio, su tiempo dedicado a las múltiples correcciones y su gran esfuerzo como tutor y director de esta tesis.

A la Dra. Anna Sabaté, Facultativa especialista en Cardiología Pediátrica en el Hospital Universitario Vall d'Hebrón y codirectora de esta tesis, la iniciativa para la elaboración de este proyecto, su paciencia y optimismo, su ayuda en la interpretación de las exploraciones cardiológicas y porque sin su confianza esta tesis no habría sido posible.

A la Dra. Soledad Gallego, Jefe de Servicio de Oncohematología Pediátrica en el Hospital Universitario Vall d'Hebrón y codirectora de esta tesis, por facilitar el enlace entre las distintas unidades asistenciales, su gran apoyo y sus aportaciones constructivas al trabajo realizado.

A la Dra. Paula Sol por su inestimable colaboración con la base de datos, el análisis estadístico y la interpretación de los resultados.

A la Dra. Gemma Giralt por su colaboración en la validez de las exploraciones ecocardiográficas.

A mis compañeros de la unidad de Cardiología pediátrica y al fabuloso equipo con el que he trabajado: enfermeros, secretarios, celadores, residentes, médicos... por vuestra ayuda desinteresada y por todo lo que he aprendido de vosotros permitiendo que persista la ilusión del esfuerzo diario.

A los pacientes y a sus familias, por enseñarme lo importante que es el dedicarle su momento y espacio al paciente, que valientemente han aceptado el desafío del estudio y han hecho posible esta tesis.

A mis padres y hermanos, los verdaderos responsables de que haya llegado hasta aquí.

A mis hijas, por haberme dado alegría cuando más lo necesitaba.

A Oriol, por el camino que hemos recorrido juntos, sus buenos consejos y su apoyo incondicional.

RESUMEN

La cardiotoxicidad por agentes antitumorales durante la terapia o años después de la suspensión ha sido principalmente atribuida a las antraciclinas y a la radioterapia. Las técnicas clásicas de evaluación cardiológica en pacientes pediátricos que reciben quimioterapia no detectan la disfunción cardíaca en sus fases más precoces, cuando la terapia sería la mayor ayuda. Estudios recientes en adultos han demostrado que las nuevas técnicas ecocardiográficas basadas en la deformación miocárdica tienen el potencial de detectar cardiotoxicidad más precozmente que las técnicas clásicas. El objetivo principal del estudio es evaluar la capacidad que tienen las nuevas técnicas ecocardiográficas basadas en la deformación miocárdica de detectar precozmente cardiotoxicidad en pacientes pediátricos y compararlas con las técnicas convencionales. Como objetivo secundario, se pretende evaluar marcadores analíticos de función cardíaca.

Se realiza un análisis prospectivo de pacientes pediátricos con enfermedades hematológicas que reciben terapia oncológica en el Hospital Vall Hebrón durante el periodo de estudio. La evaluación cardiológica se realiza al inicio del estudio, a los 3 y 12 meses constando de ECG y ecocardiografía. Asimismo, se analizan biomarcadores al inicio y a los 3 meses. Se incluyen 58 sujetos control para comparar medidas ecocardiográficas.

Dado los escasos estudios pediátricos de deformación miocárdica para la detección de cardiotoxicidad aguda y progresiva crónica de inicio temprano creemos que nuestros hallazgos son de interés.

Con un total de 57 pacientes que reciben mayormente dosis moderadas de antraciclinas, además de otros cardiotóxicos, se analizan los cambios producidos en los parámetros ecocardiográficos (convencional y deformación miocárdica) y los biomarcadores durante el seguimiento. Al mismo tiempo, se compara los parámetros ecocardiográficos con sujetos control. Se analiza la variabilidad interobservador de los parámetros de *strain* y de *strain rate* para 20 estudios con una fiabilidad buena. Mediante parámetros de ecocardiografía convencional se detecta anomalías en la función sistólica del ventrículo izquierdo (FEVI y FA) y diastólica de ambos ventrículos tanto durante como al año de seguimiento. En la población estudiada no se detecta disfunción cardíaca relacionada con la terapia del cáncer asintomática (reducción de la FEVI >10 puntos porcentuales (%) respecto al valor basal con FEVI inferior a 53%) o insuficiencia cardíaca sintomática, probablemente debido a las estrategias de menor dosis de quimioterapia utilizadas.

Mediante el *speckle-tracking echocardiography* se detecta anomalías en la deformación miocárdica sistólica del ventrículo izquierdo en las tres dimensiones (principalmente longitudinal y circunferencial), hallando diferencias respecto a sujetos control incluso antes que la ecocardiografía

convencional. Además, los cambios en la contractilidad se ocasionan de forma difusa en el miocardio del ventrículo izquierdo observándose reversibilidad parcial segmentaria al año de seguimiento.

El análisis de los biomarcadores al inicio del estudio y a los 3 meses detecta un aumento significativo de la troponina cardíaca durante la terapia. Así como una reducción del péptido natriurético tipo B que puede ser debida a la corrección de las causas extracardíacas que acompañan frecuentemente al tratamiento antineoplásico.

La ausencia de una dosis segura teórica de antraciclina se refleja en la falta de relación de los cambios producidos en la función cardíaca y en los biomarcadores con la dosis acumulada.

En conclusión, las nuevas técnicas ecocardiográficas basadas en la deformación miocárdica detectan precozmente disfunción cardíaca subclínica inducida por el tratamiento antineoplásico en relación a técnicas clásicas. No obstante, parece que las dosis utilizadas actualmente en el tratamiento de los pacientes pediátricos no tienen impacto relevante en la función cardíaca a corto plazo.

Se requiere de un seguimiento a largo plazo, así como un análisis seriado de los biomarcadores, para determinar el impacto real de la disfunción cardíaca relacionada con la terapia del cáncer.

SUMMARY

Cardiotoxicity from antitumor agents during therapy or years after discontinuation has been primarily attributed to anthracyclines and radiation therapy. Classic cardiac evaluation techniques in pediatric patients receiving chemotherapy don't detect cardiac dysfunction in its earliest stages, when therapy would be the most helpful. Recent studies in adults have shown that new echocardiographic techniques based on myocardial deformation have the potential to detect cardiotoxicity earlier than classical techniques.

The main objective of the study is to evaluate the ability of new echocardiographic techniques based on myocardial deformation to detect cardiotoxicity early in pediatric patients and compare them with conventional techniques. As a secondary objective, it's intended to evaluate analytical markers of cardiac function.

A prospective analysis is carried out of pediatric patients with hemato-oncological diseases receiving oncological therapy at Vall Hebrón Hospital during the study period. The cardiological evaluation is carried out at the beginning of the study, at 3 and 12 months, consisting of ECG and echocardiography. Likewise, biomarkers are analyzed at the beginning and at 3 months. 58 control subjects were included to compare echocardiographic measurements.

Given the few pediatric studies of myocardial deformation for the detection of early-onset acute and chronic progressive cardiotoxicity, we believe that our findings are of interest.

A total of 57 patients receiving mostly moderate doses of anthracyclines, in addition to other cardiotoxic drugs, the changes produced in echocardiographic parameters (conventional and myocardial deformation) and biomarkers during follow-up were analyzed. At the same time, the echocardiographic parameters are compared with control subjects. The interobserver variability of the strain and strain rate parameters is analyzed for 20 studies with good reliability.

Using conventional echocardiography parameters, abnormalities in the systolic function of the left ventricle (LVEF and FS) and diastolic function of both ventricles are detected equally during and at one year of follow-up. In the population study, no cardiac dysfunction related to asymptomatic cancer therapy (LVEF reduction > 10 percentage points (%) compared to baseline with LVEF less than 53%) or symptomatic heart failure was detected, probably due to the strategies of lower doses of chemotherapy used.

Speckle-tracking echocardiography detects anomalies in left ventricular systolic myocardial deformation in all three dimensions (mainly longitudinal and circumferential), finding differences with respect to control subjects even earlier than conventional echocardiography. In addition, changes in contractility are caused diffusely in the left ventricular myocardium, with partial segmental reversibility being observed at one year of follow-up.

Biomarker analysis at baseline and 3 months later detected a significant increase in cardiac troponin during therapy. As well as a reduction in type B natriuretic peptide that may be due to the correction of extracardiac causes that frequently accompany antineoplastic treatment.

The absence of a theoretical safe dose of anthracyclines is reflected in the lack of relation of the changes produced in cardiac function and in the biomarkers with the accumulated dose.

In conclusion, the new echocardiographic techniques based on myocardial deformation detect early subclinical cardiac dysfunction induced by antineoplastic treatment in relation to classical techniques. However, it appears that the doses currently used in the treatment of pediatric patients haven't relevant impact on cardiac function in the short term.

Long-term follow-up, as well as serial analysis of biomarkers, is required to determine the real impact of cardiac dysfunction related to cancer therapy.

ÍNDICE

<u>ABREVIATURAS.....</u>	1
<u>INTRODUCCIÓN.....</u>	9
1.1 INSUFICIENCIA CARDÍACA.....	11
1.1.1 MIOCITO CARDÍACO.....	11
1.1.2 DEFINICIÓN Y ETAPAS.....	12
1.2 CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR LA TERAPIA DEL CÁNCER.....	15
1.2.1 HISTÓRICO BREVE DE LA ONCOLOGÍA MODERNA.....	15
1.2.2 PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA QUIMIOTERAPIA.....	19
1.2.3 EPIDEMIOLOGÍA.....	22
1.2.4 DEFINICIÓN DISFUNCIÓN VENTRICULAR SECUNDARIA A CARDIOTÓXICOS o DISFUNCIÓN CARDÍACA RELACIONADA CON LA TERAPIA DEL CÁNCER.....	24
1.2.5 CLASIFICACIÓN CARDIOTOXICIDAD.....	26
1.2.6 AGENTES QUIMIOTERÁPICOS QUE INDUCEN INSUFICIENCIA CARDÍACA.....	27
1.2.7 AGENTES QUIMIOTERÁPICOS QUE INDUCEN CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.....	39
1.2.8 ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRÁFICAS Y ARRITMIAS.....	45
1.2.9 DISFUNCIÓN DEL VD POR QUIMIOTERAPIA.....	47
1.3 ESTUDIO.....	47
1.3.1 HIPÓTESIS.....	47
1.3.2 OBJETIVOS.....	47
1.3.3 MATERIAL Y MÉTODO.....	48
<u>DESCRIPTIVO DE GRUPOS.....</u>	93
2.1 INTRODUCCIÓN.....	95
2.2 ESTUDIO.....	95
2.2.1 RESULTADOS.....	95
2.2.2 DISCUSIÓN.....	111
2.2.3 COMENTARIOS RESPECTO A LOS GRUPOS ESTUDIADOS.....	114
<u>ECOCARDIOGRAFÍA CONVENCIONAL Y QUIMIOTERAPIA.....</u>	115
3.1 INTRODUCCIÓN.....	117
3.1.1 FUNCIÓN SISTÓLICA DEL VI.....	117
3.1.2 FUNCIÓN DIASTÓLICA DEL VI.....	117

3.1.3	FUNCIÓN CARDÍACA GLOBAL DEL VI	118
3.1.4	FUNCIÓN CARDÍACA DEL VD.....	118
3.2	ESTUDIO.....	118
3.2.1	OBJETIVOS	118
3.2.2	RESULTADOS.....	119
3.2.3	DISCUSIÓN	138
3.2.4	COMENTARIOS SOBRE ECOCARDIOGRAFÍA CONVENCIONAL Y QUIMIOTERAPIA	144
<u>ECOCARDIOGRAFÍA DE DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA Y QUIMIOTERAPIA.....</u>		145
4.1	INTRODUCCIÓN	147
4.1.1	DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA LONGITUDINAL.....	147
4.1.2	DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA CIRCUNFERENCIAL Y RADIAL	148
4.1.3	DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA TORSIONAL	149
4.2	ESTUDIO.....	149
4.2.1	OBJETIVOS	152
4.2.2	RESULTADOS.....	153
4.2.3	DISCUSIÓN	179
4.2.4	COMENTARIOS SOBRE ECOCARDIOGRAFÍA DE DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA Y QUIMIOTERAPIA	187
<u>BIOMARCADORES Y QUIMIOTERAPIA.....</u>		189
5.1	INTRODUCCIÓN	191
5.1.1	TROPONINA CARDÍACA.....	191
5.1.2	PÉPTIDO NATRIURÉTICO.....	192
5.2	ESTUDIO.....	193
5.2.1	OBJETIVOS	193
5.2.2	RESULTADOS.....	194
5.2.3	DISCUSIÓN	198
5.2.4	COMENTARIOS SOBRE BIOMARCADORES Y QUIMIOTERAPIA	204
<u>FORTALEZAS Y LIMITACIONES</u>		205
<u>CONCLUSIONES.....</u>		209
<u>ANEXO</u>		213
<u>BIBLIOGRAFÍA.....</u>		2857

COMUNICACIÓN EN CONGRESO NACIONAL 3057
PROTOCOLO PEDIÁTRICO CARDIO-ONCOLOGÍA..... 3069

ABREVIATURAS

ABL- *Abelson*

ADN- ácido desoxirribonucleico

ADP- adenosina difosfato

AEMPS- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AI- aurícula izquierda

ALK- linfoma quinasa anaplásico

A'M- onda A'mitral (TDI)

AMP- adenosina monofosfato

APLAX- eje apical 3 cámaras o eje largo

AR- alto riesgo

ARN- ácido ribonucleico

ASE- *American Society of Echocardiography*

ASC- área de superficie corporal

A't- onda A'septal (TDI)

A'T- onda A'tricuspídeo (TDI)

ATG- globulina antitímocítica

ATP- adenosina trifosfato

AVC- cierre de la válvula aórtica

AVO- apertura de la válvula aórtica

BCR- *breakpoint cluster* región

BFM- *Berlin-Frankfurt-Münster*

BNP- péptido natriurético tipo B

BR- bajo riesgo

BRDHH- bloqueo de rama derecha del haz de His

Ca- calcio

CDDP- cisplatino

CEIC- Comité Ético de Investigación Clínica

CFM- ciclofosfamida

2CH- eje apical 2 cámaras

4CH- eje apical 4 cámaras

CHC- carcinoma hepatocelular o hepatocarcinoma

C-HDL- colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

CK- creatincinasa

CKMB- creatinina MB
C-LDL- colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
cm- centímetro
COG- *Children's Oncology Group*
CREC- *Cardiac Review and Evaluation Committee*
CS- *strain* circunferencial
CSR- *strain rate* circunferencial
CT- cardiotoxicidad
CTCAE- Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos
cTn- troponina cardíaca
cTnI- subunidad I de la troponina cardíaca
cTnT- subunidad T de la troponina cardíaca
cTnC- subunidad C de la troponina cardíaca
CTRCD- disfunción cardíaca relacionada con la terapia del cáncer
Dcho- derecho
DE- desviación estándar
2DE- ecocardiografía bidimensional
DHAD- mitoxantrona
dl- decilitro
DM- diabetes mellitus
DNR- daunorubicina
DOX- doxorubicina (o adriamicina)
DTdVI- diámetro telediástolico VI
DTsVI- diámetro telesistólico VI
DV- disfunción ventricular
DV- CTOX- disfunción ventricular secundaria a cardiotóxicos
EACVI- *European Association of Cardiovascular Imaging*
ECA- enfermedad coronaria aguda
ECG- electrocardiograma
ECV- enfermedad cardiovascular
EEC- *Euro Ewing Consortium*
EGFR- receptor del factor de crecimiento epidérmico
E'M- onda E'mitral (TDI)
EPI- epirubicina
eqv- equivalente
ESH- Sociedad Europea de Hipertensión

ESMO- *European Society for Medical Oncology*
EsPhALL- *European intergroup study on treatment of Ph+ALL*
E't- onda E'septal (TDI)
E'T- onda E'tricuspídeo (TDI)
EU-RHAB- *European Rhabdoid*
FA- fracción de acortamiento
FC- frecuencia cardíaca
FDA- *Food and Drug Administration*
FE- fracción de eyección
FEVI- fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FPS- *frames rate per second*
FRCV- factores de riesgo cardiovascular
5-FU- 5-fluorouracilo
g- gramo
G0- Gap 0
G1- Gap 1
G2- Gap 2
GCS- *strain* circunferencial global
GCSR- *strain rate* circunferencial global
GLS- *strain* longitudinal global
GLSR- *strain rate* longitudinal global
GRS- *strain* radial global
GRSR- *strain rate* radial global
Gy- grays
HB- hepatoblastoma
Hb- hemoglobina
Hcto- hematocrito
hsTn- troponina de alta sensibilidad
HTA- hipertensión arterial
HUVH- Hospital Universitario Vall d'Hebrón
IAM- infarto agudo de miocardio
IC- insuficiencia cardíaca
IC95%- intervalo de confianza del 95%
ICC- insuficiencia cardíaca congestiva
ICCC- Clasificación Internacional para Cáncer Infantil
IC-FEc- IC con FE conservada

IC-FEm- IC con FEVI en rango medio
IC-FEr- IC con FE reducida
ICT- tiempo de contracción isovolumétrica
IDA- idarubicina
IECA- inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina
IFX- ifosfamida
IMC- índice de masa corporal
Inter-B-NHL ritux- *Intergroup B-cell No-Hodgkin lymphoma Rituximab*
IntReALL SR- *International Study for Treatment of Standard Risk Childhood Relapsed ALL*
IRM- índice de rendimiento miocárdico
IRT- tiempo de relajación isovolumétrica TDI
IV- intravenoso
Izdo- izquierdo
Kg- kilogramo
L- longitud
l- litro
LB- linfoma de Burkitt
LH- linfoma de Hodgkin
LLA o LAL o ALL- leucemia linfoblástica aguda
LNH- linfoma no Hodgkin
LMA o LAM- leucemia mieloide aguda
LMC- leucemia mieloide crónica
lpm- latido por minuto
LS- *strain* longitudinal
LSR- *strain rate* longitudinal
M- mitosis
m- metro
MB- meduloblastoma
Mg- magnesio
mg- miligramo
MHz- megahercio
ml- mililitro
mm- milímetro
mmHg- milímetro de mercurio
MO- médula ósea
MPI- *myocardial performance index*

ms- milisegundo
MTX- metotrexato
MVC- cierre de la válvula mitral
MVO- apertura de la válvula mitral
N- número
N/A- no disponible o no aplicable
NB- neuroblastoma
NCI- *National Cancer Institute*
NIH- *National Institutes of Health*
NK- *Natural Killer*
NRTK- TK intracelulares no unidos a receptores de membrana
NT-proBNP- fragmento aminoterminal del propéptido natriurético tipo B
NYHA- *New York Heart Association*
OS- osteosarcoma
PETHEMA- Programa para el estudio de la Terapéutica en Hemopatía Maligna
PDGF- factor de crecimiento derivado de plaquetas
PDGFR- receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas
pg- picogramo
Ph+- Filadelfia positivo
PN- péptido natriurético
PPVItD- pared posterior VI en telediástole
Prol- prolongación
QAD- quimioterapia alta dosis
QT- quimioterapia
RE- riesgo estándar
REZ- *relapse* o recaída
RI- riesgo intermedio
RIC- rango intercuartílico
RMS- rabdomiosarcoma
ROI- región de interés miocárdica
ROS- especies reactivas de oxígeno
RS- *strain* radial
RSR- *strain rate* radial
RT- radioterapia
RTK- TK asociada con un receptor de membrana
s- segundo

S- síntesis

S o ϵ - *strain* o deformidad

Srot- *strain* rotacional

SAX-AP- eje corto apical

SAX-MV- eje corto mitral

SAX-PM- eje corto músculos papilares

SE- sarcoma de Ewing

SEC- Sociedad Española de Cardiología

SEHH- Sociedad Española de Hematología

SEHOP- Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica

SEOM- Sociedad Española de Oncología médica

SEOR- Sociedad Española de Oncología Radioterápica

SG- suero glucosado

SHOP- Sociedades de hematología y oncología pediátrica

SIOP- *International Society of Paediatric Oncology*

SIOPEL- *International Paediatric Liver Tumour Strategy Group*

SIOPEN- *SIOP-European*

S'M- onda S'mitral (TDI)

sPAP- presión arterial pulmonar sistólica

SPSS- *Statistical Package for Social Sciences*

SR- *strain rate* o tasa de deformación o velocidad de deformación

S't- onda S'septal (TDI)

S'T- onda S'tricuspídeo (TDI)

STE- *speckle-tracking echocardiography*

SNC- sistema nervioso central

TA- tensión arterial

TAd- tensión arterial diastólica

TAPSE- *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*

TAs- tensión arterial sistólica

TBI- *total body irradiation*

TDE- tiempo de deceleración de la onda E

TDI- imagen Doppler tisular

TE- tiempo de eyección

TG- triglicéridos

TGF- α - factor de crecimiento transformante alfa

TIVtd- tabique interventricular en telediástole

TK- tirosina quinasa
TPH- trasplante de progenitores hemopoyéticos
TRIV- tiempo de relajación isovolumétrica
TOP2- topoisomerasa II
TST- tiempo sistólico total
TW- tumor de Wilms
VCR- vincristina
VD- ventrículo derecho
VEGF- factor de crecimiento endotelial vascular
VEGFR- receptor del factor de crecimiento endotelial vascular
VI- ventrículo izquierdo
VO- vía oral
VP-16- etopósido
VVI- imágenes de velocidad vectorial

TESIS DOCTORAL

**EVALUACIÓN DE NUEVAS TÉCNICAS ECOCARDIOGRÁFICAS
BASADAS EN LA DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA PARA LA
DETECCIÓN PRECOZ DE CARDIOTOXICIDAD EN LA TERAPIA
DEL CÁNCER EN LA EDAD PEDIÁTRICA**

CAPÍTULO 1:

INTRODUCCIÓN

1.1 INSUFICIENCIA CARDÍACA

1.1.1 MIOCITO CARDÍACO

El miocardio es un tejido altamente organizado, compuesto por diferentes tipos celulares que incluyen células de músculo liso, fibroblastos y miocitos cardíacos.

El miocito es la célula contráctil del corazón y está formado por miofibrillas que son diferenciaciones celulares adaptadas específicamente a esta función. Las miofibrillas están constituidas por la repetición en serie del sarcómero que es la unidad contráctil (figura 1.1)(1).

Cada sarcómero está limitado por dos discos Z y constituido por filamentos gruesos compuestos fundamentalmente por miosina y filamentos finos compuestos por actina. Las “cabezas” de la miosina constituyen los puentes cruzados que interactúan con la actina. Además, existen proteínas reguladoras que constituyen el complejo tropomiosina-troponina(2).

El complejo troponina cardíaca (cTn) es un heterotrímero, formado por la subunidad I (cTnI), que inhibe la interacción actina-miosina, la subunidad T (cTnT), que une la troponina a la tropomiosina y la subunidad C (cTnC) con capacidad para unirse al calcio (Ca).

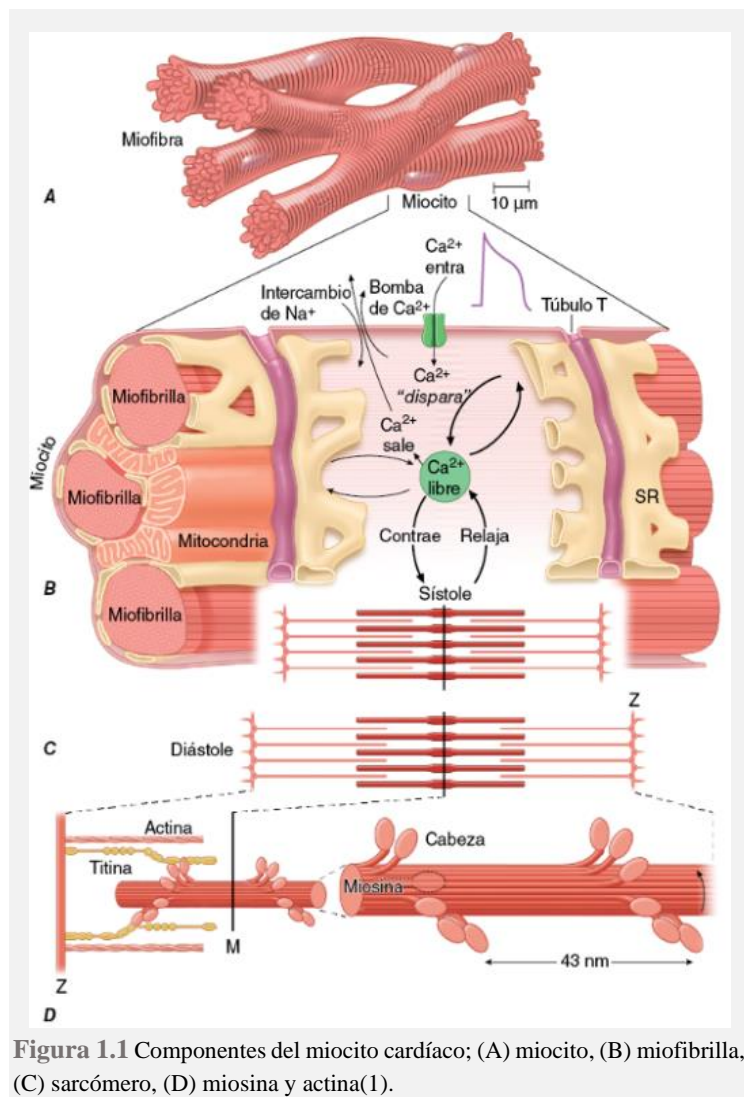


Figura 1.1 Componentes del miocito cardíaco; (A) miocito, (B) miofibrilla, (C) sarcómero, (D) miosina y actina(1).

Cuando el Ca aumenta en el citosol, en sístole, esta unión provoca un cambio conformacional del complejo troponina-tropomiosina, que rota y deja libre el sitio de la actina que interactúa con la miosina, a través de los puentes cruzados, permitiendo la unión de ambas y, por lo tanto, la contracción (figura 1.2)(2, 3).

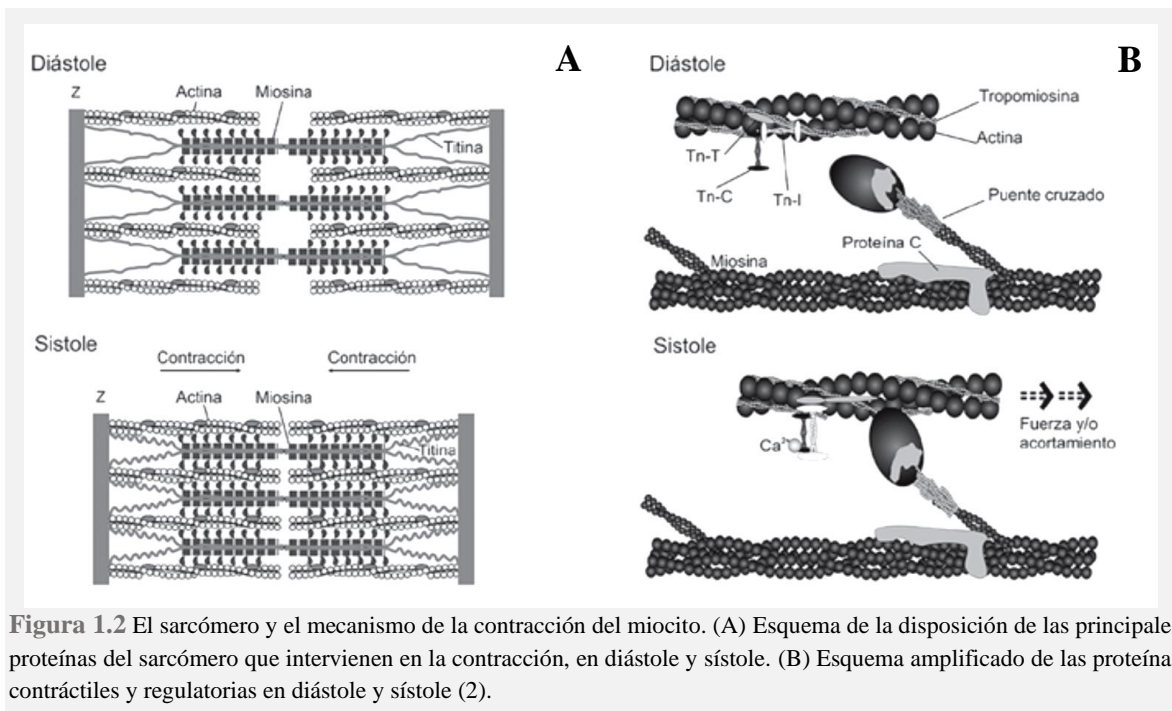


Figura 1.2 El sarcómero y el mecanismo de la contracción del miocito. (A) Esquema de la disposición de las principales proteínas del sarcómero que intervienen en la contracción, en diástole y sístole. (B) Esquema amplificado de las proteínas contráctiles y regulatorias en diástole y sístole (2).

1.1.2 DEFINICIÓN Y ETAPAS

Se describe la insuficiencia cardíaca (IC) como un trastorno progresivo con características clínicas y fisiopatológicas, causada por alteraciones cardiovasculares y no cardiovasculares, que se asocian a alteraciones neurohormonales o circulatorias y cambios moleculares que producen deterioro progresivo del corazón y muerte prematura de las células miocárdicas(4).

Se han identificado 4 etapas involucradas en el desarrollo de la IC, siendo las dos primeras (A y B) las que identifican de forma temprana los pacientes con factores de riesgo que predisponen a su desarrollo, y las dos últimas (C y D) de IC establecida(5).

1.1.2.1 DISFUNCIÓN SISTÓLICA DEL VI ASINTOMÁTICA.

Existe un período variable de disfunción cardíaca (sistólica o diastólica) asintomática que precede clínicamente los signos y síntomas. La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI) asintomática se describe en el paciente que nunca ha mostrado los síntomas o signos típicos de IC y tiene la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida(6). Dicha fase asintomática se presenta en dos etapas (figura 1.3)(4);

- Etapa A: factores de alto riesgo (AR), pero sin enfermedad cardíaca estructural o signos o síntomas de IC (ejemplo; expuestos a tratamiento cardiotoxico).
- Etapa B: enfermedad cardíaca estructural o disfunción del VI sin signos o síntomas de IC.

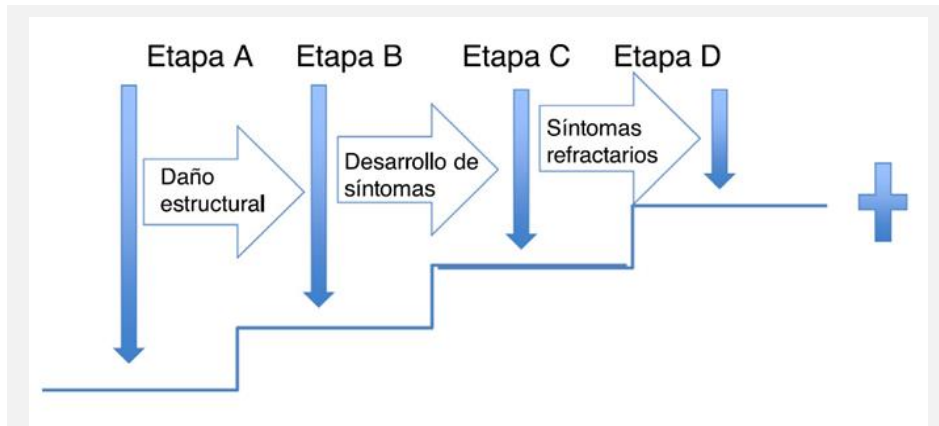


Figura 1.3 (modificada) Estratificación de la IC según etapas asintomáticas (A y B) y sintomáticas (C y D)(4)

1.1.2.2 INSUFICIENCIA CARDÍACA SINTOMÁTICA

La IC es un síndrome clínico caracterizado por síntomas típicos que pueden ir acompañados de signos, causados por una anomalía cardíaca estructural o funcional que producen una reducción del gasto cardíaco o una elevación de las presiones intracardíacas en reposo o en estrés (tabla 1.1)(6).

Tabla 1.1 Síntomas y signos de insuficiencia cardíaca(6)

Síntomas	Signos
Típicos	Más específicos
Disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna, tolerancia al ejercicio disminuida, fatiga, cansancio, más tiempo de recuperación tras el ejercicio, inflamación de los tobillos	Presión venosa yugular elevada, reflujo hepatoyugular, tercer sonido cardíaco (ritmo galopante), impulso apical desplazado lateralmente
Menos típicos	Menos específicos
Tos nocturna, sibilancias, sensación de hinchazón, pérdida de apetito, decaimiento, palpitaciones, mareo, síncope, disnea al inclinar hacia delante	Aumento de peso, pérdida de peso (IC avanzada), pérdida de tejido (caquexia), soplo cardíaco, edemas periféricos (tobillos, sacro, escroto), crepitantes pulmonares, menor entrada de aire y matidez a la percusión en las bases pulmonares (derrame pleural), taquicardia, pulso irregular, taquipnea, respiración de Cheyne Stokes, hepatomegalia, ascitis, oliguria, extremidades frías, presión de pulso estrecha

Insuficiencia cardíaca (IC).

Esta definición de IC se limita en las fases de la enfermedad en que los síntomas clínicos son evidentes, evaluado según la clasificación funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) que se ha empleado para describir la gravedad de los síntomas y la intolerancia al ejercicio (tabla 1.2)(6).

Tabla 1.2 Clasificación funcional de la NYHA(6)

Clase I DV	Sin limitación de la actividad física: sin síntomas, la actividad física ordinaria no causa disnea, fatiga o palpitaciones
Clase II IC leve	Leve limitación de la actividad física: sin síntomas en reposo, la actividad física ordinaria produce disnea, fatiga o palpitaciones
Clase III IC moderada	Acusada limitación de la actividad física: sin síntomas en reposo, cualquier actividad física provoca disnea, fatiga o palpitaciones
Clase IV IC grave	Incapacidad de realizar actividad física: con síntomas en reposo y aumentan con cualquier actividad física

Disfunción ventricular (DV), Insuficiencia cardíaca (IC).

Las dos últimas etapas involucradas en el desarrollo de la IC (C y D) se presentan clínicamente como IC (figura 1.3)(4, 5).

- Etapa C: síntomas actuales o pasados de IC asociada a enfermedad cardíaca estructural subyacente (NYHA II-III).
- Etapa D: IC refractaria (NYHA IV).

La terminología más importante empleada para describir la IC es histórica y se basa en la determinación de la FEVI(6);

1.1.2.2.1 IC con fracción de eyección (FE) conservada o en rango medio

La IC con FE conservada (IC-FEc) o FEVI normal (considerada típicamente como $\geq 50\%$) o FEVI en rango medio (IC-FEm) o FEVI en “zona gris” (del 40-49%) presenta(6);

- ✓ Síntomas o signos de IC.
- ✓ Altas concentraciones de péptidos natriuréticos (PN): péptido natriurético tipo B (BNP) >35 pg/ml o fragmento aminoterminal del propéptido natriurético tipo B (NT-proBNP) >125 pg/ml.
- ✓ Datos objetivos de alteraciones cardíacas estructurales o funcionales subyacentes. Generalmente no presentan dilatación del VI, pero en su lugar normalmente tienen un aumento del grosor de la pared del VI o un aumento del tamaño de la aurícula izquierda (AI) como un signo del aumento de las presiones de llenado. La mayoría tiene signos adicionales de capacidad de llenado del VI alterada, también clasificada como disfunción diastólica, que

se considera generalmente como la causa más probable de IC en estos pacientes (de ahí el término IC diastólica).

1.1.2.2.2 IC con FE reducida

La IC con FE reducida (IC-FEr) o FEVI reducida (típicamente considerada como <40%)(6) se presenta mayoritariamente con además disfunción diastólica.

Los mecanismos adaptativos más importantes para el corazón en IC son(7):

- Mecanismo de Frank-Starling: es la habilidad del corazón de cambiar su contractilidad en base al grado de retorno venoso, al aumentar la precarga incrementa el volumen latido para mantener el gasto cardíaco.
- Activación del sistema neurohumoral: aumento de la actividad del sistema simpático, sistema renina-angiotensina-aldosterona, liberación de vasopresina y PN para mantener la tensión arterial (TA) y perfusión de órganos terminales.

Unas concentraciones plasmáticas de BNP <35 pg/ml o de NT-proBNP <125 pg/ml hacen que el diagnóstico de la IC-FEc, la IC-FEm y la IC-FEr sea poco probable(6).

1.2 CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR LA TERAPIA DEL CÁNCER

1.2.1 HISTÓRICO BREVE DE LA ONCOLOGÍA MODERNA

Después del desarrollo de la radioterapia (RT) a principios de 1900, la oncología moderna comenzó con el descubrimiento de los primeros medicamentos quimioterapéuticos alrededor de 1940 (figura 1.4)(8).

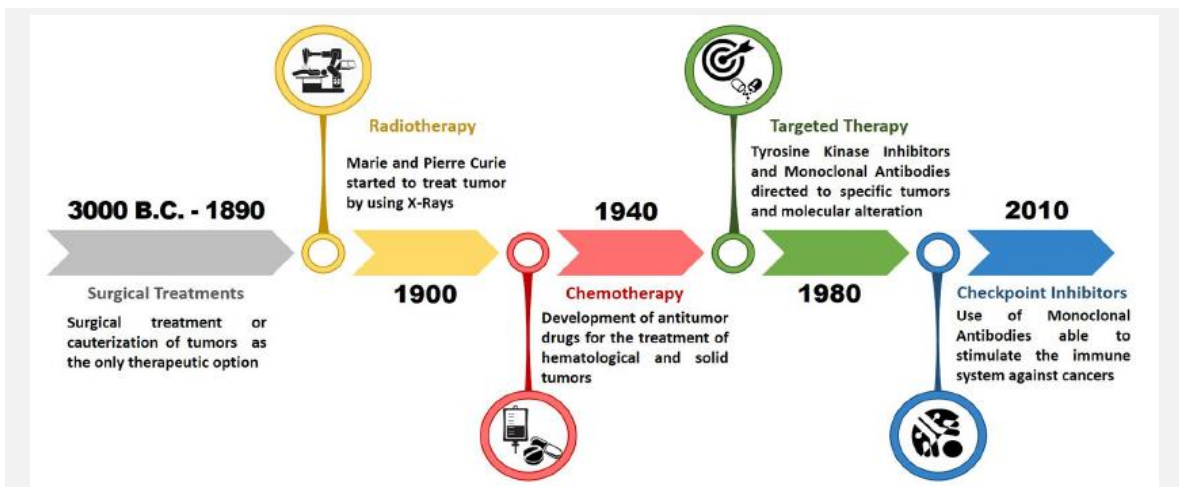


Figura 1.4 Cronología de los puntos de inflexión de la época de la oncología moderna(8).

Posteriormente, se produjo el desarrollo de la terapia en 1980, determinando un avance en el campo de la oncología médica y una mejora en la efectividad de los tratamientos contra el cáncer. Finalmente en 2010 se introdujo los inhibidores de los puntos de control inmunitarios para el tratamiento de tumores avanzados y metastásicos(8).

El origen de la RT se remonta en 1895 con el descubrimiento de los rayos X por el físico Wilhelm Conrad Röntgen, registrando la primera imagen de la anatomía interna(9). En los años siguientes, los científicos Marie y Pierre Curie identificaron una sustancia con radiaciones dos millones de veces más altas que el uranio (estudiado por Becquerel), que llamaron Radio (1898)(10). Los dos científicos estudiaron inicialmente el uso de rayos X con fines diagnósticos, pero observaron que era perjudicial a nivel celular, sugiriendo su uso en el tratamiento de tumores.

El dr. Emil H. Grubbé que estuvo testeando su funcionamiento con su propia mano produciéndole quemaduras importantes (figura 1.5)(11), fue quien utilizó por primera vez los rayos X en una mujer con cáncer de mama recurrente incurable(12).

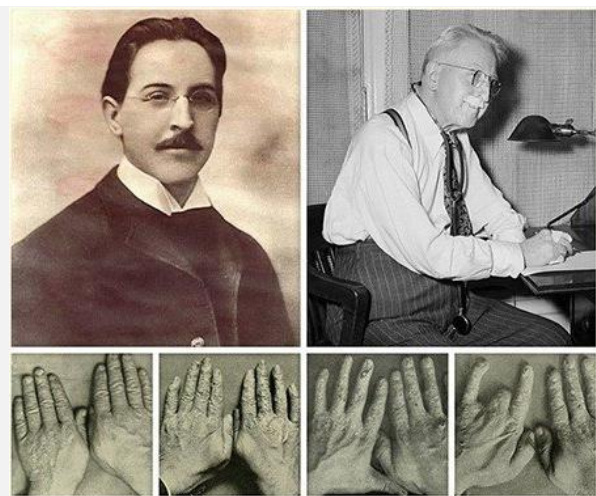


Figura 1.5 Dr. Emil H. Grubbé, quemaduras importantes en las manos debido a la utilización de rayos X(11).

A principios de 1900, el dr. Paul Ehrlich, médico y bacteriólogo alemán, acuñó el término "quimioterapia" (QT) y lo definió como el uso de productos químicos para tratar enfermedades, utilizando la expresión "balas mágicas" para referirse a los compuestos que de forma específica actuaban contra los microorganismos causantes de enfermedad (figura 1.6)(13, 14).



Figura 1.6 (A) Dr. Paul Ehrlich, (B) Primera aparición del término *chemotherapie* (quimioterapia) en una publicación de la columna del «Frankfurter Zeitung und Handelsblatt» titulada «Die Aufgaben der Chemotherapie» («Las tareas de la quimioterapia»)(13).

Durante la Primera Guerra Mundial, el gas mostaza o mostaza sulfurada fue una de las armas más destructivas lanzándose dentro de proyectiles, produciendo en los soldados afectos graves lesiones cutáneas vesicantes, ceguera y afectación respiratoria(15). Una exposición casual a este agente químico durante la Segunda Guerra Mundial, tras un bombardeo a un barco con cargamento secreto en el puerto de Bari (Italia), produjo una liberación accidental, observándose en las víctimas una reducción drástica en el número de glóbulos blancos y aplasia de la médula ósea (MO) (figura 1.7)(15, 16). Esta toxicidad se debe a su actividad alquilante en el ácido desoxirribonucleico (ADN), formando enlaces cruzados, evitando la duplicación y conduciendo a la muerte celular(8).

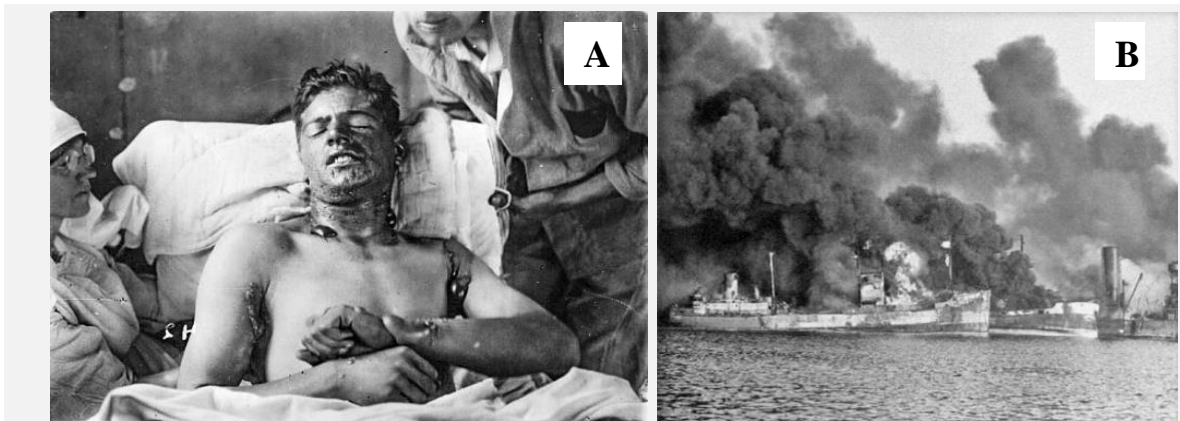


Figura 1.7 (A) Soldado afecto por el gas mostaza en la Primera Guerra Mundial(15), (B) El SS John Harvey de la armada de EEUU liberando su carga tóxica en el puerto de Bari, durante la II Guerra Mundial(16).

En 1943, los farmacólogos Louis S. Goodman y Alfred Gilman (figura 1.8)(17) empezaron la era de la QT antineoplásica, descubriendo el efecto de los extractos del gas mostaza y su beneficio temporal en los pacientes con linfoma no Hodgkin (LNH) y otros linfomas y leucemias, desencadenándose posteriormente varios compuestos alquilantes relacionados como sería actualmente la **ciclofosfamida (CFM)**(14).

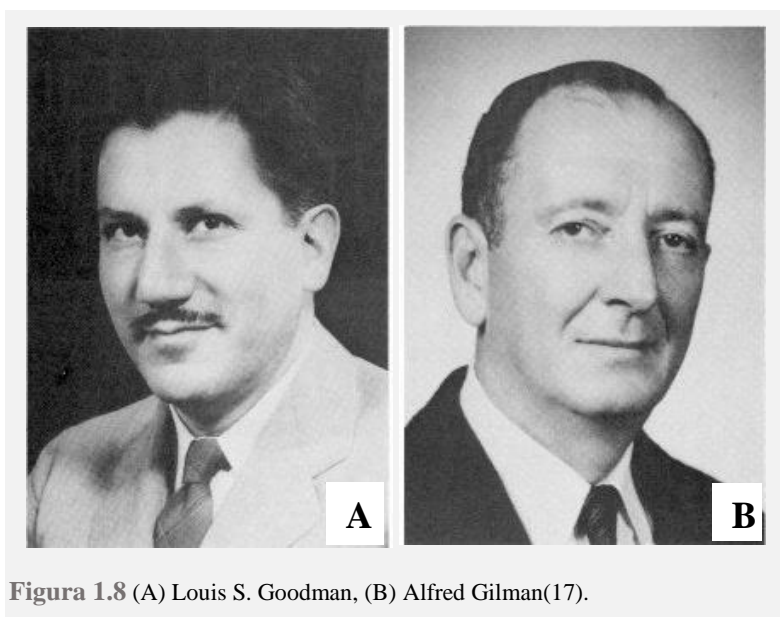


Figura 1.8 (A) Louis S. Goodman, (B) Alfred Gilman(17).

En 1948, el patólogo pediátrico Sidney Farber, reconocido como el “Padre” de la era moderna de la QT, desarrolló una serie de análogos del ácido fólico (aminopterina), que eran de hecho antifolatos(14, 19), obteniendo la primera remisión completa en un niño afectado de leucemia linfoblástica aguda (LLA) (figura 1.9)(18). Esta respuesta estimuló la investigación de otros derivados antifolatos, que conservaron la eficacia terapéutica pero tuvieron menos efectos tóxicos, entre ellos, el MTX (ametopterina)(20).

Posteriormente se sintetizaron otros antimetabolitos como la 6-mercaptopurina y el 5-fluorouracilo (5-FU), análogos de purinas y pirimidinas, respectivamente, todos siguen siendo fármacos antineoplásicos ampliamente utilizados en las prácticas clínicas actuales(8).



Figura 1.9 El patólogo Sidney Farber con su paciente “Jimmy”(18).

A finales de los años 50 se descubrieron los antimitóticos que eran extractos naturales que interferían en la formación de los microtúbulos durante la mitosis (M), evitando la proliferación celular. Los primeros que se extrajeron fueron de la planta *Catharanthus roseus*, y tomaron el nombre de alcaloides de Vinca. En los años siguientes, se sintetizaron numerosos derivados, entre ellos, la **vincristina (VCR)**(8). También se extrajeron de otras plantas como *Podophyllum peltatum* sintetizando otros derivados, entre ellos, el **etopósido (VP-16)**(8).

En 1960, el dr. Bertini, director de Farmitalia y el prof. Bucolassi, director del Istituto Nazionale dei Tumori de Milán, firmaron un acuerdo de investigación para el descubrimiento y desarrollo de ensayos clínicos de nuevos agentes antitumorales naturales, descubriendo la propiedad antitumoral de los antibióticos(8, 14).

Estudiaron una cepa de *Streptomyces*, *Streptomyces peucetius* (figura 1.10)(21), aislada del suelo cerca de Castel del Monte (Apulia) que producía un pigmento de color rojo brillante. Una nueva droga antitumoral natural, llamada daunomicina (en un segundo momento llamada daunorubicina- DNR), se obtuvo de esta cepa de *Streptomyces* y mostró una mayor eficacia en comparación con otras drogas antitumorales en pacientes con enfermedades linfoproliferativas crónicas(22).



Figura 1.10 Cepa *Streptomyces peucetius* que produce un pigmento de color rojo brillante(21).

Posteriormente, en 1968, se extrajo una nueva molécula de una cepa mutada de *Streptomyces peucetius*, llamada adriamicina, eventualmente se renombró a doxorubicina (DOX). La DOX mostró un mayor índice terapéutico; sin embargo, aún mostraba la cardiotoxicidad (CT) típica de las **antraciclinas**(8). Las complicaciones cardiovasculares son un efecto ampliamente conocido de la QT desde 1967, cuando se reportaron los primeros casos de IC en niños con leucemia que recibían altas dosis de antraciclinas(23).

En el cáncer son varias las vías que se alteran debido a mutaciones genéticas y modificaciones de proteínas que conducen a la activación anormal de la transducción de señales intracelulares, resultando en un aumento de la proliferación celular, reducción de la apoptosis, diferenciación celular y migración celular(24). El estudio de estas alteraciones moleculares ha llevado al desarrollo de pequeñas moléculas químicas capaces de unirse selectivamente a dianas moleculares presentes en las células tumorales, causando su inhibición y muerte por mecanismos apoptóticos(8). El evento histórico en la revolución de la terapia dirigida estuvo representado por el desarrollo a principios de los años 90 del primer **inhibidor selectivo de la tirosina quinasa (TK)**, el mesilato de imatinib.

1.2.2 PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA QUIMIOTERAPIA

Las neoplasias se originan de alteraciones (hereditarias o adquiridas) de uno o más genes en el organismo, existiendo básicamente dos tipos de genes responsables (figura 1.11)(25):

- **ONCOGÉN**: su mutación promueve la proliferación incontrolada de células.
- **GEN SUPRESOR DE TUMOR**: evita la replicación desmedida de las células.

No existe actualmente la terapia genética aprobada para el tratamiento a este nivel.

Algunos genes pueden afectar directamente a los factores de crecimiento y sus receptores en la membrana, causando sobreproducción o sobreexpresión de estas moléculas lo cual produce un estímulo constante para la replicación. Existen dos familias de receptores importantes en oncología:

- **RECEPTOR DE ESTRÓGENO** en el manejo del cáncer de mama y próstata.
- **RECEPTOR TIROSIN QUINASA (TK)**(26) que desempeña un papel clave en la transmisión de señales de crecimiento, diferenciación, migración y apoptosis(27, 28). Se han aislado alrededor de 90 TK del genoma humano que se han clasificado en TK asociada con un receptor de membrana (RTK), la mayoría se activa por factores de crecimiento o citoquinas y TK intracelulares no unidos a receptores de membrana (NRTK) y operan en la célula para transmitir señales de crecimiento externas. RTK y NRTK permanecen inactivos hasta la activación celular por factores de crecimiento como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) o estrés oxidativo(27, 28). La transformación maligna resulta en una pérdida de la regulación de la TK celular, con un aumento espontáneo de la actividad TK, incluso en ausencia de

estimulación externa, lo que resulta en una replicación celular incontrolada que se encuentra en alrededor del 70% de los tumores(29). Finalmente, las TK también están involucradas en la angiogénesis tumoral con su estimulación por el VEGF, el PDGF y el factor de crecimiento transformante alfa (TGF- α) que promueve el crecimiento tumoral por neovascularización asociada. El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) está presente en múltiples tipos de tumores y contribuye a la proliferación, invasión y migración celular del cáncer(27).

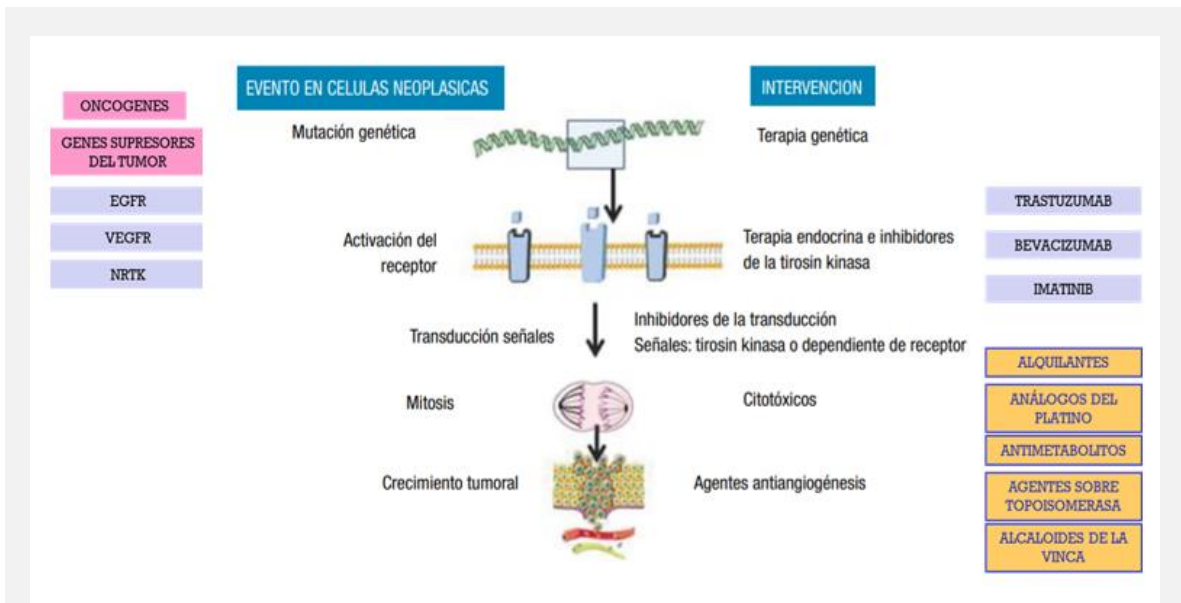


Figura 1.11 (modificada) Mecanismos de acción de los fármacos utilizados en la quimioterapia(25). Se muestra el evento en la célula neoplásica y la intervención del tratamiento en cada nivel.

Hay tres tipos de receptores pertenecientes a las TK (tabla 1.3) que son de particular importancia y dos familias principales de compuestos que son inhibidores de éstas, como los anticuerpos monoclonales que se dirigen contra un componente de RTK específico de membrana (trastuzumab) e inhibidores de moléculas pequeñas que interfieren con la vía de señalización intracelular de NRTK (imatinib, dasatinib, nilotinib, ceritinib ...)(29);

Tabla 1.3 Receptores Tirosin Kinasa(29)

EGFR(27) como el HER2, HER3, HER4, EGFR en las células epiteliales
Se ha desarrollado anticuerpos monoclonales que se unen directamente al receptor inhibiendo la unión con el factor de crecimiento (como el trastuzumab utilizado en el cáncer de mama).
VEGFR(30) en la vascularización del tumor (angiogénesis)
Se ha desarrollado anticuerpos monoclonales que se unen directamente al receptor inhibiendo la angiogénesis (como el bevacizumab).
NRTK
Se ha desarrollado inhibidores de moléculas pequeñas.

Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), TK intracelulares no unidos a receptores de membrana (NRTK).

Además, para comprender los principios básicos de la QT es importante conocer los dos estados principales del ciclo celular (figura 1.12)(31):

El estado de no división o **INTERFASE**, dónde la célula replica su ADN. Consta de tres etapas:

- Fase G1 (Gap 1), existe crecimiento celular con síntesis de proteínas y de ácido ribonucleico (ARN) preparándose para la síntesis de ADN.
- Fase S (síntesis), existe la replicación del ADN asegurando que las dos células que se están formando tienen el mismo material genético.
- Fase G2 (Gap 2), continúa el crecimiento celular con síntesis de enzimas y proteínas preparándose para la división celular.

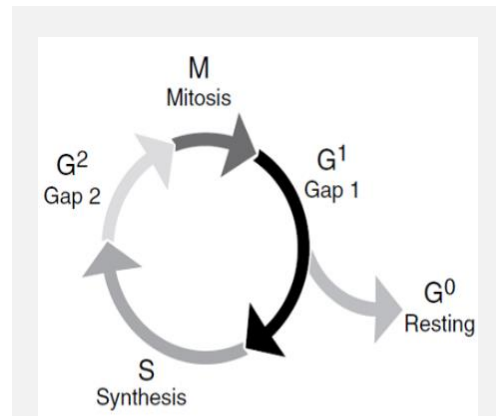


Figura 1.12 El ciclo celular; fase G1 (Gap 1), fase G0 (Gap 0) quiescente, fase S (síntesis), fase G2 (Gap 2), fase M (mitosis)(31).

El estado de división o **MITOSIS**, dónde la célula divide su núcleo y citoplasma produciendo dos células hijas idénticas, siendo necesario el huso mitótico que es un conjunto de microtúbulos que conducen a los cromosomas durante la reproducción celular a cada una de las células hijas. Consta de cuatro etapas que son profase, metafase, anafase y telofase, que culmina en citocinesis o división del citoplasma creando dos nuevas células.

Las células que se encuentran en el ciclo celular se denominan proliferantes y las que se encuentran en fase G0 (Gap 0) quiescentes. Cuando se finaliza el ciclo de replicación celular se vuelve a la fase G0, no siendo así en la célula tumoral, dónde se pasa de la fase M a la nueva fase G1.

Existen diversos mecanismos reguladores de la fase G1 y S que afectan a la multiplicación celular tanto activándola como inhibiéndola(32). El objetivo de la QT es la inhibición de la división celular, pero su efecto clínico no es selectivo, afectando las células no cancerígenas propias del organismo y generando toxicidad(33).

Muchos fármacos eficaces contra el cáncer ejercen su acción sobre las células que se encuentran en el ciclo celular, denominándose fármacos ciclo celular específicos, otros agentes, ciclo celular no específicos intervienen actuando independientemente de que las células estén atravesando el ciclo o que estén en reposo en el compartimiento G0 (tabla 1.4)(25, 32);

Tabla 1.4 Clasificación de los quimioterápicos según actuación en el ciclo celular

Agentes ciclo celular específicos	Agentes ciclo celular no específicos
<u>Antimetabolitos (actúan en la fase S)</u> Análogo del ácido fólico: MTX Antagonista de las pirimidinas: 5-FU Análogo purina: clofarabina	<u>Alquilantes (mostazas nitrogenadas)</u> CFM, IFX
<u>Inhibidores topoisomerasa II (actúan en la fase S y G2)</u> VP-16	<u>Antibióticos/ Agentes sobre topoisomerasa</u> Antraciclinas: DOX, DNR, EPI, IDA y DHAD
<u>Antimitóticos (actúan en la fase M)</u> Alcaloides de la vinca: VCR	<u>Análogos del platino</u> CDDP

Síntesis (S), Gap2 (G2), mitosis (M), metotrexato (MTX), 5-fluorouracilo (5-FU), etopósido (VP-16), vincristina (VCR), ciclofosfamida (CFM), ifosfamida (IFX), doxorubicina (DOX), daunorubicina (DNR), epirubicina (EPI), idarubicina (IDA), mitoxantrona (DHAD), cisplatino (CDDP).

1.2.3 EPIDEMIOLOGÍA

La CT por agentes antitumorales durante la terapia o años después de la suspensión ha sido principalmente atribuida a las antraciclinas y a la RT(34, 35).

Los avances en las estrategias de tratamiento del cáncer han resultado en mejoras notables en la supervivencia, en la actualidad aproximadamente el 80% de los niños con cáncer sobreviven ≥ 5 años después del diagnóstico(35-37). Sin embargo, esta mejora se ha visto comprometida por la morbilidad a largo plazo que incluye las segundas neoplasias malignas, la enfermedad cardiovascular (ECV), la enfermedad respiratoria, los trastornos endocrinos, la disfunción renal y el deterioro neurosensorial(35). La ECV se puede presentar como DV e IC, isquemia miocárdica, afectación del pericardio, hipertensión arterial (HTA), vasculopatía periférica o trombosis vascular, trastornos del ritmo cardíaco y prolongación del intervalo QTc(25, 38). Se estima que para la edad de 50 años, hasta la mitad de todos los sobrevivientes de cáncer infantil desarrollarán una complicación grave o potencialmente mortal(39), siendo la CT la complicación crónica más severa(34) y la principal causa no cancerígena de morbimortalidad tardía(37, 40, 41). De hecho, los sobrevivientes de cáncer infantil se encuentran en unas 5-15 veces mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)(35, 42) y en unas 7-8 veces mayor riesgo de muerte prematura debido a causas cardíacas(43, 44) en comparación con la población general. Además, la IC debido a agentes antitumorales es a menudo resistente a la terapia si se diagnostica tarde, con tasas de supervivencia a 5 años de menos del 50%(45), siendo así, la prevención, el diagnóstico precoz y el tratamiento de la DV de mayor relevancia en la práctica clínica(46).

Los biomarcadores cTn y PN están siendo prometedores en la detección de CT aguda subclínica. En una revisión sistemática de Dolci et al. (2008)(47), se informa que el aumento precoz de cTn se correlaciona con la gravedad futura de la disfunción del VI y que su persistencia predice la nueva aparición de eventos cardíacos durante el seguimiento. Según lo mencionado Cardinale et al. (2004)(48) estratifica a los pacientes en diferentes riesgos de eventos cardíacos para planificar estrategias preventivas. A diferencia, el NT-ProBNP es menos constante en esta identificación(47). Un estudio multicéntrico prospectivo (PREDICT)(49) está actualmente en curso (2011-2021) por M.D. Anderson Cancer Center, con el objetivo de determinar el papel de los biomarcadores en la predicción de la CT en pacientes adultos tratados con antraciclina.

La ecocardiografía es el método de elección en la evaluación cardiológica de los pacientes en tratamiento oncológico, siendo la FEVI el parámetro más comúnmente utilizado para la monitorización de la función del VI. Recientemente, esto ha sido cuestionado, ya que la identificación de la lesión miocárdica significativa suele ser segmentaria y progresiva, además la reducción de la FEVI frecuentemente es un fenómeno tardío, limitando la sensibilidad de este método en la identificación de lesiones incipientes(50, 51).

La evaluación de la deformidad miocárdica global y segmentaria con las nuevas técnicas ecocardiográficas de deformación miocárdica (S, *strain*) y de tasa de deformación (SR, *strain rate*) para la evaluación de la función del VI, parecen ser capaces de identificar la DV subclínica, antes de que el deterioro sea evidente por FEVI. Estos parámetros pueden ser evaluados por imagen Doppler tisular (TDI) que utiliza principios Doppler para cuantificar las señales derivadas del tejido, permitiendo un análisis cuantitativo de la función global y segmentaria, o más recientemente, por *speckle-tracking echocardiography* (STE) que presenta varias ventajas respecto al TDI, principalmente una menor variabilidad intra e interobservador, un método independiente del ángulo y una sola adquisición para la evaluación de la deformidad longitudinal, radial y circunferencial del VI(50, 52). Utilizando el TDI, el parámetro pico sistólico *strain rate* longitudinal (LSR Pico S) ha detectado más consistentemente cambios tempranos del miocardio durante la terapia(38, 53), mientras que, con el STE, el parámetro pico sistólico *strain* longitudinal global (GLS) parece ser la mejor medida, su reducción entre un 10% y un 15% es el parámetro más útil para la predicción de la CT, definida como una caída de la FEVI o IC(53).

En una revisión sistemática de Thavendiranathan et al. (2014)(53), muestra que 21 estudios informan de la sensibilidad de los índices de deformación en la detección precoz de disfunción del VI subclínica en pacientes tratados por cáncer, mayoritariamente en cáncer de mama, y en 8 de ellos, se evaluó la predicción de los parámetros de deformación en el desarrollo de CT. Sólo 4 de ellos son en edad pediátrica y con la limitación de muestras pequeñas, siendo la evaluación mediante técnicas de deformación miocárdica en la literatura infantil escasa. Ganame et al. (2007)(54) refiere que las antraciclina inducen disfunción diastólica y sistólica agudamente en niños, observando una

disminución de los parámetros pico sistólico *strain/ strain rate* longitudinal y radial. Poterucha et al. (2012)(55) refiere que la disminución de GLS precede a la disminución de la FEVI en adolescentes que reciben terapia con antraciclinas. Al-Biltagi et al. (2012)(56) lo menciona de igual modo en niños con leucemia aguda, además de un aumento de los tiempos isovolumétricos (contracción y relajación) en TDI. Mavinkurve-Groothuis et al. (2013)(57) remarca la importancia de la combinación de biomarcadores y de parámetros de deformación miocárdica en la evaluación de la función cardíaca en niños tratados con antraciclinas para la detección de CT, en su estudio un aumento de cTnT tras una dosis acumulativa de antraciclinas de 120 mg/m² se relaciona significativamente con un mayor tiempo de pico GLS al año de terapia.

En sobrevivientes a largo plazo del cáncer se observa una reducción en la mayoría de los parámetros de S y de SR, aunque el valor clínico de los parámetros *strain* radial global (GRS) y *strain* circunferencial global (GCS) en la predicción de DV o IC posterior no son tan concluyentes(53). Mavinkurve-Groothuis et al. (2010)(58) refiere que los parámetros de S y de SR global son significativamente menores y los tiempos de pico sistólico *strain* global son significativamente mayores en sobrevivientes asintomáticos a los 13 años aproximadamente, y se relacionan con varios parámetros sistólicos y diastólicos globales del VI.

Se ha informado prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma (ECG) en los sobrevivientes a largo plazo del cáncer, asociándose a arritmias graves y muerte súbita, recomendándose la realización de un ECG en el estudio basal y al final de la terapia(59).

La *American Society of Echocardiography* (ASE) y la *European Association of Cardiovascular Imaging* (EACVI) realizaron un consenso de evaluación durante y posterior a la terapia del cáncer en pacientes adultos(60). La Sociedad Española de Cardiología (SEC), la Sociedad Española de Oncología médica (SEOM), la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR) y la Sociedad Española de Hematología (SEHH) realizaron un consenso y unas recomendaciones de evaluación a la terapia del cáncer en pacientes adultos(61), sin existir en el momento actual un consenso con parámetros de detección precoz de CT en la edad pediátrica ni ninguna escala clínica que permita predecir el riesgo de CT(62, 63).

1.2.4 DEFINICIÓN DISFUNCIÓN VENTRICULAR SECUNDARIA A CARDIOTÓXICOS o DISFUNCIÓN CARDÍACA RELACIONADA CON LA TERAPIA DEL CÁNCER

Se han propuesto históricamente varias definiciones (tabla 1.5) de disfunción ventricular secundaria a cardiotóxicos (DV- CTOX) o disfunción cardíaca relacionada con la terapia del cáncer (CTRCD), lo que dificulta el desarrollo de recomendaciones aceptadas uniformemente para el diagnóstico, la vigilancia y el tratamiento.

Tabla 1.5 Definición de DV- CTOX o CTRCD según diferentes entidades

CREC(64)
<p>Define la CT si se cumple uno o más de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cardiomiopatía (disminución de FEVI que sea global o más severa hacia el septum). • Presencia de síntomas de ICC. • Presencia de signos de ICC (incluyen ritmo de galope S3, taquicardia o ambos). • Con síntomas o signos de ICC; disminución de al menos el 5% de la FEVI basal con valores <55%. • Sin síntomas; disminución de al menos el 10% de la FEVI basal con valores <55%.
FDA(65)
<p>Define la CT por antraciclina como una reducción de la FEVI >20% respecto al valor basal cuando la FEVI basal es normal, o >10% cuando la FEVI es inferior al límite normal.</p>
Consenso de expertos; ASE y EACVI(60)
<p>Define la CTRCD como una reducción de la FEVI >10 puntos porcentuales (%) respecto al valor basal con FEVI inferior al límite normal, utilizando el valor de 53% como límite normal (preferible por el método de Simpson en ecocardiografía bidimensional- 2DE), y confirmado por un estudio de repetición a las 2 a 3 semanas. La disminución de la FEVI puede ser categorizada como sintomática o asintomática, o según la reversibilidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reversible; dentro de los 5 puntos porcentuales (%) por debajo de la línea de base. • Parcialmente reversible; mejorando/ aumento de ≥ 10 puntos porcentuales (%) des del nadir, pero permaneciendo >5 puntos porcentuales (%) por debajo de la línea de base. • Irreversible; mejorando/ aumento de <10 puntos porcentuales (%) des del nadir y permaneciendo >5 puntos porcentuales (%) por debajo de la línea de base. • Indeterminado; paciente no disponible para reevaluación.
NCI of the NIH
<p>Define la CT como "la toxicidad que afecta al corazón"(66) y propone los CTCAE, vigente la última versión desde abril de 2018 (versión 5.0)(67), que definen la DV e IC en función de la gravedad en los grados 1–5. Incluye biomarcadores para proporcionar una definición más precisa de la CT.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grado 1; alteraciones asintomáticas en biomarcadores o en imagen cardíaca. • Grados 2 y 3; síntomas con esfuerzo leve y moderado. • Grado 4; síntomas graves y potencialmente mortales que requieren apoyo hemodinámico. • Grado 5; implica la muerte.

Cardiac Review and Evaluation Committee (CREC), Food and Drug Administration (FDA), American Society of Echocardiography (ASE), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), National Cancer Institute (NCI), National Institutes of Health (NIH), Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE), cardiotoxicidad (CT), disfunción cardíaca relacionada con la terapia del cáncer (CTRCD), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), disfunción ventricular (DV).

Una reducción en la FEVI de menos del 10-20% del valor basal en pacientes asintomáticos, según lo sugerido por las recomendaciones de la *European Society for Medical Oncology (ESMO)*(68) y la CREC(64), no es suficiente sensible para revelar DV subclínica o regional.

1.2.5 CLASIFICACIÓN CARDIOTOXICIDAD

Se han propuesto diferentes clasificaciones de toxicidad cardíaca.

La primera clasificación se centra en la fisiopatología y clasifica los agentes antineoplásicos según el mecanismo de lesión del miocardio (figura 1.13)(25, 33, 69);

- La CT tipo 1 con mecanismo similar a las antraciclinas, siendo de causa multifactorial, produciendo daño microestructural en los miocitos que conduce a la muerte celular por necrosis o apoptosis. Toxicidad dosis acumulativa e irreversible.
- La CT tipo 2 con mecanismo similar al trastuzumab, que inhibe la reparación celular, produciendo disfunción celular sin cambios microestructurales en los miocitos. Toxicidad no dosis acumulativa y reversible, que permite una recuperación de la funcionalidad y un reinicio del régimen si está indicado.
- Otros medicamentos como los inhibidores de la TK producen CT asociada a disfunción mitocondrial.

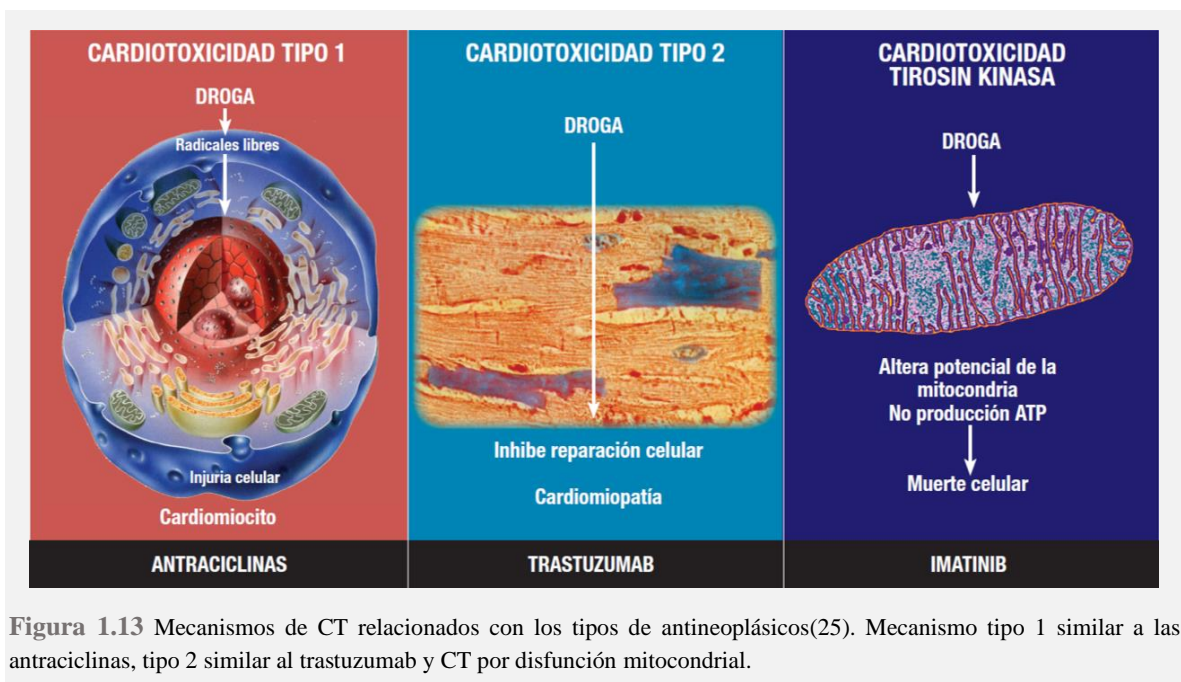


Figura 1.13 Mecanismos de CT relacionados con los tipos de antineoplásicos(25). Mecanismo tipo 1 similar a las antraciclinas, tipo 2 similar al trastuzumab y CT por disfunción mitocondrial.

El segundo abordaje es temporal y categoriza la toxicidad cardíaca según el momento de aparición de ésta en aguda, progresiva crónica de inicio temprano y progresiva crónica de inicio tardío (ver en el apartado de clínica CT por antraciclina)(44).

1.2.6 AGENTES QUIMIOTERÁPICOS QUE INDUCEN INSUFICIENCIA CARDÍACA

Se definen a continuación los fármacos antitumorales con efectos secundarios cardiovasculares de tipo IC utilizados en la práctica clínica de la terapia del cáncer infantil.

1.2.6.1 AGENTES SOBRE TOPOISOMERASA: ANTRACICLINAS

Las antraciclina que comprenden DOX, DNR, EPI, IDA y medicamentos relacionados como DHAD, son una clase de agentes quimioterápicos del tipo antibióticos citostáticos altamente efectivos que se usan para el tratamiento de muchos tumores sólidos (sarcomas de partes blandas y hueso, tumor de Wilms- TW, neuroblastoma- NB y hepatoblastoma- HB) y enfermedades hematológicas (leucemias agudas, linfomas)(70).

1.2.6.1.1 Mecanismos de acción antitumoral

Los mecanismos de citotoxicidad de las antraciclina en las células cancerosas son diversos, e incluyen(71, 72);

- a) Penetración celular a través del poro de resistencia a múltiples fármacos y posterior transporte hacia el núcleo celular.
- b) Intercalación en el ADN nuclear. La estructura de anillo plano de las antraciclina desempeña un importante papel alostérico, ya que los 4 anillos se unen a pares de bases adyacentes, permitiendo su intercalación (figura 1.14)(29).

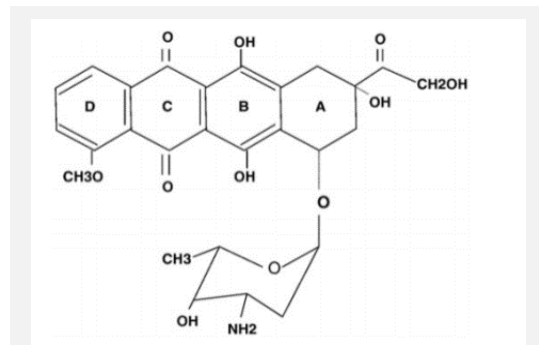


Figura 1.14 Estructura de anillo plano de las antraciclina que se une a pares de bases adyacentes de ADN y el terminal no cíclico que interactúa con la topoisomerasa II(29).

- c) Estrés oxidativo (primer mecanismo reconocido) que conduce al daño del ADN (figura 1.15)(29). Los electrones liberados por la unión al ADN interactúan con la forma de quinona del fármaco (= O) para generar una forma de semiquinona inestable (= O.) que se revierte al anterior durante una reacción redox catalizada por un NAD (P) H oxidasa, con producción posterior de especies reactivas de oxígeno (ROS) como el anión superóxido O₂⁻ que interactúa con el miocardio produciendo un ambiente de desequilibrio entre los mecanismos antioxidantes y las sustancias proinflamatorias predisponiendo al daño(33). Este ciclo redox interactúa con las reservas celulares de hierro, así, los

aniones superóxido O_2^- son atrapados por la ferritina, convirtiendo el hierro ferroso (Fe^{2+}) en férrico (Fe^{3+}) que posteriormente se libera de la molécula, destruyendo las membranas celulares y el retículo endoplasmático, lo que produce un descenso del Ca intracelular y una disminución en la contractilidad (33). La formación de ROS causa disfunción y muerte celular tanto de la célula tumoral como del cardiomiocito(73).

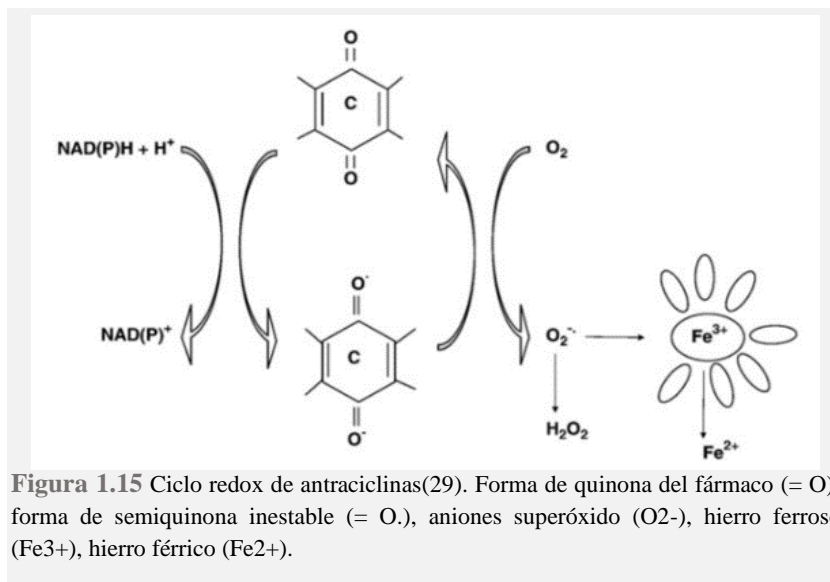


Figura 1.15 Ciclo redox de antraciclinas(29). Forma de quinona del fármaco (= O), forma de semiquinona inestable (= O.), aniones superóxido (O_2^-), hierro ferroso (Fe^{3+}), hierro férrico (Fe^{2+}).

d) Unión e inhibición de la topoisomerasa II (TOP2), la cadena terminal no cíclica y su residuo de azúcar de las antraciclinas (figura 1.14)(29) interactúan con la TOP2. La TOP2 se encarga de desenrollar las hebras del ADN durante la replicación, transcripción o recombinación del ADN, su unión con las antraciclinas produce una interrupción de su actividad enzimática, activando una respuesta de daño al ADN, lo que lleva a la muerte celular(73, 74). Hay dos isozimas de topoisomerasa(72). La topoisomerasa II alfa (TOP2A) expresada en células que se dividen rápidamente, considerándose la base molecular de la actividad tumoricida de las antraciclinas ya que se forma un complejo ternario compuesto por TOP2A-DOX-ADN. En contraste, la topoisomerasa II beta (TOP2B) expresada en células quiescentes como los miocitos cardíacos, su inhibición por las antraciclinas produce roturas en la doble cadena del ADN, que pueden conducir a la muerte de los miocitos cardíacos(74). Por lo tanto, las antraciclinas apuntan tanto a TOP2A como a TOP2B.

e) Apoptosis celular. Es iniciada por la formación de ROS que activa la proteína p53 que promueve la transcripción del gen que codifica Bax, una proteína pro-apoptótica que abre el poro mitocondrial, libera el citocromo c e inicia la apoptosis. P53 también inhibe BclxL, que codifica para la proteína relacionada que tiene el efecto opuesto(75).

1.2.6.1.2 Mecanismos de cardiotoxicidad

La apoptosis de cardiomiocitos inducida por antraciclina implica vías análogas a la acción antitumoral del fármaco, incluida la producción de ROS, inhibición de la TOP2B y la activación de p53 (figura 1.16)(29, 73, 76).

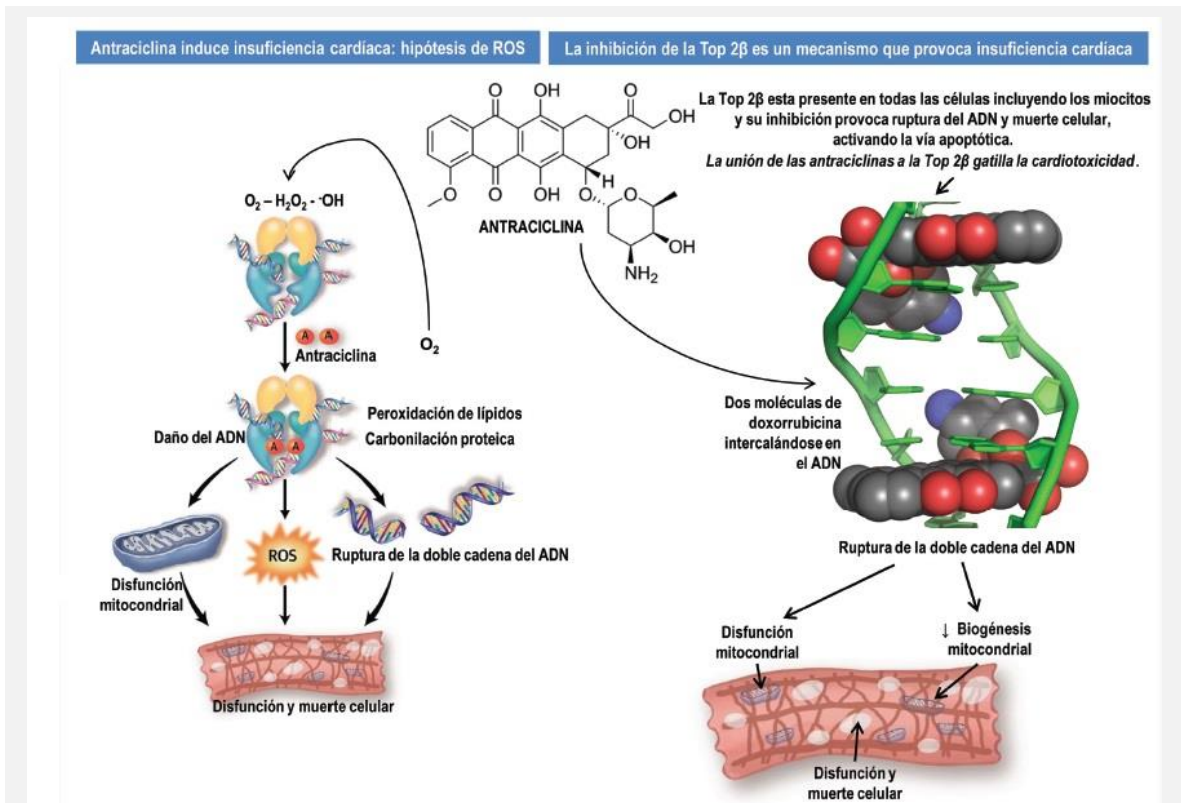


Figura 1.16 (modificado) Mecanismos de injuria celular inducidas por antraciclina (73, 76).

El modelo clásico de CT de antraciclina involucra la generación de ROS por la quinona que comparten en común todas las antraciclina. Un modelo alternativo propone que la CT es causada por la desactivación de la función de la TOP2B por las antraciclina (interrumpe el ciclo catalítico normal de la topoisomerasa). Sin TOP2B funcional, ocurre el acúmulo de las cadenas rotas de ADN, dando lugar a eventos como la activación de la proteína supresora de tumores p53, la disfunción mitocondrial, biogénesis mitocondrial defectuosa, y la generación de ROS, resultando en desorden miofibrilar y vacuolización de los cardiomiocitos, que inducen a la muerte celular cardíaca, apoptosis y eventual IC.

Un mecanismo atractivo es la hipótesis de que con cada exposición a antraciclina se produce la muerte de miocitos. Dada la limitada capacidad regenerativa del corazón, cuando la toxicidad acumulada supera un umbral de daño (diferente para cada tipo de antraciclina) se produce una remodelación ventricular común a múltiples formas de lesión cardíaca(71).

1.2.6.1.3 Complicaciones cardíacas

Las complicaciones cardíacas de las antraciclina dependen de la dosis y de factores de riesgo que predisponen a padecer dicha CT.

1.2.6.1.3.1 Toxicidad acumulativa dependiente de la dosis

La lesión cardíaca parece ocurrir con cada dosis de antraciclina, y las muestras de biopsia cardíaca obtenidas en cuestión de horas después de una dosis única muestran cambios patológicos(73).

Existe un aumento exponencial de riesgo de ICC al aumentar la dosis acumulada de antraciclina de por vida, resultando de las administraciones repetidas una DV dependiente de dosis(35).

La disfunción diastólica se ha notificado para dosis acumuladas equivalentes (eqv) a 200 mg/m² de antraciclina (29, 77), siendo por lo general asintomática. Puede existir disfunción cardíaca diastólica en pacientes con función sistólica conservada(78). El riesgo de disfunción sistólica es especialmente alto en niños tratados con dosis acumuladas eqv de ≥ 250 mg/m²(35, 42), con variabilidad del umbral individual y de forma progresiva (<5% con <250 mg/m², <3% a 5% con 400 mg/m², 7% a 26% con 550 mg/m² y 18% a 48% con 700 mg/m²)(29, 38, 74, 79). Además, no parece haber un corte claro de dosis segura por debajo de 250 mg/m² de antraciclina(35). Chow et al. (2015)(42) crea un modelo clínicamente útil para predecir el riesgo individual de IC entre los sobrevivientes de cáncer infantil a 5 años, donde la influencia de la dosis acumulada de antraciclina para la predicción de IC la clasifica en diferentes rangos (ninguno, <100, 100-249, ≥ 250 mg/dl).

En consecuencia, las dosis acumuladas de DOX por encima de 400–450 mg/m²(74, 80) se han desaconsejado en directrices posteriores, que también consideran los umbrales eqv a respetar al administrar otras antraciclina, más allá de la cual aparece la CT (tabla 1.6).

Tabla 1.6 Umbral de dosis de las antraciclina(29, 38)

Antraciclina	Umbral de dosis (mg/ m ²)
DOX	400-500 mg/m ² (81)
DNR	600
EPI	800-900(82)
IDA	225 (150- 290) (83)
DHAD	160 (100 solo en pacientes que ya han recibido DOX >300 mg/m ²)

Doxorubicina (DOX), daunorubicina (DNR), epirubicina (EPI), idarubicina (IDA), mitoxantrona (DHAD), miligramo (mg), metro (m).

Queda poco claro el método más apropiado para convertir diferentes derivados de antraciclina a una dosis eqv de DOX, con muchas fórmulas basadas en la toxicidad hematológica, que pueden diferir de la CT. Chow et al. (2015)(42), se basa para la dosis total acumulada de antraciclina en la siguiente eqv de toxicidad hematológica de DOX (ajustando la dosis de cada antraciclina por un factor); DOX 1,0, DNR 0,83; EPI 0,67; IDA 5,0 y DHAD 4,0.

También se ha establecido una relación directa y lineal entre la dosis acumulativa y los cambios morfológicos según la escala de Billingham (tabla 1.7)(84).

Tabla 1.7 Escala de Billingham (graduación histológica de la CT por antraciclinas)(84)

Grado	Características
0	Normal
0,5	No completamente normal, pero sin evidencia de toxicidad por antraciclinas
1	Afectación de miocitos aislados o pérdida miofibrilar leve en el 5% de las células
1,5	Afectación de miocitos o pérdida miofibrilar en el 6-15% de las células
2	Afectación de grupos de miocitos con pérdida miofibrilar o vacuolización en el 16-25% de las células
2,5	Afectación de grupos de miocitos con pérdida miofibrilar o vacuolización en el 26-35% de las células
3	Afectación intensa y difusa en más del 35% de las células

Las alteraciones morfológicas menores de 2-2,5 puntos en esta escala no se suelen traducir en manifestaciones ecocardiográficas, aun así, el examen patológico muestra pérdida miofibrilar y vacuolización en pacientes que han recibido tan poco como 240 mg/m² de DOX(85).

1.2.6.1.3.2 Factores que aumentan el riesgo de cardiotoxicidad

Se han identificado como factores para la toxicidad la administración en bolos intravenoso (IV), dosis acumuladas, dosis únicas más altas, pacientes de edad más temprana o avanzada (niños <5 años(42) o >65 años)(72, 80, 85), sexo femenino(34), el uso concomitante con otros citostáticos (CFM, trastuzumab, taxanos...), irradiación torácica previa o concurrente, aquellos con enfermedad cardíaca preexistente, síndrome de Down (a la vez, asociado a mayor incidencia de cardiopatía)(34), factores de riesgo cardiovascular (FRCV) establecidos, sensibilidad individual (condicionado por el polimorfismo genético asociado al metabolismo de drogas)(34), retraso en el diagnóstico e incremento de los biomarcadores cardíacos como las cTn durante y después de la administración(85).

1.2.6.1.3.3 Clínica cardiotoxicidad

La incidencia de CT por antraciclinas entre los sobrevivientes de cáncer infantil es muy variable según diversos estudios (tabla 1.8).

Tabla 1.8 Incidencia de cardiotoxicidad

Cardiotoxicidad	aguda	crónica	
		inicio temprano	inicio tardío
Clínica	<1%(44, 86)	1,6-2,1%(44, 87)-5%(88)	1,6-5%(44, 87)
Subclínica		19%(88)	0-57%(89)

Esta diferencia en la incidencia es debida a los diferentes parámetros en la definición de CT, dosis acumuladas de antraciclinas, así como, períodos de seguimiento, siendo más común la CT progresiva crónica de inicio tardío subclínica.

La CT por antraciclinas ha sido categorizada según la variable tiempo en aguda, progresiva crónica de inicio temprano y progresiva crónica de inicio tardío(44) (tabla 1.9). Esta clasificación ha sido cuestionada como posible evolución de un fenómeno clínico identificado en varias etapas, siendo la toxicidad temprana un factor de riesgo para complicaciones tardías(34). Así, es muy probablemente un fenómeno único y continuo, que comienza con la lesión de la célula miocárdica, y es seguida por disminución de la FEVI progresiva, que, si no se tiene en cuenta y no se trata, conduce progresivamente a la IC manifiesta(90).

Tabla 1.9 Cardiotoxicidad por antraciclinas según la variable tiempo

TOXICIDAD AGUDA	
Incidencia	Infrecuente con una incidencia estimada clínicamente sintomática de <1%(44, 86).
Tiempo	Se desarrolla durante la terapia dentro de la primera semana de tratamiento (después de una sola dosis o un ciclo terapéutico) hasta dos semanas posteriores a la terminación del tratamiento, y generalmente es reversible cuando se suspende la terapia(34, 47, 86, 87).
Clínica	El síndrome clínico consta de: <ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones del ritmo (taquicardia sinusal, arritmias supraventriculares o ventriculares). • Alteraciones ECG en la repolarización o intervalo QT prolongado. • Alteraciones del pericardio y DV que conduce a ICC(34).
TOXICIDAD PROGRESIVA CRÓNICA DE INICIO TEMPRANO	
Incidencia	Con una incidencia estimada clínicamente sintomática de 1,6-2,1%(44, 87) . Bu'Lock et al. (1996)(88) reporta en un estudio pediátrico una frecuencia de

	CT subclínica (disminución de la FA <30%) al finalizar la terapia con antraciclinas del 19% y de ICC del 5% . Cardinale et al. (2015)(90) reporta una frecuencia de CT subclínica después de la terapia con antraciclinas del 9% (98% de los casos observada durante el primer año posterior, seguimiento de 0,3 a 19 años) y de eventos cardíacos del 1,8%.
Tiempo	Se desarrolla dentro del primer año después de la finalización de la terapia(34, 47).
Clínica	El síndrome clínico consta de(84): <ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones ECG transitorias. • Miopericarditis con alteraciones ECG y cambios histológicos de lesión miocárdica. Pueden ser transitorias y las manifestaciones suelen revertir al suspender el tratamiento. • Miocardiopatía tóxica. No es muy frecuente, pero tiene muy mal pronóstico, con una mortalidad del 60%. En ocasiones puede estabilizarse o mejorar con el tiempo, quedando como secuela una IC al esfuerzo. El estudio histológico de la biopsia miocárdica evidencia: pérdida de miofibrillas, hinchazón de las mitocondrias, desorganización del retículo endoplásmico y vacuolización de los miocitos(84).
TOXICIDAD PROGRESIVA CRÓNICA DE INICIO TARDÍO	
Incidencia	Con una incidencia estimada clínicamente sintomática de 1,6-5%(44, 87) . En una revisión, Kremer et al. (2002)(89), reporta una frecuencia de CT subclínica después de la terapia con antraciclinas que varía de 0% a 57% en pacientes sobrevivientes de cáncer infantil.
Tiempo	Se desarrolla a partir del año y hasta varios años posteriores a la finalización del tratamiento(74), siendo generalmente irreversible .
Clínica	El síndrome clínico consta de(44, 91): <ul style="list-style-type: none"> • Subclínica, con alteraciones ECG y ecocardiográficas. • DV que conduce a ICC con miocardiopatía dilatada que puede ser progresiva. El estudio histológico evidencia: fibrosis miocárdica, hipertrofia compensadora de los miocitos restantes y signos leves de vacuolización celular(84).
Electrocardiograma (ECG), disfunción ventricular (DV), insuficiencia cardíaca (IC), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), cardiotoxicidad (CT), fracción de acortamiento (FA), ventrículo izquierdo (VI).	

Tiene capital importancia el momento del diagnóstico: si nos basamos en la presencia de síntomas puede llevar años (la clásicamente catalogada como crónica tardía), si hacemos el diagnóstico de forma subclínica por descenso de la FEVI puede llevar meses (crónica precoz), pero si nos basamos en otros parámetros como el *strain* 2DE o por dosificación de cTn podemos hacerlo en horas o días postratamiento (aguda). Para los sobrevivientes expuestos a las antraciclinas, la etapa asintomática suele ser caracterizada por el adelgazamiento de la pared y el aumento del diámetro del VI, que pueden dar lugar a un deterioro de la función sistólica del VI, que se manifiesta como FEVI y/o fracción de acortamiento (FA) disminuida(35). Por lo antedicho, la CT aguda, subaguda y crónica no son tres entidades distintas sino tres estadios evolutivos de la misma patología (figura 1.17)(92).

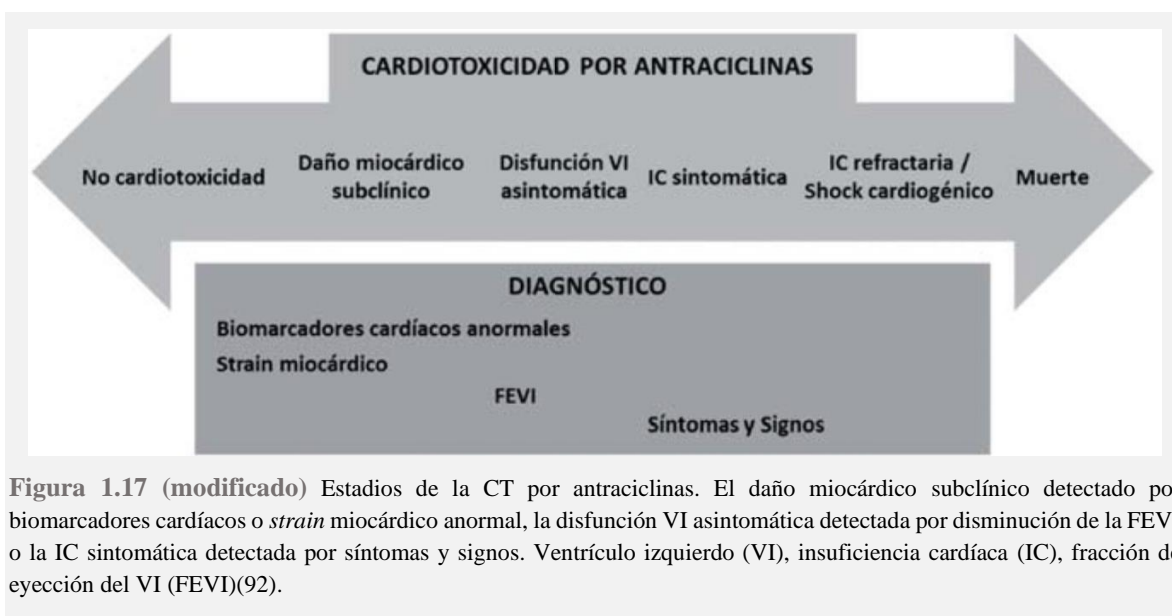


Figura 1.17 (modificado) Estadios de la CT por antraciclinas. El daño miocárdico subclínico detectado por biomarcadores cardíacos o *strain* miocárdico anormal, la disfunción VI asintomática detectada por disminución de la FEVI o la IC sintomática detectada por síntomas y signos. Ventriculo izquierdo (VI), insuficiencia cardíaca (IC), fracción de eyección del VI (FEVI)(92).

1.2.6.2 ALQUILANTES (MOSTAZAS NITROGENADAS): CICLOFOSFAMIDA E IFOSFAMIDA

Los alquilantes, primeros antineoplásicos descubiertos, que comprenden la CFM y la IFX, por su efecto inmunosupresor y antineoplásico, son una clase de agentes quimioterápicos efectivos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas que afectan al sistema inmunitario(8). Usados para el tratamiento de tumores sólidos (NB, sarcoma, retinoblastoma, cáncer de mama, ovario, pulmón de células pequeñas...) y enfermedades hematológicas (leucemias agudas, linfomas), además de un pilar como inmunosupresor en la mayoría de regímenes preparativos al trasplante de progenitores hemopoyéticos (TPH)(93, 94).

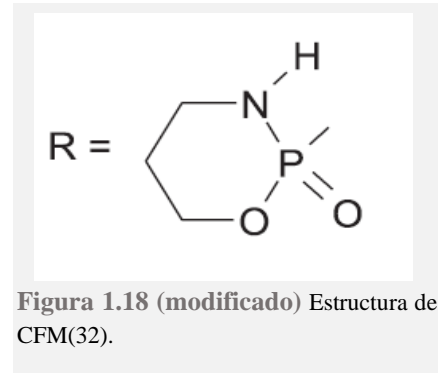
1.2.6.2.1 Mecanismos de acción antitumoral

El ADN está compuesto de miles de subunidades denominadas nucleótidos, y éstos por(25);

- Una base nitrogenada como las purinas (adenina o guanina) o pirimidinas (citosina o timina). Para que se puedan formar es fundamental el ácido fólico como co-enzima.
- Una pentosa que es un azúcar como la desoxirribosa.
- Un grupo fosfato como el AMP (adenosina monofosfato), ADP (adenosina difosfato) o ATP (adenosina trifosfato).

El grupo alquil resulta de la pérdida de un átomo de hidrógeno en un grupo de hidrocarburo alifático o aromático lo cual lleva a formar enlaces covalentes con otros compuestos (figura 1.18).

La principal acción es alquilar sobre todo la base guanina en el ADN, al encontrarse dos grupos alquil se forman enlaces covalentes causando la inhibición de la replicación celular(25).



1.2.6.2.2 Mecanismos de carditoxicidad

El mecanismo preciso por lo que la CFM produce CT es desconocida. Se plantea la hipótesis de que produce una lesión endotelial directa, seguida de extravasación de metabolitos tóxicos dando lugar a daño en los cardiomiocitos, hemorragia intersticial y edema. También se ha propuesto el desarrollo de microembolismos intracapilares y el vasoespasmo coronario como mecanismos de daño miocárdico isquémico(44). Dado que la IFX tiene una estructura similar, es posible que pueda inducir ICC a través de un mecanismo similar. Además, la IFX causa nefrotoxicidad con una disminución de la filtración glomerular que puede retrasar la eliminación de metabolitos cardiotóxicos(44).

1.2.6.2.3 Complicaciones cardíacas

Las complicaciones cardíacas de los alquilantes dependen de la dosis y de factores de riesgo que predisponen a padecer dicha CT.

1.2.6.2.3.1 Toxicidad dependiente de la dosis

El riesgo de CT está relacionado con dosis diarias altas no fraccionadas (≥ 100 -200 mg/kg según publicaciones(33, 44, 72, 95, 96)) o >170 -180 mg/Kg por ciclo(25), aunque se ha descrito toxicidad cardíaca aguda con dosis únicas tan bajas de CFM como 20 mg/kg(97). La IFX también puede promover disfunción grave del VI a dosis altas (>10 -18 g/m²)(98, 99).

1.2.6.2.3.2 Factores que aumentan el riesgo de cardiotoxicidad

El riesgo de complicaciones es mayor en administración de la dosis en bolo, edad avanzada y en expuestos a antraciclina o irradiación mediastínica(85, 100).

1.2.6.2.3.3 Clínica cardiotoxicidad

Se detalla la CT por agentes alquilantes que se produce de forma aguda (tabla 1.10).

Tabla 1.10 Cardiotoxicidad por agentes alquilantes

TOXICIDAD AGUDA	
Incidencia	<u>CFM</u> : incidencia de DV izquierda es de 7-28% (44, 95). <u>IFX</u> : incidencia de DV izquierda es de 17 % (85).
Tiempo	Se desarrolla durante la terapia de 1 a 10 días después de la administración de la primera dosis de CFM, siendo a menudo refractaria (96) o dentro de 6 a 23 días después de la administración de la primera dosis de IFX, siendo en este caso, generalmente reversible (44).
Clínica	El síndrome clínico consta de: <ul style="list-style-type: none"> • Alteraciones del ritmo con la CFM por arritmias supraventriculares (incluyendo aleteo y fibrilación auricular) así como arritmias ventriculares (incluyendo prolongación grave del intervalo QT asociada a taquiarritmia ventricular) en pacientes con y sin otros signos de CT(97). Con la IFX se han reportado arritmias malignas (taquicardia y fibrilación ventricular)(98). • Alteraciones ECG asintomáticos transitorios con ambos fármacos (CFM e IFX)(29) como voltajes bajos del QRS o alteraciones en la repolarización (segmento ST u onda T)(85), generalmente sin DV y sin aumento de la mortalidad. • Miocarditis y miopericarditis con la CFM, que podrían ir acompañados de derrame pericárdico significativo y taponamiento cardíaco, provocando ICC grave con disminución de la FA y aumento del volumen diastólico, a veces mortal(97). El examen patológico muestra necrosis hemorrágica del miocardio, engrosamiento de la pared del VI, derrame pericárdico y pericarditis fibrinosa(96).

Electrocardiograma (ECG), disfunción ventricular (DV), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), cardiotoxicidad (CT), fracción de acortamiento (FA), ventrículo izquierdo (VI), ciclofosfamida (CFM), ifosfamida (IFX).

1.2.6.3 INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA DE MOLÉCULA PEQUEÑA: IMATINIB, DASATINIB, NILOTINIB, CERITINIB

Los inhibidores TK de molécula pequeña que comprenden el **imatinib(101)**, **dasatinib(102)**, **nilotinib**, **ceritinib...**, son una clase de agentes quimioterápicos efectivos para el tratamiento de tumores sólidos (carcinoma de células renales, tumores del estroma gastrointestinal, NB(103)...) y enfermedades hematológicas (leucemia mieloide crónica- LMC, LLA cromosoma Filadelfia positivo- Ph+...)(8). Son de bajo peso molecular y se pueden administrar por vía oral (VO).

1.2.6.3.1 Mecanismos de acción antitumoral

Compiten con el sitio de unión de las NRTK y difieren cada uno de ellos con la diana NRTK, impidiendo la proliferación celular e induciendo la apoptosis celular;

Imatinib, dasatinib(29): inhibe la actividad TK de las proteínas BCR-ABL (*breakpoint cluster región - Abelson*), c-kit (CD117) y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR). Inhibidores competitivos específicos de la ATP, dirigido a la proteína de fusión BCR-ABL típica de pacientes con LMC y LLA- Ph +, inhiben su acción, induciendo la muerte celular por apoptosis (figura 1.19)(8, 104).

Nilotinib(105): inhibe la actividad TK de las proteínas BCR-ABL y la mayoría de mutaciones que confieren resistencia a imatinib.

Ceritinib(103): Inhibidor de la TK del linfoma quinasa anaplásico (ALK).

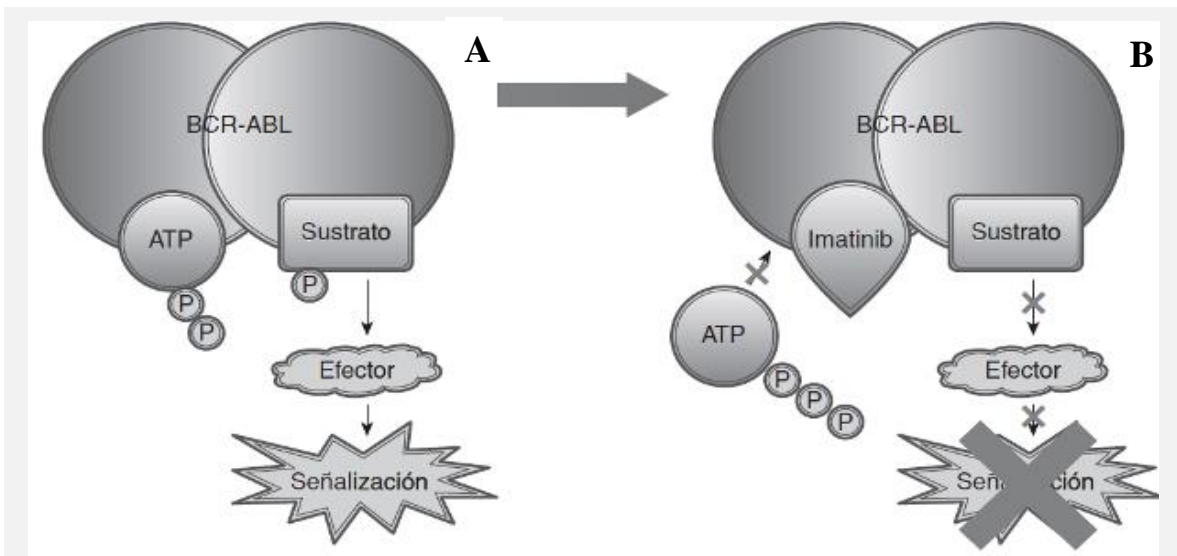


Figura 1.19 Mecanismo de acción de imatinib. (A) la proteína *breakpoint cluster región - Abelson* (BCR-ABL) se une a molécula de ATP, provocando la fosforilación de diferentes sustratos y la consecuente activación de distintas vías de señalización a través de moléculas efectoras (B) Imatinib ocupa el sitio de unión del ATP, impidiendo que este pueda unirse, inhibiendo las señales inducidas por la proteína(104).

1.2.6.3.2 Mecanismos de carditoxicidad

Inhiben la transferencia de un grupo fosfato desde el ATP al residuo tirosínico del receptor de la TK. La CT está asociada a disfunción mitocondrial con pérdida del potencial de membrana, liberación del citocromo c y disminución importante de los niveles de ATP, muy requerido por la células cardíacas, activando la cascada proapoptótica lo que finalmente conlleva a la muerte de los miocitos(25, 29).

1.2.6.3.3 Complicaciones cardíacas

Las complicaciones cardíacas de los inhibidores de la TK pueden depender de factores de riesgo que predisponen a padecer dicha CT.

1.2.6.3.3.1 Factores que aumentan el riesgo de carditoxicidad

Imatinib(106): mayor toxicidad en pacientes con ECV previa o insuficiencia renal.

Dasatinib(100): mayor riesgo si HTA, enfermedad cardíaca previa.

1.2.6.3.3.2 Clínica carditoxicidad

Se detalla la CT por inhibidores de la TK (tabla 1.11).

Tabla 1.11 Carditoxicidad por inhibidores de la TK

Incidencia	<u>Imatinib</u> : incidencia de DV izquierda se estima de 0,2-2,7%(100) . <u>Dasatinib</u> : incidencia de DV izquierda se estima de 2-4%(44) . <u>Nilotinib</u> : poco frecuente(100).
Tiempo	<u>Imatinib</u> : siendo a menudo reversible después de la interrupción de la terapia, aunque también se ha informado fracaso persistente e irreversible(107).
Clínica	El síndrome clínico consta de: <ul style="list-style-type: none"> • DV (imatinib, dasatinib, nilotinib), en caso de dasatinib incluye aproximadamente la mitad ICC en grados severos (grado 3-4). • Nilotinib: cardiopatía isquémica, prolongación del intervalo QTc y cambios en la función del VI (1%)(100), que rara vez conducen a la interrupción del tratamiento(105). • Ceritinib(108): Se ha descrito prolongación del QTc.

Disfunción ventricular (DV), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), ventrículo izquierdo (VI).

1.2.6.4 ANTIMETABOLITOS: CLOFARABINA

Antimetabolitos, segundos antineoplásicos descubiertos, incluyen los análogos del ácido fólico (MTX), análogos de purina (mercaptapurina, **clofarabina**) y antagonistas de la pirimidina (5-FU). La clofarabina es usada para el tratamiento de enfermedades hematológicas (LLA refractaria o recidivada)(109).

1.2.6.4.1 Mecanismos de acción antitumoral

1.2.6.4.2 Clínica cardiotoxicidad

Los antimetabolitos son análogos estructurales de las bases nitrogenadas que bloquean la síntesis del ADN y, por lo tanto, se restringen a la fase S del ciclo celular(32) (figura 1.20)(110).

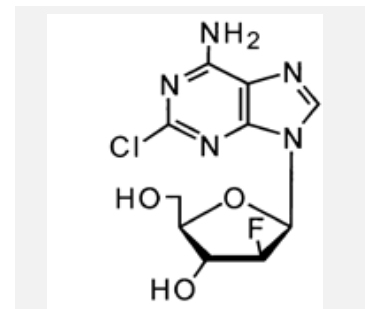


Figura 1.20 (modificado)

Estructura de clofarabina(110).

Se detalla la CT por clofarabina (tabla 1.12).

Tabla 1.12 Cardiotoxicidad por clofarabina

Incidencia	Se estima una incidencia de DV izquierda del 27% (100, 111).
Clínica	El síndrome clínico consta de: <ul style="list-style-type: none"> • DV. • Se ha descrito como reacciones adversas frecuentes el derrame pericárdico y la taquicardia(112).

Disfunción ventricular (DV).

1.2.7 AGENTES QUIMIOTERÁPICOS QUE INDUCEN CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Isquemia miocárdica y, en menor grado, infarto y las arritmias inducidas por isquemia son efectos secundarios de varias terapias de cánceres. Los mecanismos por los cuales estos fármacos causan isquemia miocárdica son diversas y van desde un efecto vasoespástico directo hasta lesiones endoteliales y trombosis arterial aguda, a cambios a largo plazo en el metabolismo lipídico y consecuente arteriosclerosis prematura. La RT mediastínica previa puede acelerar la relación del fármaco con el daño coronario(100). Además, el propio cáncer también puede crear un estado protrombótico que promueve a dicho desarrollo(85).

Se definen a continuación los fármacos antitumorales con efectos secundarios cardiovasculares de tipo isquemia miocárdica utilizados en la práctica clínica de la terapia del cáncer infantil.

1.2.7.1 ANÁLOGOS DEL PLATINO: CISPLATINO

Los análogos de los platinos que comprende el CDDP, son una clase de agentes quimioterápicos efectivos en tumores sólidos (osteosarcoma- OS, tumores cerebrales recurrentes, cáncer de ovario, cuello uterino, vejiga, carcinomas escamosos cabeza y cuello, de pulmón...). Además de tratamiento en el TPH autólogo(32, 113).

1.2.7.1.1 Mecanismos de acción antitumoral

1.2.7.1.2 Mecanismos de cardiotoxicidad

De manera similar a los agentes alquilantes, la principal acción es alquilar la base guanina en el ADN, formando enlaces covalentes causando la inhibición de la replicación celular(25) (figura 1.21)(32).

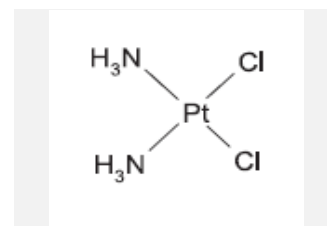


Figura 1.21 Estructura de cisplatino(32).

El mecanismo por el que el CDDP produce CT es multifactorial, incluyendo procoagulante y el efecto tóxico directo en el endotelio coronario conduciendo a la trombosis coronaria(85, 100).

1.2.7.1.3 Complicaciones cardíacas

Las complicaciones cardíacas del CDDP dependen de los factores de riesgo que predisponen a padecer dicha CT.

1.2.7.1.3.1 Factores que aumentan el riesgo de cardiotoxicidad

Incluye edad avanzada o combinación con CFM o irradiación mediastínica(29).

1.2.7.1.3.2 Clínica cardiotoxicidad

Se detalla la CT por CDDP (tabla 1.13).

Tabla 1.13 Cardiotoxicidad por CDDP

Incidencia	Se estima una incidencia de isquemia miocárdica y cerebrovascular de un 2% (100).
Clínica	El síndrome clínico consta de: <ul style="list-style-type: none"> • Isquemia miocárdica y síndromes coronarios agudos(29). • DV sintomática(29). La IC es debida a varios efectos patológicos, incluida la isquemia miocárdica. Además, como contiene platino

requiere la administración de un alto volumen IV para evitar la toxicidad relacionada con el platino. Esta sobrecarga de volumen en pacientes con deterioro miocárdico preexistente, en lugar de la toxicidad directa de estos fármacos, suele ser la causa del primer o recurrentes episodios de IC(100).

Disfunción ventricular (DV), insuficiencia cardíaca (IC), intravenoso (IV).

1.2.7.2 INHIBIDORES TOPOISOMERASA II: ETOPÓSIDO

El VP-16 es un agente usado en el tratamiento de tumores sólidos (NB, sarcoma, tumores germinales, tumores del sistema nervioso central- SNC...) y enfermedades hematológicas (leucemias agudas, linfomas), además de acondicionamiento previo a TPH(114).

1.2.7.2.1 Mecanismos de acción antitumoral

Bloqueo de las células en las fases de ciclo celular S y G2 e inhibición de la enzima topoisomerasa II, lo que promueve la lesión del ADN (figura 1.22)(32).

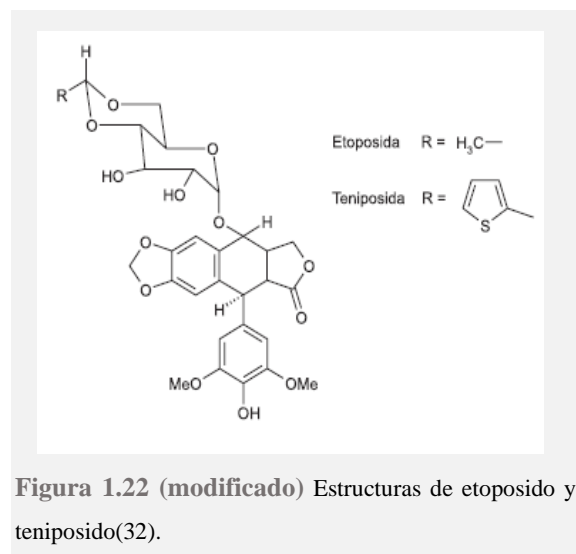


Figura 1.22 (modificado) Estructuras de etoposido y teniposido(32).

1.2.7.2.2 Clínica cardiotoxicidad

Se ha reportado como frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$) trastornos cardíacos como arritmias e IAM(115).

1.2.7.3 ALCALOIDES DE LA VINCA: VINCRISTINA

Los alcaloides de la vinca que incluye la VCR, son una clase de agentes quimioterápicos efectivos en el tratamiento de tumores sólidos (sarcoma de Ewing- SE, rhabdomyosarcoma- RMS embrionario, tumores neuroectodérmicos primitivos tales como meduloblastoma- MB y NB...) y enfermedades hematológicas (leucemias, linfomas)(8, 116).

1.2.7.3.1 Mecanismos de acción antitumoral

Son productos naturales nitrogenados derivados de aminoácidos, que actúan inhibiendo el huso mitótico, ligándose a las proteínas microtubulares, y consecuentemente interrumpiendo la mitosis celular (figura 1.23)(25, 32).

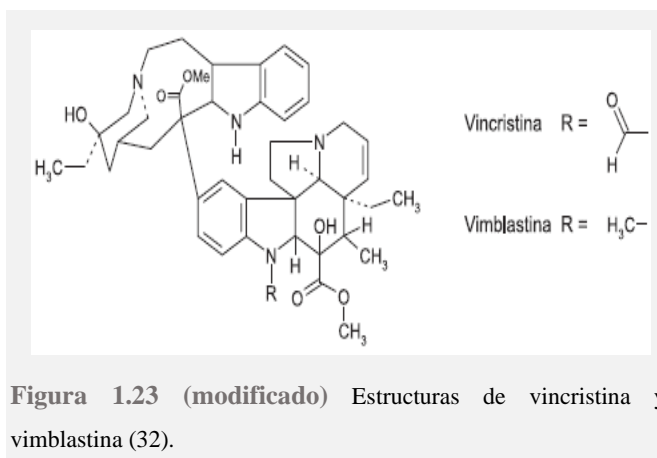


Figura 1.23 (modificado) Estructuras de vincristina y vinblastina (32).

1.2.7.3.2 Clínica cardiotoxicidad

Se ha reportado con una frecuencia desconocida angina, isquemia miocárdica e IAM(25, 117).

1.2.7.4 RADIOTERAPIA

La RT es usada para el tratamiento de tumores sólidos (MB, NB, ependinoma, tumores del tronco, sarcomas, TW...) y enfermedades hematológicas (LLA con afectación del SNC, linfomas), además de algunos protocolos de acondicionamiento previo al TPH (se combina de forma secuencial la irradiación corporal total 12 Grays (Gy) en 6 fracciones con quimioterapia alta dosis (QAD))(118).

La dosis total de radiación se administra con frecuencia de forma fraccionada en distintas sesiones, durante un periodo de tiempo variable que oscila entre 3-6 semanas en la mayoría de los casos, esto se conoce como fraccionamiento de la dosis y permite a las células normales reparar los daños subletales ocasionados por la radiación sin permitir que lo hagan las tumorales. El acúmulo de lesiones subletales en la célula neoplásica provoca un daño letal en ésta. La relación tiempo/dosis de la RT se define por: la dosis total de radiación (medida en Gy), las “fracciones” necesarias para administrar la dosis total, la dosis por fracción y la duración del tratamiento(118).

Existen diferentes esquemas de fraccionamiento; el fraccionamiento convencional utilizado en la mayoría de los centros (administración entre 1,8 y 2 Gy por fracción, una vez al día, durante 5 días a la semana, hasta completar dosis totales de radiación entre 50-60 Gy), el hiperfraccionamiento (dosis reducida por fracción, dos sesiones al día, pudiendo alcanzar dosis acumuladas de radiación superiores, minimizando así los efectos a largo plazo sobre los tejidos normales y manteniendo el control del tumor) y el fraccionamiento acelerado (dosis convencional de 1,5-1,8 Gy por fracción, dos sesiones al día, sin incrementar la dosis total de radiación, reduciendo el tiempo de tratamiento, útil en tumores con una elevada capacidad de crecimiento aunque poco empleado en pediatría) (tabla 1.14)(118).

Tabla 1.14 Esquemas de fraccionamiento de la radioterapia(118)

Esquema	Dosis/ día	Dosis total (Gy)	Dosis/ fracción (Gy)
Fraccionamiento convencional	1	50-75	1,8-2
Hiperfraccionamiento	2	75-80	0,75-0,8
Fraccionamiento acelerado	2	50-70	1,5-1,8

Grays (Gy).

1.2.7.4.1 Mecanismos de acción antitumoral

Consiste en depositar una determinada cantidad de energía en un área específica de tejido previamente seleccionada, con el objetivo de destruir las células malignas. Produce daños en el ADN de las células, tanto sanas como malignas, mediante una ionización de sus átomos. Las células sanas, en general, son capaces de reparar estos daños con más facilidad, mientras que las células tumorales tienen alterados los mecanismos de reparación normales y resultan más afectadas por el tratamiento. Las bases biológicas de la RT se fundamentan en las diferentes respuestas del tejido sano y tumoral a las radiaciones ionizantes, en función de la dosis y los tiempos de administración(61, 118).

1.2.7.4.2 Mecanismos de carditoxicidad

La irradiación cardíaca producida durante la RT torácica, craneoespinal o corporal total produce daño cardíaco(88). Se produce desarrollo de enfermedad aterosclerótica o no aterosclerótica severa, complicada por rotura de placa y trombosis, y potencialmente con espasmo coronario. Las lesiones del ostium coronario son frecuentes y son complicaciones potencialmente mortales(100).

1.2.7.4.3 Complicaciones cardíacas

Las complicaciones cardíacas de la RT dependen de la dosis y los factores de riesgo que predisponen a padecer dicha CT.

1.2.7.4.3.1 Toxicidad dependiente de la dosis

Los niños y adolescentes tratados con dosis altas (≥ 35 Gy) de irradiación torácica tiene un AR de desarrollar ICC, y este riesgo sigue siendo elevado para aquellos tratados con dosis moderadas (15 Gy- < 35 Gy). Hay poca evidencia que dosis más bajas (< 15 Gy en < 2 Gy fracciones diarias), incluida

la TBI, tengan un riesgo mayor de ICC(35). Se detalla la estratificación de riesgo resultante (alto, moderado, bajo) por dosis de antraciclina y / o RT torácica (tabla 1.15)(35).

Tabla 1.15 Estratificación de riesgo por dosis de antraciclinas y RT torácica(35)

Grupo de riesgo	Dosis antraciclina (mg/m2)	Dosis irradiación torácica (Gy)	Antraciclina (mg/m2) + irradiación torácica (Gy)
Alto	≥250	≥35	≥100 + ≥15
Moderado	100 a <250	≥15 a <35	
Bajo	<100		

Grays (Gy), miligramo (mg), metro (m).

En la influencia de la RT para predecir el riesgo individual de IC a los 5 años, Chow et al. (2015)(42), la clasifica en diferentes rangos (ninguno, <5, 5-14, 15-35 y ≥35 mg/dl).

1.2.7.4.3.2 Factores que aumentan el riesgo de cardiotoxicidad

El riesgo de desarrollar eventos asociados a enfermedad coronaria aguda (ECA) incluye el uso de antraciclinas concomitantes, edad más joven (<50 años en el momento de la RT), dosis altas acumuladas (>30-35 Gy), dosis altas fraccionadas (>2 Gy/día), lugar de irradiación torácica anterior o izquierda, presencia y extensión del tumor en o cerca del corazón, blindaje inadecuado o ausente del tórax, FRCV y ECA preexistente(119, 120).

1.2.7.4.3.3 Clínica cardiotoxicidad

La CT por RT puede observarse según la variable tiempo en aguda (aparece durante o inmediatamente después de la radiación y puede modificarse con la intensidad de la dosis), subaguda (entre los 3 y 9 meses del tratamiento) y tardío (al año de recibir RT) (tabla 1.16)(118).

Tabla 1.16 Cardiotoxicidad por RT

Incidencia	El riesgo de ECA y de IAM en pacientes tratados por linfoma de Hodgkin (LH) es de 2-4 a 7 veces más alto que en la población general(100).
Tiempo	Típicamente se manifiesta de 15 a 20 años después del tratamiento inicial(100).
Clínica	El síndrome clínico consta de: <ul style="list-style-type: none"> Más frecuente asintomático y progresivo. Típicamente hay un largo período de latencia con ECA asintomático después de la RT y los pacientes pueden presentar síntomas 10 años después de la terapia

inicial contra el cáncer. La presentación de ECA es a menudo atípica y la prevalencia de isquemia silenciosa puede ser más alto que en pacientes convencionales con ECA, posiblemente debido a la neurotoxicidad concomitante de la RT o QT afectando la percepción de angina(100). La isquemia crónica puede conducir a fibrosis miocárdica, que típicamente se manifiesta tanto como disfunción sistólica como diastólica en forma de miocardiopatía dilatada y restrictiva(120).

- Menos frecuente evolución rápida con síndrome coronario agudo o muerte cardíaca súbita como manifestaciones iniciales, debido a difusa hiperplasia de la íntima de todas las arterias coronarias o estenosis significativa de la coronaria izquierda(100).
- Enfermedad valvular cardíaca en forma de estenosis o regurgitación valvular, mayoritariamente aorta y mitral(120).
- Enfermedad pericárdica en forma de pericarditis aguda (raramente), derrame pericárdico crónico (meses o años posterior) o pericarditis constrictiva (años posterior)(120).
- Alteraciones del sistema de conducción(120).

Enfermedad coronaria aguda (ECA), infarto agudo de miocardio (IAM), linfoma de Hodgkin (LH), radioterapia (RT), quimioterapia (QT).

1.2.8 ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRÁFICAS Y ARRITMIAS

Durante la terapia del cáncer se puede experimentar un amplio espectro de arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia sinusal, bradiarritmias o taquiarritmias y defectos de conducción, algunos de los cuales pueden causar graves síntomas o convertirse en una amenaza para la vida o imponer un cambio en el plan de tratamiento (tabla 1.17)(100). Al menos el 25% de los pacientes que reciben antraciclinas o irradiación cardíaca durante el tratamiento desarrollan anomalías en el ECG como arritmias auriculares y ventriculares, disminución del voltaje QRS, elevación o depresión del segmento ST, inversión de la onda T y prolongación del intervalo QTc(121). Así como en adultos, estas anomalías son consideradas en general como transitorias y de poca significancia clínica, en niños, debido a que desarrollan CT a menor dosis relativa, pueden tener mayor riesgo a desarrollar anomalías significativas y persistentes. La prevalencia de arritmias va relacionada a la dosis acumulada de antraciclinas, aunque también se ha detectado con dosis de tan solo 200 mg/m²(121).

Tabla 1.17 Quimioterápicos asociados a arritmias cardíacas(100)

Tipo de arritmia	Quimioterápico
Bradicardia	DOX, EPI, DHAD, CFM, IFX, 5-FU, MTX, CDPP
Taquicardia sinusal	Antraciclina
Alteraciones de la conducción	Antraciclina, imatinib, 5-FU, CDPP
Fibrilación auricular	Antraciclina, CFM, IFX, 5-FU, CDPP, VP-16, alcaloides de la vinca
Taquicardia supraventricular	Antraciclina, CFM, IFX, 5-FU, MTX, CDPP
Prolongación intervalo QTc	DOX, dasatinib, nilotinib, ceritinib(108)
Taquicardia ventricular/ fibrilación	DOX, CFM, IFX, 5-FU, MTX, CDPP
Muerte súbita cardíaca	Antraciclina, nilotinib, 5-FU

Doxorubicina (DOX), epirubicina (EPI), mitoxantrona (DHAD), ciclofosfamida (CFM), ifosfamida (IFX), 5-fluorouracilo (5-FU), metotrexato (MTX), cisplatino (CDDP), etopósido (VP-16).

La disfunción del nodo sinusal y las alteraciones de la conducción pueden surgir después de la RT y son a menudo permanentes(100). Las arritmias supraventriculares pueden surgir de manera aguda durante o incluso después de la QT o RT, siendo la más común la fibrilación auricular, relacionada con comorbilidades o por efectos directos del tumor, de la DV o efectos tóxicos del tratamiento antitumoral(100). Las arritmias ventriculares pueden estar relacionadas con la prolongación del intervalo QTc, la DV o isquemia miocárdica relacionada con la QT y la RT, y a los factores predisponentes(100).

1.2.8.1 PROLONGACIÓN DEL QTc

En los pacientes con cáncer la prolongación del intervalo QTc puede ser debida a varias causas como la terapia antitumoral, los trastornos electrolíticos (hipopotasemia $\leq 3,5$ mEq/L, hipomagnesemia $\leq 1,6$ mg/dl, hipocalcemia $\leq 8,5$ mg/dl) producidos por vómitos, diarrea y disminución de la ingesta oral, factores predisponentes y medicamentos concomitantes como antieméticos, antibióticos y psicotrópicos. La prolongación del intervalo QTc puede conducir a arritmias ventriculares, como la *Torsades de pointes* que ponen en peligro la vida. Siendo así necesario, el control (antes, durante y después del tratamiento del cáncer) de la duración y los factores de riesgo para la prolongación del intervalo QTc.

Intervalos QTc de >450 milisegundo (ms) en hombres y de >460 ms en mujeres son considerados como el límite superior normal en la evaluación del ECG de referencia. La prolongación del QTc >500 ms y un cambio de >60 ms respecto al QTc basal se consideran de particular preocupación para

las arritmias ventriculares, ya que, *la Torsades de pointes* raramente ocurre cuando el QTc es <500ms(122).

1.2.9 DISFUNCIÓN DEL VENTRÍCULO DERECHO POR QUIMIOTERAPIA

Las alteraciones del ventrículo derecho (VD) durante la terapia del cáncer son debidas a los efectos CT propios de la QT, la afectación neoplásica (primaria o metastásica) y la disfunción preexistente del VD. Se puede implicar que el VD está afectado por QT, ya que los primeros estudios de CTRCD a menudo incluían biopsias del VD. Sin embargo, la frecuencia de afectación del VD o su valor pronóstico no se ha estudiado adecuadamente(60, 76). Existe evidencia de CT del VD durante el tratamiento con QT que se presenta con IC con FEVI normal(76).

1.3 ESTUDIO

1.3.1 HIPÓTESIS

Nuevas técnicas ecocardiográficas basadas en la deformación miocárdica detectan CT antes que las técnicas clásicas en la terapia del cáncer en pacientes pediátricos.

1.3.2 OBJETIVOS

El objetivo es detectar precozmente CT durante y a corto plazo de la terapia del cáncer en pacientes pediátricos mediante nuevas técnicas ecocardiográficas basadas en la deformación miocárdica en comparación con las técnicas convencionales y conocer el rendimiento de estos parámetros en la predicción de disfunción cardíaca a corto plazo de la terapia.

Como objetivo secundario, se pretende evaluar marcadores analíticos de función cardíaca para correlacionar con los parámetros ecocardiográficos de deformación miocárdica y para predecir la disfunción cardíaca.

1. Documentar parámetros ecocardiográficos convencionales al inicio del estudio (T=0), durante (T=1) y a corto plazo (T=2) de la terapia en niños oncológicos.
2. Detectar cambios en los parámetros ecocardiográficos convencionales (función sistólica y diastólica) durante (T=1) y a corto plazo de la terapia (T=2), y su relación con la dosis acumulada de antraciclina.
3. Comparar los parámetros ecocardiográficos de disfunción cardíaca convencionales al inicio del estudio (T=0), durante (T=1) y a corto plazo de la terapia (T=2) con sujetos controles sanos.
4. Documentar la CT detectada durante y a corto plazo de la terapia.

5. Documentar parámetros ecocardiográficos de deformación miocárdica 2D al inicio del estudio (T=0), durante (T=1) y a corto plazo (T=2) de la terapia en niños oncológicos.
6. Detectar cambios (disminución absoluta o porcentaje) en los parámetros ecocardiográficos de deformación miocárdica (S y SR) durante (T=1) y a corto plazo de la terapia (T=2), y su relación con la dosis acumulada de antraciclinas.
7. Comparar los parámetros ecocardiográficos de disfunción cardíaca de deformación miocárdica al inicio del estudio (T=0), durante (T=1) y a corto plazo de la terapia (T=2) con sujetos controles sanos.
8. Comparar los parámetros ecocardiográficos de deformación miocárdica (S y SR) con los marcadores convencionales de disfunción sistólica.
9. Rendimiento de los parámetros ecocardiográficos de deformación miocárdica (S y SR) en la predicción de disfunción cardíaca a corto plazo de la terapia (T=2).
10. Documentar niveles de biomarcadores (cTnI y BNP) al inicio del estudio (T=0) y durante la terapia (T=1) en niños oncológicos.
11. Detectar cambios en los niveles de biomarcadores durante (T=1) la terapia en niños oncológicos, y su relación con la dosis acumulada de antraciclinas.
12. Comparar los biomarcadores con los marcadores convencionales de disfunción sistólica.
13. Rendimiento de los niveles de biomarcadores en la predicción de disfunción cardíaca a corto plazo de la terapia (T=2).

1.3.3 MATERIAL Y MÉTODO

1.3.3.1 DISEÑO

Análisis prospectivo de pacientes pediátricos de 2 a 18 años con enfermedades hematooncológicas de reciente diagnóstico o recaída o en situación de pretrasplante de M.O que reciban terapia oncológica en el Hospital universitario Vall d'Hebrón (HUVH) durante el período de estudio. Se incluirán sujetos control del mismo rango de edad y tamaño muestral para las medidas ecocardiográficas.

Las aportaciones previstas son la detección de parámetros (electrocardiográficos, ecocardiográficos de deformación miocárdica y biomarcadores) que nos puedan ayudar en la detección de disfunción cardíaca de forma más precoz para iniciar tratamiento de la IC tempranamente y / o valorar la modificación de la terapia antineoplásica predicha.

1.3.3.1.1 Enfermedad o trastorno en estudio

CT durante y a corto plazo de la terapia del cáncer en pacientes pediátricos.

1.3.3.1.2 Datos de los medicamentos objeto de estudio

- Agentes quimioterápicos con mecanismo de toxicidad tipo I(60); incluyen todas las antraciclinas (DOX, DNR, EPI e IDA), así como la DHAD.
- Otros agentes quimioterápicos cardiotoxicos; alquilantes (CFM, IFX), inhibidores de la TK de molécula pequeña (sunitinib, sorafenib, imatinib, dasatinib, nilotinib, ceritinib), clofarabina, análogos de los platinos (CDDP), inhibidores topoisomerasa II (VP-16) y alcaloides de la vinca (VCR).

1.3.3.1.3 Población en estudio y número total de sujetos

Los **sujetos de estudio** son los pacientes oncológicos de 2 a 18 años que reciban tratamiento con QT y/o RT. Se incluirán los pacientes de reciente diagnóstico oncológico, así como aquellos con recaídas de su patología o en situación de pretrasplante de M.O, independientemente de si presentan una función normal o una DV (FEVI <55%) en el estudio basal cardiológico. Se excluirán los pacientes con cardiopatía congénita de base y con insuficiencia renal.

- La IC y la insuficiencia renal coexisten frecuentemente, comparten múltiples FRCV e interactúan y empeoran el pronóstico(6).

Los **sujetos control** (mismo tamaño muestral y rango de edad que los sujetos de estudio) son los pacientes que se evalúen con ecocardiografía para el despistaje de cardiopatía (soplo cardíaco inocente...), siendo la anamnesis, ECG y ecocardiografía no indicativos de patología cardíaca, ni medicación habitual cardiotoxica.

Para el **tamaño muestral**, no hay suficiente información en la literatura para el cálculo exacto debido a las diferencias de incidencias de CT en los diversos estudios. Según Bu'Lock et al. (1996)(88) la FA <30% del VI tiene una incidencia de disfunción del 19% al final de la terapia. Si efectuamos el supuesto para una incidencia en *strain* del 35%, se ha calculado el tamaño muestral para un contraste unilateral, es decir, la detección con *strain* siempre será mayor que con FA, así mismo se ha considerado la prueba exacta de Fisher, requeriríamos para este estudio una muestra de 107 pacientes pediátricos tratados con antraciclinas durante el periodo de estudio. Se ha considerado un nivel de error tipo I del 5% y una potencia de detección de diferencias del 80%.

Debido a lo mencionado anteriormente sobre el tamaño muestral, se pretende iniciar este estudio como una prueba piloto, dónde podamos obtener estos datos y que nos sirva de referencia para poder planificar un estudio con cálculo de tamaño muestral.

Además, obtendremos como mínimo el mismo N de sujetos controles. Teniendo en consideración que la mayoría de los tutores/padres que se les proponga aceptarán de participar en el estudio.

1.3.3.1.4 Calendario

Se iniciará este estudio como una prueba piloto durante un período máximo de dos años, iniciando en enero del 2016 y finalizando en enero del 2018, incluyéndose el máximo de pacientes que cumplan los criterios de inclusión de nuestro estudio. El período de inclusión de pacientes será des de enero del 2016 a setiembre del 2016.

1.3.3.1.5 Plan de trabajo (tareas, hitos y cronología del estudio)

Durante el primer año se realizarán dos evaluaciones cardiológicas (al inicio y a los 3 meses de iniciar el estudio) y durante el segundo año una evaluación (a los 12 meses de iniciar el estudio). En la práctica habitual de los pacientes hematooncológicos pediátricos se realizan varias visitas cardiológicas según requerimiento del paciente y estado clínico, con el seguimiento propuesto para el estudio se pretende mantener una sistemática de evaluación en dichos pacientes que nos sirva de seguimiento del mismo, teniendo en consideración la posibilidad de estudios complementarios en algunos casos.

No se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual en la práctica clínica, salvo las técnicas ecocardiográficas de deformidad miocárdica y la detección de biomarcadores que vayan a realizarse a los sujetos de estudio (según lo definido en la sección de Metodología).

Etapas del desarrollo durante el **PRIMER AÑO**:

- Inclusión de los pacientes hematooncológicos de reciente diagnóstico o con recaídas o en situación de pretrasplante de MO.
- Inclusión de los sujetos controles para comparar su estudio ecocardiográfico con los resultados de los sujetos de estudio al inicio del estudio (T=0) y durante y a corto plazo de la terapia (T=1 y T=2). En los sujetos controles sólo se les realizará una visita cardiológica (la requerida para descartar patología cardiológica).
- Evaluación cardiológica AL INICIO DEL ESTUDIO (T=0) en los pacientes de inclusión; Anamnesis, exploración física, constantes, realización de ECG, estudio analítico (rutina, biomarcadores), ecocardiografía (seguir protocolo de recomendación ecocardiográfica cardio-oncológica de la ASE y de la EAE(60)). Si DV previa al inicio del estudio:
 - Si (FEVI de 30-50%)(123); individualizar el seguimiento cardiológico y el riesgo-beneficio para el tratamiento propuesto. Evaluación cardiológica antes de cada ciclo de QT; igual estudio que en T=0.
 - Si FEVI <30% evaluar el riesgo-beneficio para el tratamiento propuesto.

En pacientes que sufran DV sistólica moderada o grave, se debe interrumpir la QT e iniciar tratamiento para la IC-FEr. Si mejora la función del VI, hay que reconsiderar el riesgo-beneficio de continuar con la QT(6).

- Sólo en los sujetos de estudio en que se detecte clínica cardiológica justo al iniciar el tratamiento se realizará una evaluación cardiológica extra DENTRO DE LA PRIMERA SEMANA DE TRATAMIENTO (T=0 plus).
- Evaluación cardiológica A LOS 3 MESES DE INICIAR EL ESTUDIO, durante la terapia (T=1); igual estudio que en T=0.

Etapas del desarrollo durante el **SEGUNDO AÑO**:

- Evaluación cardiológica A LOS 12 MESES DE INICIAR EL ESTUDIO, a corto plazo de la terapia (T=2), período finalizado el tratamiento; Anamnesis, exploración física, constantes, realización de ECG, ecocardiografía (seguir protocolo de recomendación ecocardiográfica cardio-oncológica de la ASE y de la EAE(60)).
- Recogida y registro de datos de cada paciente.
- Análisis de resultados. Manuscrito.

1.3.3.1.6 Métodos para la obtención de los datos

Se realizará una evaluación cardiológica que conste de un estudio cardiológico (anamnesis, exploración física, constantes), electrocardiográfico, analítico (rutina y biomarcadores, sólo en los pacientes hematooncológicos) y ecocardiográfico para la obtención de las variables de estudio.

Para el cálculo de la dosis acumulada de antraciclinas se sumará la dosis total de DOX en mg/m² con el resto de antraciclinas según el eqv de toxicidad hematológica de DOX(42).

Las imágenes ecocardiográficas se obtendrán usando el sistema de ultrasonido disponible Vivid 7 (GE Healthcare) y, en caso necesario (por incapacidad de traslado debido a la situación sanitaria del paciente), el sistema portátil Vivid i (GE Healthcare), con transductores de frecuencia apropiados para pacientes pediátricos (3,5 y 5 MHz) siguiendo un protocolo estándar de imagen(60). Se realizarán imágenes en escala de grises en el eje apical y en el eje corto. Se conectará el ECG simultáneamente para cronometrar los eventos del ciclo cardíaco. Se almacenarán tres ciclos cardíacos usando un sector de ángulo estrecho para obtener velocidades de cuadro de 40-90 *frames rate per second* (FPS) o mayor si FC elevadas. Para determinar la duración de la eyección, se introducirán los clics de apertura (AVO) y cierre (AVC) de la válvula aórtica en el trazado Doppler de onda pulsada. Los datos se analizarán en una estación de trabajo (EchoPACS) fuera de línea utilizando software dedicado (software de análisis versión 202 General Electric). Las mediciones se obtendrán en el plano apical: eje apical 4 cámaras (4CH), eje apical 2 cámaras (2CH) y eje apical 3 cámaras (APLAX), y en el plano corto paraesternal: eje corto mitral (SAX-MV), eje corto músculos

papilares (SAX-PM) y eje corto apical (SAX-AP). La deformidad segmentaria del VI se evaluará en 18 segmentos (seis segmentos basales, seis medios y seis apicales). Se realizará el seguimiento manual de los bordes endomiocárdicos, generándose automáticamente un segundo trazado epicárdico creado por el software. El software dividirá automáticamente la imagen en seis segmentos. La calidad del seguimiento se verificará para cada segmento y se ajustará el trazado cuando sea necesario. El análisis de la deformidad miocárdica se realizará mediante STE.

El análisis de los biomarcadores (cTnI, BNP y CKMB) se realizará mediante inmunoensayo tipo “sándwich” con detección quimioluminiscente directa al analizador ADVIA Centaur TnI Ultra®, ADVIA Centaur BNP® y ADVIA Centaur CKMB®, respectivamente, con valor de normalidad de cTnI de 0,000 a 0,040 ng/ml, de BNP de 0 a 100 pg/ml y para CKMB de 0,0 a 5,0 ng/ml.

1.3.3.1.7 Fuente de información

La información será obtenida a través de la historia clínica del paciente.

1.3.3.1.8 Manejo de los datos

La recogida de datos se realizará mediante un modelo de variables (anexo 1.1; cuaderno de recogida de datos) y los resultados mediante una base de datos EXCEL diseñadas para este estudio.

1.3.3.1.9 Análisis de los datos

Análisis estadístico con el software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) para Windows, versión 23. Para conocer si las variables cumplen normalidad se aplica la prueba de Kolmogorov-Smirnov ($n \geq 30$) o Shapiro-Wilk ($n < 30$). Inicialmente se realizará un análisis descriptivo de los datos, usando la media y la desviación estándar (DE), además del intervalo de confianza del 95% (IC95%), para variables cuantitativas continuas con distribución normal, y la mediana y el rango o rango intercuartílico (RIC) para variables cuantitativas continuas con distribución asimétrica. Para las variables cuantitativas discretas y categóricas binarias se usarán porcentajes. Para el análisis de comparación de variables en el diseño intra estudios (datos de pacientes y ecocardiográficos a lo largo del tiempo del estudio) se usará para las variables continuas la t-student para datos pareados o la prueba de Wilcoxon según esté indicado, y para comparar variables discretas o binarias se usará la prueba de McNemar. Para el análisis de comparación de variables en el diseño entre estudios (diferencias pacientes con sujetos control) se usará para las variables continuas la t-student para datos independientes o la prueba de Mann-Whitney según esté indicado, y para las discretas o binarias, el test de la Chi-cuadrado, excepto cuando alguna de la celda exista una frecuencia menor de 5 casos dónde se usará la F de Fisher. Tras comprobar el cambio entre los distintos tiempos del estudio, se

crearán las variables diferencias para la relación con la dosis acumulada de antraciclinas mediante el análisis de correlación de Spearman. La relación entre dos variables se realizará mediante la correlación de Pearson o de Spearman según esté indicado. La significación estadística se considerará cuando el valor de p sea inferior a 0,05. Para el análisis interobservador se usará la diferencia absoluta dividida por la media de las observaciones y expresado como porcentaje. Se utilizarán los límites de Bland Altman para el análisis de concordancia.

1.3.3.1.10 Control de calidad

Verificación de los datos con un análisis interobservador para 20 estudios elegidos al azar. Las curvas se trazarán y se generarán de nuevo en el mismo ciclo cardíaco por un segundo observador.

1.3.3.1.11 Recursos para la realización del estudio y asignación de tareas

Equipamiento necesario:

- Aparato de TA, electrocardiógrafo, ecocardiógrafo.
- Material de extracción de analíticas.

Distribución de tareas:

- Dra. Laura Sabidó Sánchez; Realización de anamnesis y exploración física. Registro de TA, frecuencia cardíaca (FC), peso y talla. Realización/ lectura del ECG. Realización de la ecocardiografía, realización y análisis de los trazados de deformación miocárdica (S, SR). Revisión del análisis estadístico y manuscrito.
- Dra. Gemma Giralt Garcia; Verificación de los datos con un análisis interobservador para un N de estudios (20).
- Dra. Anna Sabaté Rotés; Revisión del análisis estadístico y revisión del manuscrito.
- Dra. Soledad Gallego Melcón; Revisión del análisis estadístico y revisión del manuscrito.
- Dr. Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria; Revisión del análisis estadístico y revisión del manuscrito.
- Estadista Dra. Paula Sol Ventura; Análisis de los datos.

1.3.3.1.12 Centro de trabajo en el que se prevé realizar el estudio

HUVH. Passeig Vall d'hebrón, 119-129, 08035, Barcelona, España.

Lugar de realización del proyecto: Consulta Externa de Cardiología pediátrica.

1.3.3.1.13 Fuente de financiación

Para el estudio no se requiere financiación, las visitas hematooncológicas pediátricas y la ecocardiografía ya se está realizando de forma rutinaria según práctica habitual.

1.3.3.1.14 Limitaciones del diseño, de la fuente de información y de los métodos de análisis

- **El tamaño muestral está limitado por el N de pacientes hematooncológicos que consigamos registrar para nuestra evaluación cardíaca, cumpliendo los criterios de inclusión.**
- **El mismo tamaño muestral de sujetos controles (sin patología cardíaca) que consigamos registrar, evaluados en nuestra consulta para descartar patología cardíaca.**
- **La duración del estudio está limitada a realizarse en un periodo máximo de dos años (pacientes mensuales en un periodo máximo de 1 año, para realizar la evaluación a los 12 meses durante el segundo año).**
- **Incidencia variable de disfunción cardíaca (subclínica y clínica) en la literatura.**

1.3.3.1.15 Planes para la difusión de los resultados

Los resultados obtenidos de la evaluación de nuevas técnicas ecocardiográficas basadas en la deformación miocárdica para la detección precoz de CT en la terapia del cáncer en la edad pediátrica, será publicado en revista de interés médico.

1.3.3.1.16 Aspectos éticos/protección de los sujetos participantes

El estudio se llevará a cabo de acuerdo con los principios que emanan de la Declaración de Helsinki, y no se iniciará hasta haber obtenido la aprobación por parte de un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), la conformidad del director de cada Institución, y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)/ comunidad autónoma (si procede).

Toda la información obtenida por su participación en el estudio será tratada de manera confidencial, cumpliendo la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999 donde los datos personales serán identificados por un código y sólo los médicos colaboradores del estudio podrán relacionar estos datos con el paciente, manteniendo su confidencialidad. La identidad no será revelada a ninguna persona excepto en caso de urgencia médica, requerimiento de la administración sanitaria o requerimiento legal.

Tanto los sujetos de estudio, controles, padres o tutores legales, serán informados oralmente y por escrito de la finalidad del estudio, recibiendo toda la información pertinente sobre el mismo, adaptada a su nivel de entendimiento (anexo 1.2; hoja de información a los sujetos de estudio y a los sujetos

controles). La participación es voluntaria, prestando libremente su conformidad, y no les supondrá ningún gasto económico. Pudiéndose retirar cuando se quiera y sin que esto repercuta en sus atenciones médicas.

La analítica se realizará sólo a los sujetos de estudio, en el mismo momento que se realice un análisis rutinario para su propio control de la patología hematooncológica de base. La ecocardiografía con parámetros de deformidad miocárdica se realizará tanto a los sujetos de estudio como a los controles, adquiriéndose proyecciones adicionales, sin implicar mayor tiempo de estudio significativo para los pacientes, ya que los parámetros son evaluados post-procedimiento.

1.3.3.1.16.1 Consideraciones sobre información a los sujetos y consentimiento informado

En los estudios que requieran entrevistar al sujeto o en aquellos en los que, utilizando otras fuentes de información, no sea posible adoptar un procedimiento de disociación seguro que garantice que la información que se maneja no contenga datos de carácter personal, se solicitará el consentimiento informado de los sujetos, el cual deberá ser otorgado por escrito, de acuerdo con la normativa vigente. Cuando los sujetos sean menores o incapaces se solicitará el consentimiento informado de los tutores legales. En caso de menores de edad, se solicitará el consentimiento por escrito del representante, y, en el caso de pacientes de 12 años o más, éstos otorgarán asimismo su consentimiento (anexo 1.3; formulario de consentimiento informado a menores de 12 años y a mayores de 12 años).

1.3.3.1.17 Evaluación beneficio-riesgo para los sujetos de investigación

Beneficios: Es posible que de la participación en este estudio no se obtenga un beneficio directo en el paciente. Sin embargo, la identificación de posibles factores relacionados con CT podría beneficiar en un futuro a otros pacientes que la sufren y contribuir a un mejor conocimiento y tratamiento de esta enfermedad.

Molestias y posibles riesgos: El ECG es una prueba sencilla, disponible, rápida, que no produce ninguna molestia (es indoloro) y no tiene ningún riesgo para el paciente (no se envía ningún tipo de electricidad a través del cuerpo, sólo detecta la actividad eléctrica que se genera en el propio corazón). El ecocardiograma no es doloroso (puede sentir una ligera presión por el transductor) ni produce ningún efecto secundario. El paciente permanecerá tumbado y lo más tranquilo posible, sin requerir ningún tipo de preparación especial previa a la realización de la prueba ni acudir en ayunas. Durante el estudio es posible que escuche algún ruido que corresponda a la velocidad de la sangre dentro del corazón. Además, en los sujetos de estudio, la toma de muestras de sangre le puede provocar una sensación de ardor en el punto en el que se introduce la aguja en la piel y ocasionar un pequeño hematoma o una leve infección que desaparece en pocos días. Más raramente puede aparecer mareo en el momento de la extracción de sangre.

1.3.3.1.17.1 Confidencialidad de los datos

El promotor y los investigadores del estudio garantizarán la confidencialidad de los datos de los sujetos y velarán porque se cumpla en todo momento con lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre.

1.3.3.1.17.2 Interferencia con los hábitos de prescripción del médico

Los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones establecidas en la autorización. La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no estará decidida de antemano por el protocolo de un ensayo, sino que estará determinada por la práctica clínica habitual en la medicina, y la decisión de prescribir un medicamento determinado estará claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio.

1.3.3.1.17.3 Comité ético de Investigación Clínica que lo evalúa

El proyecto ha sido evaluado de forma favorable y aceptado por el CEIC del HUVH, como Estudio Post Autorización código LSS-ANT-2016-01 (anexo 1.4; conformidad del CEIC).

El estudio ha sido evaluado de forma favorable por la “Direcció General d’Ordenació i Regulació Sanitàries del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya”, como Estudio Post Autorización código LSS-ANT-2016-01. Así como informar de dicho estudio a la División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la AEMPS (anexo 1.5; conformidad de la AEMPS y de la comunidad autónoma).

1.3.3.2 DEFINICIÓN DE VARIABLES DE RESULTADO, EXPOSICIÓN Y OTRAS

Las variables de estudio son:

-Variables demográficas: Sexo (masculino/ femenino), edad (años), talla (centímetros, cm), peso (kg), índice de masa corporal (IMC, kg/ m²), área de superficie corporal (ASC, m²), FRCV previos (HTA, diabetes mellitus- DM, dislipemia).

- La TA en niños y adolescentes se clasifica según la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) en; normal (<percentil 90), normal-alta (\geq percentil 90 y <percentil 95 o \geq 120/80, incluso aunque esté por debajo del percentil 90 en adolescentes a partir de 12 años), HTA grado 1 (percentil 95 al percentil 99 más 5 milímetro de mercurio- mmHg) e HTA grado 2 (>percentil 99 más 5 mmHg)(124). La HTA se asocia con un aumento del riesgo de IC(6).

- La DM se diagnostica en presencia de síntomas típicos con glucemia plasmática ≥ 200 mg/dl, o en ausencia de síntomas con medidas repetidas de: glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl, glucemia tras 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa ≥ 200 mg/dl o HbA1c $\geq 6,5\%$ (125). La DM se asocia a peor estado funcional y pronóstico de la IC(6).
- La dislipemia en niños y adolescentes se diagnostica si colesterol total ≥ 200 mg/dl y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) > 130 mg/dl. Deben considerarse anormales triglicéridos (TG) > 150 mg/dl y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) < 35 mg/dl(126). Las concentraciones de C-LDL aumentadas no son frecuentes en la IC-FER, y cuando esta es avanzada suelen tener bajas concentraciones de LDL, lo cual se asocia a peor pronóstico(6).

-Variables potenciales confusores (función sistólica): hiperhidratación, corticoterapia, anemia, hipocalcemia, infección sistémica, CFM y RT.

La FEVI se ve afectada principalmente por la precarga, poscarga y contractilidad, y los volúmenes absolutos del VI reflejan estos factores de manera diferente: el volumen sistólico final o telesistólico se ve afectado principalmente por la poscarga y la contractilidad, y el volumen diastólico final o telediastólico por la precarga y la contractilidad(127). La precarga es el grado de estiramiento máximo o tensión de las fibras miocárdicas antes del inicio de la contracción ventricular, y clínicamente, es sustituida por el volumen telediastólico(128). Así, la FEVI toma en consideración la ley de Frank-Starling, donde existe una relación curvilínea positiva o curva de función ventricular, entre la precarga y el volumen sistólico, de tal modo que, cuanto mayor es la precarga ventricular (y, por lo tanto, el grado de estiramiento de sus fibras miocárdicas), mayor es el volumen sistólico. Aunque, una vez alcanzado un valor concreto de precarga, incrementos posteriores no tienen traducción significativa en el volumen sistólico(127, 128). La relación entre los cambios de precarga y volumen sistólico va a depender de la morfología y el grado de pendiente de la curva de Frank-Starling, estando determinada por la capacidad contráctil del corazón y la poscarga ventricular(128). Mediante medidas de contractilidad invasiva en modelos animales, se ha demostrado la relación intrínseca entre los índices de deformación miocárdica (S y SR) y la contractilidad miocárdica, considerándolos fuertes índices de contractilidad ventricular(129). Si bien se ha observado que el S es dependiente de la poscarga, el SR se considera una medida robusta de contractilidad(129-131). Del mismo modo, la torsión es relativamente independiente de la carga(132, 133). No obstante, estudios adicionales han demostrado que estos parámetros también son susceptibles a las condiciones de carga(134), donde la administración de fluido resulta en una disminución del CS, del CSR y del LSR(135).

Diversos factores pueden causar DV izquierda por varias vías. La hiperhidratación conduce a un aumento de la precarga en condiciones no fisiológicas que produce una presión mecánica en el tejido con isquemia miocárdica, manejo anormal del Ca, disminución del potencial de fosforilación y

aumento del estado de oxidación-reducción(136). Los corticoesteroides inducen HTA a través de la sobreestimulación del receptor de mineralocorticoides, lo que resulta en retención de sodio en el riñón, dando como resultado una expansión de volumen y un aumento posterior de la TA(137). La anemia crónica severa produce una disminución del contenido de oxígeno con hipoxemia miocárdica relativa, disminución de la viscosidad de la sangre y, por lo tanto, aumento del retorno venoso y precarga con disminución de la poscarga y aumento de la FC por estimulación simpática(138-140). La hipocalcemia provoca una reducción de la contractilidad miocárdica, donde los síntomas suelen aparecer cuando el Ca iónico disminuye por debajo de 2,5 mg/dl (0,63 mmol/l) eqv a una calcemia <7,5 mg/dl(141-143). La fase hipodinámica tardía de la sepsis debida a los depresores miocárdicos liberados por los patógenos y el huésped, y las condiciones sistémicas inflamatorias, produce una vasodilatación periférica con isquemia global posterior, una derivación arterial y capilar en la distribución del shock séptico que conducen a lesión miocárdica(144, 145).

Por contraparte, puede presentarse una FEVI hiperdinámica ($\geq 70\%$) en el contexto de enfermedad crítica debido a cambios en estos parámetros básicos fisiológicos (FC, precarga, poscarga y contractilidad)(146). La fase hiperdinámica temprana de la sepsis produce una resistencia vascular sistémica baja y aumento de catecolaminas circulantes que conducen a una mayor contractilidad cardíaca(145).

- La hiperhidratación corresponde a suero glucosalino o glucosado al 5% con ClNa, pero sin añadir ClK inicialmente: 3 l/m². Se puede aumentar a 5 l/m²(147).
- La corticoterapia según potencia mineralcorticoide eqv de hidrocortisona(148).
- La anemia es la disminución de los niveles de hemoglobina (Hb) y/o hematocrito (Hcto) por debajo de -2 desviaciones estándar (DE), es decir <11,5 g/dl de Hb y/o <35% de Hcto (niños de 2-12 años) y <12 g/dl de Hb y/o <36% de Hcto (adolescentes de sexo femenino) o <13 g/dl de Hb y/o <37% de Hcto (adolescentes de sexo masculino de 12-18 años)(149).
- Las concentraciones normales de Ca sérico durante la infancia y adolescencia (discretamente más elevados que en adultos) está comprendida entre 8,8 y 10,4 mg/dl (2,2-2,6 mmol/l) y de Ca iónico están entre 4,4 y 5,2 mg/dl (1,1-1,3 mmol/l)(141).

-Variables potenciales confusores (función diastólica): hiperhidratación, anemia, taquicardia, CFM y RT.

El llenado ventricular se ve afectado por la precarga y las alteraciones en la relajación del VI(150). La precarga y la taquicardia sinusal pueden resultar en un incremento en la onda E pero un relativamente mayor incremento de la onda A, y por lo tanto, una disminución en la relación E/A(150).

-Variables potenciales confusores (biomarcadores): hiperhidratación, anemia e infección(151).

-Variables de situación clínica: FC (latido por minuto, lpm), TA (mmHg), sintomatología (dolor torácico, disnea, palpitaciones, síncope u otros datos sugestivos de IC clínica)(6).

-Variables de patología oncológica:

- Enfermedad hematooncológica (LLA, leucemia mieloide aguda (LMA), LH, LNH tipo B/ anaplásico/ linfoblástico, SE, OS, RMS, MB, NB, TW) y/o recaída de la patología oncológica y /o TPH. Fecha de diagnóstico y/o recaída y/o TPH.
- Agentes quimioterápicos con mecanismo de toxicidad tipo I(60); incluyen todas las antraciclinas (DOX, DNR, EPI e IDA), así como la DHAD. Fecha de inicio/ fin de tratamiento y dosis administrada (mg/m²).
- Otros agentes quimioterápicos cardiotoxicos; alquilantes (CFM, IFX), inhibidores de la TK de molécula pequeña (sunitinib, sorafenib, imatinib, dasatinib, nilotinib, ceritinib), clofarabina, análogos de los platinos (CDDP), inhibidores topoisomerasa II (VP-16) y alcaloides de la vinca (VCR). Fecha de inicio/ fin de tratamiento y dosis administrada (mg/m²).
- RT(119); RT torácica, craneoespinal o corporal total, dosis altas de irradiación acumuladas (>30-35 Gy), dosis altas fraccionadas (>2 Gy/día), falta de blindaje. Fecha de inicio/ fin de tratamiento y dosis administrada (Gy).

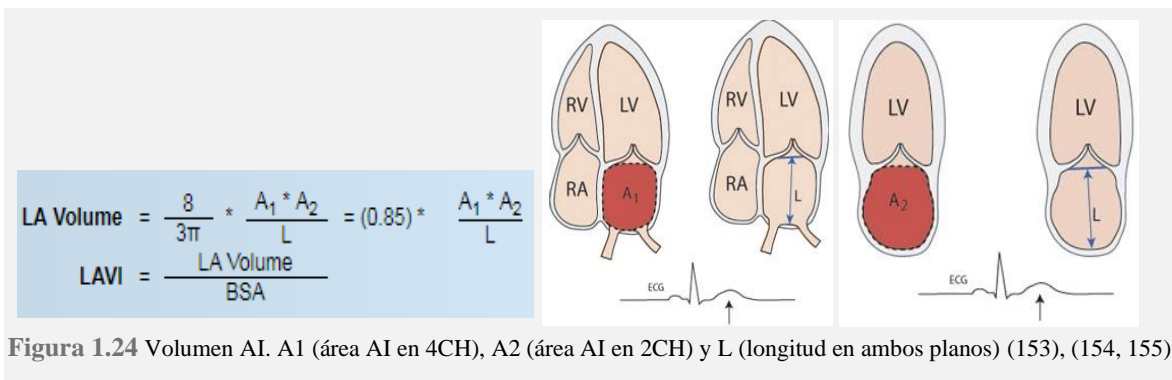
-Variables de alteración electrocardiográfica(123):

- FC (taquicardia sinusal, bradicardia sinusal; según edad(152)).
- Excitabilidad (extrasístole supraventricular/ ventricular, taquicardia supraventricular/ de la unión/ ventricular, flúter o fibrilación auricular).
- Intervalo PR (bloqueo auriculoventricular 1° grado, 2° grado, 3° grado).
- Complejo QRS (bloqueo de rama derecha del haz de His (BRDHH) y hemibloqueos izquierdos por sobrecarga de cámaras ventriculares; bajo voltaje por derrame pericárdico/ miocarditis/ miocardiopatía dilatada; alto voltaje por hipertrofia miocárdica, ondas Q patológicas por áreas de isquemia/ fibrosis miocárdica).
- Repolarización (segmento ST rectificado, elevado o deprimido por pericarditis/ miocarditis, onda T plana, negativa o picuda por pericarditis/ miocarditis, prolongación del QTc >450 ms o a más de 60 ms en relación al ECG basal).

-Variables ecocardiográficas convencionales en modo-M, 2DE, Doppler continuo/ pulsado, Doppler Tisular:

- Z-score diámetro telediástolico VI (DTdVI), z-score diámetro telesistólico VI (DTsVI), z-score tabique interventricular en telediástole (TIVtd), z-score pared posterior VI en telediástole (PPVItD), masa VI (g/m²), FA (%), FEVI (Simpson, %).

- Z-score tamaño AI (dimensión interna de la AI en paraesternal largo), volumen AI (trazado de la interfaz sangre-tejido de la AI en 2CH y 4CH, además de la longitud (L) de la AI asumiendo la menor medida de los 2 ejes largos, ml/m²)(153). Con valores indexados de AI por ASC normales de 16-28 ml/m², ligeramente dilatada: 29-33 ml/m², moderadamente dilatada: 34-39 ml/m², severamente dilatada ≥ 40 ml/m²(154) (figura 1.24).



- Z-score VD (dimensión del VD en paraesternal largo), *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion* (TAPSE, mm).
 - Onda E mitral (m/s), onda A mitral (m/s), relación E/A, tiempo de deceleración de la onda E mitral (TDE, ms), tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV, ms).
 - Presión arterial pulmonar sistólica (sPAP) estimada mediante el gradiente IT (mmHg).
 - Onda S' mitral TDI (S'M, cm/s), onda E' mitral TDI (E'M, cm/s), onda A' mitral TDI (A'M, cm/s), relación E/E', relación E'M/A'M, tiempo de contracción isovolumétrica (ICT, ms) izdo y dcho, tiempo de relajación isovolumétrica TDI (IRT, ms) izdo y dcho, onda S' septal TDI (S't, cm/s), onda E' septal TDI (E't, cm/s), onda A' septal TDI (A't, cm/s), onda S' tricuspídeo TDI (S'T, cm/s), onda E' tricuspídeo TDI (E'T, cm/s), onda A' tricuspídeo TDI (A'T, cm/s), relación E'T/A'T, índice de Tei tisular o *myocardial performance index* izquierdo (MPI izdo), índice de Tei tisular derecho (MPI dcho).
- Variables ecocardiográficas de deformidad miocárdica (S, SR):
- *Strain* longitudinal global (GLS, %), *strain rate* longitudinal global (GLSR, 1/s), tiempo de pico *strain* longitudinal global, *strain* radial global (GRS, %), *strain rate* radial global (GRSR, 1/s), tiempo de pico *strain* radial global, *strain* circunferencial global (GCS, %), *strain rate* circunferencial global (GCSR, 1/s), tiempo de pico *strain* circunferencial global, deformación torsional (°).
- Variables de biomarcadores: niveles cTnI (ng/ml) y BNP (pg/ml), frecuencia patológica (%).
- Variables de CTRCD en T=1 y en T=2:
- CTRCD, sintomática o asintomática, reversibilidad (según lo definido por el consenso de expertos de la ASE y la EACVI(60) en la sección de definición del CTRCD).
- Variables de cardiotoxicidad:

- Temporal(44); aguda, progresiva crónica de inicio temprano y de inicio tardío.
- Manifestación cardiológica(123); IC, miocardiopatía dilatada, isquemia miocárdica, derrame pericárdico y arritmias supraventriculares y ventriculares.

1.3.3.3 DEFINICIÓN TÉCNICAS DE IMAGEN

1.3.3.3.1 Ecocardiografía convencional

La ecocardiografía supone una herramienta inocua, que proporciona información anatómica y funcional precisa, y de la que disponen la mayoría de hospitales como primera herramienta de cribado cardíaco por imagen(156). La valoración de la función cardíaca por ecocardiografía es un proceso complejo y se debe diferenciar la función sistólica (del VI y del VD) global y segmentaria, la función diastólica y la función global del corazón(157).

1.3.3.3.1.1 Función sistólica global del ventrículo izquierdo

El término «función ventricular» sistólica izquierda se refiere a la capacidad del VI de generar fuerza durante la sístole. La FE como medida de la función del VI durante la sístole asume que la fracción de sangre desplazada del VI es proporcional a la fuerza generada(158). En la evaluación de la función sistólica del VI se debe realizar una valoración sistólica global y otra segmentaria.

Para obtener los parámetros de la función sistólica global del VI es necesario mediciones del tamaño de la cavidad VI que se reportan comúnmente al final de la diástole (telediástole) y al final de la sístole (telesístole), utilizando dimensiones internas lineales y volúmenes (tabla 1.18)(153).

Tabla 1.18 Función sistólica global del ventrículo izquierdo

DIMENSIONES LINEALES INTERNAS Y DE LAS PAREDES DEL VI

Se realizan en el eje paraesternal largo, obtenidos perpendiculares al eje largo del VI, y se miden en o inmediatamente por debajo del nivel de la válvula mitral (figura 1.25)(153).

- DTdVI (mm), DTsVI (mm), TIVtd (mm), PPVItD (mm).

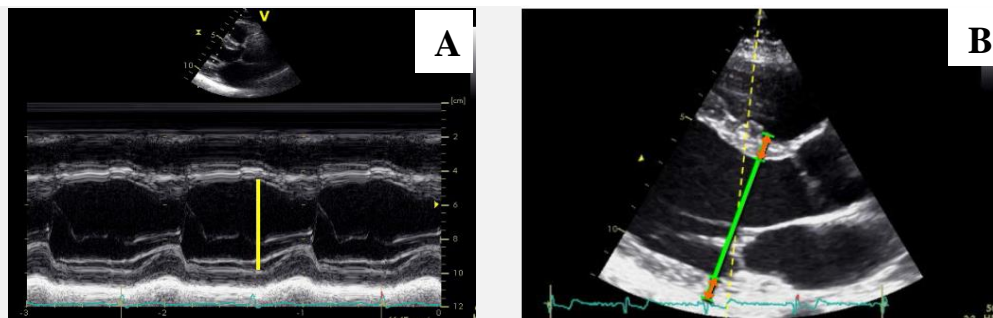


Figura 1.25 Mediciones internas lineales del VI. (A) a través de modo-M y (B) en modo 2DE(153).

Las dimensiones se pueden obtener directamente a partir de las medidas por 2DE o a partir de modo-M guiado por 2DE (se obtiene un corte del corazón a lo largo de una única línea de barrido).

A través de estas mediciones lineales se deriva el cálculo del volumen pudiendo calcular tanto la FA como la FEVI por el método de Teichholz. En presencia de alteraciones de la motilidad segmentaria u otras alteraciones de la morfología ventricular, estos métodos pueden ser inexactos ya que se basan en el supuesto de una forma geométrica fija del VI.

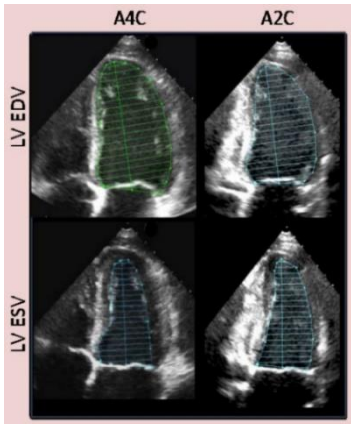
- **Masa del VI (g/m²)** con el método de la ASE, modificado por Devereux (corregido por ASC)(159); = 0,8 x (1,04 x (DTdVI + TIVtd + PPVIt³ - DTdVI³) + 0,6 g.

Se considera masa VI aumentada; >95 g/m² (sexo femenino) y >115 g/m² (masculino)(159).

FA	<p>Refleja el cambio de las dimensiones del VI en cada contracción y se puede obtener con el cálculo de los diámetros diastólicos y sistólicos. Valores de normalidad entre 28-44%(156).</p> $FA = \frac{(\text{Diámetro telediastólico VI} - \text{Diámetro telesistólico VI})}{\text{Diámetro telediastólico VI}}$ <p><u>Ventaja:</u> método muy sencillo y fácil de obtener. <u>Limitación:</u> pierde fiabilidad en los casos en los que la geometría ventricular está alterada o existen anomalías de la contractilidad segmentaria(156).</p>
FEVI por el método Teichholz	<p>Refleja la cantidad de volumen telediastólico del VI con cada contracción(156). Valores de normalidad si FEVI ≥55%, función levemente comprometida 45-54%, moderadamente comprometida 30-44%, severamente comprometida <30%(159).</p> $FE = \frac{(\text{Diámetro diastólico VI})^3 - (\text{Diámetro sistólico VI})^3}{(\text{Diámetro diastólico VI})^3}$ <p><u>Ventaja:</u> muy útil en ventrículos normales. <u>Limitación:</u> en ventrículos dilatados o asimétricos no es fiable. Al estar elevado al cubo, los errores en las medidas básicas tienen mayor efecto(156, 158).</p>

DIMENSIONES VOLUMÉTRICAS DEL VI

Se realizan en el 2CH y 4CH utilizando 2DE (figura 1.26). Trazado manual de la interfaz entre el miocardio compactado y la cavidad VI, a nivel de la válvula mitral, el contorno se cierra conectando los dos tramos opuestos del anillo mitral con una línea recta. La L del VI se define como la distancia entre la bisectriz de esta línea y el punto apical del contorno VI, que es el más distante a la misma(92, 153). El programa ecocardiográfico calcula volúmenes y la FEVI.

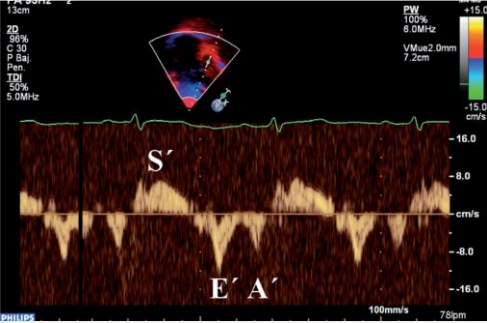
<p>FEVI por el método biplano de discos o regla de Simpson</p>	<p>Se basa en que el volumen del VI es igual a la suma de los volúmenes de diferentes discos contiguos perpendiculares al eje mayor del VI, que ocupan la cavidad ventricular completa(156, 158). Valores de normalidad igual que en método Teichholz.</p> <p style="text-align: center;">Figura 1.26 Mediciones volumétricas del VI con 4CH y 2 CH(159).</p>	
	<p><u>Ventaja:</u> su exactitud no se ve afectada por ventrículos dilatados, asimétricos o con alteraciones de la dinámica segmentaria. <u>Limitación:</u> dependencia de la definición del endocardio y en niños es difícil estimar el verdadero volumen diastólico final con FC muy altas(156, 158).</p>	

Ecocardiografía bidimensional (2DE), eje apical 2 cámaras (2CH), eje apical 4 cámaras (4CH), *American Society of Echocardiography* (ASE), ventrículo izquierdo (VI), diámetro telediastólico VI (DTdVI), diámetro telesistólico VI (DTsVI), tabique interventricular en telediástole (TIVtd), pared posterior VI en telediástole (PPVtd), fracción de acortamiento (FA), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), área de superficie corporal (ASC), longitud (L), frecuencia cardíaca (FC), gramo (g), milímetro (mm), metro (m).

1.3.3.3.1.2 Función sistólica regional del ventrículo izquierdo

Los segmentos miocárdicos presentan un gradiente de velocidades, existiendo mayor magnitud en los segmentos basales que en los apicales, así durante el movimiento del tejido miocárdico el ápex se mantiene relativamente estático mientras la base del corazón realiza un giro global eyectando la sangre(156). El TDI es una técnica en la que registra la señal Doppler de baja velocidad y elevada amplitud de las paredes cardíacas mediante la eliminación con filtros de las señales de alta velocidad y baja amplitud emitidas por el flujo sanguíneo, analizando las velocidades de contracción y relajación tanto en Doppler color como en Doppler pulsado(156). En el modo Doppler pulsado, las ondas de ultrasonido son emitidas repetidamente a una cierta frecuencia de repetición a lo largo de una sola línea de exploración y los ecos de retorno se muestrean en un tiempo preestablecido después de cada pulso enviado, permitiendo la determinación de la distancia entre el objetivo y el transductor, y por lo tanto, convirtiéndose en un espectro de velocidad(160). Permite calcular la velocidad de contracción y relajación instantáneas de los diferentes segmentos de la pared ventricular en valores absolutos y la representación gráfica de los mismos en una curva. Las zonas habitualmente sometidas a estudio son la pared del anillo mitral, el septo y el anillo tricuspídeo (tabla 1.19).

Tabla 1.19 Función sistólica regional del ventrículo izquierdo

MEDICIONES DE LA MOTILIDAD DEL VI	
<p>La proyección apical es ideal para medir el movimiento del VI longitudinal, ya que en este plano el movimiento se orienta paralelo al ultrasonido. Las velocidades obtenidas tanto sistólicas como diastólicas en la pared lateral del VI son mayores que en el septo interventricular.</p>	
S'M	<p>Registrando el movimiento por TDI a nivel de la pared del anillo mitral apreciamos, por tanto, el movimiento correspondiente al desplazamiento de la pared desde la base al ápex (acortamiento del corazón) dando la onda S del patrón espectral (onda positiva que se dirige al transductor), correspondiente a la sístole cardíaca (figura 1.27)(156, 161).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Onda S'mitral TDI pico sistólico velocidad miocárdica (cm/s). Valores de normalidad (S') según edad(162).
	
<p>Figura 1.27 Curva TDI de la pared lateral del VI(156). Onda S'M, E'M y A'M.</p>	
S't	<p>También se puede registrar el movimiento a nivel del septo.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Onda S'septal TDI pico sistólico velocidad miocárdica (cm/s). Valores de normalidad (S') según edad(162).
<p>Imagen Doppler tisular (TDI), ventrículo izquierdo (VI), onda S'mitral TDI (S'M), onda S'septal TDI (S't), centímetro (cm), segundo (s).</p>	

1.3.3.3.1.3 Función diastólica del ventrículo izquierdo

La diástole cardíaca se define como el período de tiempo durante el cual el miocardio pierde su capacidad para generar fuerza y acortamiento y vuelve a un estado de L y fuerza sin estrés(157). Comprende el periodo de relajación isovolumétrica, la fase de llenado rápido y la fase de contracción auricular e intervienen la relajación, la rigidez de la cámara, la distensibilidad, las propiedades elásticas, las condiciones de carga del ventrículo, el estado contráctil y la contención

pericárdica(156). Se pueden registrar diversos parámetros en ecocardiografía convencional o en TDI para su valoración funcional (tabla 1.20)(156).

Tabla 1.20 Función diastólica del ventrículo izquierdo

<p>Flujo transmitral</p>	<p>Se evalúa en el 4CH utilizando el Doppler pulsado (figura 1.28)(156, 161).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Onda E mitral llenado rápido (m/s). - Onda A mitral contracción auricular (m/s). - Relación E/A relación entre la onda E y la onda A. Valores de normalidad (E, A, E/A) según edad(162). - TDE intervalo de tiempo entre la onda E y su extrapolación a la línea de base (ms). Valores de normalidad entre 160-240 ms(163),(161). <div data-bbox="520 887 1380 1205" data-label="Figure"> </div> <p>Figura 1.28 Flujo mitral con Doppler pulsado; onda E protodiastólica de mayor velocidad que la onda A telediastólica(161).</p> <p><u>Limitación:</u> dependiente de la precarga y no permite diferenciar los patrones diastólicos normales de los pseudonormales en los que la onda E y A son prácticamente iguales y el TDE es normal o se acorta(156).</p>
<p>TRIV</p>	<p>Período comprendido entre el AVC y la MVO, pudiéndose medir mediante el modo-M y las técnicas de Doppler(156)(figura 1.29). Valores de normalidad entre 70-90 ms(163).</p> <div data-bbox="520 1617 1380 1888" data-label="Figure"> </div> <p>Figura 1.29 (modificado) Registro TRIV con Doppler pulsado en un llenado ventricular normal(164).</p>

MEDICIONES DE LA MOTILIDAD DEL VI

Se evalúa la diástole registrando por TDI el movimiento a nivel de la pared del anillo mitral y septo en el 4CH (figura 1.27)(156, 161).	
E'M, A'M	<ul style="list-style-type: none"> - Onda E'mitral TDI onda de llenado rápido que refleja la relajación ventricular (cm/s). - Onda A'mitral TDI onda de contracción auricular (cm/s). - Relación E/E' relación entre la onda E y la onda E'. Se correlaciona bien con métodos invasivos de estimación de presión capilar pulmonar, valor >15 indica presiones de llenado aumentadas, mientras valor <8 presiones normales(164). Valores de normalidad (E', A', E/E') según edad(162). - Relación E'M/A'M. <p><u>Ventaja:</u> se puede diferenciar el patrón pseudonormal del normal, ya que presenta una E'M <8,5 cm/s y una ratio E'M/A'M <1. <u>Limitación:</u> falta de guías y estandarización de las técnicas de evaluación tisular, marcada dependencia angular (no se puede obtener el registro de todos los segmentos miocárdicos de forma simultánea)(156).</p>
E't, A't	<ul style="list-style-type: none"> - Onda E'septal TDI - Onda A'septal TDI
Imagen Doppler tisular (TDI), eje apical 4 cámaras (4CH), cierre de la válvula aórtica (AVC), apertura de la válvula mitral (MVO), tiempo de deceleración de la onda E (TDE), tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV), onda E'mitral TDI (E'M), onda E'septal TDI (E't), onda A'mitral TDI (A'M), onda A'septal TDI (A't), metro (m), centímetro (cm), segundo (s), milisegundo (ms).	

Se detalla los patrones anormales de disfunción diastólica por flujo mitral en Doppler pulsado(163) y por TDI(161, 164) (tabla 1.21)(163):

- Alteración de la relajación miocárdica (I): el TRIV y el TDE se prolongan, la onda E mitral disminuye y la onda A mitral aumenta con relación E/A <1. La E'M disminuye y la A'M aumenta con relación E/E' <10. Se debe a una pérdida de fuerzas de succión en la diástole y, por tanto, aumenta la importancia del llenado auricular(156).
- Disfunción diastólica (patrón pseudonormalizado o II): a medida que la función diastólica se deteriora, el patrón de flujo mitral se parece a un patrón normal, con una relación E/A de 1-1,5 y un TDE normal. La E'M disminuye y la A'M aumenta con relación E/E' de 10-15. Se puede diferenciar del patrón normal demostrando la alteración de la relajación por TDI(156).
- Disfunción diastólica (patrón restrictivo o III): el TRIV y el TDE se acortan, la onda E mitral aumenta y la onda A mitral disminuye con relación E/A >2 y relación E/E' >15. Se debe a

una alteración marcada de la distensibilidad junto con grandes incrementos de presión por el aumento de volumen(156).

Tabla 1.21 Patrones de llenado del ventrículo izquierdo(163)

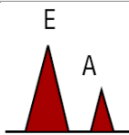
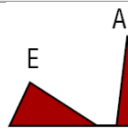
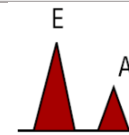
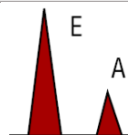
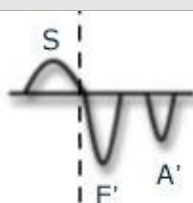
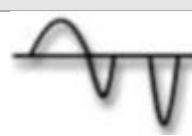
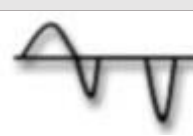
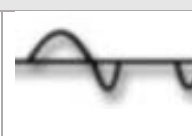
	Normal joven	Alteración de la relajación	Pseudonormal	Restrictivo
Flujo mitral en Doppler pulsado				
Parámetros				
E/A	>1	<1	1-1,5	>2
TDE (ms)	160-240	>240	160-200	<140-160
TRIV (ms)	70-90	>90	<90	<70
TDI				
				
E/E'	<8	<10	10-15	>15

Imagen Doppler tisular (TDI), tiempo de deceleración de la onda E (TDE), tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV), milisegundos (ms).

1.3.3.3.1.4 Función cardíaca global del ventrículo izquierdo

La valoración de la función global se puede realizar con el índice de Tei o índice de rendimiento miocárdico (IRM) o *myocardial performance index* (MPI) izdo. Se trata de un índice de función miocárdica que conjuga parámetros de función sistólica y diastólica mediante la relación o proporción de los tiempos isovolumétricos (de contracción y de relajación) respecto al tiempo de eyección (TE), dando una idea de la función global del ventrículo (tabla 1.22)(92, 156, 165, 166).

Tabla 1.22 Función cardíaca global del ventrículo izquierdo

MPI izq

Se evalúa mediante el Doppler pulsado mitral o TDI, aunque este último es más preciso ya que permite diferenciar disfunción sistólica y diastólica, y evaluar sus tiempos en un mismo ciclo (figura 1.30)(166).

$$\text{IRM: TST-TE/TE} \quad \text{INDICE DE TEI} \quad = \quad \frac{\text{ICT} + \text{IRT}}{\text{ET}} = \frac{\text{a} - \text{b}}{\text{b}}$$

- **ICT** tiempo desde el MVC y la AVO (final de la onda A' e inicio onda S') (ms).
- **IRT** tiempo desde el AVC y la MVO (final de la onda S' e inicio onda E') (ms).
- Tiempo sistólico total (TST o "a") intervalo de tiempo entre el cierre del llenado ventricular izquierdo (final de la onda A) y el comienzo de dicho llenado (comienzo de la onda E) (ms).
- Tiempo de eyección (TE o "b") flujo de salida del VI (ms).

Valores de normalidad por TDI según edad de ICT mitral de $77,5 \pm 16,7$, IRT mitral de $63,2 \pm 14,4(162)$, MPI izq de $0,38 \pm 0,06(167)$ (por Doppler de $0,36 \pm 0,07(156)$).

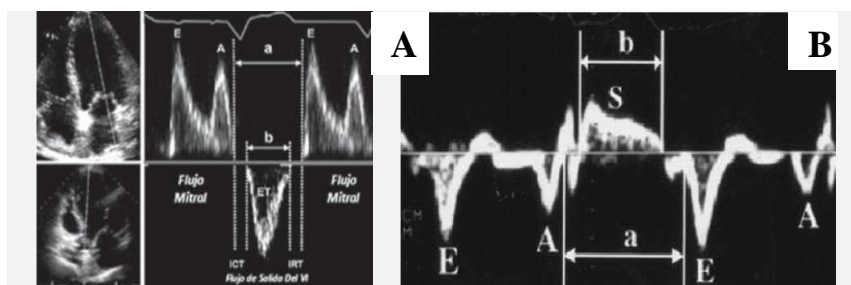


Figura 1.30 Intervalos del MPI izq (a) medidos por Doppler pulsado mitral y del tracto de salida del VI(165), (b) medidos por TDI(166).

La disfunción sistólica conlleva un ICT aumentado y un TE disminuido y la disfunción diastólica un IRT aumentado, por lo tanto, la DV global será mayor cuanto mayor sea el valor del MPI.

Ventaja: no es dependiente de la edad o FC y no precisa asunciones de la geometría ventricular. Limitación: la mayoría de los casos no permite especificar si la disfunción es sistólica, diastólica o una combinación de ambas (estas limitaciones se superan con el MPI tisular).

Imagen Doppler tisular (TDI), *myocardial performance index* (MPI), tiempo de contracción isovolumétrica (ICT), tiempo de relajación isovolumétrica TDI (IRT), tiempo de eyección (TE), apertura de la válvula aórtica (AVO), cierre de la válvula aórtica (AVC), apertura de la válvula mitral (MVO), cierre de la válvula mitral (MVC), ventrículo izquierdo (VI), disfunción ventricular (DV), frecuencia cardíaca (FC), milisegundo (ms).

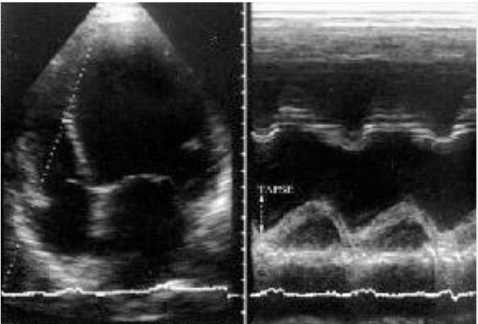
1.3.3.3.1.5 Función sistólica global del ventrículo derecho

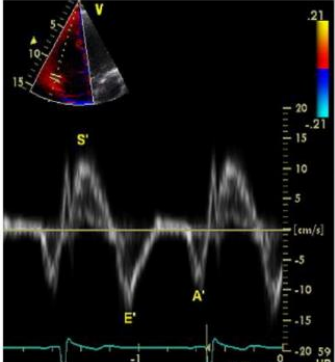
El VD tiene fibras musculares circunferenciales responsables del movimiento hacia adentro, así como fibras longitudinales internas que se encargan de la contracción de la base hacia el ápex. Comparado con el VI, el acortamiento base a ápex asume un rol de mayor importancia en el vaciamiento del VD.

1.3.3.3.1.6 Función sistólica regional del ventrículo derecho

La evaluación regional incluye las mediciones de la motilidad del VD a través del modo-M y del TDI en el 4CH (tabla 1.23).

Tabla 1.23 Función sistólica regional del ventrículo derecho

MEDICIONES DE LA MOTILIDAD DEL VD	
TAPSE	<p>Representa la función longitudinal del VD, midiendo en el 4CH con el septo alineado en el centro del sector y situando el cursor del modo-M a nivel del anillo tricuspídeo lateral (figura 1.31)(157).</p> <ul style="list-style-type: none"> - TAPSE excursión sistólica del anillo tricuspídeo (mm). <div style="text-align: center;">  </div> <p style="text-align: center;">Figura 1.31 TAPSE (157).</p> <p>Se asume que el desplazamiento de los segmentos basales y adyacentes es representativo de la función de todo el VD(168). Valores(169)bajos de TAPSE son indicativos de DV derecha(157).</p> <p><u>Ventaja:</u> es simple, menos dependiente de una calidad óptima de imagen, reproducible, y no requiere equipo sofisticado o un análisis prolongado de la imagen. <u>Limitación:</u> asume que el desplazamiento de un único segmento representa la función de una compleja estructura tridimensional. Además, es ángulo dependiente y puede ser carga dependiente(168).</p>

S'T	<p>Onda S'tricuspídeo TDI pico sistólico velocidad miocárdica (cm/s). Movimiento sistólico correspondiente al desplazamiento de la pared desde la base al ápex (acortamiento del corazón) (figura 1.32). Valores de normalidad (S') según edad(162).</p>	
<p>Figura 1.32 Curva TDI de la pared lateral del VD(168). Onda S'T, E'T y A'T.</p>		
<p>Eje apical 4 cámaras (4CH), ventrículo derecho (VD), <i>tricuspid Annular Plane Systolic Excursion</i> (TAPSE), disfunción ventricular (DV), onda S'tricuspídeo TDI (S'T), milímetro (mm).</p>		

1.3.3.3.1.7 Función diastólica del ventrículo derecho

La disfunción diastólica del VD provoca una elevación de las presiones de llenado y distensión venosa yugular clínicamente evidente(168). Se puede registrar parámetros en ecocardiografía TDI para su valoración funcional (tabla 1.24).

Tabla 1.24 Función diastólica del ventrículo derecho

MEDICIONES DE LA MOTILIDAD DEL VD	
E'T, A'T	<p>Se evalúa la diástole registrando el movimiento por TDI a nivel de la pared del anillo tricuspídeo en el 4CH (figura 1.32)(168).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Onda E'tricuspídeo TDI onda de llenado rápido que refleja la relajación ventricular (cm/s). - Onda A'tricuspídeo TDI onda de contracción auricular (cm/s). - Relación E'T/A'T. <p>Valores de normalidad (E', A') según edad(162).</p>
<p>Imagen Doppler tisular (TDI), eje apical 4 cámaras (4CH), onda E'tricuspídeo TDI (E'T), onda A'tricuspídeo TDI (A'T), centímetro (cm), segundo (s).</p>	

1.3.3.3.1.8 Función cardíaca global del ventrículo derecho

La valoración de la función global se puede realizar con el MPI dcho (tabla 1.25).

Tabla 1.25 Función cardíaca global del ventrículo derecho

MPI dcho	Se evalúa mediante el Doppler pulsado tricuspídeo o TDI(166).
	Valores de normalidad por TDI según edad de ICT tricuspídeo de $88,2 \pm 23,1$, IRT tricuspídeo de $59 \pm 17,2$ (162), MPI dcho de $0,37 \pm 0,05$ (170)(por Doppler de $0,24 \pm 0,04$ (171)).
	<u>Ventaja:</u> simple, reproducible independiente de la FC, presión sanguínea, del grado de regurgitación tricuspídea y de la gravedad de la hipertensión pulmonar(156).

Imagen Doppler tisular (TDI), *myocardial performance index* (MPI), tiempo de contracción isovolumétrica (ICT), tiempo de relajación isovolumétrica TDI (IRT), frecuencia cardíaca (FC).

1.3.3.3.2 Ecocardiografía de deformidad miocárdica

La función general del VI es el resultado de la contracción y relajación de una compleja arquitectura de fibras miocárdicas y un continuo transmural entre dos geometrías de fibras helicoidales, de giro hacia la derecha en la capa subendocárdica que se transforma gradualmente en una geometría de giro hacia la izquierda en la capa subepicárdica del miocardio, produciendo que el eje longitudinal de las fibras rote continuamente (figura 1.33)(160, 172).

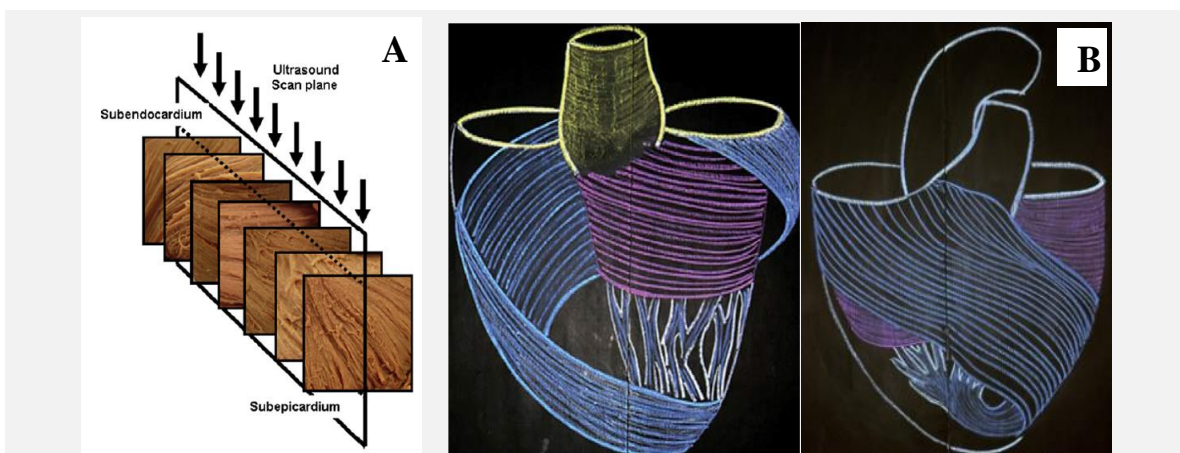


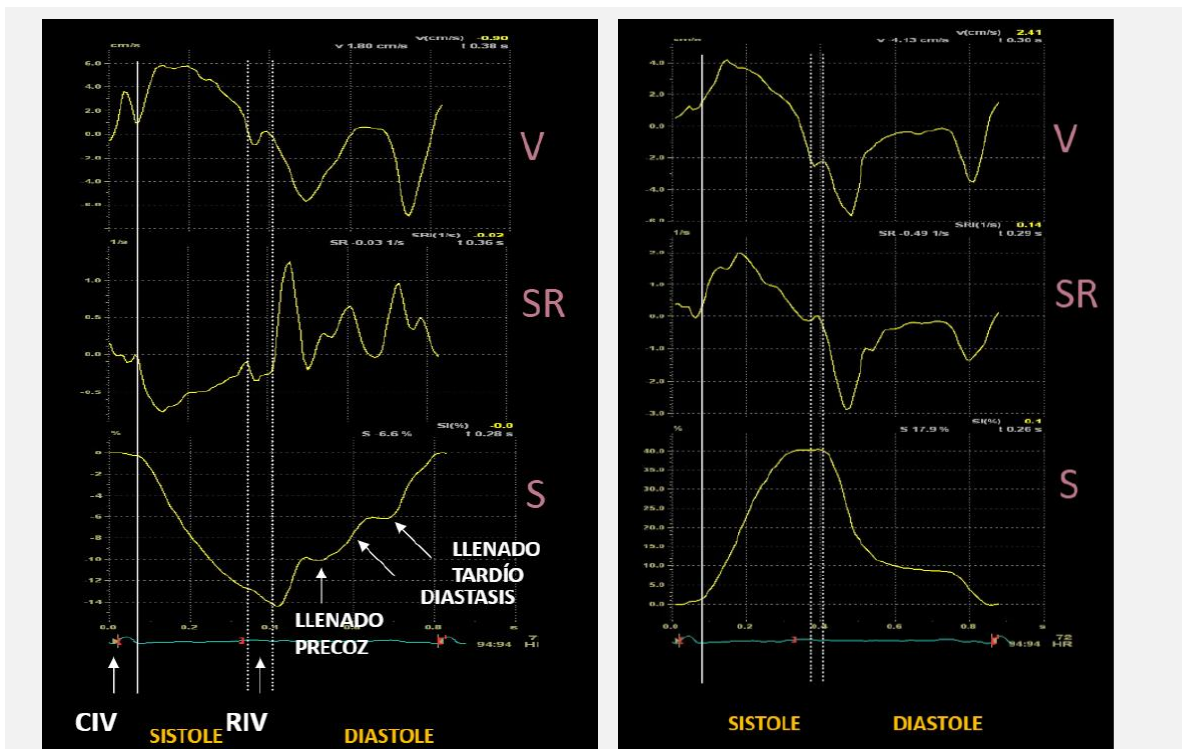
Figura 1.33 Esquema de la disposición de las fibras miocárdicas. (a) Variación transmural de la dirección de la fibra miocárdica, desde la derecha en el subendocardio a la izquierda en el subepicárdico(160). (b). Las fibras subepicárdicas se disponen con una trayectoria oblicua o espiroidal (dirección circunferencial) hasta la punta del corazón, las mesocárdicas con una trayectoria transversal (dirección radial) y las subendocárdicas ascienden de forma vertical (dirección longitudinal). De esta forma las fibras profundas y superficiales forman una cinta que se origina y termina en el esqueleto cardíaco, sin presentar inserciones en el esqueleto fibroso las fibras mesocárdicas(172).

Las fibras miocárdicas se orientan en tres direcciones: longitudinal (fibras subendocárdicas), radial (fibras mesocárdicas) y circunferencial (fibras subepicárdicas) (figura 1.33)(160, 172). La

contracción de las fibras miocárdicas determina cambios en el tamaño y la forma del VI que son el resultado del acortamiento longitudinal, la rotación circunferencial y el engrosamiento radial simultáneos del miocardio(173).

La pared miocárdica es en realidad un objeto 3-dimensional y la deformidad ocurre simultáneamente a lo largo de los 3 planos (ejes x-, y-, y z-), conocidas como deformidades lineales (xx, yy, zz), y de 6 deformidades de cizallamiento (xy, xz, yx, yz, zx y zy). Para el análisis de la función las coordenadas x-, y- y z- pueden ser sustituidas por las longitudinales, radiales y circunferenciales, y la rotación por el cizallamiento longitudinal-circunferencial de la pared miocárdica del VI(174). Así, el miocardio se deforma de forma activa durante la sístole debido al acortamiento de las fibras miocárdicas dónde la región subendocárdica aporta predominantemente a la mecánica longitudinal y la pared media y subepicárdica al movimiento de rotación, produciendo una reducción del tamaño intracavitario, y se restaura a la geometría ventricular original de forma activa y pasiva durante la diástole debido a la relajación(160, 175, 176).

En los últimos años se han desarrollado nuevas tecnologías que permiten una mejora en la precisión de cálculo de la función cardíaca, una de las más prometedoras es la ecocardiografía de deformidad miocárdica(38) que mide la deformidad o *strain* (S o ϵ), el desplazamiento, la velocidad y la tasa de deformación o *strain rate* (SR)(177), usando métodos basados en TDI o en 2DE (STE) (figura 1.34).



Deformidad longitudinal

Deformidad radial

Figura 1.34 Curvas de velocidad, de *strain rate* y de *strain* de la deformidad longitudinal y radial en las diferentes fases del ciclo cardíaco(177).

1.3.3.3.2.1 Deformidad miocárdica o *strain*

El S es una medida de la deformación del miocardio definida como el cambio normalizado de L del segmento estudiado (ΔL) en relación con su dimensión original (L_0) y se expresa en términos porcentuales (%). Es un parámetro unidireccional, que describe la magnitud local y la dirección de la deformidad, obteniendo valores negativos con el acortamiento y positivos con el alargamiento (figura 1.35)(92, 160, 176).

El S global se refiere al promedio de la deformidad de todo el miocardio, que puede ser aproximado por el promedio de la deformidad segmentaria de la pared miocárdica, reflejando esta deformidad sistólica del VI global la FEVI. El S segmentario expresa la deformidad para cada segmento, reflejando esta deformidad sistólica local la FE regional(160),(176).

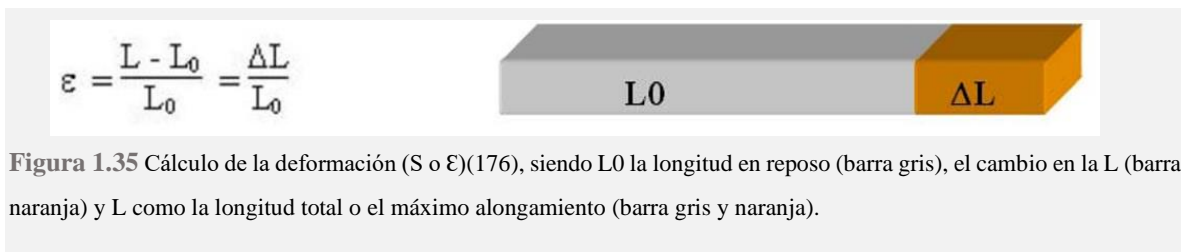


Figura 1.35 Cálculo de la deformación (S o ϵ)(176), siendo L_0 la longitud en reposo (barra gris), el cambio en la L (barra naranja) y L como la longitud total o el máximo alargamiento (barra gris y naranja).

El S analiza la contracción miocárdica para 4 tipos principales de deformación miocárdica: longitudinal, circunferencial, radial y rotacional (tabla 1.26)(160, 178).

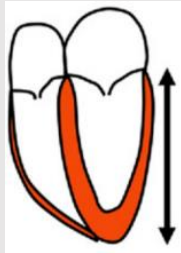
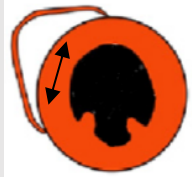


En la **mecánica longitudinal y circunferencial**, el inicio del acortamiento de la fibra miocárdica ocurre antes en el subendocardio que en el subepicardio. En la preeyección del corazón sano se produce acortamiento de las regiones activadas tempranamente (subendocárdicas) y simultáneamente alargamiento de las regiones activadas tardíamente (subepicárdicas y segmentos subendocárdicos de activación tardía como la región basal posterolateral que es la última área del ventrículo a activar). Durante la eyección (sístole) se produce acortamiento de las fibras subendocárdicas y subepicárdicas simultáneamente, con mayor magnitud de deformación circunferencial que longitudinal, además de un gradiente de acortamiento circunferencial siendo mayor en segmentos apicales y medio en comparación con la base del VI. El inicio de la relajación de la fibra miocárdica ocurre antes en el subepicardio que en el subendocardio. En la posteyección se produce un alargamiento de las de las fibras subepicárdicas simultáneamente al acortamiento de las fibras subendocárdicas.

En la **mecánica radial**, el acortamiento en la dirección longitudinal y circunferencial resulta en el engrosamiento en la dirección radial para la conservación de masa.

En la **mecánica rotacional o de torsión**, las fibras miocárdicas rotan alrededor del eje largo del VI, en el sentido de las agujas del reloj en la base y en el sentido contrario en el ápex(177, 178). La combinación de estos vectores de deformación rotacional se describe como torsión(178). En la

preeyección el acortamiento subendocárdico y el estiramiento subepicárdico contribuyen a una breve rotación en sentido de las agujas del reloj del ápex. Durante la eyección el predominante acortamiento del subepicárdico produce el movimiento rotacional del ápex en sentido contrario a la base. En la posteyección se produce relajación de la fibra miocárdica con alargamiento de la fibra subepicardica y acortamiento de la subendocárdica para retornar a su estado basal(160).

Tabla 1.26 Deformaciones miocárdicas analizadas por la medición de *strain*(160)

<i>Strain</i>	Movimiento fibras en contracción	Deformidad en sístole	Valores de normalidad
<i>Strain</i> longitudinal (LS) 	Acortamiento (en sentido ápex-base)	Negativa	GLS -20,2 (-23,6 a -16,7%) (STE)(179)
<i>Strain</i> circunferencial (CS) 	Acortamiento (en sentido de la circunferencia de la cavidad)	Negativa	GCS -22,3 (-31,4 a -12,9%) (STE)(179)
<i>Strain</i> radial (RS) 	Alargamiento (hacia un punto del centro del ventrículo)	Positiva	GRS 45,2 (33,9 a 54,5%) (STE)(179)
<i>Strain</i> rotacional (S_{rot}) 	Desplazamiento alrededor del eje largo del VI.	Positiva o negativa	Según edad: Infancia $5,8 \pm 1,3^\circ$ Escolar $6,8 \pm 2,3^\circ$ Adolescente $8,8 \pm 2,6^\circ$ (TDI)(180)

Strain longitudinal (LS), *strain* circunferencial (CS), *strain* radial (RS), *strain* rotacional (S_{rot}), *strain* longitudinal global (GLS), *strain* circunferencial global (GCS), *strain* radial global (GRS), *speckle-tracking echocardiography* (STE), imagen Doppler tisular (TDI).

En la deformación longitudinal y circunferencial durante la sístole los valores de deformación se vuelven negativos (onda S) con el pico negativo en el AVC (pico sistólico *strain*). En la diástole los valores de deformación retornan hacia 0 (o hacia la LO del segmento de miocardio analizado) en tres fases: temprana o fase de llenado rápido (onda E) seguido por fase de meseta o diástasis y finalmente llenado auricular (onda A) (figura 1.36)(176, 177).

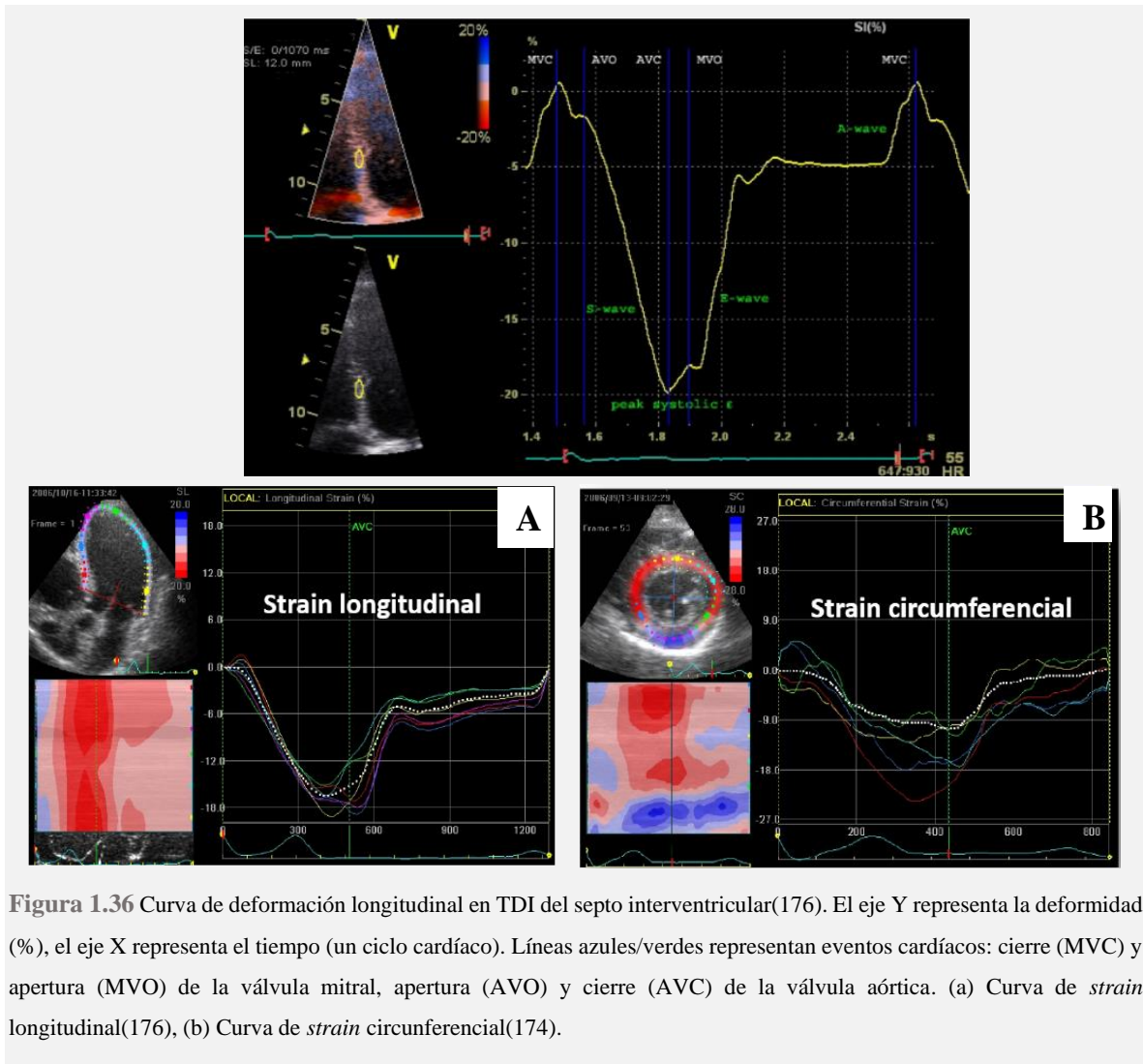


Figura 1.36 Curva de deformación longitudinal en TDI del septo interventricular(176). El eje Y representa la deformidad (%), el eje X representa el tiempo (un ciclo cardíaco). Líneas azules/verdes representan eventos cardíacos: cierre (MVC) y apertura (MVO) de la válvula mitral, apertura (AVO) y cierre (AVC) de la válvula aórtica. (a) Curva de *strain* longitudinal(176), (b) Curva de *strain* circunferencial(174).

En la deformación radial durante la sístole los valores de deformación se vuelven positivos (onda S) con el pico positivo en el AVC (pico sistólico *strain*). En la diástole los valores de deformación retornan hacia 0 (figura 1.37)(177).

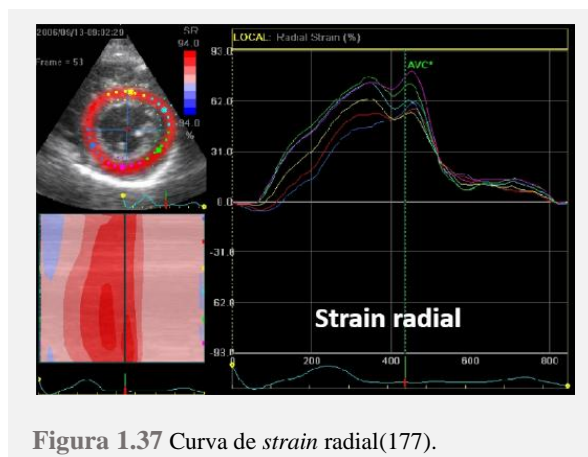


Figura 1.37 Curva de *strain* radial(177).

Se detallan las medidas relevantes de *strain* (tabla 1.27);

Tabla 1.27 *Strain* longitudinal, circunferencial y radial

- Valor de inicio *strain*(176): de la deformidad al inicio del complejo QRS (figura 1.38).
- **Pico sistólico *strain* longitudinal (LS Pico S)**: máximo acortamiento miocárdico longitudinal durante la contracción (el valor más bajo entre AVO y AVC) (%).
- Valor pico: máximo valor de acortamiento miocárdico.
- Post sistólico *strain*: la cantidad de deformación miocárdica (acortamiento longitudinal y circunferencial, alargamiento radial) después del AVC (valor pico menos el valor de LS Pico S).
- Índice post-sistólico: relación entre valor post sistólico *strain* y valor pico x 100 (%).
- **Tiempo de pico *strain* global**: tiempo para llegar al valor pico (ms).

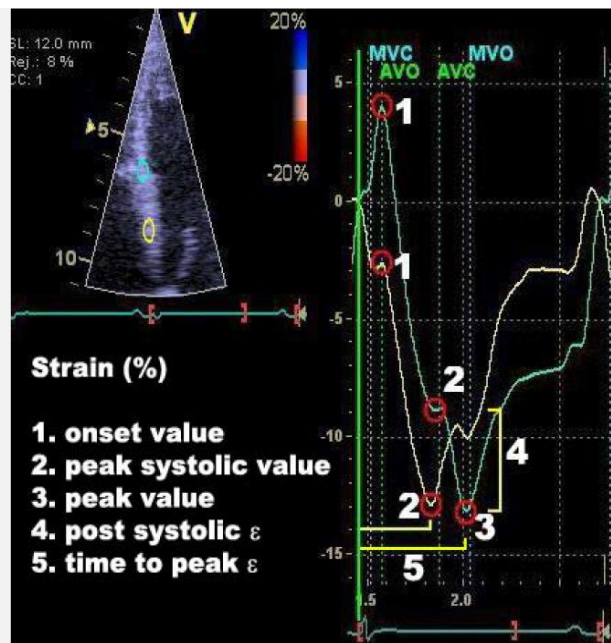


Figura 1.38 Parámetros de deformación del segmento basal y medio del septo(176). Segmento basal (amarillo); valor sistólico máximo es el mismo que el valor máximo, segmento medio (cian); valor sistólico máximo y valor máximo distintos (realiza un preestiramiento y un acortamiento post-sistólico). (1) Valor de inicio *strain*, (2) pico sistólico *strain* longitudinal, (3) valor pico, (4) post sistólico *strain* y (5) tiempo de pico.

Longitudinal	<p>Pico sistólico <i>strain</i> longitudinal (LS Pico S) máximo acortamiento miocárdico longitudinal durante la contracción, el valor más bajo entre AVO y AVC (%). Valores de normalidad por segmentos en el 4CH en niños (%)(181): basSept de -20,6 (± 4,4), basLat de -22,9 (± 3,4), midSept de -20,9 (± 3,9), midLat de -23,3 (± 4,2), apSept de -25,4 (± 6,1), apLat de -19,8 (± 5,8).</p>
---------------------	--

	<p>GLS promedio de todos LS Pico S (%). Valor de normalidad (STE) que varía de -23,6 a -16,7% (media -20,2)(179). Los valores de normalidad de los parámetros de deformación cambian entre diferentes grupos de edad (<1 año, 1-4, 5-9, 10-14 y 15-19 años)(182).</p>
Circunferencial	<p>Pico sistólico <i>strain</i> circunferencial (CS Pico S): máximo acortamiento miocárdico circunferencial durante la contracción (el valor más bajo entre AVO y AVC) (%). Valores de normalidad por ejes en niños (%)(181): SAX-MV de -22% (± 4), SAX-PM de -24% (± 6), SAX-AP de -32,7% (± 7).</p> <p>GCS promedio de todos CS Pico S (%). Valor de normalidad (STE) que varía de -31,4 a -12,9% (media -22,3)(179).</p>
Radial	<p>Pico sistólico <i>strain</i> radial (RS Pico G): máximo alargamiento miocárdico radial durante la contracción (el valor más alto entre AVO y AVC) (%).</p> <p>GRS promedio de todos RS Pico G (%). Valor de normalidad (STE) que varía de 33,9 a 54,5% (media 45,2)(179).</p>

Strain longitudinal global (GLS), *strain* circunferencial global (GCS), *strain* radial global (GRS), *speckle-tracking echocardiography* (STE), apertura de la válvula aórtica (AVO), cierre de la válvula aórtica (AVC), eje apical 4 cámaras (4CH), eje corto mitral (SAX-MV), eje corto músculos papilares (SAX-PM), eje corto apical (SAX-AP).

La rotación es un desplazamiento angular de un segmento miocárdico en una proyección de eje corto alrededor del eje longitudinal del VI en un solo plano (figura 1.39)(173, 177).

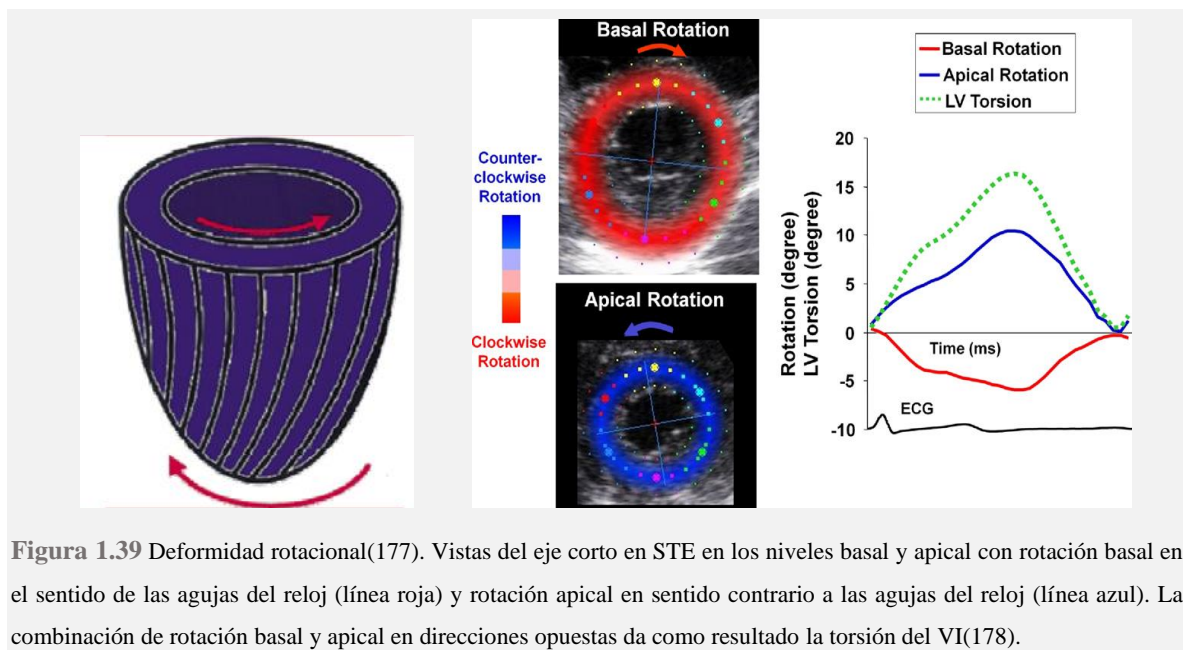


Figura 1.39 Deformidad rotacional(177). Vistas del eje corto en STE en los niveles basal y apical con rotación basal en el sentido de las agujas del reloj (línea roja) y rotación apical en sentido contrario a las agujas del reloj (línea azul). La combinación de rotación basal y apical en direcciones opuestas da como resultado la torsión del VI(178).

Se utiliza el promedio de rotaciones del VI de seis segmentos para la medición de la rotación a nivel basal y a nivel apical. La rotación en sentido antihorario se expresa con valores positivos cuando se visualiza desde el vértice, y la rotación en sentido horario se expresa con valores negativos (figura 1.40)(173, 177).

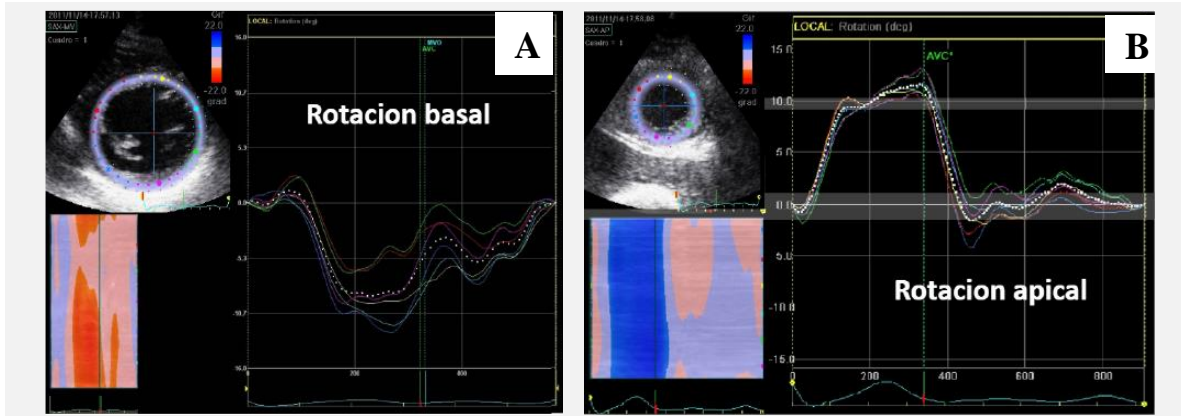


Figura 1.40 (a) Rotación basal(177), (b) rotación apical del VI(177). Cierre de la válvula aórtica (AVC).

Se detallan las medidas relevantes de torsión (tabla 1.28);

Tabla 1.28 Torsión del VI

- **Pico sistólico rotacional (Rot Pico G)** basal es un valor negativo ($-^{\circ}$) y apical es positivo ($+^{\circ}$), dónde la diferencia absoluta de rotación de ápice a base es el *twist*, expresado en grados ($^{\circ}$)(160) (figura 1.41).

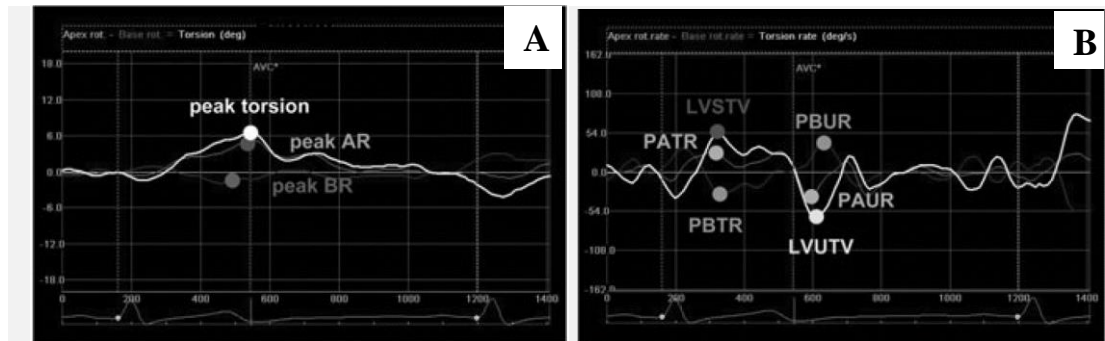


Figura 1.41 (a) Parámetros de torsión del VI: rotación basal (BR) y rotación apical (AR) del VI(183). (b) Parámetros de ritmo rotacional o de velocidad de torsión y detorsión del VI(183). Cierre de la válvula aórtica (AVC).

- **Pico sistólico ritmo rotacional (RotR Pico S)** o velocidad pico sistólica torsión del VI (LVSTV), es el pico positivo de ritmo de rotación durante la fase de eyección, expresado en grados por segundo ($^{\circ}/s$), con el valor negativo de RotR Pico S basal (PBTR) y el valor positivo de RotR Pico S apical (PATR).
- **Pico diastólico temprano ritmo rotacional (RotR Pico E)** o velocidad pico diastólica detorsión del VI (LVUTV), es el pico negativo de ritmo de rotación durante

la fase de diástole precoz, expresado en grados por segundo ($^{\circ}/s$), con el valor positivo de RotR Pico E basal (PBUR) y el valor negativo de RotR Pico E apical (PAUR).

- La **torsión** es la diferencia del ángulo de rotación de base a ápice dividido por el eje del VI, expresado en grados por centímetro ($^{\circ}/cm$) (160).

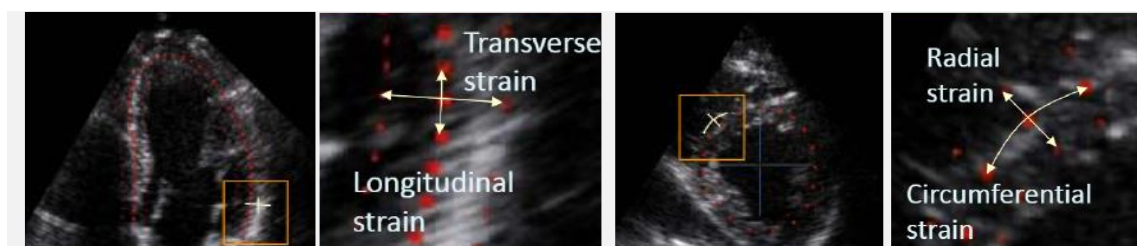
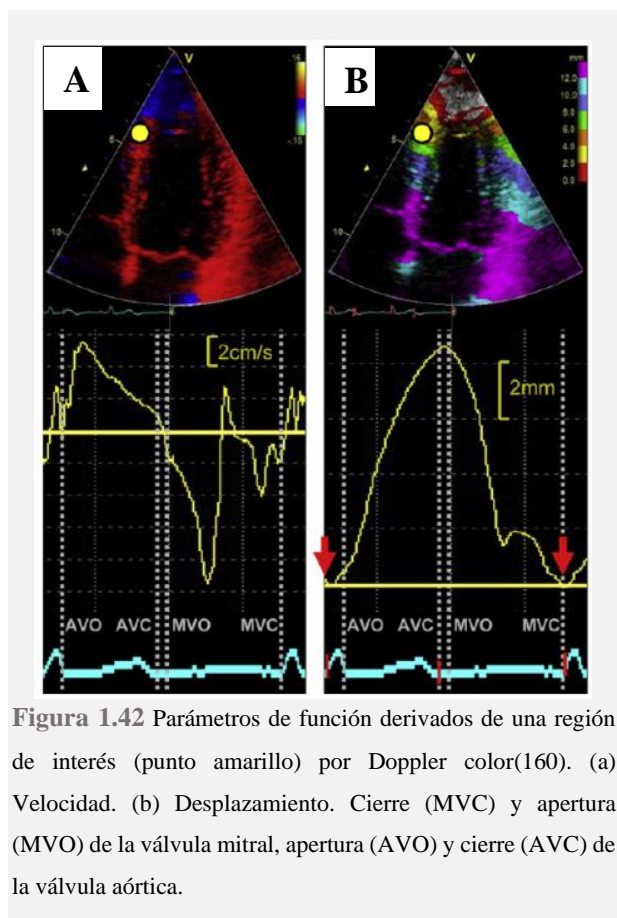
Ventrículo izquierdo (VI), segundo (s).

1.3.3.3.2 Desplazamiento y velocidad

La velocidad es una cantidad vectorial con una dirección y amplitud(174), requiriendo un desplazamiento (figura 1.42) (160).

En las vistas de eje apical, el vector de velocidad se proyecta en dos componentes: la velocidad transversa que es perpendicular al subendocardio y es positivo cuando se dirige hacia la cavidad (contracción) y la velocidad longitudinal que es tangencial al subendocardio y es positivo cuando se dirige desde la base al ápex.

En las vistas de eje corto, la velocidad radial es perpendicular al subendocardio y es positivo cuando se dirige hacia la cavidad, la velocidad circunferencial es tangencial al subendocardio y el componente rotacional es positivo en sentido contrario a las agujas del reloj (figura 1.43)(177).



1.3.3.3.2.3 Tasa de deformación miocárdica o *strain rate*

La tasa de deformación miocárdica o *strain rate* (SR) es una medida de la deformación temporal del tejido, es decir, la velocidad en que se produce esta deformación. Se deriva del gradiente de velocidad espacial (ΔV) entre un punto distal (v_1) y proximal (v_2) dentro de una región de interés a una distancia definida entre estos dos puntos (Δx , normalmente en 10 mm(178)), y se expresa en 1/s o s⁻¹. Es un parámetro unidireccional.

$$SR = \frac{v_1 - v_2}{\Delta x} = \frac{\Delta v}{\Delta x}$$

El miocardio presenta un aumento gradual de velocidad, desde el ápex (distal- v_1) casi estacionario a una velocidad máxima en el plano basal (proximal- v_2)(176). Además, la velocidad longitudinal también es mayor en la pared lateral del VI que en el septo, y dentro de un segmento las deformaciones y velocidades más altas son registradas usualmente desde el subendocardio al subepicardio(160).

En la tasa de deformación longitudinal y circunferencial durante la sístole los valores de SR se vuelven negativos (pico sistólico *strain rate*) y en la diástole se produce dos deflexiones de SR positivas (pico E y pico A) (figura 1.44)(177).

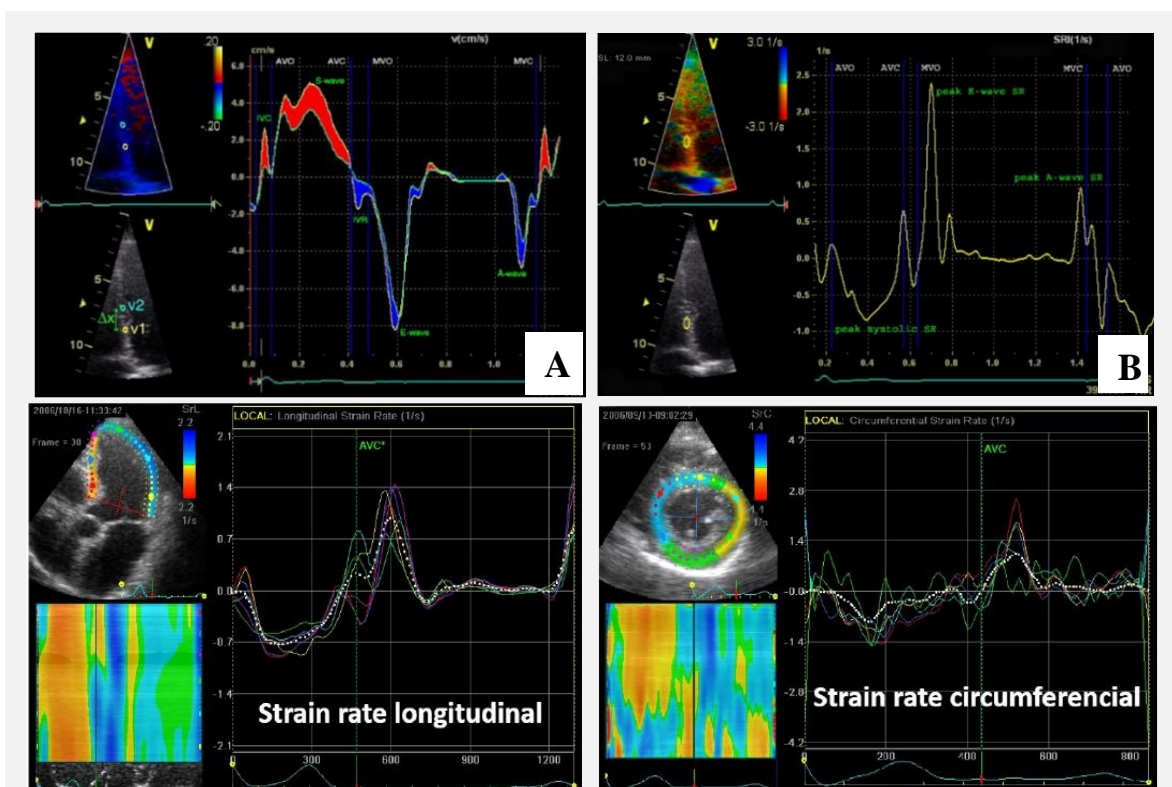


Figura 1.44 Cálculo del SR utilizando el gradiente de velocidad(18, 176). Eje Y representa la velocidad (cm/s), eje X el tiempo (un ciclo cardíaco). Curva del SR longitudinal del septo por TDI(176). Eje Y representa el SR (s-1), eje X el tiempo (un ciclo cardíaco). (a) Curva de *strain rate* longitudinal(177). (b) Curva de *strain rate* circunferencial(177).

En la tasa de deformación radial durante la sístole los valores de deformación se vuelven positivos (pico sistólico *strain rate*). En la diástole los valores de deformación retornan hacia 0 (figura 1.45)(177).

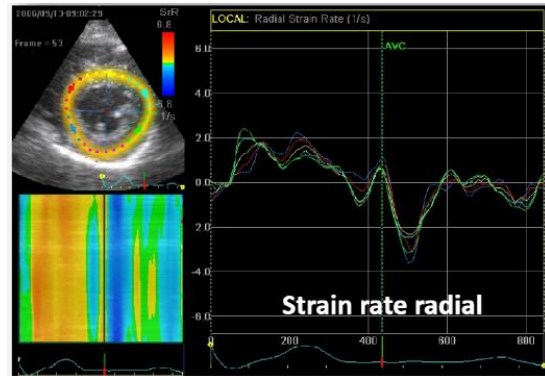


Figura 1.45 Curva de *strain rate* radial(177).

Se detallan las medidas relevantes de *strain rate* (tabla 1.29);

Tabla 1.29 *Strain rate* longitudinal, circunferencial y radial

Longitudinal	<p>Pico sistólico <i>strain rate</i> longitudinal (LSR Pico S) máxima tasa de deformidad longitudinal durante la contracción (1/s).</p> <p>GLSR promedio de todos LSR Pico S. Se correlaciona bien como índice independiente de contractilidad proporcionando valor sobre la función contráctil regional(176). Valor de normalidad (STE) que varía de -1,32 a -1,08 s⁻¹ (media -1,18)(179).</p>
Circunferencial	<p>Pico sistólico <i>strain rate</i> circunferencial (CSR Pico S) máxima tasa de deformidad circunferencial durante la contracción (1/s).</p> <p>GCSR promedio de todos CSR Pico S. Valor de normalidad (STE) que varía de -1,84 a -0,84 s⁻¹ (media -1,33)(182).</p>
Radial	<p>Pico sistólico <i>strain rate</i> radial (RSR Pico S) máxima tasa de deformidad radial durante la contracción (1/s).</p> <p>GRSR promedio de todos RSR Pico S.</p> <p>Valor promedio de normalidad de 2,45 s⁻¹(184).</p>

Strain rate longitudinal global (GLSR), *strain rate* circunferencial global (GCSR), *strain rate* radial global (GRSR), segundo (s).

1.3.3.3.2.4 Técnicas para la formación de imágenes de deformación miocárdica

El S y el SR se pueden medir a través del método TDI o por rastreo del moteado (STE) desarrollada sobre 2DE en modo B, este último más reciente (tabla 1.30)(176).

Tabla 1.30 Técnicas para la formación de imágenes de deformación miocárdica

TDI	
<p>La estimación de la velocidad TDI se basa en los mismos principios que el Doppler para el flujo sanguíneo, utilizando el filtro de pared para diferenciar las señales que se originan en el tejido en movimiento y el flujo sanguíneo(160).</p>	
Fortalezas	<p><u>Técnica disponible</u> que permite una evaluación cuantitativa objetiva de la dinámica miocárdica local(160).</p>
Debilidades	<p><u>Artefactos estacionarios</u> interfieren en la obtención de verdaderas velocidades ya que su velocidad medida es cercana a cero, lo que resulta en sobreestimación del S y el SR debajo del artefacto y subestimación por encima(176).</p> <p><u>Dependencia de ángulo</u> ya que los métodos Doppler pueden medir solo un componente del vector de velocidad regional a lo largo de la línea de escaneo (unidireccional)(176). Se debe asegurar que el haz de ultrasonido está alineado con la dirección del movimiento de la pared (figura 1.46)(160).</p>

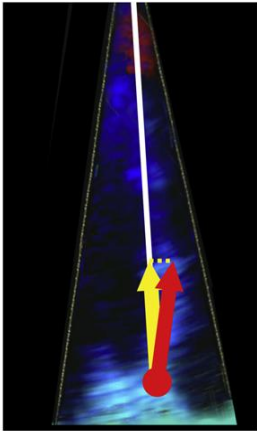


Figura 1.46 Sector de imagen estrecho y haz de ultrasonido alineado con el movimiento(160).

STE	
<p>El patrón moteado de cada segmento miocárdico es único y relativamente estable durante todo el ciclo cardíaco, presentando en cada región bloques de píxeles (marcadores acústicos) fotograma a fotograma(178). El desplazamiento de este patrón moteado, buscando la nueva ubicación de forma automática (rastreo de marcas o <i>speckle tracking</i>), desde una ubicación inicial del patrón hacia una final de la sístole (figura 1.47)(176), se considera el movimiento del tejido miocárdico produciéndose un cambio de moteado por deformación (acortamiento longitudinal y circunferencial, y alongamiento radial) y proporcionando los datos espaciales y temporales utilizados para calcular la velocidad, el S y el SR.</p>	

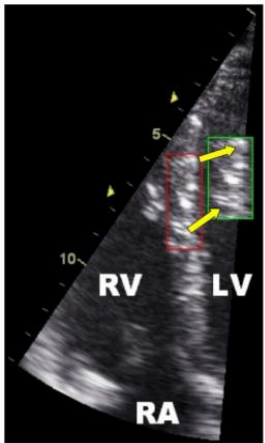


Figura 1.47 Seguimiento del patrón moteado durante el ciclo cardíaco(176). RV (VD), LV (VI).

Fortalezas	<u>Artefactos estacionarios(176)</u> menos influencia que por TDI. <u>Independencia de ángulo(160)</u> la información del patrón moteado (bidireccional) no requiere que la dirección del movimiento de la pared miocárdica sea paralela a lo largo del haz de ultrasonidos, aunque tiene mayor resolución de si está en dirección perpendicular.
Debilidades	<u>Diferencias entre los proveedores</u> pudiéndose sólo analizar con un software propio del proveedor(160). <u>Velocidad de fotogramas óptimas (FPS)</u> menor que por TDI, pudiendo resultar en submuestreo, especialmente en pacientes con taquicardia. FPS más altas podrían reducir el problema de submuestreo, aunque esto se traducirá en una reducción de la resolución espacial y, en consecuencia, un seguimiento de región de interés miocárdica (ROI) menos óptima.

Imagen Doppler tisular (TDI), *speckle-tracking echocardiography* (STE), *strain* o deformidad (S o ϵ), *strain rate* o tasa de deformación (SR), *frames rate per second* (FPS), región de interés miocárdica (ROI).

1.3.3.3.2.5 Adquisición de imágenes

Se requiere una calidad óptima de imagen 2DE en escala de grises, visualizando la delimitación clara del tejido miocárdico con un mínimo de artefactos extracardíacos y con un ángulo interrogatorio limitado, además de una buena señal de los complejos QRS y onda P del ECG. Se debe registrar tres ciclos cardíacos completos así como Doppler pulsado de la válvula aórtica(176). La configuración STE se realiza con velocidades de cuadro de 40-80 FPS cuando se involucran FC normales, siendo necesario mayor FPS en estudios con FC aumentada como sería el caso de los estudios pediátricos(160), en este caso, la FPS para la FC en reposo debe aumentarse proporcionalmente con la FC esperada(174).

Se registran 6 planos ecocardiográficos(185), los 3 en eje apical que corresponden a 2CH, APLAX y 4CH y los 3 en eje corto que corresponden a SAX-MV, SAX-PM y SAX-AP.

Las direcciones de movimiento que se pueden investigar con técnicas TDI son longitudinales (acortamiento) en el plano ecocardiográfico apical (2CH, APLAX y 4CH), radiales (alongamiento) en el plano paraesternal largo y circunferenciales (acortamiento) en los ejes cortos (SAX-MV, SAX-PM, SAX-AP)(176). En STE las direcciones de movimiento son longitudinales y transversales (acortamiento) en el plano ecocardiográfico apical (2CH, APLAX y 4CH), radiales (alongamiento) y circunferenciales (acortamiento) en los ejes cortos (SAX-MV, SAX-PM, SAX-AP).

1.3.3.3.2.6 Post-procesamiento

Se registran los exámenes digitalmente y se analizan o bien directamente en el ecógrafo o se transfieren en una estación de trabajo (estudio *off line*)(184). Es un método semiautomático que requiere la definición manual del miocardio (límite del endocardio del VI), generándose un segundo círculo concéntrico mayor cerca del epicardio, es decir, la ROI entre el borde endocárdico (contorno interno del miocardio) y el borde epicárdico (contorno externo del miocardio), que debe ser rastreada durante todo el ciclo cardíaco siguiendo el movimiento del miocardio(174). Posteriormente, el programa divide automáticamente cada proyección del VI en seis segmentos iguales y realiza el STE fotograma a fotograma. Además, se deben definir los tiempos de eventos mecánicos como el final de la diástole (caracterizada por el MVC dónde el software de análisis utiliza comúnmente el pico del complejo QRS) y el final de la sístole (coincide con el AVC que se puede visualizar en el trazado Doppler pulsado de la válvula aórtica)(174),(186).

El S y el SR global también se pueden obtener de la suma del S y el SR regional realizando su promedio, excluyendo (no más de uno por vista) los segmentos mal seguidos(174). Los resultados variarán según el segmento excluido, los segmentos apicales usualmente muestran mayores valores de deformación que los segmentos basales. Si no se pueden analizar >1 de los 6 segmentos por vista, se excluirán los valores del S y el SR para estos pacientes. Además, la deformación se puede calcular como una deformación endocárdica, media o epicárdica o promediada de toda la pared cardíaca. Actualmente no hay evidencia suficiente para favorecer una vía sobre otra, el análisis software debe declarar cuál tipo de deformidad reporta(174).

1.3.3.3.2.7 Segmentos miocárdicos

Son las unidades anatómicas del miocardio para las cuales se informan los resultados de análisis de deformidad. Existen diferentes modelos de diagramas de segmentación del VI desde 16 a 18 segmentos (figura 1.48)(174).

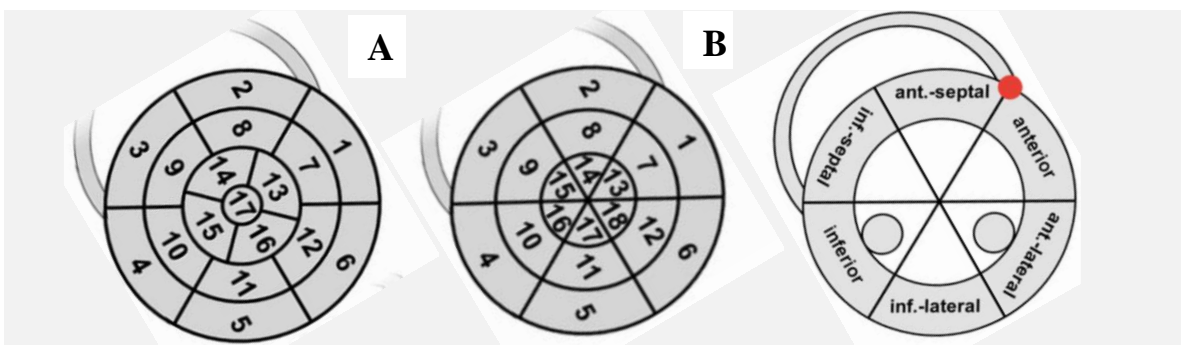


Figura 1.48 (modificado) (a) Diagrama del modelo de segmentación del VI en 17 (b) y 18 segmentos. La inserción anterior del VD en el VI (punto rojo) define el borde entre los segmentos antero- septal y anterior(174).

El círculo exterior representa los segmentos basales miocárdicos, el medio los segmentos a nivel de los músculos papilares, el interior los segmentos apicales y un segmento adicional apical en el centro del ojo de buey (figura 1.49)(158).

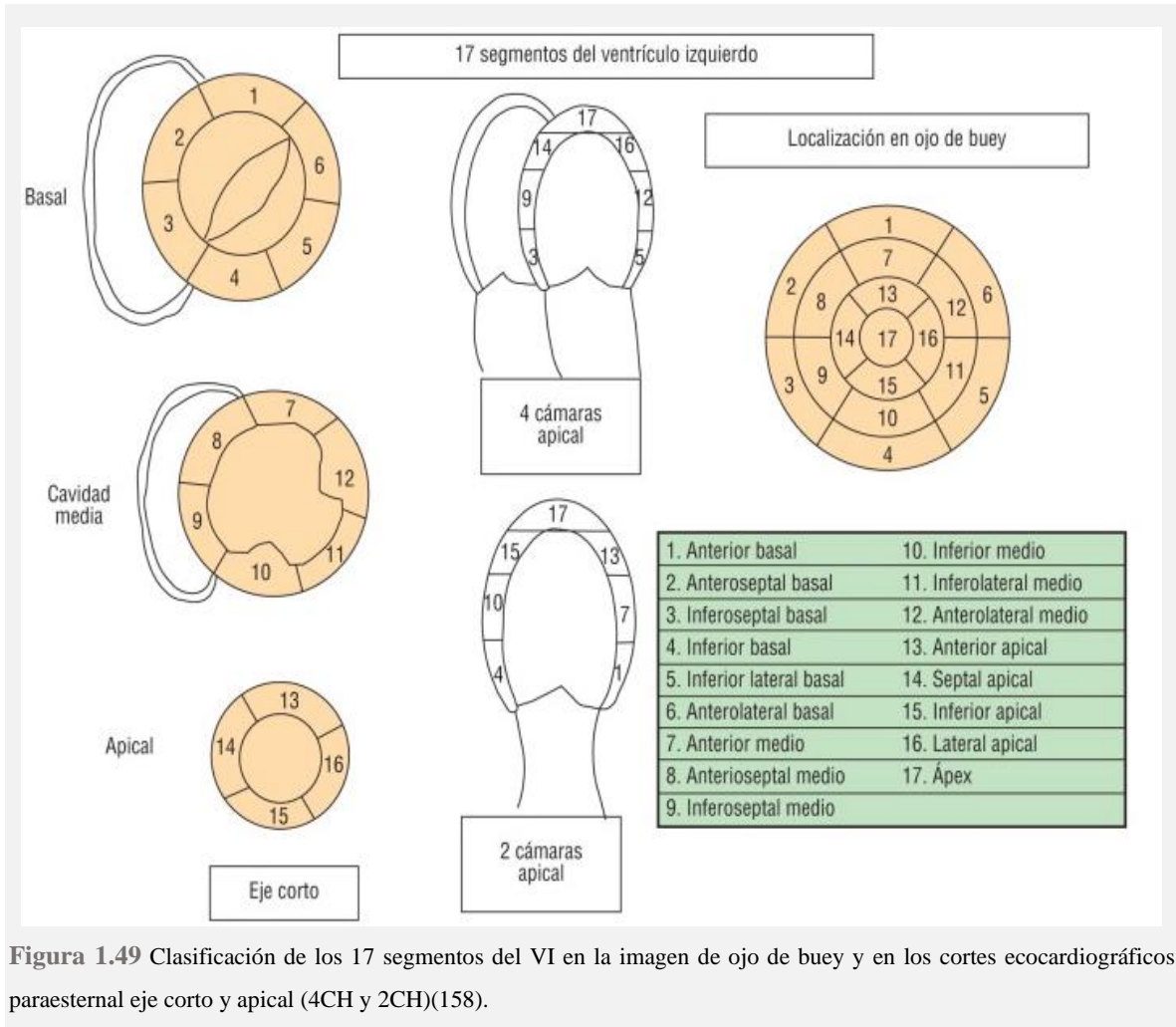



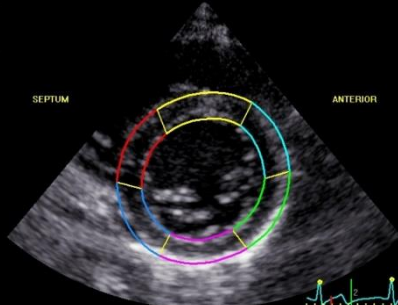
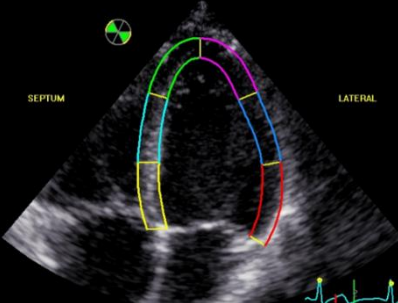
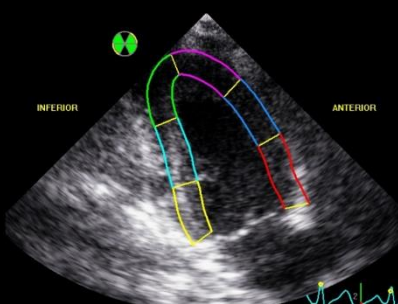
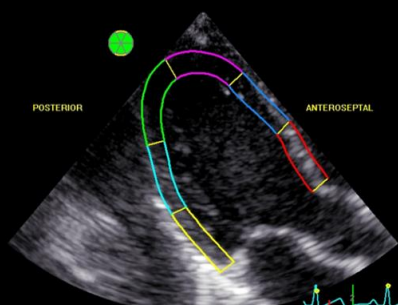

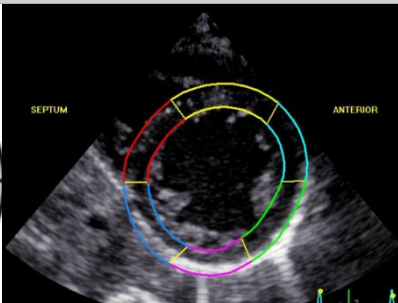
Figura 1.49 Clasificación de los 17 segmentos del VI en la imagen de ojo de buey y en los cortes ecocardiográficos paraesternal eje corto y apical (4CH y 2CH)(158).



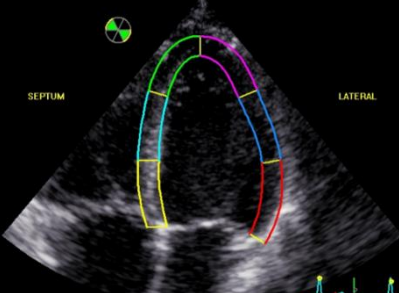


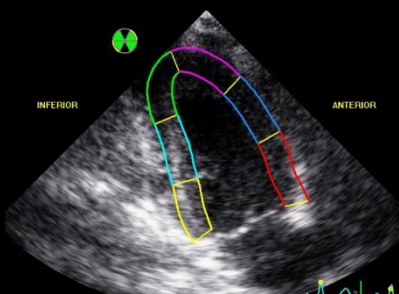


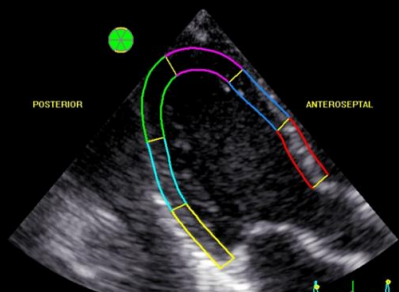







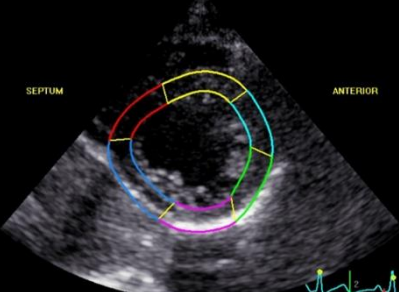


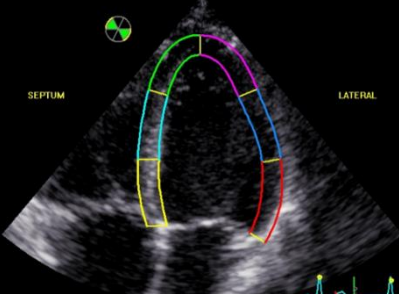
En nuestro estudio el análisis de la deformidad miocárdica se realiza mediante STE, calculada como una deformación en la capa media (miocardio). Se evalúan 18 segmentos correspondientes según el número que aparece en la figura;

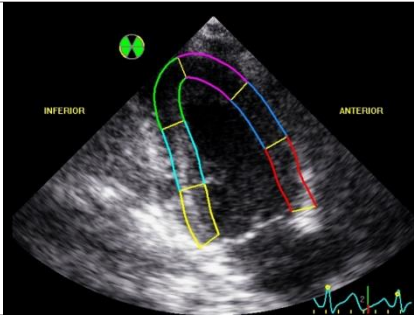
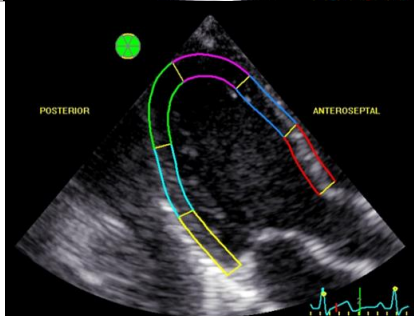
- 1 basal anterior, 2 basal anteroseptal, 3 basal inferoseptal, 4 basal inferior, 5 basal inferolateral, 6 basal anterolateral.
- 7 medio anterior, 8 medio anteroseptal, 9 medio inferoseptal, 10 medio inferior, 11 medio inferolateral, 12 medio anterolateral.
- 13 apical anterior, 14 apical anteroseptal, 15 apical inferoseptal, 16 apical inferior, 17 apical inferolateral, 18 apical anterolateral.

Asimismo, los segmentos miocárdicos son representados por distintos colores (azul cielo, amarillo, rojo, azul oscuro, rosa, verde) en el análisis (tabla 1.31).

Tabla 1.31 Segmentos miocárdicos definidos en el análisis de la deformación miocárdica

SEGMENTOS BASALES en SAX-MV	
<p>1. basal anterior: Ant ○</p> <p>2. basal anteroseptal: AntSept ○</p> <p>3. basal inferoseptal: Sept ○</p> <p>4. basal inferior: Inf ○</p> <p>5. basal inferolateral: Post ○</p> <p>6. basal anterolateral: Lat ○</p>	 
<p>en 4CH</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● ○ basal septal (basSept) (= segmento 3) ● ○ basal lateral (basLat) (= segmento 6) 
<p>en 2CH</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● ○ basal inferior (basInf) (= segmento 4) ● ○ basal anterior (basAnt) (= segmento 1) 
<p>en APLAX</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● ○ basal posterior (basPost) (= segmento 5) ● ○ basal anterior septal (basAntSept) (= segmento 2) 
SEGMENTOS MEDIOS en SAX-PM	
<p>7. medio anterior: Ant ○</p> <p>8. medio anteroseptal: AntSept ○</p> <p>9. medio inferoseptal: Sept ○</p> <p>10. medio inferior: Inf ○</p> <p>11. medio inferolateral: Post ○</p> <p>12. medio anterolateral: Lat ○</p>	 

<p>en 4CH</p>	<ul style="list-style-type: none"> •  medio septal (midSept) (= segmento 9) •  medio lateral (midLat) (= segmento 12) 	
<p>en 2CH</p>	<ul style="list-style-type: none"> •  medio inferior (midInf) (= segmento 10) •  medio anterior (midAnt) (= segmento 7) 	
<p>en APLAX</p>	<ul style="list-style-type: none"> •  medio posterior (midPost) (= segmento 11) •  medio anterior septal (midAntSept) (= segmento 8) 	
<p>SEGMENTOS APICALES en SAX-AP</p>		
<p>13. apical anterior: Ant </p> <p>14. apical anteroseptal: AntSept </p> <p>15. apical inferoseptal: Sept </p> <p>16. apical inferior: Inf </p> <p>17. apical inferolateral: Post </p> <p>18. apical anterolateral: Lat </p>		
<p>en 4CH</p>	<ul style="list-style-type: none"> •  ápex septal (apSept) (= segmento 15) •  ápex lateral (apLat) (= segmento 18) 	

<p>en 2CH</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ○ ápex inferior (apInf) (= segmento 16) • ○ ápex anterior (apAnt) (= segmento 13) 	
<p>en APLAX</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ○ ápex posterior (apPost) (= segmento 17) • ○ ápex anterior septal (apAntSept) (= segmento 14) 	

Eje corto mitral (SAX-MV), eje corto músculos papilares (SAX-PM), eje corto apical (SAX-AP), eje apical 4 cámaras (4CH), eje apical 2 cámaras (2CH), eje apical 3 cámaras (APLAX).

En una revisión sistemática y metaanálisis de Levy et al. (2016)(179) de 43 artículos informa los rangos de referencia de las medidas de deformación VI por STE en niños, reseña de la cual hemos basado el rango de normalidad de nuestro estudio, ya que especifica los valores cuando las medidas se realizan con todos los planos ecocardiográficos.

1.3.3.4 DEFINICIÓN BIOMARCADORES CARDÍACOS

1.3.3.4.1 Troponinas cardíacas

Las cTn son proteínas reguladoras de los elementos contráctiles (actina y miosina) del miocardio(38). La cTnI y la cTnT en el corazón sano adulto, se presentan exclusivamente en las isoformas cardíacas específicas que no se expresan en otros tejidos. Esto hace posible utilizar estas proteínas como **marcadores altamente específicos de daño miocárdico**(3).

Los niveles circulantes tanto de cTnI como de cTnT en personas sanas son ínfimos o indetectables. Durante un proceso de injuria como la isquemia, la inflamación, el estrés oxidativo o la apoptosis, a medida que los miocitos se dañan, se pierde la integridad de membrana y las proteínas intracelulares se vuelcan al intersticio e ingresan en la circulación sistémica. El patrón de aparición en la sangre de estas macromoléculas dependerá de: 1) su peso molecular, 2) su localización intracelular, 3) el flujo sanguíneo y linfático en el área afectada y 4) la velocidad de eliminación o depuración sistémica(69, 187).

La cTn se encuentra presente en el miocito con concentraciones elevadas tanto en el citosol como unido a las miofibrillas. El componente citosólico sirve de precursor al miofibrilar en cuanto al

tiempo de aparición en el plasma luego de un proceso de injuria celular. La liberación del componente unido a las miofibrillas depende de la destrucción del aparato contráctil que es la consecuencia del daño celular irreversible. Por lo tanto, la cTn es el primer biomarcador identificado para detectar daño miocárdico, pudiendo aumentar a las 3 horas (tabla 1.32)(187).

Tabla 1.32 (modificada) Marcadores moleculares de daño miocárdico(187)

Biomarcador	Peso molecular (Dalton)	Inicio de ascenso (hora)	Pico (hora)	Retorno a normal (día)
cTnI	24.000	3-12	24	5-10
cTnT	37.000	3-12	12-48	5-14
CKMB	86.000	3-12	24	2-3

Subunidad I de la troponina cardíaca (cTnI), subunidad T de la troponina cardíaca (cTnT), creatincinasa MB (CKMB).

1.3.3.4.2 Creatincinasa MB

La creatincinasa (CK) total es una enzima con distribución prácticamente universal en todos los tejidos, ya que cataliza una reacción de transferencia de energía, como la fosforilación de la creatina a creatina fosfato. En la célula se localiza sobre todo en el citoplasma. La CK se localiza preferentemente en la musculatura estriada, por ello, sus valores de referencia dependen de la masa muscular y son superiores en varones que en mujeres(188).

Las isoenzimas de la CK están constituidas por agrupaciones de monómeros. Existen tres isoenzimas de la CK, cada una compuesta de dos monómeros, M y B, que se agrupan en dímeros, para constituir la enzima funcional. La creatincinasa MB (CKMB), heterodímero de los monómeros M y B, abunda más en el miocardio, constituyendo la isoenzima más cardioespecífica de las que forman parte la llamada CK total. No obstante, la CKMB también se encuentra en una escasa proporción en el músculo esquelético (aproximadamente el 5% de toda la actividad CK es CKMB), aunque esta proporción puede elevarse en determinadas condiciones fisiológicas o patológicas e, incluso, en determinadas enfermedades extramusculares, como algunas neoplasias(188).

La CKMB es un **marcador de daño miocárdico**, su actividad/concentración puede detectarse aumentada en el plasma a partir de las 3-12 horas del inicio de los síntomas de IAM, y permanece elevada hasta las 48-72 h del inicio de los síntomas(187), aunque es poco útil para predecir riesgo cardiovascular, usar como alternativa si no se dispone de cTn(188).

1.3.3.4.3 Péptido natriurético

El BNP es un péptido (32 aminoácidos) sintetizado como una prohormona, proBNP (108 aminoácidos), el cual es descompuesto en las moléculas activa (BNP) e inactiva (NT-proBNP) (figura 1.50)(189).

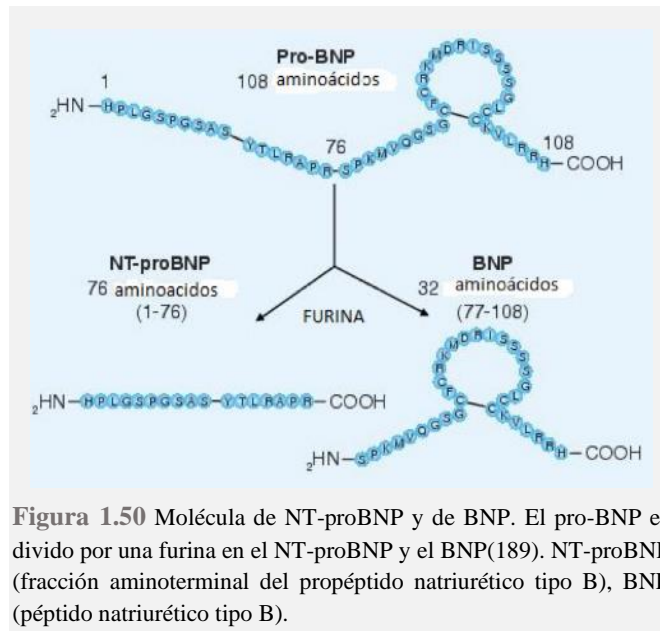


Figura 1.50 Molécula de NT-proBNP y de BNP. El pro-BNP es dividido por una furina en el NT-proBNP y el BNP(189). NT-proBNP (fracción aminoterminal del propéptido natriurético tipo B), BNP (péptido natriurético tipo B).

El BNP es sintetizado y liberado por los miocitos ventriculares en respuesta a la distensión de éstos causada por una sobrecarga de volumen o de presión, siendo un **marcador de elevación de presión del VI**(151). En pacientes con IC, la cantidad de BNP liberado es directamente proporcional a la expansión de volumen ventricular, la sobrecarga de presión y el estrés de la pared ventricular. El BNP no se almacena en el corazón, sino que se sintetiza de novo, por lo que su liberación requiere un estímulo prolongado. El BNP y el NT-proBNP tienen una vida media de 22 y 70 minutos, respectivamente.

Tras su liberación, se unen a los receptores de PN, desencadenando una respuesta frente a la alteración de la fisiología que se produce en la IC con vasodilatación, natriuresis y diuresis, además causan una reducción de los efectos del sistema renina-angiotensina-aldosterona, reducen la rigidez del miocardio y mejoran la lusitropía(151). Presentan una degradación por enzimas catalíticas de la circulación (neprilisin) así como eliminación pasiva renal(190).

Los PN son el patrón de referencia de todos los demás biomarcadores en el campo de la IC aguda descompensada, donde han demostrado ser valiosos en el diagnóstico y seguimiento(151, 191). Los pacientes con concentraciones plasmáticas de PN normales probablemente no tengan IC. El límite superior normal en el contexto no agudo para BNP es de 35 pg/ml y para NT-proBNP es de 125 pg/ml, en el contexto agudo deben emplearse títulos más altos (BNP <100 pg/ml, NT-proBNP <300 pg/ml). El uso de PN se recomienda para descartar la IC, pero no para establecer el diagnóstico(192).

Aún así, existen valores de corte propuestos (pg/ml) para el diagnóstico de la IC aguda descompensada (tabla 1.33).

Tabla 1.33 (modificada) Valores de corte propuestos para la IC aguda descompensada(151)

Biomarcador	Descartar	Zona gris	Identificar
BNP (pg/ml)	<100	100-400	>400
NT-proBNP (pg/ml)	<300(192) <900		

Insuficiencia cardíaca (IC), Péptido natriurético tipo B (BNP), fragmento aminoterminal del propéptido natriurético tipo B (NT-proBNP), picogramo (pg), mililitro (ml).

En niños con IC, el NT-proBNP se asocia con síntomas cardíacos e índices de DV sistólica (FEVI) y remodelaciones del VI. Rusconi et al. (2010)(193) demuestra que un valor de NT-proBNP en niños >1000 pg/ml se asocia con IC altamente sintomática (clase funcional NYHA III-IV) con un 95% de sensibilidad y un 80% de especificidad. Lin et al. (2013)(194) especifica que un nivel de NT-proBNP de ≥ 598 pg/ml combinado con una puntuación ≥ 4 de la escala modificada de Ross, es altamente diagnóstico de IC en niños. Su utilidad en el diagnóstico de DV subclínica en pacientes asintomáticos ha sido pobremente documentada, sin acuerdo actual sobre un valor de corte específico.

Ambos PN (BNP y NT-proBNP) se ven influidos por determinadas características demográficas y estados de enfermedad, incluidas otras causas cardíacas y no cardíacas como la edad, la anemia, estados de alto gasto, la ingesta de sodio y la insuficiencia renal (tabla 1.34)(151, 190).

Tabla 1.34 (modificada) Factores influyentes en las concentraciones de PN(151)

Reducen el BNP o el NT-proBNP	Aumentan el BNP o el NT-proBNP
Obesidad	DV izquierda
Edema pulmonar flash	IC previa
Etiología de la IC corriente arriba del VI (afectación de la válvula mitral)	Arritmia
Taponamiento cardíaco	Síndromes coronarios agudos
Constricción pericárdica	Fármacos (antraciclinas...)
	Enfermedad pulmonar significativa
	Edad avanzada
	Disfunción renal
	Anemia
	Enfermedad crítica
	Estados de alto gasto (sepsis, hipertiroidismo...)

Péptido natriurético (PN), péptido natriurético tipo B (BNP), fragmento aminoterminal del propéptido natriurético tipo B (NT-proBNP), insuficiencia cardíaca (IC), disfunción ventricular (DV), ventrículo izquierdo (VI).

TESIS DOCTORAL

**EVALUACIÓN DE NUEVAS TÉCNICAS ECOCARDIOGRÁFICAS
BASADAS EN LA DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA PARA LA
DETECCIÓN PRECOZ DE CARDIOTOXICIDAD EN LA TERAPIA
DEL CÁNCER EN LA EDAD PEDIÁTRICA**

CAPÍTULO 2:

DESCRIPTIVO
DE GRUPOS

2.1 INTRODUCCIÓN

Según el registro español de todos los casos de cáncer infantil del periodo de 1980 a 2016 (195), las enfermedades con mayor incidencia de la Clasificación Internacional para Cáncer Infantil (ICCC-3) son las del grupo I (26,5%) que corresponde a las leucemias, enfermedades mieloproliferativas y mielodisplásicas, sobre todo la LLA, las del grupo II (13,1%) que corresponde a los linfomas y neoplasias reticuloendoteliales, sobre todo el LNH y las del grupo III (21,2%) que corresponde a las neoplasias del SNC y miscelánea de neoplasias intracraneales e intraespinales, sobre todo el astrocitoma (anexo 2.1; ICCC-3).

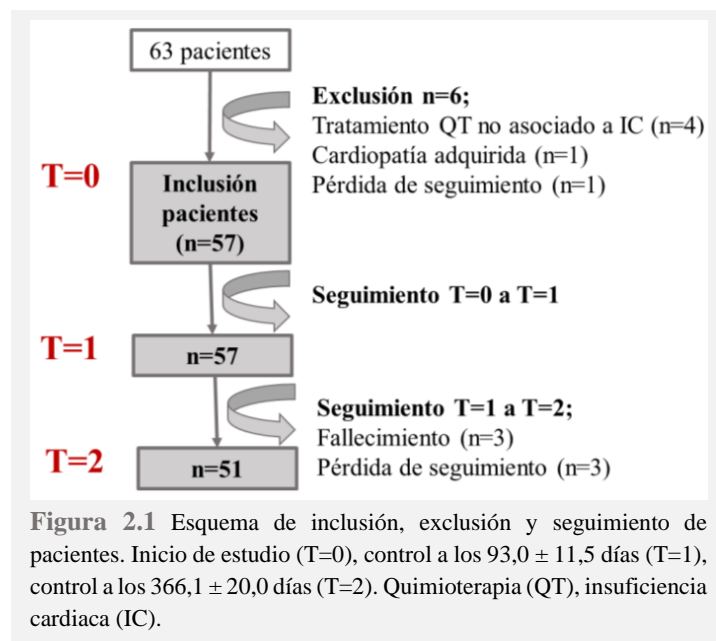
El tratamiento del cáncer infantil se halla protocolizado para cada enfermedad hematooncológica (anexo 2.2; protocolos de tratamiento registrados en el estudio). Así, el mayor factor de riesgo de CT en los supervivientes del cáncer es la exposición a antraciclina, siendo la RT un factor de riesgo independiente para la CT tardía. Además, la exposición concomitante a otros agentes de QT incrementa el riesgo de CT(36, 62).

2.2 ESTUDIO

2.2.1 RESULTADOS

Durante el periodo de estudio de 1 año y 9 meses (enero del 2016 a setiembre del 2017) y de inclusión de 9 meses (enero del 2016 a setiembre del 2016) se realiza un análisis descriptivo prospectivo de pacientes de 2 a 18 años con enfermedades hematooncológicas que reciben terapia oncológica en el HUVH.

63 pacientes con enfermedades hematooncológicas (37 de reciente diagnóstico, 4 en recaída y 22 en situación de pretrasplante de MO) con sus tutores legales aceptan el consentimiento informado para este estudio (figura 2.1).



Se excluyen seis pacientes (figura 2.1 y tabla 2.1), tres de ellos (un debut de glioma difuso de la línea media y dos pretrasplantes de MO) por haber recibido tratamiento quimioterápico no cardiotóxico,

otro (un MB de fosa posterior) por haber recibido tratamiento quimioterápico cardiotoxico en relación sólo a cardiopatía isquémica, otro (una recaída metastásica pulmonar de hepatocarcinoma-CHC trasplantado hepático) por presentar hipertrofia del VI (z-score TIVtd de +2,7) secundario a tratamiento relacionado con el trasplante hepático, y otro (una recaída de LLA- tipo B) por pérdida de seguimiento posterior a T=0 debido a cambio de centro hospitalario sin poder realizar valoración cardiológica comparativa. Ningún paciente con otras cardiopatías congénitas de base y/o insuficiencia renal.

Tabla 2.1 Exclusión de pacientes del estudio

Paciente (N)	Situación clínica	Enfermedad hematooncológica	Protocolo de tratamiento	Motivo de exclusión
1	Debut	Glioma difuso de la línea media	RT tronco encefálico (54 Gy) y sobre tumor (20 Gy) + temozolamida	QT no cardiotoxica
2	Debut	MB	VP-16+ RT craneoespinal	QT cardiotoxica isquémica
3	Pretrasplante de MO	Enfermedad granulomatosa crónica	Busulfán+ fludarabina+ ATG	QT no cardiotoxica
4	Pretrasplante de MO	Síndrome de hipergammaglobulinemia M	Busulfán+ fludarabina	QT no cardiotoxica
5	Recaída	Metástasis pulmonar de CHC trasplantado hepático	Sorafenib	Cardiopatía adquirida
6	Recaída	LLA- tipo B trasplantado MO (alto riesgo- AR)	N/A	Pérdida de seguimiento

Número (N), N/A (no disponible o no aplicable), meduloblastoma (MB), hepatocarcinoma (CHC), leucemia linfoblástica aguda (LLA), alto riesgo (AR), médula ósea (MO), radioterapia (RT), grays (Gy), quimioterapia (QT), etopósido (VP-16), globulina antitumoral (ATG).

Su posterior análisis se realiza a los 57 pacientes restantes, donde el 89,5% (51/57) finaliza el estudio. Posteriormente a T=1, tres pacientes fallecen (por complicaciones del TPH siendo dos de ellos recaída de LLA- tipo B y uno recaída de LLA- tipo T) y los otros tres pierden el seguimiento por rechazo de continuar con el estudio o cambio a otro centro hospitalario (TPH siendo recaída de LLA- tipo B Ph+ trasplantado de MO, TPH en Talasemia B mayor y tratamiento de debut en fase de

consolidación de LLA- tipo B), pudiéndose realizar estudio cardiológico al inicio y a los 3 meses en todos ellos (figura 2.1 y tabla 2.2).

Tabla 2.2 Pérdida de seguimiento (entre T=1 y T=2)

Paciente (N)	Situación clínica	Enfermedad hematooncológica	Protocolo de tratamiento	Motivo de pérdida
1	TPH	Recaída LLA- tipo B (RI)	Protocolo ALL IC-BFM 2002 RI(196)→ recaída (Protocolo ALL- REZ BFM 2002(197)→ recaída (clofarabina+ CFM+ VP-16) → TPH (CFM+ VP-16+ RT)	Fallecimiento
2	TPH	Recaída LLA- tipo B (RI→ AR)	Protocolo LAL SEHOP-PETHEMA 2013(198) (RI→AR)→ recaída (clofarabina)→ TPH (busulfán+ fludarabina)	Fallecimiento
3	TPH	Recaída LLA- tipo T (RI→ AR)	Protocolo LAL SEHOP-PETHEMA 2013(198) (RI→AR)→ recaída (Protocolo PETHEMA LAL-2005 de AR(198, 199))→ TPH (CFM+ VP-16+ RT)	Fallecimiento
4	TPH	Recaída LLA- Ph+ trasplantado de MO	Protocolo EsPhALL(200)→ TPH (CFM+ VP-16+ RT) → recaída (imatinib+ dasatinib+ RT local) → recaída (nilotinib) → recaída (blinatumomab)	Pérdida de seguimiento

			→TPH (busulfán+ fludarabina+ MTX)	
5	TPH	Talasemia B mayor	TPH (CFM+ busulfán+ tiotepa+ ATG)	Pérdida de seguimiento
6	Tratamiento	Debut LLA- tipo B (RI)	Protocolo LAL SEHOP-PETHEMA 2013(198) (RI).	Pérdida de seguimiento

Número (N), leucemia linfoblástica aguda (LLA o LAL o ALL), riesgo intermedio (RI), alto riesgo (AR), trasplante de progenitores hemopoyéticos (TPH), médula ósea (MO), ciclofosfamida (CFM), etopósido (VP-16), metotrexato (MTX), globulina antitímocítica (ATG), radioterapia (RT), Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica (SEHOP), Programa para el estudio de la Terapéutica en Hemopatía Maligna (PETHEMA), Berlin-Frankfurt-Münster (BFM), *relapse* o recaída (REZ), *European intergroup study on treatment of Ph+ALL* (EsPhALL).

2.2.1.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se realiza un análisis de 57 pacientes con enfermedades hematooncológicas que reciben terapia oncológica. La evaluación se realiza en T=0, en T=1 con un tiempo medio de seguimiento de $93,0 \pm 11,5$ días y en T=2 de $366,1 \pm 20,0$ días.

2.2.1.1.1 Demografía

Se analizan 57 pacientes con mediana de edad de 6,4 años (RIC = 3,8 a 12,3), el 59,6% (34/57) pertenecen al sexo masculino y el 40,4% (23/57) restante al femenino. Un paciente presenta síndrome de Down. Al inicio del estudio (T=0) presentan una mediana de peso de 22,0 kg (RIC = 15,3 a 39,9), de talla de 119,5 cm (RIC = 103,5 a 149,5), de IMC de 15,9 kg/m² (RIC = 14,8 a 18,3) y de ASC de 0,9 m² (RIC = 0,7 a 1,3). La mediana de FC es de 87,0 lpm (RIC = 71,0 a 105,5) y de tensión arterial sistólica (TAs) de 104,0 mmHg (RIC = 97,0 a 113,5) y diastólica (TAd) media de $57,8 \pm 8,3$ mmHg, pudiéndose considerar en el 15,8% (9/57) HTA (8/9 en grado 1 y 1/9 en grado 2) con TAs mediana de 118,0 mmHg (RIC = 113,5 a 128,0) y TAd de 60,0 mmHg (RIC = 57,5 a 68,0). Ningún paciente con FRCV previos conocidos (HTA, DM o dislipemia). Ningún paciente con datos sugestivos de IC clínica.

En el seguimiento a los $93,0 \pm 11,5$ días se analizan los mismos pacientes con mediana de edad de 6,7 años (RIC = 4,1 a 12,6), considerándose el mismo peso y talla que en T=0. La mediana de FC es de 100,0 lpm (RIC = 85,0 a 108,0) y de TAs de 102,0 mmHg (RIC = 95,5 a 109,5) y TAd media de $58,3 \pm 9,5$ mmHg, pudiéndose considerar en el 8,8% (5/57) HTA (3/5 en grado 1 y 2/5 en grado 2) con TAs mediana de 124,0 mmHg (RIC = 116,5 a 131,5) y TAd de 60,0 mmHg (RIC = 54,5 a 80,5). De los 9 pacientes con valores de HTA registrados al inicio del estudio, sólo en tres se registra nuevamente en T=1, sin referir valores patológicos persistentes durante la evolución y sin estar

recibiendo tratamiento farmacológico por este motivo. Ningún paciente con DM ni dislipemia. Ningún paciente con datos sugestivos de IC clínica.

En el seguimiento a los $366,1 \pm 20,0$ días se analizan 51 pacientes con mediana de edad de 7,2 años (RIC = 4,6 a 13,5), el 58,8% (30/51) pertenecen al sexo masculino y el 41,2% (21/51) restante al femenino. Al final del estudio (T=2) presentan una mediana de peso de 23,4 kg (RIC = 17,9 a 44,0), de talla de 122,0 cm (RIC = 105,0 a 154,0), de IMC de 16,8 kg/m² (RIC = 15,5 a 18,6) y de ASC de 0,9 m² (RIC = 0,7 a 1,4). La mediana de FC es de 96,5 lpm (RIC = 83,8 a 104,3) y de TAs de 101,0 mmHg (RIC = 96,0 a 111,3) y TAd media de $60,0 \pm 9,5$ mmHg, pudiéndose considerar en el 9,8% (5/51) HTA (en grado 2) con TAs mediana de 128,0 mmHg (RIC = 122,5 a 146,5) y TAd de 60,0 mmHg (RIC = 56,0 a 83,5). De los 5 pacientes con valores de HTA registrados en T=1, sólo en uno se registra nuevamente en T=2, sin referir valores patológicos persistentes durante la evolución y sin estar recibiendo tratamiento farmacológico por este motivo. Así, el 5,9% (3/51) presentan FRCV previos, en 2/3 DM y en 1/3 HTA en tratamiento farmacológico. Ningún paciente con datos sugestivos de IC clínica.

La edad de los pacientes aumenta significativamente en T1 (p=0,000) y en T2 (p=0,000). El peso, la talla, el IMC y la ASC aumenta significativamente en T2 (p=0,000, p=0,000, p=0,009 y p=0,000, respectivamente). La FC aumenta significativamente en T1 (p=0,013) y la TAs disminuye significativamente en T2 (p=0,000). La TAd no presenta cambios significativos en ambos tiempos de seguimiento. Los FRCV no presentan cambios significativos en T=2, aunque no hay suficientes casos válidos para obtener una conclusión confiable. Al no observarse pacientes con IC clínicamente sintomática ni al inicio ni durante el seguimiento, no se valora cambios en dicho parámetro (tabla 2.3).

Tabla 2.3 Características demográficas de la población de estudio y control

Parámetros	Controles	Pacientes	p-valor	Pacientes	p-valor	Pacientes	p-valor
	N=58	T=0 N=57		T=1 N=57		T=2 N=51	
Edad (años)	8,4 [4,3-12,9] ^a	6,4 [3,8-12,3] ^a	0,538 ^e	6,7 [4,1-12,6] ^a	0,000^d	7,2 [4,6-13,5] ^a	0,000^d
Edad <5 años, N (%)	21 (36,2%)	20 (35,1%)	0,900 ^e	20 (35,1%)	1,000 ^f	15 (29,4%)	0,125 ^f
Sexo masculino, N (%)	34 (58,6%)	34 (59,6%)	1,000 ^e	34 (59,6%)	N/A	30 (58,8%)	N/A

Peso (kg)	28,3 [16,6- 55,1] ^a	22,0 [15,3- 39,9] ^a	0,121 ^c	22,0 [15,3- 39,9] ^a	N/A	23,4 [17,9- 44,0] ^a	0,000^d
Talla (cm)	126,8 [105,4- 155,3] ^a	119,5 [103,5- 149,5] ^a	0,355 ^c	119,5 [103,5- 149,5] ^a	N/A	122,0 [105,0- 154,0] ^a	0,000^d
IMC (kg/m ²)	16,9 [15,4- 20,3] ^a	15,9 [14,8- 18,3] ^a	0,100 ^c	15,9 [14,8- 18,3] ^a	N/A	16,8 [15,5- 18,6] ^a	0,009^d
ASC (m ²)	1,0 [0,7- 1,5] ^a	0,9 [0,7- 1,3] ^a	0,157 ^c	0,9 [0,7- 1,3] ^a	N/A	0,9 [0,7- 1,4] ^a	0,000^d
FRCV (N, %)	0 (0,0)	0 (0,0)	N/A	0 (0,0)	N/A	3 (5,9)	0,250 ^f
FC (lpm)	N/A	87,0 [71,0- 105,5] ^a	N/A	100,0 [85,0- 108,0] ^a	0,013^d	96,5 [83,8- 104,3] ^a	0,088 ^b
TAs (mmHg)	N/A	104,0 [97,0- 113,5] ^a	N/A	102,0 [95,5- 109,5] ^a	0,105 ^b	101,0 [96,0- 111,3] ^a	0,000^e
TAd (mmHg)	N/A	57,8 (55,6- 60,0)	N/A	58,3 (55,7- 60,9)	0,819 ^b	60,0 (57,0- 62,93)	0,281 ^b
IC sintomática (N, %)	0 (0,0)	0 (0,0)	N/A	0 (0,0)	N/A	0 (0,0)	N/A

Valores expresados con la media e intervalo de confianza (IC95%) y ^amediana y rango intercuartílico o ^{*}rango (según este indicado). Se compara sujetos control con pacientes estudio en T=0, pacientes estudio en T=0 con T=1 y pacientes estudio en T=0 con T=2. ^bprueba t de Student (muestras emparejadas), ^cPrueba de Mann-Whitney (muestras independientes), ^dprueba de Wilcoxon (muestras emparejadas), ^eprueba de X² (^{*}prueba de Fisher), ^fprueba de McNemar. p <0,05.

Número (N), N/A (no disponible o no aplicable), kilogramo (kg), centímetro (cm), índice de masa corporal (IMC), metro (m), área de superficie corporal (ASC), factores de riesgo cardiovascular (FRCV), frecuencia cardiaca (FC), latidos por minuto (lpm), tensión arterial sistólica (TAs), tensión arterial diastólica (TAd), milímetro de mercurio (mmHg), insuficiencia cardiaca (IC), inicio de estudio (T=0), control a los 93,0 ± 11,5 días (T=1), control a los 366,1 ± 20,0 días (T=2).

2.2.1.1.2 Estado oncológico y enfermedad hematooncológica

Al inicio del estudio (T=0), el 61,4% (35/57) de los pacientes están en situación de debut, el 35,1% (20/57) de pretrasplante de MO y el 3,5% (2/57) restante de recaída. El 71,9% (41/57) de los pacientes (reciente diagnóstico y seis pretrasplantes de MO) nunca han recibido previamente

tratamiento con QT y /o RT, y el 28,1% (16/57) restante (recaída y catorce pretrasplantes de MO) si, con una mediana de tiempo desde el último cardiotóxico recibido de 2,6 meses (RIC = 0,7 a 7,2). El 61,4% (35/57) de los pacientes presentan una leucemia aguda (18/35 LLA- tipo B, 8/35 LLA-tipo T, 6/35 LMA y 3/35 LLA- Ph+) y el 40,4% (23/57) restante otras enfermedades hematooncológicas (5/57 LH, 4/57 neuroblastoma- NB, 3/57 aplasia medular, 2/57 SE, 2/57 talasemia B mayor, 2/57 drepanocitosis, 1/57 linfoma de Burkitt- LB, 1/57 ependinoma, 1/57 tumor teratoide/ rabdoide y 1/57 HB) (tabla 2.4).

Tabla 2.4 Estado oncológico y enfermedad hematooncológica (población de estudio en T=0)

Enfermedad hematooncológica	Sin QT y/o RT previa		Con QT y/o RT previa	
	Debut	Pretrasplante de MO	Recaída	Pretrasplante de MO
LLA- tipo B	14	-	2	2
LLA- tipo T	6	-	-	2
LLA- Ph+	-	-	-	3
LMA	3	-	-	3
LH	5	-	-	-
LB	1	-	-	-
Ependinoma	1	-	-	-
Teratoide/rabdoide	-	-	-	1
NB	2	-	-	2
HB	1	-	-	-
SE	2	-	-	-
Aplasia medular	-	3	-	-
Talasemia B mayor	-	1	-	1
Drepanocitosis	-	2	-	-
N	35	6	2	14
	41		16	

Número (N), leucemia linfoblástica aguda (LLA), Filadelfia positivo (Ph+), leucemia mieloide aguda (LMA), linfoma de Hodgkin (LH), linfoma de Burkitt (LB), neuroblastoma (NB), hepatoblastoma (HB), sarcoma de Ewing (SE), quimioterapia (QT), radioterapia (RT), médula ósea (MO), inicio de estudio (T=0).

En el seguimiento a los $93,0 \pm 11,5$ días, el estado oncológico y la enfermedad hematooncológica es la misma que en T=0, aunque el 54,4% (31/57) se hallan en pleno tratamiento hematooncológico y el 45,6% (26/57) restante lo han finalizado con una mediana de tiempo desde el último cardiotóxico recibido de 2,6 meses (RIC = 1,2 a 3,0) (tabla 2.5).

Tabla 2.5 Estado oncológico y enfermedad hematoológica (población de estudio en T=1)

Enfermedad hematoológica	Tratamiento debut	Tratamiento recaída	Postrasplante de MO
LLA- tipo B	14	2	2
LLA- tipo T	6	-	2
LLA- Ph+	-	-	3
LMA	3	-	3
LH	5	-	-
LB	1	-	-
Ependinoma	1	-	-
Teratoide/rabdoide	-	-	1
NB	2	-	2
HB	1	-	-
SE	2	-	-
Aplasia medular	-	-	3
Talasemia B mayor	-	-	2
Drepanocitosis	-	-	2
N	35	2	20

Número (N), leucemia linfoblástica aguda (LLA), Filadelfia positivo (Ph+), leucemia mieloide aguda (LMA), linfoma de Hodgkin (LH), linfoma de Burkitt (LB), neuroblastoma (NB), hepatoblastoma (HB), sarcoma de Ewing (SE), médula ósea (MO), control a los 93,0 ± 11,5 días (T=1).

En el seguimiento a los 366,1 ± 20,0 días, todos los pacientes (51/51) han finalizado el tratamiento hematoológico con una mediana de tiempo desde el último cardiotóxico recibido de 7,0 meses (RIC = 4,7 a 11,6). El 41,2% (21/51) están en situación de postrasplante de MO, habiendo recibido en 6 de ellos el TPH entre T=1 y T=2. El 58,8% (30/51) de los pacientes presentan una leucemia aguda (15/31 LLA- tipo B, 7/31 LLA-tipo T, 6/31 LMA y 2/31 LLA- Ph+) y el 41,2% (21/51) restante otras enfermedades hematoológicas (5/51 LH, 4/51 NB, 3/51 aplasia medular, 2/51 SE, 2/51 drepanocitosis, 1/51 talasemia B mayor, 1/51 LB, 1/51 ependinoma, 1/51 tumor teratoide/rabdoide y 1/51 HB) (tabla 2.6).

Tabla 2.6 Estado oncológico y enfermedad hematoológica (población de estudio en T=2)

Enfermedad hematoológica	Tratamiento debut	Tratamiento recaída	Postrasplante de MO
LLA- tipo B	13	1	1
LLA- tipo T	4	-	3

LLA- Ph+	-	-	2
LMA	1	-	5
LH	5	-	-
LB	1	-	-
Ependinoma	1	-	-
Teratoide/rabdoide	-	-	1
NB	1	-	3
HB	1	-	-
SE	1	1	-
Aplasia medular	-	-	3
Talasemia B mayor	-	-	1
Drepanocitosis	-	-	2
N	28	2	21

Número (N), leucemia linfoblástica aguda (LLA), Filadelfia positivo (Ph+), leucemia mieloide aguda (LMA), linfoma de Hodgkin (LH), linfoma de Burkitt (LB), neuroblastoma (NB), hepatoblastoma (HB), sarcoma de Ewing (SE), médula ósea (MO), control a los 366,1 ± 20,0 días (T=2).

2.2.1.1.3 Potenciales confusores

Los potenciales confusores de la población de estudio al inicio (T=0) y durante el seguimiento (T=1 y T=2) se detallan en la siguiente tabla 2.7.

Tabla 2.7 Potenciales confusores de la población de estudio

Parámetros	Pacientes T=0 N=57	Pacientes T=1 N=57	p- valor	Pacientes T=2 N=51	p- valor
Hiperhidratación, N (%)	25 (43,9)	2 (3,5)	0,499 ^{b*}	0 (0,0)	N/A
Nivel de SG 5% (l/m ²)	3,0 [3,0-3,0] ^a	3,5 [3,0-4,0] ^{a*}	0,086 ^d	-	N/A
Corticoterapia, N (%)	16 (28,1)	12 (21,1)	0,148 ^{b*}	8 (15,7)	0,409 ^{b*}
Potencia eqv (mg/m ² /día)	48,0 [48,0-48,0] ^a	32,0 [32,0-55,0] ^a	0,355 ^d	8,1 [1,6-11,9] ^a	0,000^d
Anemia, N (%)	40 (70,2)	37 (64,9)	0,352 ^b	20/48 (41,7)	0,007^b
Anemia, nivel de Hb (g/dl)	9,4 (9,0-9,8)	8,9 (8,5-9,4)	0,084 ^c	9,8 (9,2-10,5)	0,258 ^c
Hipocalcemia, N (%)	7/56 (12,5)	4/43 (9,3)	1,000 ^{b*}	3/37 (8,1)	0,298 ^{b*}

Hipocalcemia, nivel de Ca (mg/dl)	8,5 [7,7-8,6] ^a	8,6 [8,4-8,8] ^a	0,564 ^d	8,7 [8,1-8,7] ^{a*}	0,296 ^d	
Hipocalcemia <7,5 mg/dl	1/56 (1,8)	0/43 (0,0)	N/A	0/37 (0,0)	N/A	
Infección sistémica, N (%)	13 (22,8)	12 (21,1)	0,440 ^{b*}	1 (2,0)	1,000 ^{b*}	
CFM	12 (21,1)	50 (87,7)	0,182 ^{b*}	48 (94,1)	1,000 ^{b*}	
RT	Corporal, N (%)	2 (3,5)	8 (14,0)	0,018^{b*}	9 (17,7)	0,176 ^{b*}
	Mediastino, N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	N/A	3 (5,9)	N/A

Valores expresados con la media e intervalo de confianza (IC95%) o ^amediana y rango intercuartílico/ ^{*}rango (según este indicado). Se compara pacientes estudio en T=0 con T=1 y pacientes estudio en T=0 con T=2. ^bPrueba de X² (^{*}prueba de Fisher), ^cprueba t de Student (muestras independientes), ^dPrueba de Mann-Whitney (muestras independientes). p <0,05.

Número (N), N/A (no disponible o no aplicable), suero glucosado (SG), hemoglobina (Hb), calcio (Ca), ciclofosfamida (CFM), radioterapia (RT), litro (l), decilitro (dl), gramo (g), miligramo (mg), metro (m), inicio de estudio (T=0), control a los 93,0 ± 11,5 días (T=1), control a los 366,1 ± 20,0 días (T=2).

En T=0 los potenciales confusores más frecuentes son la anemia (70,2%), la hiperhidratación (43,9%) con SG 5% como tratamiento de soporte en la prevención del síndrome de lisis tumoral, la corticoterapia (28,1%) y la infección sistémica (22,8%).

En T=1 los más frecuentes son la CFM (87,7%), la anemia (64,9%), la corticoterapia (21,1%) y la infección sistémica (21,1%).

En T=2 los más frecuentes son la CFM (94,1%) y la anemia (41,7%).

2.2.1.1.4 Tratamiento quimioterápico

El análisis del tratamiento de cada paciente se realiza mediante la recogida de datos de la historia clínica. Algunos pacientes pueden haber recibido diversos protocolos de tratamiento, así como cambios de éstos según la prescripción habitual, de acuerdo con las condiciones establecidas en la autorización (anexo 2.2: protocolos de tratamiento registrados en el estudio).

Al inicio del estudio 16/57 (28,1%) pacientes han recibido previamente tratamiento con QT y /o RT con una mediana de 4,5 agentes quimioterápicos cardiotoxicos (RIC = 3,0 a 5,0), además de, 2 pacientes RT corporal (tabla 2.8 y 2.9).

- El 24,6% (14/57) de los pacientes han recibido antraciclinas (9/14 DNR, 5/14 DOX, 3/14 IDA y 3/14 DHAD) con una mediana de dosis acumulada según la equivalencia de toxicidad hematológica de DOX de 275,9 mg/m² (RIC = 124,5 a 323,3).
- El 21,1% (12/57) de los pacientes han recibido CFM con una mediana de dosis acumulada de 5050,0 mg/m² (RIC = 3150,0 a 7150,0) y el 10,5% (6/57) IFX con una dosis de 4000,0 mg/m² (RIC = 3625,0 a 5500,0).

- El 5,3 % (3/57) de los pacientes han recibido inhibidores de la TK de molécula pequeña (2/3 imatinib, 2/3 dasatinib y 1/3 nilotinib).
- El 5,3 % (3/57) de los pacientes han recibido clofarabina con una mediana de dosis acumulada de 200,0 mg/m² (rango = 200,0 a 300,0).
- El 3,5% (2/57) de los pacientes han recibido CDDP con una mediana de dosis acumulada de 360,0 mg/m² (rango = 320,0 a 400,0).
- El 21,1% (12/57) de los pacientes han recibido VP-16 con una mediana de dosis acumulada de 695,0 mg/m² (RIC = 500,0 a 1125,0).
- El 21,1% (12/57) de los pacientes han recibido VCR con una mediana de dosis acumulada de 11,3 mg/m² (RIC = 9,0 a 20,3).
- El 3,5% (2/57) de los pacientes han recibido RT corporal con una mediana de TBI (*total body irradiation*) acumulada de 12 Gy (RIC = 12,0 a 12,0).

En T=1 todos los pacientes (57/57) han recibido tratamiento con QT y /o RT con una mediana de 3,0 agentes quimioterápicos cardiotóxicos (RIC = 3,0 a 4,0), además de, 8 pacientes RT corporal (tabla 2.8 y 2.9).

- El 82,5% (47/57) de los pacientes han recibido antraciclinas (29/47 DNR, 15/47 DOX, 7/47 IDA y 5/47 DHAD) con una mediana de dosis acumulada según la equivalencia de toxicidad hematológica de DOX de 149,4 mg/m² (RIC = 99,6 a 226,0).
- El 87,7% (50/57) de los pacientes han recibido CFM con una mediana de dosis acumulada de 3000,0 mg/m² (RIC = 2000,0 a 6000,0) y el 14,0% (8/57) IFX con una dosis de 4000,0 mg/m² (RIC = 4000,0 a 22750,0).
- El 5,3 % (3/57) de los pacientes han recibido inhibidores de la TK de molécula pequeña (2/3 imatinib, 2/3 dasatinib y 1/3 nilotinib).
- El 7,0 % (4/57) de los pacientes han recibido clofarabina con una mediana de dosis acumulada de 250,0 mg/m² (RIC = 200,0 a 825,0).
- El 8,8 % (5/57) de los pacientes han recibido CDDP con una mediana de dosis acumulada de 320,0 mg/m² (RIC = 260,0 a 485,0).
- El 49,1% (28/57) de los pacientes han recibido VP-16 con una mediana de dosis acumulada de 1250,0 mg/m² (RIC = 785,0 a 1509,0).
- El 75,4% (43/57) de los pacientes han recibido VCR con una mediana de dosis acumulada de 6,0 mg/m² (RIC = 6,0 a 12,0).
- El 14,0% (8/57) de los pacientes han recibido RT corporal con mediana de TBI acumulada de 12 Gy (RIC = 4,5 a 12,0).

En T=2 todos los pacientes (51/51) han recibido tratamiento con QT y /o RT con una mediana de 2,0 agentes quimioterápicos cardiotóxicos (RIC = 2,0 a 3,0), además de, 9 pacientes RT corporal y 3 irradiación mediastínica (tabla 2.8 y 2.9).

- El 84,3% (43/51) de los pacientes han recibido antraciclinas (30/43 DOX, 24/43 DNR, 7/43 IDA y 6/43 DHAD) con una mediana de dosis acumulada según la equivalencia de toxicidad hematológica de DOX de 219,6 mg/m² (RIC = 160,0 a 272,1).
- El 94,1% (48/51) de los pacientes han recibido CFM con una mediana de dosis acumulada de 3600,0 mg/m² (RIC = 3000,0 a 6000,0) y el 23,5% (12/51) IFX con una dosis de 4000,0 mg/m² (RIC = 4000,0 a 10000,0).
- El 5,9 % (3/51) de los pacientes han recibido inhibidores de la TK de molécula pequeña (1/3 imatinib, 1/3 dasatinib y 1/3 ceritinib).
- El 3,9 % (2/51) de los pacientes han recibido clofarabina con una mediana de dosis acumulada de 250,0 mg/m² (rango = 200,0 a 300,0).
- El 11,8 % (6/51) de los pacientes han recibido CDDP con una mediana de dosis acumulada de 360,0 mg/m² (RIC = 300,0 a 442,5).
- El 58,8% (30/51) de los pacientes han recibido VP-16 con una mediana de dosis acumulada de 1250,0 mg/m² (RIC = 500,0 a 1673,8).
- El 74,5% (38/51) de los pacientes han recibido VCR con una mediana de dosis acumulada de 12,0 mg/m² (RIC = 11,3 a 15,0).
- El 17,6% (9/51) de los pacientes han recibido RT corporal con una mediana de TBI acumulada de 12 Gy (RIC = 7,0 a 12,0) y el 5,9% (3/51) irradiación mediastínica de 19,8 Gy (rango = 19,8 a 29,8).

Tabla 2.8 Agentes cardiotoxicos recibidos en la población de estudio en T=0, T=1 y T=2

Agentes cardiotoxicos		T=0	Dosis acumulada	T=1	Dosis acumulada	T=2	Dosis acumulada
		N	(mg/m ² o Gy)	N	(mg/m ² o Gy)	N	(mg/m ² o Gy)
Antraciclinas	DOX	5	180,0 [127,5-247,5] ^a	15	180,0 [160,0-225,0] ^a	30	120,0 [120,0-165,0] ^a
	DNR	9	150,0 [135,0-225,0] ^a	29	120,0 [120,0-150,0] ^a	24	120,0 [120,0-172,5] ^a
	DNR eqv	9	124,5 [112,1-186,8] ^a	29	99,6 [99,6-124,5] ^a	24	99,6 [99,6-143,2] ^a
	IDA	3	60,0 [60,0-100,0] ^{a*}	7	60,0 [34,0-72,0] ^a	7	60,0 [34,0-72,0] ^a

	IDA eqv	3	300,0 [300,0-500,0] ^{a*}	7	300,0 [170,0-360,0] ^a	7	300,0 [170,0-360,0] ^a
	DHAD	3	12,0 [12,0-12,0] ^a	5	12,0 [12,0-22,0] ^a	6	13,0 [12,0-37,5] ^a
	DHAD eqv	3	48,0 [48,0-48,0] ^a	5	48,0 [48,0-88,0] ^a	6	52,0 [48,0-150,0] ^a
	Total	14	275,9 [124,5-323,3] ^a	47	149,4 [99,6-226,0] ^a	43	219,6 [160,0-272,1] ^a
Alquilantes	CFM	12	5050,0 [3150,0-7150,0] ^a	50	3000,0 [2000,0-6000,0] ^a	48	3600,0 [3000,0-6000,0] ^a
	IFX	6	4000,0 [3625,0-5500,0] ^a	8	4000,0 [4000,0-22750,0] ^a	12	4000,0 [4000,0-10000,0] ^a
Inhibidores de la TK de molécula pequeña	Imatinib	2	-	2	-	1	-
	Dasatinib	2	-	2	-	1	-
	Nilotinib	1	-	1	-	-	-
	Ceritinib	-	-	-	-	1	-
	Total	3	-	3	-	3	-
Clofarabina		3	200,0 [200,0-300,0] ^{a*}	4	250,0 [200,0-825,0] ^a	2	250,0 [200,0-300,0] ^{a*}
CDDP		2	360,0 [320,0-400,0] ^{a*}	5	320,0 [260,0-485,0] ^a	6	360,0 [300,0-442,5] ^a
VP-16		12	695,0 [500,0-1125,0] ^a	28	1250,0 [785,0-1509,0] ^a	30	1250,0 [500,0-1673,8] ^a
VCR		12	11,3 [9,0-20,3] ^a	43	6,0 [6,0-12,0] ^a	38	12,0 [11,3-15,0] ^a
RT	Corporal	2	12,0 [12,0-12,0] ^a	8	12,0 [4,5-12,0] ^a	9	12,0 [7,0-12,0] ^a

	Mediastino	0	-	0	-	3	19,8 [19,8-29,8] ^{a*}
--	------------	---	---	---	---	---	--------------------------------

Valores expresados con la ^amediana y rango intercuartílico/ ^{*}rango. Se detalla los agentes QT cardiotóxicos que inducen IC (antraciclinas, alquilantes, inhibidores de la TK y clofarabina), así como, cardiopatía isquémica (5-FU, CDDP, VP-16, VCR), además de RT. La dosis de los agentes quimioterápicos se representa en mg/m² y de RT en Gy. La dosis de antraciclinas se representa según la equivalencia de toxicidad hematológica de DOX(42). Número (N), doxorubicina (DOX), daunorubicina (DNR), epirubicina (EPI), idarubicina (IDA), mitoxantrona (DHAD), ciclofosfamida (CFM), ifosfamida (IFX), tirosina quinasa (TK), 5- fluorouracilo (5-FU), cisplatino (CDDP), etopósido (VP-16), vincristina (VCR), radioterapia (RT), equivalente (eqv), miligramo (mg), metro (m), grays (Gy), inicio de estudio (T=0), control a los 93,0 ± 11,5 días (T=1), control a los 366,1 ± 20,0 días (T=2).

Durante todo el estudio el 28,1% (16/57) de los pacientes presentan dosis acumuladas eqv de antraciclinas de ≥250 mg/dl (8/57 en T=0, 11/57 en T=1 y 13/51 en T=2), el 50,9% (29/57) entre 100 y 249 mg/dl (4/57 en T=0, 15/57 en T=1 y 29/51 en T=2), el 5,3% (3/57) menor a 100 mg/dl (2/57 en T=0, 21/57 en T=1 y 1/51 en T=2) y el 15,8% (9/57) no han recibido (43/57 en T=0, 10/57 en T=1 y 8/51 en T=2).

Durante todo el estudio el 5,3% (3/57) de los pacientes presentan dosis acumuladas de RT entre 15-34 Gy (3/57 en T=2), el 15,8% (9/57) entre 5-14 Gy (2/57 en T=0, 6/57 en T=1 y 7/51 en T=2) siendo 2 sesiones al día consistentes en fraccionamientos de 2 Gy por sesión (representando una TBI de 12 Gy), el 3,5% (2/57) menor a 5 Gy (2/57 en T=1 y 2/51 en T=2) siendo una sesión de 2 Gy, y el 75,4% (43/57) no han recibido (55/57 en T=0, 49/57 en T=1 y 39/51 en T=2).

Tabla 2.9 Tratamiento radioterápico de la población de estudio

Enfermedad hematooncológica	RT							
	Corporal			Dosis (Gy)	Mediastino			Dosis (Gy)
	T=0	T=1	T=2		T=0	T=1	T=2	
LLA- tipo B	1	2	2	12	-	-	-	-
LLA- tipo T	-	1	3	12	-	-	-	-
LLA- Ph+	1	2	1	12	-	-	-	-
LMA	-	1	1	12	-	-	-	-
LH	-	-	-	-	-	-	3	19,8-29,8
Aplasia medular	-	1	1	2	-	-	-	-
Talasemia B mayor	-	1	1	2	-	-	-	-
N	2	8	9		-	-	3	

Número (N), leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), Filadelfia positivo (Ph+), linfoma de Hodgkin (LH), grays (Gy), inicio de estudio (T=0), control a los 93,0 ± 11,5 días (T=1), control a los 366,1 ± 20,0 días (T=2).

2.2.1.1.5 Estudio electrocardiográfico

Al inicio del estudio (T=0) el 84,2% (48/57) de los pacientes presentan un estudio ECG normal. El 15,8% (9/57) restante, una bradicardia sinusal en 5/57 con una mediana de FC de 60,0 lpm (RIC = 51,5 a 60,0) y un BRDHH incompleto en 5/57. En el seguimiento (T=1) el 78,9% (45/57) de los pacientes presentan un estudio ECG normal. El 21,1% (12/57) restante, una bradicardia sinusal en 4/57 con una mediana de FC de 60,0 lpm (RIC = 48,3 a 60,0) y un BRDHH incompleto en 10/57. En el seguimiento (T=2) el 76,5% (39/51) de los pacientes presentan un estudio ECG normal. El 23,5% (12/51) restante, una bradicardia sinusal en 1/51 de FC de 60,0 lpm y un BRDHH incompleto en 11/51. Ningún paciente ha presentado una taquicardia sinusal, un trastorno arrítmico patológico ni un bloqueo auriculoventricular. Ningún paciente con un intervalo QTc patológico (más de 450 ms) ni con una prolongación significativa (más de 60 ms) en relación al ECG basal. Sólo 2/10 de los pacientes con BRDHH incompleto en T=1 se acompaña de dilatación leve del VD, el resto de pacientes que lo presentan en los distintos tiempos de seguimiento no presentan dicha dilatación. No hay cambios significativos en el estudio ECG normal, la FC ni en el intervalo QTc durante el seguimiento en T=1 ni en T=2. Los escasos pacientes con bradicardia sinusal no presentan cambios significativos durante el seguimiento. El BRDHH incompleto aumenta significativamente en T=2 (p=0,039) (tabla 2.10).

Tabla 2.10 Características electrocardiográficas de la población de estudio y control

Parámetros	Controles	Pacientes	p-valor	Pacientes	p-valor	Pacientes	p-valor
	N=58	T=0 N=57		T=1 N=57		T=2 N=51	
Normal (N, %)	50 (86,2)	48 (84,2)	0,763 ^f	45 (78,9)	0,581 ^g	39 (76,5)	0,388 ^g
					0,304 ^f		0,190 ^f
FC (lpm)	90,2	89,0	0,781 ^b	94,5	0,075 ^c	89,9	0,658 ^c
	(84,6-95,8)	(82,9-95,2)		(88,5-100,5)	0,297 ^b	(84,9-94,9)	0,948 ^b
Taquicardia Sinusal (N, %)	0 (0,0)	0 (0,0)	N/A	0 (0,0)	N/A	0 (0,0)	N/A
					N/A		N/A
Bradicardia Sinusal (N, %)	4 (6,9)	5 (8,8)	0,743 ^{f*}	4 (7,0)	1,000 ^g	1 (2,0)	0,125 ^g
					1,000 ^{f*}		0,369 ^{f*}
BRDHH incompleto (N, %)	4 (6,9)	5 (8,8)	0,743 ^{f*}	10 (17,5)	0,180 ^g	11 (21,6)	0,039^g
					0,094 ^{f*}		0,048^{f*}
QTc (ms)					0,757 ^e		0,073 ^e

	410,0 [400,0- 430,0] ^a	400,0 [380,0- 410,0] ^a	0,014^d	400,0 [380,0- 420,0] ^a	0,007^d	410,0 [380,0- 420,0] ^a	0,408 ^d
--	---	---	--------------------------	---	--------------------------	---	--------------------

Valores expresados con la media e intervalo de confianza (IC95%) y ^amediana y rango intercuartílico o ^{*}rango (según este indicado). Se compara sujetos control con pacientes estudio en T=0, en T=1 y T=2, y pacientes estudio en T=0 con T=1 y T=0 con T=2. ^bPrueba t de Student (muestras independientes), ^cprueba t de Student (muestras emparejadas), ^dPrueba de Mann-Whitney (muestras independientes), ^eprueba de Wilcoxon (muestras emparejadas), ^fprueba de X² (^{*}prueba de Fisher), ^gprueba de McNemar. p <0,05 (casos T0-casos T1 o T2 / controles-casos).
Número (N), N/A (no disponible o no aplicable), frecuencia cardíaca (FC), latido por minuto (lpm), bloqueo de rama derecha del haz de His (BRDHH), milisegundo (ms), inicio de estudio (T=0), control a los 93,0 ± 11,5 días (T=1), control a los 366,1 ± 20,0 días (T=2).

2.2.1.2 POBLACIÓN CONTROL

Se incluyen 58 sujetos control que han sido evaluados con ecocardiografía para el despistaje de cardiopatía, siendo la anamnesis, ECG y ecocardiografía no indicativos de patología cardíaca, ni han estado recibiendo medicación habitual cardiopélica.

2.2.1.2.1 Demografía

Se analizan 58 sujetos control con mediana de edad de 8,4 años (RIC = 4,3 a 12,9), el 58,6% (34/58) pertenecen al sexo masculino y el 41,4% (24/58) restante al femenino. Presentan una mediana de peso de 28,3 kg (RIC = 16,6 a 55,1), de talla de 126,8 cm (RIC = 105,4 a 155,3), de IMC de 16,9 kg/m² (RIC = 15,4 a 20,3) y de ASC de 1,0 m² (RIC = 0,7 a 1,5). Ningún paciente con FRCV previos conocidos (HTA, DM o dislipemia). Ningún paciente con datos sugestivos de IC clínica.

Los parámetros demográficos (edad, sexo, peso, talla, IMC, ASC) no presentan diferencias significativas entre los pacientes al inicio del estudio respecto a sujetos control (tabla 2.3).

2.2.1.2.2 Motivo de valoración cardiológica

El motivo de valoración cardiológica en el 72,4% (42/58) de los sujetos control ha sido por soplo cardíaco, en el 8,6% (5/58) por antecedente de dolor torácico de características inespecíficas, en el 8,6% (5/58) por pectus excavatum ligero, en el 5,1% (3/58) por antecedente de síncope vasovagal y en el 3,4% (2/58) por síndrome de Marfan sin cardiopatía conocida.

2.2.1.2.3 Estudio electrocardiográfico

El 86,2% (50/58) de los sujetos control presentan un estudio ECG normal. El 13,8% (8/58) restante, una bradicardia sinusal en 4/58 con una FC mediana de 60,0 lpm (RIC = 60,0 a 61,5) y un BRDHH incompleto en 4/58. Ningún sujeto control con taquicardia sinusal, trastorno arrítmico patológico,

bloqueo auriculoventricular o intervalo QTc patológico (más de 450 ms). Ningún sujeto control con BRDHH incompleto se acompaña de dilatación del VD (tabla 2.10).

Al inicio del estudio (T=0), no hay diferencias significativas en la FC, el número de estudios ECG normal o con bradicardia sinusal entre los pacientes en T=0 y los sujetos control, aunque este último parámetro no hay suficientes casos válidos para obtener una conclusión confiable. El intervalo QTc es menor significativamente en los pacientes en T=0 en comparación con los sujetos control (p=0,014).

Durante el seguimiento, no hay diferencias significativas en la FC, el número de estudios ECG normal o con bradicardia sinusal entre los pacientes en T=1 o T=2 y los sujetos control, aunque este último parámetro no hay suficientes casos válidos para obtener una conclusión confiable. El intervalo QTc es menor significativamente en los pacientes en T=1 en comparación con los sujetos control (p=0,007). El BRDHH incompleto es mayor significativamente en los pacientes en T=2 en comparación con los sujetos control (p=0,048) (tabla 2.10).

2.2.2 DISCUSIÓN

El cáncer es poco frecuente en niños, con una incidencia anual de 155,5 casos nuevos por millón de niños de 0 a 14 años en España(195). La patología neoplásica es la principal causa de muerte causada por enfermedad a la edad de 1 a 19 años (24,6%)(201). De todas las neoplasias, las hematológicas representan el tipo de cáncer más frecuente en este grupo de edad, hasta el 39,6% de todos los cánceres pediátricos. Además, la leucemia aguda, especialmente la LLA, es el diagnóstico de cáncer más frecuente hallado en niños(195). El principal diagnóstico de nuestros sujetos de estudio, de acuerdo con la literatura, también es la leucemia aguda (61,4%), en concreto la LLA- tipo B.

En nuestra opinión, el período de tiempo del tratamiento antineoplásico o dentro del primer año posterior es una etapa crítica y de gran importancia clínica, ya que los pacientes pueden estar en curso de la terapia o haberla finalizado, además de hacer frente a otros problemas como sobrecarga de volumen, alteraciones electrolíticas por deshidrataciones, infecciones sistémicas, efectos de los agentes de QT y/o RT, e incluso la afectación de otros órganos no cardíacos. Asimismo, el éxito del tratamiento puede ser afectado directamente por la aparición de disfunción cardíaca. Estos factores generales (hiperhidratación, anemia, sepsis...) que se encuentran comúnmente entre los pacientes con neoplasias también pueden causar por varias vías la DV izquierda observada(136, 138-145).

El riesgo de desarrollar IC después del tratamiento con antraciclinas aumenta con el tiempo, pudiendo permanecer clínicamente silenciosa durante el seguimiento antes de ser clínicamente evidente, siendo la CT progresiva crónica de inicio tardío subclínica la más frecuente(89). Asimismo, debido a las distintas incidencias de CT observadas en los diversos estudios(44, 86-88), no hay suficiente información en la literatura para el cálculo exacto del tamaño muestral de nuestro estudio,

pretendiéndose su inicio como una prueba piloto, dónde podamos obtener estos datos y que nos sirva de referencia para poder planificar un estudio con cálculo de tamaño muestral.

Al mismo tiempo, consideramos no despreciable el porcentaje de pacientes con edad menor a 5 años y el sexo femenino en nuestro estudio, identificadas como condiciones que aumentan el riesgo de CT por antraciclina(34, 42).

Para la detección de CT, gran parte de estudios realizados en pacientes pediátricos que reciben tratamiento antineoplásico, excluyen los que han recibido QT y/o RT previa(55, 56, 202-209), sin embargo, hay otros dónde no es motivo de exclusión(88, 204, 210). Kocabas et al. (2014)(204) realiza un estudio con 72 pacientes pediátricos que han recibido antraciclina en un período de tiempo entre una semana y un año anterior para evaluar la CT progresiva crónica de inicio temprano, incluyendo los de recién diagnóstico (43,1%), en curso de la QT (18,1%) o finalizado el tratamiento dentro de un año anterior (38,9%). De igual modo, Bu'Lock et al. (1996)(88) efectúa un estudio prospectivo con 125 pacientes pediátricos que reciben antraciclina, incluyendo los que las han recibido previamente. También hallamos estudios en población adulta dónde se incluyen dichos pacientes(48, 211-217), así, el estudio de Cardinale et al. (2000)(211) con 204 pacientes que reciben QAD, el 54,4% habían recibido tratamiento previo con antraciclina, siendo este factor significativamente mayor entre el grupo que presenta cTnI elevada (70,7%, 46/65 pacientes) respecto al grupo con cTnI normal (46,8%, 65/139 pacientes), y por lo tanto, pacientes con mayor propensión a la CT inducida por antraciclina. Asimismo, lo informa Sandri et al. (2003)(214) con 179 pacientes con cáncer de mama que reciben QAD, el 53,6% habían recibido tratamiento previo con antraciclina siendo más frecuente entre el grupo que presenta cTnI elevada (73,7%, 42/57 pacientes) respecto al grupo con cTnI normal (44,3%, 54/122 pacientes). De nuevo Cardinale et al. (2004)(48) realiza un estudio con 703 pacientes adultos que reciben QAD, el 68,3% habían recibido tratamiento previo con antraciclina, aunque en este caso, siendo este factor significativamente mayor en el grupo que presenta cTnI normal, sugiriendo que al haber recibido tratamiento previo ya se hubiesen excluido los pacientes con mayor propensión a CT debido a la exclusión de pacientes con DV. Nuestro estudio al querer evaluar la CT durante y a corto plazo de la terapia del cáncer en pacientes pediátricos mediante nuevas técnicas ecocardiográficas basadas en la deformación miocárdica, se incluye, además de los pacientes sin tratamiento previo (71,9%), aquellos (28,1%) que aún continuando con tratamiento durante el estudio, previamente han recibido tratamiento antineoplásico con una mediana de tiempo desde el último cardiotóxico recibido de 2,6 meses, ya que supuestamente, son los pacientes con mayor riesgo a desarrollar CT.

La combinación de diferentes fármacos antineoplásicos puede generar CT por mecanismos multifactoriales, e incluso, no se puede excluir los efectos cardiotóxicos derivados de la combinación de diferentes drogas que no se consideren clásicamente de alto riesgo para el desarrollo de IC. Así, Cardinale et al. (2000)(211) observa una liberación similar de cTnI en cualquier que sea la

composición de fármacos considerados en las diferentes secuencias de QAD utilizadas. Además, reporta observaciones parecidas posteriormente(212), aunque en este caso especula que el tratamiento previo con antraciclinas a la administración de QAD puede jugar un rol sinérgico. Nosotros hemos incluido 3 pacientes en situación de pretrasplante de MO con tratamiento antineoplásico previo cardiotoxico, que durante el estudio ha recibido QT de acondicionamiento al TPH no considerada nociva para el corazón, considerando la posibilidad de aparición de CT debida al tratamiento previo, e incluso, la posibilidad de efecto acumulativo de fármacos.

Todos los pacientes de nuestro estudio reciben tratamientos antineoplásicos acordes con los protocolos establecidos, siendo en la literatura, las antraciclinas y la RT los principales agentes antitumorales imputados en la CT de la terapia del cáncer(34, 35). Igualmente, otros fármacos usados en el tratamiento del cáncer pediátrico se les atribuye efectos secundarios del tipo IC (alquilantes, inhibidores de la TK de molécula pequeña, antimetabolitos...). Asimismo, los agentes alquilantes producen CT de forma aguda(96). Sung et al. (1997)(218) realiza un estudio con 186 pacientes pediátricos con cáncer que reciben o bien antraciclinas, o bien otros antineoplásicos, entre ellos, CFM y RT craneoespinal. En población adulta, Kuittinen et al. (2006)(219) realiza un estudio con 30 pacientes con LNH sometidos a TPH, los cuales habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas, evaluando los efectos CT agudos y a corto plazo del régimen de acondicionamiento con CFM a altas dosis. De igual modo, Cardinale et al. (2010)(213) realiza un estudio con 251 mujeres con cáncer de mama, en que no todas reciben antraciclinas, pero si otro agente potencialmente cardiotoxico como el trastuzumab. En nuestro estudio, el 84,2% (48/57) de los pacientes han recibido o reciben tratamiento con antraciclinas además de otros fármacos con efectos secundarios cardíacos, el resto (15,8%, 9/57), en su defecto, reciben otro antineoplásico que induce IC como la CFM (8/9 para el acondicionamiento del TPH y 1/9 para el tratamiento de enfermedad), así como, terapia que induce cardiopatía isquémica como la RT corporal (1/9), el CDDP (2/9), el VP-16 (2/9) y la VCR (2/9).

La irradiación cardíaca producida durante la RT torácica, craneoespinal o corporal total produce daño cardíaco(88), y aunque, depende de la variable tiempo(118), suele manifestarse años después del tratamiento inicial(100). Sin embargo, ningún paciente de nuestro estudio recibe RT torácica a dosis altas (≥ 35 Gy) y escasos de ellos, dosis moderadas (15 Gy- < 35 Gy), reconocido como factor que aumenta, y algo menor, el riesgo de CT, respectivamente. Asimismo, dosis más bajas (< 15 Gy en dosis fraccionadas bajas < 2 Gy diarias), incluida la TBI, existe poca evidencia que tengan mayor riesgo(35).

Gran parte de estudios para la detección de toxicidad aguda y progresiva crónica de inicio temprano en la terapia del cáncer comparan el estudio basal con seguimiento precoz de los pacientes, sólo pocos, incluyen además sujetos control para comparar con los de estudio(55-57, 88, 204, 214, 220). Nosotros comparamos los sujetos control con los pacientes en los diferentes tiempos de seguimiento

para conocer tanto el estado basal de los pacientes comparados con sujetos sanos, como las diferencias entre ellos presentadas durante el seguimiento.

Los estudios ECG en la terapia antineoplásica en pacientes pediátricos son limitados(221, 222) e informan bloqueos en la conducción, alteraciones en el complejo QRS, en la repolarización, prolongación del intervalo QTc como manifestaciones de CT aguda durante y poco después del tratamiento con antraciclinas o RT, o ambas. La mayoría de nuestros pacientes no presentan dichas alteraciones ECG ni prolongación de intervalo QTc, esto podría ser debido a que estas alteraciones están determinadas en pacientes con IC establecida(221, 222) o con dosis acumuladas de antraciclinas elevadas (>300-500mg/m²)(221, 222), la no monitorización continua de los pacientes con estudios holter(121, 223), así como, la probabilidad de que los niños desarrollen cambios ECG crónicos y arritmias tardías(121). Mismas observaciones detecta Kocabas et al. (2014)(204) en 72 pacientes pediátricos que han recibido dosis moderadas de antraciclinas (229 ± 74 mg/m²), evaluando el estudio ECG pretratamiento de los pacientes pediátricos de recién diagnóstico respecto postratamiento, sin hallar arritmias clínicamente significativas ni valores de intervalo QTc patológicos. El aumento significativo del BRDHH incompleto observado en los pacientes en T=2 así como mayor presentación en comparación con los sujetos control, no parece tener una traducción en el tamaño del VD.

2.2.3 COMENTARIOS RESPECTO A LOS GRUPOS ESTUDIADOS

El principal diagnóstico de nuestros sujetos de estudio es la leucemia aguda, concordante con el diagnóstico primordial de cáncer en la población pediátrica. Sin embargo, los pacientes pueden hallarse en diferentes etapas durante la terapia de la misma patología o de distinta, y aunque gran parte de ellos tienen el hecho común de recibir tratamiento con antraciclinas, son tratados además con otros múltiples fármacos potencialmente cardiotóxicos, manifestando la complejidad de la valoración cardiológica de estos pacientes. Además, los fenómenos extracardíacos comunes en los pacientes con cáncer pueden ser potenciales confusores para la DV observada.

El estudio ECG de nuestros pacientes permanece normal sin cambios patológicos relevantes durante el seguimiento. Puede que la monitorización Holter nos ayudase a valorar con mayor exactitud el estado del ritmo cardíaco de los pacientes que reciben tratamiento antineoplásico.

TESIS DOCTORAL

EVALUACIÓN DE NUEVAS TÉCNICAS ECOCARDIOGRÁFICAS
BASADAS EN LA DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA PARA LA
DETECCIÓN PRECOZ DE CARDIOTOXICIDAD EN LA TERAPIA
DEL CÁNCER EN LA EDAD PEDIÁTRICA

CAPÍTULO 3:

ECOCARDIOGRAFÍA
CONVENCIONAL Y
QUIMIOTERAPIA

3.1 INTRODUCCIÓN

La ecocardiografía es la técnica no invasiva de elección para la evaluación seriada de la función cardíaca durante y después de la QT(38). Sin embargo, entre los estudios hay diferencias que incluyen: definición de CT, parámetro de función sistólica global utilizado (FEVI o FA) y punto de corte de este parámetro (con un límite bajo de normalidad de FEVI entre 50-55% y de FA entre 27-30%) (anexo 3; estudios de función cardíaca convencional en la terapia antineoplásica).

3.1.1 FUNCIÓN SISTÓLICA DEL VI

Para la **predicción de los parámetros ecocardiográficos convencionales en la detección de CT posterior**, la FEVI es un factor pronóstico y un potente factor predictivo de la evolución clínica que debe analizarse en todos los pacientes sometidos a tratamientos oncológicos potencialmente CT(92, 224). El método biplano de discos o regla de Simpson es el método de elección en el cálculo de la FEVI(60). Se reporta que la FEVI al final del tratamiento es un factor independiente de aparición de CT crónica predominantemente de inicio temprano (FEVI $55 \pm 4\%$ al final del tratamiento en pacientes que han presentado CT posterior respecto FEVI $61 \pm 4\%$ en pacientes que no la han presentado)(90). La disminución de la FEVI al inicio o después del tratamiento con antraciclinas se asocia con tasas más altas de eventos cardíacos en el seguimiento(60). De igual modo, el monitoreo regular de la FA durante el tratamiento con antraciclinas puede identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de CT posterior(88). Por otra parte, sigue siendo una herramienta poco sensible para la **detección de cambios tempranos en el miocardio** durante la QT, debido a que su disminución no ocurre hasta que se daña una cantidad crítica del miocardio y los mecanismos cardíacos compensatorios están agotados, llegando tarde para iniciar un tratamiento exitoso, además, su variabilidad está próxima al intervalo diagnóstico de DV-CTOX (8-11%)(61), con lo que no pueden detectarse cambios sutiles de la función del VI. Esto sugiere la necesidad de desarrollar parámetros más sensibles de DV sistólica(92). Además, la FA se ha utilizado históricamente como sustituta de la FEVI en la evaluación de pacientes con tratamiento antineoplásico, especialmente en pacientes pediátricos(60, 88, 121, 202, 203, 225).

3.1.2 FUNCIÓN DIASTÓLICA DEL VI

La alteración de la función diastólica suele preceder a la disfunción sistólica en pacientes con CT inducida por QT, a menudo representando el primer signo de disfunción cardíaca temprana(90). En consecuencia, pacientes tratados con QT pueden presentar un llenado diastólico anormal sin evidencia de disminución de la FEVI(54, 55, 76, 218, 220). La disminución de la relación E/A mitral, el aumento de tamaño de la AI y la prolongación de los tiempos de relajación isovolumétricos son

hallazgos comunes en pacientes tratados con QT con deterioro de la función diastólica, así como disminución de la relación E'M/A'M y el aumento de la relación E/E' >10(50, 57, 225-228). Independientemente del método utilizado, los índices de disfunción diastólica **no** han demostrado ser útiles en la **detección de cambios tempranos en el miocardio** durante la QT y la evidencia hasta el momento indica que tampoco **predicen la evolución a CT posterior**(60, 92).

3.1.3 FUNCIÓN CARDÍACA GLOBAL DEL VI

El MPI izdo se ha utilizado para evaluar la función cardíaca en pacientes tratados con QT(54, 204, 226, 227), aunque **no** ha demostrado ser **valor predictivo independiente para CT**(229).

3.1.4 FUNCIÓN CARDÍACA DEL VD

Se ha demostrado disfunción sistólica (TAPSE, onda S'T TDI) y diastólica (onda E'T y A'T TDI, relación E'/A' tricuspídea) del VD durante y posterior a la terapia antineoplásica en varios estudios(204, 206, 220, 230). El valor **predictivo de los parámetros del VD en la detección de CT posterior** no se ha confirmado ni estudiado adecuadamente en estos pacientes, sin embargo, se recomienda realizar una evaluación de su función, por la evidencia de la afectación del VD por la QT(60, 76). Además, se recomienda cuando sea técnicamente posible proporcionar una estimación de la presión sistólica del VD, particularmente importante en pacientes que reciban tratamientos que produzcan hipertensión arterial pulmonar como complicación específica (como sería el dasatinib)(60).

3.2 ESTUDIO

3.2.1 OBJETIVOS

- Documentar parámetros ecocardiográficos convencionales al inicio del estudio (T=0), durante (T=1) y a corto plazo (T=2) de la terapia en niños oncológicos.
- Detectar cambios en los parámetros ecocardiográficos convencionales (función sistólica y diastólica) durante (T=1) y a corto plazo de la terapia (T=2), y su relación con la dosis acumulada de antraciclina.
- Comparar los parámetros ecocardiográficos de disfunción cardíaca convencionales al inicio del estudio (T=0), durante (T=1) y a corto plazo de la terapia (T=2) con sujetos controles sanos.
- Documentar la CT detectada durante y a corto plazo de la terapia.

3.2.2 RESULTADOS

Según los objetivos propuestos, se detallan a continuación el resultado de cada uno de ellos;

3.2.2.1 OBJETIVO 1: DOCUMENTAR PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS CONVENCIONALES AL INICIO DEL ESTUDIO (T=0), DURANTE (T=1) Y A CORTO PLAZO (T=2) DE LA TERAPIA EN NIÑOS ONCOLÓGICOS

Se analiza los parámetros ecocardiográficos convencionales de los 57 pacientes al inicio del estudio (T=0), durante (T=1) y a corto plazo (T=2) de la terapia antineoplásica, y de los 58 sujetos control. En referencia al **tamaño cardíaco**, el 92,9% (53/57) de los pacientes presentan un tamaño del VI normal y el 7,0% (4/57) restante, una dilatación del VI con un z-score de DTdVI medio de $2,8 \pm 0,7$, además de uno de ellos (1/4), una masa del VI aumentada ($121,0 \text{ g/m}^2$) al inicio del estudio. Sólo un (1/57) paciente presenta un volumen de AI aumentado ($29,8 \text{ ml/m}^2$). El 96,5% (55/57) presentan un tamaño del VD normal, y el 3,5% (2/57) restante, una dilatación del VD con un z-score de VD medio de $2,5 \pm 0,1$. Consiguente, el 10,5% (6/57) de los pacientes muestran un tamaño cardíaco aumentado (AI, VI o VD) al inicio del estudio, 4 de ellos (4/6) con anemia, 3 (3/6) habiendo recibido hiperhidratación y otro (1/6) tratamiento quimioterápico previo a los 6,7 años del último antineoplásico.

En el seguimiento en T=1, el 98,2% (56/57) de los pacientes presentan un tamaño del VI normal y sólo uno (1/57) presenta dilatación del VI (z-score de 2,2), además de presentar todos unos tamaños de AI normal. El 91,2% (52/57) presentan un tamaño del VD normal, y el 8,8% (5/57) restante, una dilatación del VD con un z-score de VD medio de $2,5 \pm 0,4$. Consiguente, el 8,8% (5/57) de los pacientes muestran un tamaño cardíaco aumentado (VI o VD) en T=1, 4 de ellos (4/5) en pleno tratamiento antineoplásico, 4 (4/5) con anemia y ninguno con hiperhidratación en el momento de la visita.

En el seguimiento en T=2, el 94,1% (48/51) de los pacientes presentan un tamaño del VI normal. El 5,9% (3/51) restante, una dilatación del VI con un z-score de DTdVI medio de $2,8 \pm 0,2$, además del 5,9% (3/51) una masa del VI media aumentada de $114,5 \pm 9,8 \text{ g/m}^2$. Todos (51/51) presentan un tamaño de AI normal. El 98,0% (50/51) presenta un tamaño del VD normal y sólo un (1/51) paciente presenta una dilatación del VD (z-score de VD de 2,2). Consiguente, el 7,8% (4/51) de los pacientes muestran un tamaño cardíaco aumentado (VI o VD) en T=2, todos finalizado el tratamiento antineoplásico con una mediana de tiempo desde el último cardiotóxico recibido de 6,5 meses (RIC = 1,5 a 10,3), así como, 3 de ellos (3/4) con anemia y ninguno recibiendo hiperhidratación.

Todos los sujetos control presentan un tamaño cardíaco izdo normal (DTdVI, masa VI y volumen AI). Sólo un (1/58) paciente presenta una dilatación del VD (z-score de VD de 2,3) (tabla 3.1).

Tabla 3.1 Parámetros de tamaño cardíaco de la población de estudio y control

Parámetros	Controles	Pacientes	p-valor	Pacientes	p-valor	Pacientes	p-valor
	N=58	T=0 N=57		T=1 N=57		T=2 N=51	
DTdVI (z-score)	-0,4 (-0,6_-0,2)	0,1 (-0,2-0,5)	0,014^b	0,1 (-0,2-0,4)	0,731 ^c	0,1 (-0,2-0,5)	0,693 ^c
					0,011^b		
TIVtd (z-score)	0,2 (0,0-0,4)	0,5 (0,2-0,7)	0,090 ^b	0,5 (0,3-0,7)	0,803 ^c	0,3 (0,1-0,6)	0,605 ^c
					0,036^b		
PPVIt (z-score)	0,2 (0,5-0,4)	0,4 (0,2-0,6)	0,182 ^b	0,3 (0,1-0,5)	0,343 ^c	0,5 (0,3-0,7)	0,388 ^c
					0,671 ^b		
Masa VI (g/m ²)	58,6 [50,5-66,4] ^a	65,0 [55,2-72,5] ^a	0,018^b	60,3 [54,4-72,5] ^a	0,706 ^e	63,5 [54,1-72,3] ^a	0,985 ^e
					0,082 ^d		
Dilatación VI (N, %)	0 (0,0)	4 (7,0)	0,057 ^{f*}	1 (1,8)	0,500 ^g	3 (5,9)	1,000 ^g
					0,243 ^{f*}		
Aumento masa VI (N, %)	0 (0,0)	1 (1,8)	0,496 ^{f*}	0 (0,0)	1,000 ^g	3 (5,9)	0,625 ^g
					N/A		
Volumen AI (ml/m ²)	17,9 [16,8-19,8] ^a	19,1 [17,3-21,2] ^a	0,146 ^d	18,4 [17,0-19,9] ^a	0,093 ^e	18,8 [17,1-20,8] ^a	0,358 ^e
					0,595 ^d		
Aumento volumen AI (N, %)	0 (0,0)	1 (1,8%)	0,496 ^{f*}	0 (0,0)	1,000 ^g	0 (0,0)	1,000 ^g
					N/A		
VD (z-score)	0,7 [-0,1-1,0] ^a	1,0 [0,3-1,4] ^a	0,039^d	1,1 [0,2-1,6] ^a	0,533 ^c	0,6 [0,1-1,4] ^a	0,107 ^c
					0,012^d		
Dilatación VD (N, %)	1 (1,7)	2 (3,5)	0,618 ^{f*}	5 (8,8)	0,289 ^g	1 (2,0)	1,000 ^g
					0,061 ^{f*}		

Valores expresados con la media e intervalo de confianza (IC95%) y ^amediana y rango intercuartílico o ^{*}rango (según este indicado). Se compara sujetos control con pacientes estudio en T=0, en T=1 y T=2, y pacientes estudio en T=0 con T=1 y T=0 con T=2. ^bPrueba t de Student (muestras independientes), ^cprueba t de Student (muestras emparejadas), ^dPrueba de Mann-Whitney (muestras independientes), ^eprueba de Wilcoxon (muestras emparejadas), ^fprueba de X² (^{*}prueba de Fisher), ^gprueba de McNemar. p <0,05 (casos T0-casos T1 o T2 / controles-casos).

Número (N), N/A (no disponible o no aplicable), diámetro telediastólico VI (DTdVI), tabique interventricular en telediástole (TIVtd), pared posterior VI en telediástole (PPVIt), ventrículo izquierdo (VI), aurícula izquierda (AI), ventrículo derecho (VD), gramo (g), metro (m), mililitro (ml), inicio de estudio (T=0), control a los 93,0 ± 11,5 días (T=1), control a los 366,1 ± 20,0 días (T=2).

Todos los pacientes (57/57) presentan una **función sistólica del VI** normal (FEVI ≥53% y FA ≥28%) al inicio del estudio y durante el seguimiento en T1 y en T2. Al inicio del estudio la mediana de FEVI

es de 70,8% (RIC = 68,3 a 74,4) y de FA de 39,0% (RIC = 37,0 a 44,0), durante el seguimiento en T=1 es de 69,0% (RIC = 67,0 a 72,0) y de 38,0% (RIC = 36,5 a 41,0), y durante el seguimiento en T=2, de 68,0% (RIC = 65,0 a 72,0) y de 38,0% (RIC = 34,0 a 39,0), respectivamente.

Al inicio del estudio (T=0) el 7,0% (4/57) de los pacientes presentan una S'M baja media de $7,0 \pm 0,0$ cm/s, el 5,3% (3/57) un ICT izdo prolongado medio de $102,3 \pm 4,0$ ms y el 7,0% (4/57) una S't baja media de $5,8 \pm 1,0$ cm/s. Consiguiente, el 14,0% (8/57) de los pacientes muestran alteración de parámetros sistólicos del VI por TDI (S'M, ICT izdo o S't) al inicio del estudio, 6 de ellos (6/8) habiendo recibido tratamiento quimioterápico previo con una mediana de tiempo desde el último cardiotóxico recibido de 23 días (RIC = 1 día a 3,2 meses).

En el seguimiento en T=1, el 3,5% (2/57) de los pacientes presentan una S'M baja media de $8,5 \pm 0,7$ cm/s y el 8,8% (5/57) una S't baja media de $6,2 \pm 0,4$ cm/s, todos (57/57) presentan un ICT izdo normal. Consiguiente, el 10,5% (6/57) de los pacientes muestran alteración de parámetros sistólicos del VI por TDI (S'M o S't) en T=1, 2 de ellos (2/6) en pleno tratamiento antineoplásico en el momento de la visita.

En el seguimiento en T=2, el 5,9% (3/51) de los pacientes presentan una S'M baja media de $8,0 \pm 1,0$ cm/s, el 5,9% (3/51) un ICT izdo prolongado medio de $104,3 \pm 11,2$ ms y el 7,8% (4/51) una S't baja media de $6,3 \pm 0,5$ cm/s. Consiguiente, el 14,0% (8/57) de los pacientes muestran alteración de parámetros sistólicos del VI por TDI (S'M, ICT izdo o S't) en T=2, finalizado el tratamiento antineoplásico con una mediana de tiempo desde el último cardiotóxico recibido de 9,7 meses (RIC = 5,5 a 12,3).

Todos los pacientes presentan una **función sistólica del VD** normal, siendo al inicio del estudio una mediana de TAPSE de 23,0 mm (RIC = 20,0 a 25,0), durante el seguimiento en T=1 de 21,0 mm (RIC = 18,5 a 24,0), y durante el seguimiento en T=2 de 21,0 mm (RIC = 18,0 a 24,0), respectivamente. El 12,3% (7/57) de los pacientes presentan una S'T baja media de $10,0 \pm 1,2$ cm/s en T=0, el 17,5% (10/57) de $11,3 \pm 1,7$ cm/s en T=1 y el 17,6% (9/51) de $10,8 \pm 1,2$ cm/s en T=2. El ICT dcho es normal en todo el seguimiento (de $64,6 \pm 14,1$ ms en T=0, de $62,5 \pm 16,5$ ms en T=1 y de $64,0 \pm 17,4$ ms en T=2). Consiguiente, el 12,3% (7/57) de los pacientes muestran alteración de parámetros sistólicos del VD por TDI (S'T) al inicio del estudio, 3 de ellos (3/7) habiendo recibido tratamiento quimioterápico previo con una mediana de tiempo desde el último cardiotóxico recibido de 7,9 meses (rango 4,0 a 16,5). El 17,5% (10/57) de los pacientes muestran alteración de parámetros sistólicos del VD por TDI (S'T) en T=1, 6 de ellos (6/10) en pleno tratamiento antineoplásico en el momento de la visita. El 17,6% (9/51) de los pacientes muestran alteración de parámetros sistólicos del VD por TDI (S'T) en T=2, finalizado el tratamiento antineoplásico con una mediana de tiempo desde el último cardiotóxico recibido de 7,8 meses (RIC = 4,4 a 11,4).

Todos los sujetos control presentan una función sistólica del VI (FEVI $\geq 53\%$ y FA $\geq 28\%$, incluido la S'M y la S't) y del VD (TAPSE) normal. El 6,9% (4/58) de los controles presentan una S'T baja

media de $8,8 \pm 1,5$ cm/s, el 6,9% (4/58) un ICT izdo prolongado medio de $101,8 \pm 11,5$ ms y el 3,4% (2/58) un ICT dcho prolongado medio de $115,5 \pm 2,1$ ms (tabla 3.2).

Tabla 3.2 Parámetros de función sistólica ventricular de la población de estudio y control

Parámetros	Controles	Pacientes	p-valor	Pacientes	p-valor	Pacientes	p-valor
	N=58	T=0 N=57		T=1 N=57		T=2 N=51	
FEVI (%)	70,0 [68,0- 74,3] ^a	70,8 [68,3- 74,4] ^a	0,483 ^d	69,0 [67,0- 72,0] ^a	0,001^e 0,081 ^b	68,0 [65,0- 72,0] ^a	0,000^e 0,006^b
FEVI <53% (N, %)	0 (0,0)	0 (0,0)		N/A	0 (0,0)	N/A N/A	0 (0,0)
FEVI >75% (N, %)	10 (17,2)	6 (10,5)	0,441 ^f	5 (8,8)	1,000 ^g 0,284 ^f	1 (2,0)	0,063 ^g 0,010^{f*}
FA (%)	39,0 [36,0- 42,0] ^a	39,0 [37,0- 44,0] ^a		0,164 ^d	38,0 [36,5- 41,0] ^a	0,000^e 0,389 ^d	38,0 [34,0- 39,0] ^a
FA <28% (N, %)	0 (0,0)	0 (0,0)	N/A	0 (0,0)	N/A N/A	0 (0,0)	N/A N/A
S'M (cm/s)	9,0 [8,0- 11,0] ^a	10,0 [8,0- 11,0] ^a	0,282 ^d	9,0 [8,0- 11,0] ^a	0,170 ^e 0,841 ^d	10,0 [8,0- 12,0] ^a	0,737 ^e 0,174 ^d
S'M baja (N, %)	0 (0,0)	4 (7,0)		0,051 ^{f*}	2 (3,5)	0,625 ^g 0,243 ^{f*}	3 (5,9)
ICT izdo (ms)	67,0 [60,0- 78,0] ^a	64,0 [54,5- 72,0] ^a	0,169 ^b	62,0 [53,5- 73,5] ^a	0,335 ^c 0,026^b	62,0 [52,0- 76,3] ^a	0,881 ^e 0,131 ^d
Prol ICT izdo (N, %)	4 (6,9)	3 (5,3)		1,000 ^{f*}	0 (0,0)	0,250 ^g 0,119 ^{f*}	3 (5,9)
S't (cm/s)	7,0 [7,0- 8,0] ^a	8,0 [7,0- 9,0] ^a	0,017^d	8,0 [6,5- 9,0] ^a	0,277 ^e 0,406 ^d	8,0 [7,0- 9,0] ^a	0,036^e 0,334 ^d
S't baja (N, %)	0 (0,0)	4 (7,0)		0,051 ^{f*}	5 (8,8)	1,000 ^g 0,027^{f*}	4 (7,8)
S'T (cm/s)	14,0 [12,8- 15,0] ^a	14,0 [12,0- 16,5] ^a	0,342 ^d	13,0 [12,0- 15,0] ^a	0,246 ^e 0,683 ^d	14,0 [12,0- 15,0] ^a	0,288 ^e 0,687 ^d

S'T baja (N, %)	4 (6,9)	7 (12,3)	0,506 ^f	10 (17,5)	0,581 ^g	9 (17,6)	0,581 ^g
					0,144 ^f		0,152 ^f
TAPSE (mm)	22,0	23,0	0,446 ^b	21,0	0,063 ^c	21,0	0,161 ^c
	[20,0-24,0] ^a	[20,0-25,0] ^a		[18,5-24,0] ^a	0,254 ^d		[18,0-24,0] ^a
TAPSE bajo (N, %)	0 (0,0)	0 (0,0)	N/A	0 (0,0)	N/A	0 (0,0)	N/A
					N/A		N/A
ICT dcho (ms)	62,0	66,0	0,771 ^d	62,0	0,364 ^e	63,0	0,776 ^c
	[52,0-73,0] ^a	[52,5-77,5] ^a		[50,0-72,0] ^a	0,521 ^b		[49,0-75,0] ^a
Prol ICT dcho (N, %)	2 (3,4)	0 (0,0)	0,496 ^{f*}	0 (0,0)	N/A	0 (0,0)	N/A
					0,496 ^{f*}		0,498 ^{f*}

Valores expresados con la ^amediana y rango intercuartílico o ^{*}rango. Se compara sujetos control con pacientes estudio en T=0, en T=1 y T=2, y pacientes estudio en T=0 con T=1 y T=0 con T=2. ^bPrueba t de Student (muestras independientes), ^cprueba t de Student (muestras emparejadas), ^dPrueba de Mann-Whitney (muestras independientes), ^eprueba de Wilcoxon (muestras emparejadas), ^fprueba de X² (^{*}prueba de Fisher), ^gprueba de McNemar. p <0,05 (casos T0-casos T1 o T2 / controles-casos).

Número (N), N/A (no disponible o no aplicable), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), fracción de acortamiento (FA), ventrículo izquierdo (VI), onda S'mitral TDI (S'M), tiempo de contracción isovolumétrica (ICT), tiempo de relajación isovolumétrica TDI (IRT), onda S'septal TDI (S't), *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion* (TAPSE), onda S'tricuspidé TDI (S'T), prolongación (prol), segundo (s), milímetro (mm), centímetro (cm), milisegundo (ms), izquierdo (izdo), derecho (dcho), inicio de estudio (T=0), control a los 93,0 ± 11,5 días (T=1), control a los 366,1 ± 20,0 días (T=2).

Respecto a la **función diastólica**, el 15,8% (9/57) de los pacientes presentan un patrón de llenado ventricular alterado (7/9 del VI y 2/9 del VD) al inicio del estudio, 4 de ellos (4/9) habiendo recibido tratamiento quimioterápico previo con una mediana de tiempo desde el último cardiotoxico recibido de 1,7 meses (RIC = 7,8 días a 5,1 años). Asimismo, el 12,3% (7/57) presentan un patrón restrictivo del VI (relación E/A mitral media de 2,7 ± 0,4 con relación E/E' media correcta de 7,7 ± 2,1) y el 3,5% (2/57) un patrón de alteración de la relajación del VD (relación E'T/A'T por TDI media de 0,8 ± 0,0). Además, el 5,3% (3/57) de los pacientes presentan un TDE mitral aumentado medio de 481,7 ± 148,0 ms, el 1,8% (1/57) un TRIV disminuido de 67,0 ms, el 5,3% (3/57) un IRT izdo prolongado medio de 82,0 ± 5,3 ms y el 8,8% (5/57) un IRT dcho prolongado medio de 82,4 ± 3,8 ms.

En el seguimiento en T=1, el 29,8% (17/57) de los pacientes presentan un patrón de llenado ventricular alterado (10/17 del VD, 5/17 del VI y 2/17 biventricular), 7 de ellos (7/17) en pleno tratamiento antineoplásico en el momento de la visita. De esta forma, el 21,1% (12/57) presentan un patrón de alteración de la relajación del VD (relación E'T/A'T por TDI media de 0,8 ± 0,1), el 7,0% (4/57) un patrón restrictivo del VI (relación E/A mitral media de 2,9 ± 0,6 con relación E/E' media correcta de 5,4 ± 0,7) y el 5,3% (3/57) un patrón de alteración de la relajación del VI (relación E/A mitral media de 0,8 ± 0,1). También, el 5,3% (3/57) de los pacientes presentan un TDE mitral disminuido medio de 134,0 ± 19,5 ms y el 3,5% (2/57) aumentado medio de 502,5 ± 94,0 ms, el

3,5% (2/57) un TRIV aumentado medio de $92,0 \pm 1,4$ ms, el 8,8% (5/57) un IRT izdo prolongado medio de $86,0 \pm 4,2$ ms y el 8,8% (5/57) un IRT dcho prolongado medio de $86,0 \pm 8,6$ ms.

En el seguimiento en T=2, el 31,4% (16/51) de los pacientes presentan un patrón de llenado ventricular alterado (10/16 del VD, 5/16 del VI y 1/16 biventricular), finalizado el tratamiento antineoplásico con una mediana de tiempo desde el último cardiotóxico recibido de 8,8 meses (RIC = 4,1 a 11,5 meses). Así, el 21,6% (11/51) presentan un patrón de alteración de la relajación del VD (relación E'T/A'T por TDI media de $0,8 \pm 0,1$), el 9,8% (5/51) un patrón restrictivo del VI (relación E/A mitral media de $2,8 \pm 0,9$ con relación E/E' media correcta de $6,2 \pm 0,8$) y el 2,0% (1/51) un patrón de alteración de la relajación del VI (relación E/A mitral de 0,9). Además, el 2,0% (1/51) de los pacientes presentan un TDE mitral aumentado de 638,0 ms, el 2,0% (1/51) un TRIV aumentado de 127,0 ms, el 7,8% (4/51) un IRT izdo prolongado medio de $82,5 \pm 4,2$ ms y el 3,9% (2/51) un IRT dcho prolongado medio de $87,5 \pm 3,5$ ms.

El 3,4% (2/58) de los sujetos control presentan un patrón de llenado ventricular alterado, siendo ambos un patrón restrictivo del VI (relación E/A mitral media de $2,8 \pm 0,6$ con relación E/E' media correcta de $6,0 \pm 0,1$). El 12,1% (7/58) de los pacientes presentan un TDE mitral aumentado medio de $350,4 \pm 94,0$ ms y el 1,7% (1/58) disminuido de 126,0 ms, el 6,9% (4/58) un IRT izdo prolongado medio de $80,0 \pm 4,0$ ms y el 5,2% (3/58) un IRT dcho prolongado medio de $86,7 \pm 9,0$ ms (tabla 3.3).

Tabla 3.3 Parámetros de función diastólica ventricular de la población de estudio y control

Parámetros	Controles	Pacientes	p-valor	Pacientes	p-valor	Pacientes	p-valor
	N=58	T=0 N=57		T=1 N=57		T=2 N=51	
Disfunción diastólica (N, %)	2 (3,4)	9 (15,8)	0,029^{fb}	17 (29,8)	0,077 ^g	16 (31,4)	0,096 ^g
					0,000^{fb}		0,000^{fb}
Onda E mitral (m/ s)	1,02 (0,98-1,07)	1,05 (1,00-1,10)	0,500 ^b	1,02 (0,98-1,07)	0,405 ^c 0,993 ^b	1,00 (0,96-1,04)	0,014^c 0,333 ^b
Onda A mitral (m/ s)	0,64 (0,52-0,71)	0,61 [0,55-0,73] ^a	0,756 ^d	0,64 [0,57-0,80] ^a	0,158 ^e 0,062 ^b	0,58 [0,51-0,72] ^a	0,374 ^e 0,651 ^d
E/A mitral	1,6 [1,5-1,9] ^a	1,6 [1,4-1,9] ^a	0,698 ^d	1,6 [1,3-1,8] ^a	0,126 ^e 0,068 ^d	1,6 [1,4-1,9] ^a	0,751 ^e 0,785 ^d
E/A mitral <1 (N, %)	0 (0,0)	0 (0,0)	N/A	3 (5,3)	0,250 ^g 0,119 ^{fb}	1 (2,0)	1,000 ^g 0,468 ^{fb}
	2 (3,4)	7 (12,3)		4 (7,0)	0,453 ^g	5 (9,8)	0,754 ^g

E/A mitral >2 (N, %)			0,094 ^{f*}		0,438 ^{f*}		0,249 ^{f*}
TDE mitral (ms)	193,5 [169,0-240,0] ^a	194,0 [164,5-233,0] ^a	0,372 ^d	186,0 [165,0-220,5] ^a	0,564 ^e 0,171 ^d	194,0 [179,0-220,0] ^a	0,922 ^e 0,882 ^d
TDE mitral <160 ms (N, %)	1 (1,7)	0 (0,0)	1,000 ^{f*}	3 (5,3)	0,250 ^g 0,364 ^{f*}	0 (0,0)	N/A 1,000 ^{f*}
TDE mitral >240 ms (N, %)	7 (12,1%)	3 (5,3%)	0,322 ^{f*}	2 (3,5%)	1,000 ^g 0,162 ^{f*}	1 (2,0%)	0,500 ^g 0,065 ^{f*}
TRIV (ms)	78,0 [72,0-86,0] ^a	79,0 [75,5-86,0] ^a	0,462 ^d	76,0 [72,0-83,0] ^a	0,168 ^e 0,578 ^d	80,0 [73,0-88,0] ^a	0,865 ^e 0,467 ^d
TRIV <70 ms (N, %)	0 (0,0)	1 (1,8)	0,496 ^{f*}	0 (0,0)	1,000 ^g N/A	0 (0,0)	1,000 ^g N/A
TRIV >90 ms (N, %)	0 (0,0)	0 (0,0)	N/A	2 (3,5)	0,500 ^g 0,243 ^{f*}	1 (2,0)	1,000 ^g 0,468 ^{f*}
E'M (cm/s)	16,0 [15,0-19,0] ^a	17,0 [14,0-20,5] ^a	0,866 ^d	16,0 [14,5-18,5] ^a	0,341 ^e 0,759 ^d	18,0 [15,0-19,0] ^a	0,504 ^c 0,527 ^d
A'M (cm/s)	6,0 [5,0-7,0] ^a	7,0 [6,0-8,5] ^a	0,062 ^d	6,0 [6,0-8,0] ^a	0,158 ^e 0,489 ^d	7,0 [6,0-8,0] ^a	0,215 ^e 0,409 ^d
E'M/A'M	2,7 [2,1-3,1] ^a	2,3 [1,9-3,0] ^a	0,131 ^d	2,4 [2,0-2,9] ^a	0,837 ^e 0,443 ^b	2,6 [2,0-3,0] ^a	0,716 ^e 0,784 ^b
Inversión E'M/A'M (N, %)	0 (0,0)	0 (0,0)	N/A	0 (0,0)	N/A N/A	0 (0,0)	N/A N/A
E/E'	6,1 [5,4-7,8] ^a	6,1 [5,4-7,8] ^a	0,988 ^d	6,2 [5,2-7,4] ^a	0,954 ^c 0,784 ^d	5,8 [5,2-7,1] ^a	0,106 ^c 0,241 ^d
E/E' >15 (N, %)	0 (0,0)	0 (0,0)	N/A	0 (0,0)	N/A N/A	0 (0,0)	N/A N/A
IRT izdo (ms)	55,8 (52,8-58,9)	57,1 (54,0-60,2)	0,561 ^b	54,3 (50,6-58,0)	0,171 ^c 0,507 ^b	54,5 (50,5-58,5)	0,147 ^c 0,423 ^d

Prol IRT izdo (N, %)	4 (6,9)	3 (5,3)	1,000 ^{f*}	5 (8,8)	0,687 ^g	4 (7,8)	1,000 ^g
					0,743 ^{f*}		1,000 ^{f*}
E't (cm/s)	13,6 (12,9- 14,2)	13,3 (12,7- 13,9)	0,526 ^b	13,4 (12,6- 14,1)	1,000 ^c	12,7 (11,9- 13,5)	0,049^c
					0,678 ^b		0,087 ^b
A't (cm/s)	6,0 [5,0- 7,0] ^a	6,0 [5,0- 7,0] ^a	0,055 ^d	6,0 [5,0- 7,0] ^a	0,418 ^c	6,0 [5,0- 6,0] ^a	0,059 ^c
					0,596 ^d		0,862 ^d
E't/A't	2,2 [2,0- 2,8] ^a	2,0 [1,7- 2,7] ^a	0,075 ^d	2,2 [1,7- 2,8] ^a	0,606 ^c	2,2 [1,8- 2,6] ^a	0,841 ^e
					0,317 ^d		0,191 ^b
E'T (cm/s)	17,1 (16,4- 17,8)	17,9 (16,9- 18,9)	0,197 ^b	16,5 (15,6- 17,5)	0,063 ^c	16,5 (15,5- 17,5)	0,023^c
					0,367 ^b		0,332 ^b
A'T (cm/s)	10,5 [9,0- 12,0] ^a	11,0 [8,0- 14,0] ^a	0,275 ^d	12,0 [10,0- 15,0] ^a	0,015^e	11,0 [8,0- 15,0] ^a	0,480 ^c
					0,004^d		0,238 ^d
E'T/A'T	1,6 [1,3- 2,0] ^a	1,5 [1,3- 1,9] ^a	0,437 ^d	1,4 [1,2- 1,6] ^a	0,001^e	1,5 [1,2- 2,0] ^a	0,088 ^c
					0,002^d		0,237 ^d
Inversión E'T/A'T (N, %)	0 (0,0)	2 (3,5)	0,243 ^{f*}	12 (21,1)	0,002^g	11 (21,6)	0,006^g
					0,000^{f*}		0,000^{f*}
IRT dcho (ms)	52,0 [40,8- 62,8] ^a	55,0 [42,0- 62,0] ^a	0,399 ^d	49,0 [42,0- 66,5] ^a	0,573 ^e	47,5 [38,8- 60,0] ^a	0,341 ^c
					0,987 ^d		0,388 ^d
Prol IRT dcho (N, %)	3 (5,2)	5 (8,8)	0,490 ^{f*}	5 (8,8)	1,000 ^g	2 (3,9)	0,687 ^g
					0,490 ^{f*}		1,000 ^{f*}

Valores expresados con la media e intervalo de confianza (IC95%) y ^amediana y rango intercuartílico o ^{*}rango (según este indicado). Se compara sujetos control con pacientes estudio en T=0, en T=1 y T=2, y pacientes estudio en T=0 con T=1 y T=0 con T=2. ^bPrueba t de Student (muestras independientes), ^cprueba t de Student (muestras emparejadas), ^dPrueba de Mann-Whitney (muestras independientes), ^eprueba de Wilcoxon (muestras emparejadas), ^fprueba de X² (^{*}prueba de Fisher), ^gprueba de McNemar. p <0,05 (casos T0-casos T1 o T2 / controles-casos).

Número (N), N/A (no disponible o no aplicable), tiempo de deceleración de la onda E (TDE), tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV), onda E'mitral TDI (E'M), onda A'mitral TDI (A'M), tiempo de relajación isovolumétrica TDI (IRT), onda A'septal TDI (A't), onda E'septal TDI (E't), onda A'tricuspidé TDI (A'T), onda E'tricuspidé TDI (E'T), prolongación (prol), metro (m), segundo (s), centímetro (cm), milisegundo (ms), izquierdo (izdo), derecho (dcho), inicio de estudio (T=0), control a los 93,0 ± 11,5 días (T=1), control a los 366,1 ± 20,0 días (T=2).

En mención a la **función sistodiastólica**, el 1,8% (1/57) de los pacientes presentan un MPI izdo aumentado de 0,50 y el 14,0% (8/57) un MPI dcho aumentado medio de 0,54 ± 0,09 al inicio del estudio, 3 de ellos (3/8) habiendo recibido tratamiento quimioterápico previo con una mediana de tiempo desde el último cardiotoxíco recibido de 3,3 meses (rango 28,0 días a 4,0 meses).

En el seguimiento en T=1, el 12,3% (7/57) presentan un MPI izdo aumentado medio de $0,52 \pm 0,05$ y el 29,8% (17/57) un MPI dcho aumentado medio de $0,56 \pm 0,11$, 7 de ellos (7/20) en pleno tratamiento antineoplásico en el momento de la visita.

En el seguimiento en T=2, el 3,9% (2/51) presentan un MPI izdo aumentado medio de $0,50 \pm 0,01$ y el 23,5% (12/51) un MPI dcho aumentado medio de $0,54 \pm 0,09$, todos (14/14) finalizado el tratamiento antineoplásico con una mediana de tiempo desde el último cardiotoxico recibido de 6,5 meses (RIC = 3,2 a 11,4).

Sólo un (1/58) sujeto control presenta un MPI izdo aumentado de 0,47 y ninguno (0/58) dcho (tabla 3.4).

Tabla 3.4 Parámetros de función sistodiastólica ventricular de la población de estudio y control

Parámetros	Controles N=58	Pacientes T=0 N=57	p- valor	Pacientes T=1 N=57	p- valor	Pacientes T=2 N=51	p-valor
MPI izdo	0,42 [0,37- 0,44] ^a	0,41 [0,39- 0,44] ^a	0,767 ^c	0,41 [0,38- 0,44] ^a	0,809 ^d 0,708 ^c	0,39 [0,37- 0,42] ^a	0,056 ^b 0,088 ^c
MPI izdo > (N, %)	1 (1,7)	1 (1,8)	1,000 ^{e*}	7 (12,3)	0,070 ^f 0,032^{e*}	2 (3,9)	0,500 ^f 0,595 ^{e*}
MPI dcho	0,39 [0,35- 0,42] ^a	0,41 [0,37- 0,42] ^a	0,155 ^c	0,41 [0,38- 0,49] ^a	0,033^d 0,003^c	0,42 [0,38- 0,44] ^a	0,008^d 0,000^c
MPI dcho > (N, %)	0 (0,0)	8 (14,0)	0,003^{e*}	17 (29,8)	0,064 ^f 0,000^{e*}	12 (23,5)	0,022^f 0,000^{e*}

Valores expresados con la ^amediana y rango intercuartílico o ^{*}rango. Se compara sujetos control con pacientes estudio en T=0, en T=1 y T=2, y pacientes estudio en T=0 con T=1 y T=0 con T=2. ^bPrueba t de Student (muestras emparejadas), ^cPrueba de Mann-Whitney (muestras independientes), ^dprueba de Wilcoxon (muestras emparejadas), ^eprueba de X² (^{*}prueba de Fisher), ^fprueba de McNemar. p < 0,05 (casos T0-casos T1 o T2 / controles-casos).

Número (N), myocardial performance index (MPI), izquierdo (izdo), derecho (dcho), inicio de estudio (T=0), control a los $93,0 \pm 11,5$ días (T=1), control a los $366,1 \pm 20,0$ días (T=2).

La mediana de presión arterial pulmonar sistólica (sPAP) estimada del 52,6% (30/57) de los pacientes evaluados al inicio del estudio es de 31,0 mmHg (RIC = 26,0 a 33,0), del 54,4% (31/57) en T=1 es de 29,0 mmHg (RIC = 27,0 a 33,0) y del 60,8% (31/51) en T=2 es de 26,0 mmHg (RIC = 24,3 a 29,8).

En T=0, el 8,8% (5/57) de los pacientes presentan un derrame pericárdico (3/57 leve, 1/57 leve-moderado, 1/57 moderado), todos ellos en fase de debut de su patología oncológica. En T=1, el 7,0% (4/57) presentan derrame pericárdico de novo (3/57 leve, 1/57 leve-moderado), todos ellos

posteriormente al trasplante de M.O. En T=2, el 3,9% (2/51) presentan derrame pericárdico de novo (2/51 leve), todos ellos posteriormente al trasplante de M.O.

Los sujetos control evaluados (39/58) presentan una mediana de sPAP estimada de 27,0 mmHg (RIC = 25,0 a 30,0). Ningún sujeto control con derrame pericárdico (tabla 3.5).

Tabla 3.5 Manifestaciones cardiológicas

Parámetros	Controles N=58	Pacientes T=0 N=57	p-valor	Pacientes T=1 N=57	p-valor	Pacientes T=2 N=51	p-valor
sPAP (mmHg)	27,0 [25,0- 30,0] ^a	31,0 [26,0- 33,0] ^a	0,007^b	29,0 [27,0- 33,0] ^a	0,586 ^c 0,035^b	26,0 [24,3- 29,8] ^a	0,004^c 0,399 ^b
Derrame pericárdico	0 (0,0)	5 (8,8)		4 (7,0)	1,000 ^c 0,057 ^{d*}	2 (3,9)	0,453 ^c 0,217 ^{d*}

Valores expresados con la ^amediana y rango intercuartílico o ^{*}rango. Se compara sujetos control con pacientes estudio en T=0, en T=1 y T=2, y pacientes estudio en T=0 con T=1 y T=0 con T=2. ^bPrueba de Mann-Whitney (muestras independientes), ^cprueba de Wilcoxon (muestras emparejadas), ^dprueba de X² (^{*}prueba de Fisher), ^eprueba de McNemar. p <0,05 (casos T0-casos T1 o T2 / controles-casos).

Número (N), presión arterial pulmonar sistólica (sPAP), milímetro de mercurio (mmHg), inicio de estudio (T=0), control a los 93,0 ± 11,5 días (T=1), control a los 366,1 ± 20,0 días (T=2).

3.2.2.2 OBJETIVO 2: DETECTAR CAMBIOS EN LOS PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS CONVENCIONALES (FUNCIÓN SISTÓLICA Y DIASTÓLICA) DURANTE (T=1) Y A CORTO PLAZO DE LA TERAPIA (T=2), Y SU RELACIÓN CON LA DOSIS ACUMULADA DE ANTRACICLINAS

Se analizan los cambios en los parámetros ecocardiográficos convencionales de los 57 pacientes durante (T=1) y a corto plazo (T=2) de la terapia antineoplásica respecto al inicio del estudio (T=0). En referencia al **tamaño cardíaco**, no se observa cambios significativos en el tamaño del VI ni AI o VD en T=1 ni en T=2. De los 6 (10,5%) pacientes con un tamaño cardíaco aumentado (AI, VI o VD) al inicio del estudio, sólo uno persiste con una dilatación del VI en T=1, normalizándose en T=2. De los 5 (8,8%) pacientes con un tamaño cardíaco aumentado (VI o VD) en T=1, todos se normalizan en T=2. Así, en T=2 se detecta 4 (7,8%) pacientes con tamaño cardíaco aumentado (3/4 VI y 1/4 VD), que no presentaban en el control previo, con una mediana de tiempo desde el último cardiotóxico recibido de 6,5 meses (RIC = 5,1 a 8,6).

El aumento del tamaño cardíaco en los distintos tiempos de seguimiento no muestra diferencias significativas entre los pacientes que presentan o no el potencial confusor para dicho aumento, sin embargo, no hay suficientes casos válidos para obtener una conclusión confiable (tabla 3.6).

Tabla 3.6 Cardiomegalia en los distintos tiempos de seguimiento

Parámetros		Hiperhidratación		p-valor	Anemia		p-valor
		Si	No		Si	No	
Aumento tamaño cardíaco (N, %)	T=0	N=25	N=32		N=40	N=17	
	N=6	3 (12,0)	3 (9,4)	1,000 ^{a*}	4 (10,0)	2 (11,8)	1,000 ^{a*}
	T=1	N=2	N=55		N=37	N=20	
	N=5	0 (0,0)	5 (15,6)	1,000 ^{a*}	4 (10,0)	1 (5,9)	0,410 ^{a*}
	T=2	N=0	N=51		N=20	N=28	
N=4	-	4 (7,8)	N/A	3 (15,0)	1 (3,6)	0,294 ^{a*}	

Se compara los pacientes con y sin el potencial confusor para el aumento del tamaño cardíaco en T=0, en T=1 y T=2.

^aprueba de X² (*prueba de Fisher). p <0,05.

Número (N), N/A (no disponible o no aplicable), inicio de estudio (T=0), control a los 93,0 ± 11,5 días (T=1), control a los 366,1 ± 20,0 días (T=2).

La **función sistólica** del VI analizando la FEVI y la FA disminuyen significativamente en T=1 (p=0,001 y p=0,000, respectivamente) y en T=2 (p=0,000 y p=0,000, respectivamente). Sólo 2 pacientes presentan un descenso de la FEVI >10 puntos porcentuales (%) respecto al basal, manteniendo FEVI normal (≥53%), uno (del 12,0%) en T=1 (a los 78 días del último antineoplásico y sin haber recibido antraciclinas previas), y otro (del 13,0%) en T=2 (a los 294 días del último antineoplásico y a los 879 días del último antineoplásico cardiotoxico con una dosis acumulada de antraciclinas de 149 mg/m²), ambos asintomáticos. Asimismo, este último paciente también presenta un descenso de la FA >10% (del 12%) respecto al basal durante el seguimiento en T=2, manteniendo FA normal (≥28%). Ningún paciente asintomático con una disminución de la FEVI ≥20 puntos porcentuales (%) respecto al basal. La FEVI hiperdinámica (>75%) no presenta cambios significativos durante ambos tiempos de seguimiento, aunque no hay suficientes casos válidos para obtener una conclusión confiable.

La S'M y el ICT izdo no presentan cambios significativos ni en T=1 ni en T=2. La S't disminuye significativamente en T=2 (p=0,036). La S'T, el TAPSE y el ICT dcho no presentan cambios significativos ni en T=1 ni en T=2. Los valores de S'M baja, S't baja, S'T baja e ICT izdo prolongado no presentan cambios significativos durante el seguimiento, sin embargo, no hay suficientes casos válidos para obtener una conclusión confiable. Al no observarse pacientes con TAPSE bajo o ICT dcho prolongado ni al inicio ni durante el seguimiento, no se valoran cambios en dichos parámetros. Del 14,0% (8/57) de los pacientes que muestran una alteración de parámetros sistólicos del VI por TDI al inicio del estudio, 3 de ellos (3/8) persiste durante el seguimiento (2/4 con S'M baja, 1/3 con ICT prolongado y 1/4 con S't baja, aunque en este último caso, 2 pacientes no se puede valorar la evolución por pérdida de seguimiento en T=2). Del 12,3% (7/57) de los pacientes que muestran una alteración de parámetros sistólicos del VD por TDI al inicio del estudio, 3 de ellos (3/7) persiste

durante el seguimiento (3/7 con S'T baja, aunque 1 paciente no se puede valorar la evolución por pérdida de seguimiento en T=2).

Del 10,5% (6/57) de los pacientes que muestran una alteración de parámetros sistólicos del VI por TDI en T=1, 1 de ellos (1/6) ya la presentaba previamente (S'M y S't bajas) y en ninguno persiste durante el seguimiento (aunque 1 paciente no se puede valorar la evolución por pérdida de seguimiento en T=2). Del 17,5% (10/57) de los pacientes que muestran una alteración de parámetros sistólicos del VD por TDI en T=1, 2 de ellos (2/10) ya la presentaban previamente (S'T baja) y en sólo uno persiste durante el seguimiento (aunque 1 paciente no se puede valorar la evolución por pérdida de seguimiento en T=2).

Del 14,0% (8/57) de los pacientes que muestran una alteración de parámetros sistólicos del VI por TDI en T=2, 2 de ellos (2/8) ya la presentaban previamente (S'M baja y ICT prolongado). Del 17,6% (9/51) de los pacientes que muestran una alteración de parámetros sistólicos del VD por TDI en T=2, 2 de ellos (2/9) ya la presentaban previamente (S'T baja) (tabla 3.2).

No existe relación entre el cambio de los parámetros ecocardiográficos convencionales sistólicos durante la terapia con la dosis acumulada de antraciclinas en T=1 ni a corto plazo de la terapia con la dosis acumulada de antraciclinas en T=2. Teniendo en cuenta los pacientes que han recibido RT corporal en T=2, existe una relación negativa entre el cambio S't a corto plazo de la terapia y la dosis acumulada de antraciclinas en T=2 (-0,870/0,011), aunque no hay suficientes casos válidos para obtener una conclusión confiable. Sin embargo, considerando el resto de potenciales confusores sigue sin existir dicha relación (tabla 3.7 y 3.8).

La **función diastólica** del VI analizando la mayor parte de los parámetros (onda A mitral, E/A mitral, TDE mitral, TRIV, E'M, A'M, E'M/A'M, E/E', IRT izdo, A't y E't/A't) no presentan cambios significativos ni en T=1 ni en T=2. Sólo la onda E mitral y la E't disminuyen significativamente en T=2 ($p=0,014$ y $p=0,049$, respectivamente). En la función diastólica del VD, la A'T aumenta con una E'T/A'T que disminuye significativamente en T=1 ($p=0,015$ y $p=0,001$, respectivamente) y la E'T disminuye significativamente en T=2 ($p=0,023$). El IRT dcho no presenta cambios significativos ni en T=1 ni en T=2.

La disfunción diastólica con un patrón de llenado ventricular alterado (considerando uno o ambos ventrículos) no presenta cambios significativos durante el seguimiento ni en T=1 ni T=2. Tampoco presenta cambios significativos los valores de E/A mitral <1 y E/A mitral >2 , de TDE mitral <160 ms y >240 ms, de TRIV <70 ms y TRIV >90 ms, de IRT izdo y dcho prolongados, aunque no hay suficientes casos válidos para obtener una conclusión confiable. Al no observarse pacientes con inversión E'M/A'M o E/E' >15 ni al inicio ni durante el seguimiento, no se valoran cambios en dichos parámetros. El valor de inversión E'T/A'T aumenta significativamente en T=1 ($p=0,002$) y en T=2 ($p=0,006$).

Del 12,3% (7/57) de los pacientes que muestran un patrón restrictivo del VI y del 3,5% (2/57) con un patrón de alteración de la relajación del VD al inicio del estudio, 4 de ellos (4/9) persisten durante el seguimiento (2/7 con E/A mitral >2 y 2/2 con inversión E'T/A'T).

Del 21,1% (12/57) de los pacientes que muestran un patrón de alteración de la relajación del VD, del 7,0% (4/57) con un patrón restrictivo del VI y del 5,3% (3/57) con un patrón de alteración de la relajación del VI en T=1, 4 de ellos (4/17) ya la presentaban previamente (2/12 con inversión E'T/A'T y 2/4 con E/A mitral >2) y en tres persiste durante el seguimiento (3/12 con inversión E'T/A'T, aunque en este caso, 1 paciente no se puede valorar la evolución por pérdida de seguimiento en T=2).

Del 21,6% (11/51) de los pacientes que muestran un patrón de alteración de la relajación del VD, del 9,8% (5/51) con un patrón restrictivo del VI y del 2,0% (1/51) con un patrón de alteración de la relajación del VI en T=2, 3 de ellos (3/16) ya la presentaban previamente (3/11 con inversión E'T/A'T y 1/5 con E/A mitral >2) (tabla 3.3).

No existe relación entre el cambio de los parámetros ecocardiográficos convencionales diastólicos durante la terapia con la dosis acumulada de antraciclinas en T=1 ni a corto plazo de la terapia con la dosis acumulada de antraciclinas en T=2. Teniendo en cuenta los pacientes que no han recibido CFM en T=1, existe una relación negativa entre el cambio de la relación E'T/A'T durante la terapia y la dosis acumulada de antraciclinas en T=1 (-0,731/0,040), aunque no hay suficientes casos válidos para obtener una conclusión confiable. Sin embargo, considerando el resto de potenciales confusores sigue sin existir dicha relación (tabla 3.7 y 3.8).

En la **función sistodiastólica**, el MPI izdo no presenta cambios significativos ni en T=1 ni en T=2. En cambio, el MPI dcho aumenta significativamente en T=1 ($p=0,033$) y en T=2 ($p=0,008$). El valor de MPI izdo aumentado no presenta cambios significativos durante el seguimiento, sin embargo, no hay suficientes casos válidos para obtener una conclusión confiable. El valor de MPI dcho aumentado asciende significativamente en T=2 ($p=0,022$).

El paciente (1/57) con un MPI izdo aumentado al inicio del estudio, no se puede valorar la evolución por pérdida de seguimiento en T=2. Del 14,0% (8/57) de los pacientes con un MPI dcho aumentado al inicio del estudio, 1 de ellos (1/8) persiste durante el seguimiento (aunque en este caso, 5 pacientes no se pueden valorar la evolución por pérdida de seguimiento en T=2).

Del 12,3% (7/57) de los pacientes con un MPI izdo aumentado en T=1, ninguno lo presentaba previamente, y en dos de ellos (2/7) persiste durante el seguimiento (aunque 1 paciente no se puede valorar la evolución por pérdida de seguimiento en T=2). Del 29,8% (17/57) de los pacientes con un MPI dcho aumentado en T=1, tres ya lo presentaban previamente, y en cuatro de ellos (4/17) persiste durante el seguimiento (aunque en 2 pacientes no se puede valorar la evolución por pérdida de seguimiento en T=2).

Del 3,9% (2/51) de los pacientes con un MPI izdo aumentado en T=2, ambos (2/2) ya lo presentaban previamente. Del 23,5% (12/51) de los pacientes con un MPI dcho aumentado en T=2, cinco de ellos (5/12) ya lo presentaban previamente (tabla 3.4).

No existe relación entre el cambio del MPI dcho durante la terapia con la dosis acumulada de antraciclinas en T=1 ni a corto plazo de la terapia con la dosis acumulada de antraciclinas en T=2. Teniendo en cuenta los pacientes que no han recibido RT corporal en T=2, existe una relación positiva entre el cambio del MPI dcho a corto plazo de la terapia y la dosis acumulada de antraciclinas en T=2 (0,459/0,006). Sin embargo, considerando el resto de potenciales confusores sigue sin existir dicha relación (tabla 3.7 y 3.8).

En referencia a **manifestaciones cardiológicas**, la sPAP estimada de los pacientes evaluados disminuye significativamente en T=2 ($p=0,004$). El valor del derrame pericárdico no presenta cambios significativos durante el seguimiento ni en T=1 ni T=2, aunque no hay suficientes casos válidos para obtener una conclusión confiable (tabla 3.5).

Tabla 3.7 Relación cambios parámetros ecocardiográficos convencionales (sistólicos, diastólicos y sistodiastólicos) con la dosis acumulada de antraciclinas durante la terapia (T=1)

Parámetros		Cambio T1T0				
		FEVI	FA	A'T	E'T/A'T	MPI dcho
Antraciclinas T=1		0,01/0,94/47	0,06/0,72/47	0,06/0,70/47	-0,09/0,55/47	0,22/0,14/47
T=0 CFM	no	-0,03/0,84/37	-0,09/0,60/37	0,00/0,98/37	-0,21/0,21/37	0,19/0,26/37
	si	0,16/0,66/10	0,63/0,05/10	0,25/0,49/10	0,03/0,93/10	0,13/0,73/10
T=1 CFM	no	-0,47/0,24/8	0,11/0,80/8	-0,25/0,55/8	-0,73/0,04/8	-0,07/0,87/8
	si	0,08/0,64/39	0,14/0,40/39	0,04/0,80/39	0,00/0,99/39	0,19/0,25/39
T=1 RT corporal	no	0,04/0,81/41	0,09/0,57/41	0,14/0,38/41	-0,10/0,53/41	0,30/0,05/41
	si	-0,71/0,12/6	-0,32/0,54/6	-0,60/0,21/6	-0,43/0,40/6	-0,09/0,87/6
T=0 Hiperhidratación	no	0,16/0,48/23	0,36/0,09/23	-0,11/0,63/23	-0,07/0,75/23	
	si	-0,12/0,56/24	-0,06/0,78/24	0,26/0,22/24	-0,21/0,31/24	
T=0 Anemia	no	0,22/0,42/16	0,03/0,91/16	-0,31/0,24/16	0,43/0,10/16	
	si	-0,01/0,95/31	0,12/0,54/31	0,20/0,29/31	-0,23/0,21/31	
T=1 Anemia	no	0,13/0,66/14	0,05/0,86/14	-0,43/0,13/14	0,14/0,64/14	
	si	-0,04/0,82/33	-0,04/0,81/33	0,12/0,52/33	-0,25/0,16/33	
T=0 Corticoterapia	no	0,06/0,75/31	0,27/0,15/31			
	si	-0,05/0,85/16	0,15/0,58/16			
T=1 Corticoterapia	no	-0,10/0,54/39	-0,03/0,88/39			
	si	0,83/0,10/8	0,68/0,06/8			

T=0 Infección	no	0,17/0,32/34	0,12/0,49/34			
	si	-0,33/0,27/13	-0,49/0,09/13			
T=1 Infección	no	-0,08/0,65/36	-0,08/0,66/36			
	si	0,35/0,30/11	0,40/0,22/11			

Valores expresados con Rho/ p-valor/ N disponibles. Se relaciona la variable cambio de los parámetros ecocardiográficos convencionales entre T=0 y T=1 con la dosis acumulada de antraciclinas en T=1. Se realiza la relación dentro de cada grupo de la variable categórica confusora. Coeficiente de correlación de Spearman. p <0,05.

Número (N), N/A (no disponible o no aplicable), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), fracción de acortamiento (FA), onda A´tricuspídeo TDI (A´T), onda E´tricuspídeo TDI (E´T), myocardial performance index (MPI), derecho (dcho), ciclofosfamida (CFM), radioterapia (RT), inicio de estudio (T=0), control a los 93,0 ± 11,5 días (T=1).

Tabla 3.8 Relación cambios parámetros ecocardiográficos convencionales (sistólicos, diastólicos y sistodiastólicos) con la dosis acumulada de antraciclinas a corto plazo de la terapia (T=2)

Parámetros		Cambio T2T0						
		FEVI	FA	S´t	Onda E	E´t	E´T	MPI dcho
Antraciclinas T=2		-0,03/0,85/43	0,13/0,40/43	-0,17/0,29/39	0,12/0,45/43	-0,04/0,80/43	-0,03/0,84/43	0,18/0,25/43
T=0 CFM	no	-0,11/0,52/37	0,15/0,37/37	-0,13/0,48/33	0,08/0,63/37	-0,12/0,51/33	0,02/0,91/37	0,28/0,10/36
	si	0,24/0,65/6	0,02/0,98/6	-0,24/0,65/6	0,60/0,21/6	0,25/0,63/6	0,09/0,87/6	0,09/0,87/6
T=2 CFM	no	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	si	-0,04/0,81/40	0,08/0,62/40	-0,14/0,43/36	0,16/0,34/40	0,03/0,88/36	0,02/0,90/40	0,24/0,14/39
T=2 RT corporal	no	-0,02/0,91/36	0,17/0,33/36	0,07/0,71/32	0,15/0,40/36	-0,04/0,83/32	-0,10/0,56/36	0,46/0,01/35
	si	-0,57/0,18/7	-0,49/0,26/7	-0,87/0,01/7	0,15/0,76/7	-0,37/0,42/7	0,10/0,83/7	-0,56/0,19/7
T=2 RT mediastino	no	-0,08/0,61/40	0,06/0,69/40	-0,27/0,12/36	0,08/0,61/40	-0,02/0,92/36	-0,11/0,51/40	0,19/0,24/39
	si	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

T=0 Hiperhidratación	no	-0,20/0,42/19	-0,02/0,95/19	-0,18/0,48/18	0,08/0,76/19	-0,29/0,25/18	-0,26/0,28/19	
	si	0,05/0,81/24	0,39/0,06/24	-0,10/0,68/21	0,20/0,34/24	0,40/0,08/21	0,25/0,25/24	
T=0 Anemia	no	0,32/0,26/14	0,31/0,29/14	-0,48/0,08/14	0,13/0,66/14	0,14/0,64/14		
	si	-0,22/0,25/29	0,08/0,68/29	0,028/0,89/25	0,10/0,60/29	-0,07/0,73/25		
T=2 Anemia	no	-0,07/0,75/22	0,22/0,34/22	-0,01/0,98/22	-0,04/0,87/22	0,03/0,88/22		
	si	-0,10/0,70/18	-0,15/0,55/18	-0,41/0,15/14	0,41/0,09/18	-0,22/0,44/14		
T=0 Corticoterapia	no	-0,07/0,72/27	-0,01/0,95/27	-0,18/0,40/25				
	si	0,02/0,94/16	0,54/0,30/16	-0,11/0,71/14				
T=2 Corticoterapia	no	0,02/0,93/36	0,19/0,28/36	-0,03/0,89/32				
	si	-0,40/0,38/7	-0,11/0,81/7	-0,65/0,11/7				
T=0 Infección	no	-0,09/0,62/31	0,14/0,45/31	-0,19/0,32/29				
	si	0,27/0,41/12	0,03/0,93/12	-0,14/0,71/10				
T=2 Infección	no	-0,03/0,85/43	0,13/0,40/43	-0,17/0,29/39				
	si	N/A	N/A	N/A				

Valores expresados con Rho/ p-valor/ N disponibles. Se relaciona la variable cambio de los parámetros ecocardiográficos convencionales entre T=0 y T=2 con la dosis acumulada de antraciclinas en T=2. Se realiza la relación dentro de cada grupo de la variable categórica confusora. Coeficiente de correlación de Spearman. $p < 0,05$.

Número (N), N/A (no disponible o no aplicable), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), fracción de acortamiento (FA), onda S'septal TDI (S't), onda E'septal TDI (E't), onda E'tricusípideo TDI (E'T), myocardial performance index (MPI), derecho (dcho), ciclofosfamida (CFM), radioterapia (RT), inicio de estudio (T=0), control a los $93,0 \pm 11,5$ días (T=1).

3.2.2.3 OBJETIVO 3: COMPARAR LOS PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS DE DISFUNCIÓN CARDÍACA CONVENCIONALES AL INICIO DEL ESTUDIO (T=0), DURANTE (T=1) Y A CORTO PLAZO DE LA TERAPIA (T=2) CON SUJETOS CONTROL SANOS

Se comparan los parámetros ecocardiográficos convencionales de los 57 pacientes al inicio del estudio (T=0), durante (T=1) y a corto plazo de la terapia (T=2) con los 58 sujetos control.

Al inicio del estudio (T=0), el **tamaño cardíaco** de ambos ventrículos (z-score DTdVI, masa del VI y z-score VD) es mayor significativamente en los pacientes en T=0 en comparación con los sujetos control (p=0,014, p=0,018 y p=0,039, respectivamente). No hay diferencias significativas en el grosor de la pared del VI ni volumen de la AI.

Durante el seguimiento, el tamaño del VI (z-score DTdVI) sigue mayor en los pacientes en T=1 y T=2 en comparación con los sujetos control (p=0,011 y p=0,016, respectivamente), además de un mayor grosor del TIV en T=1 (p=0,036). El tamaño del VD (z-score VD) sigue mayor en los pacientes en T=1 en comparación con los sujetos control (p=0,012) (tabla 3.1).

Al inicio del estudio (T=0), no hay diferencias significativas en la **función sistólica** del VI (FEVI y FA) entre los pacientes en T=0 y los sujetos control, tampoco en la S'M, la S'T, el TAPSE, el ICT izdo y dcho. La S't es mayor significativamente en los pacientes en T=0 en comparación con los sujetos control (p=0,017). No hay diferencias significativas en la FEVI hiperdinámica (>75%), la S'M baja, la S't baja, la S'T baja ni el ICT izdo y dcho prolongado, aunque no hay suficientes casos válidos para obtener una conclusión confiable.

Durante el seguimiento, el ICT es menor significativamente en los pacientes en T=1, y la FEVI y la FA son menores significativamente en los pacientes en T=2 en comparación con los sujetos control (p=0,026, p=0,006 y p=0,019, respectivamente). No hay diferencias significativas en la S'M, la S't, la S'T, el TAPSE y el ICT dcho. La FEVI hiperdinámica (>75%) es menor significativamente en los pacientes en T=2 en comparación con los sujetos control (p=0,010) y la S't baja mayor significativamente en los pacientes en T=1 y en T2 en comparación con los sujetos control (p=0,027 y 0,039, respectivamente), aunque no hay suficientes casos válidos para obtener una conclusión confiable. No hay diferencias significativas en la S'M baja, la S'T baja ni el ICT izdo y dcho prolongado, aunque no hay suficientes casos válidos para obtener una conclusión confiable.

Al no observarse valores de FEVI <53%, FA <28% o TAPSE bajo ni en los pacientes ni en los sujetos control, no se valoran diferencias en dichos parámetros (tabla 3.2).

Al inicio del estudio (T=0), la **función diastólica** del VI analizando todos los parámetros (onda E mitral, onda A mitral, E/A mitral, TDE mitral, TRIV, E'M, A'M, E'M/A'M, E/E', IRT izdo, A't, E't y E't/A't) no hay diferencias significativas entre los pacientes en T=0 y los sujetos control. Los parámetros de función diastólica del VD (E'T, A'T, E'T/A'T e IRT dcho) no hay diferencias

significativas entre los pacientes en T=0 y los sujetos control. Sin embargo, la disfunción diastólica con un patrón de llenado ventricular alterado (considerando uno o ambos ventrículos) es mayor significativamente en los pacientes en T=0 en comparación con los sujetos control, aunque no hay suficientes casos válidos para obtener una conclusión confiable. Los valores de E/A mitral >2 , TDE mitral <160 ms, TDE mitral >240 ms, TRIV <70 ms, IRT izdo prolongado, inversión E'T/A'T e IRT dcho prolongado, no hay diferencias significativas entre los pacientes en T=0 y los sujetos control, aunque no hay suficientes casos válidos para obtener una conclusión confiable.

Durante el seguimiento, la A'T es mayor significativamente y la relación E'T/A'T menor significativamente en los pacientes en T=1 en comparación con los sujetos control ($p=0,002$ y $p=0,000$, respectivamente). La disfunción diastólica con un patrón de llenado ventricular alterado (considerando uno o ambos ventrículos) y la inversión de la relación E'T/A'T son mayores significativamente en los pacientes en T=1 y T=2 en comparación con los sujetos control. No hay diferencias significativas en la onda E mitral, onda A mitral, E/A mitral, TDE mitral, TRIV, E'M, A'M, E'M/A'M, E/E', IRT izdo, A't, E't, E't/A't, E'T e IRT dcho). No hay diferencias significativas en los valores de E/A mitral <1 , E/A mitral >2 , TDE mitral <160 ms, TDE mitral >240 ms, TRIV >90 ms, IRT izdo y dcho prolongado, aunque no hay suficientes casos válidos para obtener una conclusión confiable.

Al no observarse pacientes con valores de inversión E'M/A'M o E/E' >15 ni en los pacientes ni en los sujetos control, no se valoran diferencias en dichos parámetros (tabla 3.3).

Al inicio del estudio (T=0), la **función sistodiastólica** con el MPI izdo y dcho no hay diferencias significativas entre los pacientes en T=0 y los sujetos control, ni tampoco en el valor de MPI izdo aumentado, aunque en este último, no hay suficientes casos válidos para obtener una conclusión confiable. En cambio, el valor de MPI dcho aumentado es mayor significativamente en los pacientes en T=0 en comparación con los sujetos control ($p=0,003$), sin embargo, no hay suficientes casos válidos para obtener una conclusión confiable.

Durante el seguimiento, el MPI dcho es mayor significativamente en los pacientes en T=1 y en T=2 en comparación con los sujetos control ($p=0,003$ y $p=0,000$, respectivamente). No hay diferencias significativas en el MPI izdo. El valor de MPI izdo aumentado es mayor significativamente en los pacientes en T=1 en comparación con los sujetos control ($p=0,032$), sin embargo, no hay suficientes casos válidos para obtener una conclusión confiable. El valor de MPI dcho aumentado es mayor significativamente en los pacientes en T=1 y T=2 en comparación con los sujetos control ($p=0,000$ y $p=0,000$, respectivamente) (tabla 3.4).

Al inicio del estudio (T=0), en referencia a las **manifestaciones cardiológicas**, la sPAP estimada es mayor significativamente en los pacientes en T=0 en comparación con los sujetos control ($p=0,007$). El valor del derrame pericárdico también es mayor significativamente en los pacientes en T=0 en

comparación con los sujetos control ($p=0,021$), aunque no hay suficientes casos válidos para obtener una conclusión confiable.

Durante el seguimiento, la sPAP estimada es mayor significativamente en los pacientes en T=1 en comparación con los sujetos control ($p=0,035$). No hay diferencias significativas en el valor del derrame pericárdico, aunque no hay suficientes casos válidos para obtener una conclusión confiable (tabla 3.5).

3.2.2.4 OBJETIVO 4: DOCUMENTAR LA CT DETECTADA DURANTE Y A CORTO PLAZO DE LA TERAPIA

Todos los pacientes presentan una función sistólica del VI normal ($FEVI \geq 53\%$ y $FA \geq 28\%$), sin detectarse ninguna CTRCD asintomática ni sintomática. Sin embargo, dos pacientes muestran una disminución de la FEVI >10 puntos porcentuales (%) respecto al basal, que incluso podrían considerarse temporalmente según definiciones de CT previas en progresiva crónica (uno de inicio temprano y el otro tardío), desconociéndose el estado de reversibilidad de los mismos por falta de seguimiento (uno por pérdida y el otro por detección al final del estudio). Asimismo, el paciente que se detecta dicha disminución en T=2, además presenta una disminución de la FA $>10\%$.

Un paciente postrasplante de MO con una baja dosis de tratamiento de acondicionamiento al TPH (dosis acumulada de CFM de 400 mg/m² y RT corporal de 2 Gy) muestra una disminución asintomática del calibre de la arteria coronaria izquierda descendente anterior con aceleración de flujo a este nivel en el estudio ecocardiográfico en T=2 (a los 334 días de finalizar tratamiento), descartándose la estenosis de la misma con una tomografía computarizada coronaria y una gammagrafía de perfusión miocárdica que resultan normales.

Ningún paciente presenta un trastorno del ritmo cardíaco relevante ni una prolongación del intervalo QTc significativo.

3.2.3 DISCUSIÓN

Las antraciclina se han utilizado en el tratamiento del cáncer desde finales de la década de 1960(23), y son frecuentemente utilizadas en los protocolos pediátricos actuales de dicho tratamiento. El paradigma del tratamiento es erradicar efectivamente el cáncer, limitando los efectos adversos hacia órganos susceptibles, principalmente el corazón. La cardiomiopatía por antraciclina se asocia a pérdida progresiva de miocitos cardíacos y al desarrollo de grados variables de fibrosis intersticial(84).

Se ha informado que el tratamiento antineoplásico produce un adelgazamiento de la pared miocárdica y un aumento en la dimensión del VI que es muy pronunciado en el seguimiento tardío(58, 223, 225). El efecto neto del adelgazamiento de la pared del VI desde pérdida de miocitos, dilatación del VI y

aumento de la TA es probable que sea un aumento en la poscarga del VI, y es probable que esto imponga tensiones continuas en los miocitos restantes, que pueden tener que crecer en exceso. Por lo tanto, la pérdida continua de miocitos conduce, con el tiempo, a fallo de los mecanismos compensatorios y descompensación cardíaca manifiesta(225). Sin embargo, Mavinkurve-Groothuis et al. (2013)(57) detecta en 60 niños con LLA una reducción significativa en las dimensiones de la pared (z-score de la PPVIt_d, del TIVt_d y masa del VI) y un aumento en la cavidad VI (z-score del DTdVI) en pacientes pediátricos tratados con antraciclinas a corto plazo de la terapia (12 meses). En nuestro estudio no se observan cambios significativos en el tamaño cardíaco durante el seguimiento a 3 y 12 meses, esperable dada la ausencia de detección de CTRCD, pudiéndose deber estos resultados al corto plazo de seguimiento. Asimismo, se observa que el tamaño del VI (z-score del DTdVI) es mayor en comparación con sujetos controles en todos los puntos de seguimiento, con una falta de adelgazamiento apreciable del miocardio, indicando probablemente que simplemente sea su tamaño ventricular, o incluso, puede que el mantenimiento del espesor normal de la pared a pesar de la pérdida de miocitos durante el tratamiento refleje la hinchazón de miocitos y la vacuolización asociada al tratamiento con antraciclinas(84). Además, la normalización del tamaño cardíaco de los pacientes que lo presentan aumentado al inicio y durante el tratamiento, puede indicar que la dilatación cardíaca en estos casos pueda ser debida a otras causas, aunque no hemos obtenido una conclusión confiable.

El daño miocárdico que conduce a IC durante o poco después del tratamiento antineoplásico en un porcentaje de pacientes tratados con antraciclinas depende de las dosis totales acumuladas administradas(29, 38, 74, 79, 208, 209, 215). Estudios previos sugieren que el riesgo de disfunción sistólica es especialmente alto en niños tratados con dosis acumuladas eqv de ≥ 250 mg/m²(35, 42) y diastólica de 200 mg/m² de antraciclinas (29, 77). También es bien establecido que los pacientes que reciben RT tienen un mayor riesgo de CT. No obstante, la susceptibilidad a esta complicación es en gran medida individual y algunos pacientes exhiben signos de miocardiopatía incluso a dosis bajas acumuladas(89), sin haber un corte claro de dosis segura por debajo de 250 mg/m²(35), y aunque las dosis se han disminuido en el tiempo en los protocolos de tratamiento del cáncer(74, 80), no se ha podido prevenir la CT.

En el estudio de Bu'Lock et al. (1996)(88) con 125 pacientes pediátricos que reciben dosis altas de antraciclinas (270, rango 45-1150 mg/m²), se detecta una incidencia de CT subclínica (FA<30%) del 19,2% (24/125) al final del tratamiento, siendo mayor con la dosis total acumulada y especialmente en aquellos pacientes que han recibido >600 mg/m² de antraciclinas. Además, informa que el comportamiento individual en la caída de la FA con el aumento de la dosis de antraciclinas parece ser relativamente consistente durante todo el tratamiento y tiene una relación clara con el estado funcional al final de tratamiento, permitiendo identificar los pacientes particularmente susceptibles a CT por antraciclina al inicio del tratamiento(88). Asimismo, asombra por el corto

tiempo de seguimiento el estudio de Agha et al. (2016)(206), que detecta en 30 pacientes pediátricos que reciben dosis bajas de antraciclinas (rango 50-75 mg/m²), una disminución significativa de la FEVI y la FA inmediatamente posterior al tratamiento de inducción, además de disminución de la FA >10% respecto al basal en el 40,0% de ellos (12/30), siendo en valores por debajo de la normalidad (FA <28%) en el 6,7% (2/30). En población adulta, Cardinale et al. (2015)(90) detecta una incidencia de CT subclínica (disminución FEVI >10 puntos porcentuales de la línea de base y <50%) del 8,6% (226/2625) siendo dosis dependiente de antraciclinas con dosis altas acumuladas en el grupo de pacientes con CT (359 ± 172 mg/m²) y presentándose mayoritariamente durante el primer año de finalizar la terapia. Nuestros resultados, a pesar de que el 28,1% (16/57) de los pacientes reciben dosis acumuladas de antraciclinas ≥250 mg/dl durante el estudio, no detectan ningún paciente con CT subclínica (disminución de la FEVI o FA por debajo de la normalidad) ni tampoco IC clínica, puede que la dosis moderada acumulada de antraciclinas en los diversos tiempos de seguimiento (149,4 en T=1 y 219,6 mg/m² en T=2), así como, la no administración de antraciclinas en el 15,8% (9/57) de los pacientes de estudio, explique dicha ausencia. Asimismo, otros estudios que valoran la función sistólica convencional global en pacientes pediátricos que reciben terapia antineoplásica tampoco aprecian valores por debajo de la normalidad(55, 56, 204, 205, 220, 227). Stapleton et al. (2007)(220) observa valores de FA dentro de la normalidad en 151 pacientes pediátricos con dosis acumuladas de antraciclinas moderadas (200 ± 101 mg/m²) en una mediana de 8,1 meses postratamiento (rango 1 día a 16 años), además de no observar diferencias al comparar toda la cohorte con sujetos control. De igual modo, Kocabas et al.(2014)(204) no detecta ningún paciente con valores de FEVI por debajo de la normalidad en 72 pacientes pediátricos con dosis acumuladas de antraciclinas moderadas (229 ± 74 mg/m²) en una mediana de 1,3 meses postratamiento (rango 0,3 a 11,5 meses), aunque aprecia significativamente un menor valor en los grupos de mayor dosis acumuladas de antraciclinas respecto a controles, así como de la función sistólica del VI por TDI (S'M) incluso a dosis bajas de antraciclinas. A pesar de no detectar CTRCD en nuestro estudio, observamos una disminución de la FEVI y FA respecto al valor basal durante el seguimiento (T=1 y T=2), así como, un menor valor en comparación con sujetos control a corto plazo de la terapia (T=2), pudiendo indicar que ya se ha producido una lesión de células miocárdicas, seguido por disminución progresiva de la función cardíaca, que, si no se tiene en cuenta en el tiempo, puede que conduzca progresivamente a CT subclínica o incluso IC manifiesta.

Previamente, la evaluación ecocardiográfica de la función sistólica del VI en pacientes que reciben tratamiento antineoplásico se ha centrado en los índices de fase de eyección, FEVI o FA, aunque se ha demostrado que pueden no detectar alteraciones sutiles en la función del VI, ya que la pérdida considerable de miocitos puede desarrollarse antes del deterioro de estos índices. Además, no necesariamente todos los componentes de la función sistólica son afectados en el mismo grado posterior a la terapia. Por este motivo, estudios adicionales han explorado la TDI para medir las

velocidades de la pared miocárdica regional longitudinal en niños(56, 204-206), con la premisa que la función longitudinal es la más afectada por el tratamiento antineoplásico(160) y que su valoración podría ser de particular importancia en la detección inicial de anomalías locales, antes de que se produzca cualquier cambio aparente en las mediciones de la función global. Nuestro estudio detecta anomalías en la función sistólica regional del TIV (disminución de la S't) a corto plazo de la terapia (T=2), manteniendo sin cambios la función en la pared libre del VI (S'M), sin embargo, posterior a la disminución observada en la función global y sin diferencias significativas en comparación con sujetos control.

La disfunción diastólica puede existir en pacientes con función sistólica conservada, especialmente cuando la anomalía subyacente resulta en hipertrofia del VI, isquemia miocárdica, sobrecarga de presión del VI o fibrosis miocárdica(231). Se informa que los cambios diastólicos en pacientes con CT inducida por QT suelen preceder a la disfunción sistólica(90), además de ser más frecuente en el seguimiento a largo plazo(218, 225). En el estudio de Ganame et al. (2007)(54) con 13 pacientes pediátricos que reciben 3 dosis de antraciclinas (rango 30-75 mg/m²), la evaluación del flujo Doppler mitral demuestra de forma aguda un patrón de alteración de la relajación miocárdica (disminución de la onda E mitral, aumento de la onda A mitral con descenso de la relación E/A) ya a partir de la primera dosis y, disminución de la FEVI y FA posterior a la segunda dosis de antraciclinas. Además, a parte del patrón de alteración de la relajación miocárdica con el tratamiento antineoplásico, también se reporta un patrón restrictivo de relleno diastólico, principalmente pero no exclusivamente en asociación con irradiación cardíaca previa(225). Asimismo, la TDI puede evaluar la función diastólica longitudinal regional(228, 232). Kapusta et al. (2003)(233) demuestra por TDI anomalías en el movimiento diastólico regional en la pared libre del VI en el 82,4% (14/17) de los pacientes pediátricos que reciben dosis acumuladas de antraciclinas moderadas (rango 120-450 mg/m²) al finalizar la terapia, persistiendo estas anomalías en el 61,5% (8/13) de ellos a los 6 meses después de completar la terapia, así como, detectar con menor frecuencia anomalías en el TIV. Nuestro estudio detecta tan sólo una disminución de la onda E mitral a través del flujo Doppler mitral, y anomalías en la función diastólica regional del TIV (disminución de la E't) a través de la TDI a corto plazo de la terapia (T=2), sin observarse diferencias significativas en comparación con sujetos control. Sin embargo, contrariamente a la no detección de CTRCD propiamente dicha, se observan pacientes con disfunción diastólica ya desde el inicio del estudio (a expensas del VI inicialmente y del VD durante el seguimiento), siendo mayor significativamente en comparación con sujetos control, que, aunque no hay suficientes casos válidos para obtener una conclusión confiable, pueden sugerir un estado de disfunción diastólica previa a la disfunción sistólica global no observada. No obstante, el resto de marcadores diastólicos del VI que consideramos durante el seguimiento (onda A mitral, relación E/A mitral, TDE, TRIV, IRT izdo) e incluso los evaluados por TDI (E'M, A'M, relación E'M/A'M, E/E', A't y E't/A't) se mantienen sin cambios en la población de estudio a este nivel de dosis de

antraciclina. Las apreciaciones en la relación E/A mitral en nuestros pacientes no excluirían la presencia de disfunción diastólica (patrón de llenado del VI pseudonormal), aunque la relación E'M/A'M sin cambios tampoco lo sostiene. La relación E/E' conservada sugiere presiones de llenado del VI normales, esperable en vista de los sutiles cambios diastólicos del VI. Otros estudios pediátricos que informan de la función diastólica del VI, aprecian observaciones similares al detectar escasa afectación diastólica del VI(56, 205), puede que se deba a los tiempos de evaluación cardiológica, ya que las anomalías en la función diastólica aumentan con la duración del seguimiento(218, 225, 226, 228, 232) o que los pacientes pediátricos pueden demostrar cambios en la función diastólica relativamente más tarde en el curso de su enfermedad que los adultos(234). En el estudio de Al-Biltagi et al. (2012)(56) con 25 pacientes pediátricos con LLA que reciben dosis acumuladas de antraciclina moderadas (120 mg/m²), se detecta una disminución de la FA al finalizar el tratamiento, sin apreciarse cambios en la función diastólica por flujo Doppler mitral (onda E, onda A y relación E/A) ni sistodiastólica por TDI (S'M, E'M, A'M, relación E'M/A'M), excepto alteración en el ICT e IRT izdo sugiriendo cambios en la contracción y relajación temprana por antraciclina. Similar resultado reporta El-Shitany et al. (2012)(205) en su estudio postratamiento de 50 pacientes pediátricos con LLA. Asimismo, Agha et al. (2016)(206) tampoco detecta cambios en la función diastólica del VI, incluso analizando el movimiento regional del TIV, aunque si, una alteración en la función sistólica global (FEVI y FA), como ya hemos mencionado anteriormente. En animales de experimentación se detecta que el tratamiento con antraciclina afecta las fibras subendocárdicas del VD(235). Además, se observa que la terapia antineoplásica causa una alteración sistólica y diastólica del VD en un período de tiempo relativamente corto, permaneciendo los parámetros evaluados mayoritariamente en el rango normal y sin causar ningún signo de IC derecha clínica(204, 230). El estudio de Kocabas et al. (2014)(204) detecta los efectos del tratamiento con antraciclina sobre la función diastólica del VD antes que en el VI, siendo la TDI (E'T, relación E'T/A'T) más sensible que los parámetros convencionales por flujo Doppler tricuspídeo (relación E/A), incluso a dosis bajas de antraciclina (≤ 120 mg/m²). Sin embargo, el compromiso del VD durante o después de la QT no se ha estudiado adecuadamente, así como, el desafío de la evaluación de la función ventricular derecha al requerir con frecuencia supuestos geométricos. Nuestro estudio detecta una tendencia al patrón de alteración de la relajación miocárdica del VD por TDI (disminución de la velocidad Doppler del tejido diastólica temprana con aumento compensatorio en la velocidad diastólica tardía y descenso de la relación E'T/A'T) durante y a corto plazo de la terapia, manteniendo sin cambios la función sistólica del VD (TAPSE y S'T). Estos hallazgos reflejan que también el VD está bajo riesgo de deterioro de la función diastólica por el tratamiento antineoplásico, y que su disfunción a corto plazo de la terapia, puede ser más probable secundaria a la lesión miocárdica por la terapia en nuestro estudio, en lugar de alteración en la resistencia vascular pulmonar, dado el descenso de la sPAP estimada durante el seguimiento. Asimismo, estudios previos

también informan que los cambios diastólicos del VD en los pacientes que reciben tratamiento antineoplásico suelen preceder a los sistólicos(206, 220). Stapleton et al. (2007)(220) demuestra anomalías en la función diastólica longitudinal tanto en el VI como en el VD, con una función sistólica preservada de ambos ventrículos en comparación con controles, incluso en pacientes que reciben menor dosis de antraciclinas, sugiriendo un deterioro en la relajación longitudinal del subendocardio sin haber una dosis segura. Igualmente, Agha et al. (2016)(206) detecta en pacientes pediátricos disfunción diastólica del VD por TDI sin observar anomalías en la función sistólica del mismo y con un MPI dcho prolongado postratamiento.

En consecuencia a la predominante afectación de las fibras subendocárdicas en la terapia del cáncer(160, 235), no es sorprendente encontrar en nuestro estudio que varios parámetros que reflejan disfunción longitudinal del VI empeoren durante y después del tratamiento antineoplásico (S't, E't, E'T, A'T y relación E'T/A'T) .

El MPI es un parámetro que mide la función ventricular global (sistólica y diastólica), siendo su aumento indicativo de disfunción ventricular global(92, 156, 165, 166). Además, se cree que el MPI es más sensible para identificar daño miocárdico que otros índices ecocardiográficos en pacientes que reciben tratamiento antineoplásico(236, 237). En el estudio de Eidem et al. (2001)(236) con 26 pacientes pediátricos que reciben dosis altas de antraciclinas (285, rango 187-402 mg/m²), se muestra un aumento significativo del MPI izdo antes del deterioro en otros parámetros convencionales de la función sistólica o diastólica del VI, principalmente como resultado de la prolongación del ICT con acortamiento del TE del VI, a los 24 meses de completar la terapia. Kocabas et al. (2014)(204) detecta en pacientes pediátricos un mayor valor del MPI en ambos ventrículos respecto a controles, incluso a baja dosis de antraciclinas acumuladas (≤ 120 mg/m²), además parece ser debido a un prolongado ICT en caso del VI y un prolongado IRT en el VD. Nuestro estudio detecta un aumento del MPI dcho durante y a corto plazo de la terapia, sin embargo, no se observan cambios en el MPI izdo ni tampoco en el ICT ni IRT izdo o dcho. Otros estudios informan igualmente mediante MPI afectación del VD en comparación con el VI(206, 220).

En particular, observamos que, contrariamente a gran parte de estudios previos(88, 209, 215), no se encuentra relación entre la mayoría de los parámetros convencionales de disfunción cardíaca (sistólica y diastólica) y la dosis acumulada de antraciclinas, solamente con el cambio de MPI dcho. Esto es, sin embargo, en concordancia con otros estudios dónde la dosis de antraciclinas recibidas es generalmente menor(218).

Históricamente, se han propuesto varias definiciones de CTRCD(60, 64-68). Según una reciente declaración de consenso de expertos de la SEC(61), que sigue las directrices de la ASE y de la EACVI(60), una reducción de la FEVI >10 puntos porcentuales (%) respecto al valor basal con FEVI inferior al límite normal (53%), se define como CTRCD. Siguiendo estas recomendaciones, en nuestro estudio no se ha detectado ningún paciente con DV-CTOX, puede que se necesite un

seguimiento más largo para identificar a los sobrevivientes que presentarán una DV asintomática o síntomas de IC en los años siguientes.

Se describe isquemia miocárdica como efectos secundarios de fármacos antitumorales utilizados en la terapia del cáncer infantil (CDDP(29), VP-16(115), VCR(25, 117)), así como, RT torácica, craneoespinal o corporal total(100). Además, el mismo cáncer puede crear un estado protrombótico que favorezca este efecto(85). Sólo un paciente de nuestras observaciones se sospecha afectación coronaria asintomática, habiendo recibido RT previa, pudiéndose descartar dicha afectación con pruebas de imagen cardíacas más específicas.

3.2.4 COMENTARIOS SOBRE ECOCARDIOGRAFÍA CONVENCIONAL Y QUIMIOTERAPIA

Nuestro estudio detecta mediante parámetros de ecocardiografía convencional anomalías en la función sistólica del VI, así como diastólica de ambos ventrículos en pacientes pediátricos que reciben tratamiento antineoplásico con varias terapias nocivas para el corazón, entre ellas, dosis acumuladas moderadas de antraciclinas durante y al año de seguimiento.

En la población estudiada no se detecta CTRCD asintomática o IC sintomática, según los parámetros estudiados. Asimismo, el hecho de hallar pacientes con disfunción diastólica manteniendo una función sistólica global dentro de la normalidad, podría indicar que dicha afectación preceda a la sistólica.

La TDI como método más sensible que el Doppler estándar en la detección de disfunciones ventriculares sutiles y anomalías regionales del movimiento ventricular, así como, la importancia de evaluar el TIV en la evaluación de la función del VI.

Probablemente las estrategias de menor dosis de QT funcionan.

Se requiere de un seguimiento a largo plazo para determinar el impacto real de la CTRCD.

TESIS DOCTORAL

**EVALUACIÓN DE NUEVAS TÉCNICAS ECOCARDIOGRÁFICAS
BASADAS EN LA DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA PARA LA
DETECCIÓN PRECOZ DE CARDIOTOXICIDAD EN LA TERAPIA
DEL CÁNCER EN LA EDAD PEDIÁTRICA**

CAPÍTULO 4:

**ECOCARDIOGRAFÍA
DE DEFORMACIÓN
MIOCÁRDICA Y
QUIMIOTERAPIA**

4.1 INTRODUCCIÓN

Debido a la limitación de la FEVI y FA a la evaluación de la contracción radial de dos segmentos ventriculares izquierdos (anteroseptal medio e inferolateral medio) y la afectación segmentaria ventricular por el tratamiento oncológico, se reconoce la importancia de evaluar no sólo la contracción radial sino también la longitudinal y la circunferencial(238). En general, la mecánica longitudinal del VI, predominantemente administrada por las fibras subendocárdicas, son las más vulnerables y sensibles a la presencia de enfermedad miocárdica(160, 235).

En los últimos años, se ha propuesto la imagen de deformación miocárdica para la detección de DV como alternativa a la FEVI y FA, sugiriendo una herramienta más sensible para identificar DV subclínica en varios entornos clínicos, incluida la evaluación de tratamientos antineoplásicos(53). No obstante, hay diferencias importantes entre los estudios de deformidad miocárdica que incluyen: regímenes de tratamiento, duración del seguimiento, definición de CT, ecografía de referencia (pre o postratamiento) y número de vistas ecocardiográficas utilizadas(53) (anexo 4; estudios de deformación miocárdica en la terapia antineoplásica).

4.1.1 DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA LONGITUDINAL

En una revisión sistemática de Thavendiranathan et al.(53) para la **detección de cambios tempranos en el miocardio** durante la QT, que revisa 13 estudios (de los cuales 3 son pediátricos(54-56)), se demuestra que los cambios en la deformidad miocárdica preceden a los cambios de la FEVI y que los mismos aparecen a dosis de antraciclinas menores que las consideradas en el rango de CT (<200 mg/m²). Asimismo, otros estudios también detectan cambios tempranos en la deformidad miocárdica(57, 205, 206, 239). Se observa una disminución del GLS entre 8-9% y 19% durante o inmediatamente posterior al tratamiento con antraciclinas(53, 63). GLS es entre 6,7% y 20% menor postratamiento comparado con los controles(55, 57, 63, 239). GLSR disminuye significativamente postratamiento(54, 57, 206) del 12%(206) al 18%(54) aunque manteniéndose mayoritariamente en valores de normalidad(63).

En una revisión sistemática de Thavendiranathan et al. (2014)(53) para la **predicción de los parámetros de deformación en la detección de CT posterior**, que revisa 8 estudios (de los cuales sólo 1 es pediátrico(57)), se demuestra que la caída precoz del GLS por STE entre un 10% y un 15% predice el desarrollo de CT. Mediante el uso del STE, el GLS mejora la estratificación del riesgo de DV-CTOX frente a la FEVI. El GLS detecta daño miocárdico precozmente y con menos variabilidad que la FEVI (intraobservador <4%; interobservador <6%). Cambios del GLS respecto al valor basal de <8% no demuestra evidencia subclínica de DV, mientras que descensos >15% identifica daño estructural cardíaco subclínico (estadio B de la IC). Así, la disminución precoz del GLS entre un 10% y 15% predice el desarrollo de CT definida como disminución de la FEVI asintomática o

sintomática(53). El uso combinado de GLS y cTnI mejora el valor predictivo negativo para DV y, por lo tanto, la estratificación del riesgo de IC(61). Mediante el uso del TDI, el parámetro LSR pico S ha detectado de manera fidedigna los cambios tempranos en la deformidad miocárdica(38, 53).

Para la **detección de consecuencias tardías de la terapia (>1 año después del tratamiento)** en pacientes pediátricos, el GLS muestra hallazgos inconsistentes, observándose menor valor significativo respecto a controles en algunos estudios(58, 226, 228, 238, 240) y sin diferencias significativas en otros(227, 241). Del mismo modo, el GLSR presenta resultados variables similares, observándose menor valor respecto a controles en algunos estudios(58, 226, 228) y sin diferencias en otros(227, 238, 240). Mavinkurve-Groothuis et al. (2010)(58) informa una disminución del 13% en el GLSR respecto a controles. En una revisión sistemática de Thavendiranathan et al. (2014)(53) para la detección de CT crónica, que revisa 9 estudios (de los cuales 7 son pediátricos- adultos jóvenes(58, 183, 226-228, 238, 241)), informa una reducción en la mayoría de los índices de S y SR que van desde 6,6% a 29,6% en comparación con los controles, dicha variabilidad podría ser debida a diferencias en la duración del seguimiento, dosis máxima de antraciclinas y RT e inclusión de pacientes con DV sistólica manifiesta.

4.1.2 DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA CIRCUNFERENCIAL Y RADIAL

En una revisión sistemática de Thavendiranathan et al. (2014)(53) para la **detección de cambios tempranos en el miocardio** durante la QT, la disminución del GCS y GRS no son tan concluyentes, atribuyéndose a la baja reproducibilidad de las medidas. Mavinkurve-Groothuis et al. (2013)(57) informa una disminución del 13% en el GCS postratamiento comparado con el basal. Pignatelli et al. (2015)(239) informa menor GCS para todos los grupos de edades postratamiento comparado con valores de referencia. Ganame et al. (2007)(54) informa una disminución del 39% en el RS y del 19% en el RSR postratamiento comparado con el basal. Mavinkurve-Groothuis et al. (2013)(57) informa una disminución del 17% en el GRS postratamiento comparado con el basal, aunque sin diferencias significativas en el GRS postratamiento comparado con controles.

En una revisión de Thavendiranathan et al(53) para la **predicción de los parámetros de deformación en la detección de CT posterior**, solo dos estudios no mostraron valor pronóstico para GRS y ninguno mostró valor pronóstico para GCS.

Para la **detección de consecuencias tardías de la terapia (>1 año después del tratamiento)** en pacientes pediátricos, el GCS(58, 238, 240, 241) y el GCSR(58, 238, 240) muestran menor valor significativo respecto a controles en los estudios en que se ha examinado. Cheung et al. (2010)(238) informa una disminución del 15% en el GCSR respecto a controles. Moon et al. (2014)(240) informa una disminución del 8,6% en el GCS y del 8,8% en el GCSR respecto a controles. La gravedad de estas anomalías se correlaciona con el aumento de las dosis de antraciclina. Mavinkurve-Groothuis

et al. (2010)(58) informa una disminución del 30% en el GCS y del 19% en el GCSR respecto a controles. Del mismo modo, el GRS(58, 226, 238, 241) y el GRSR(58, 226) muestran disminución significativa respecto a controles en los estudios en que se ha examinado. Cheung et al. (2010)(238) informa una disminución del 20% en el GRS respecto a controles, presente en todos los segmentos del miocardio. Mavinkurve-Groothuis et al. (2010)(58) informa una disminución del 14% en el GRS y del 49% en el GCSR respecto a controles.

4.1.3 DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA TORSIONAL

El análisis de la torsión del VI puede ser útil para la **detección de cambios tempranos en el miocardio** durante la QT, además, la torsión inicial puede usarse como predictor de la disminución de la torsión más adelante(242).

Cheung et al. (2011)(183) informa para la **detección de consecuencias tardías de la terapia (>1 año después del tratamiento)** en pacientes pediátricos, una disminución del 32% en la torsión máxima, del 25% en la velocidad sistólica de torsión y del 18% en la velocidad diastólica de detorsión respecto a controles. Asimismo, la torsión apical y la velocidad de detorsión apical muestran disminución significativa respecto a controles, no siendo así, en los parámetros basales. Yu et al. (2013)(241) examina la deformidad transmural demostrando una reducción en el gradiente CS transmural y rotación apical transmural del VI en supervivientes a largo plazo.

4.2 ESTUDIO

El análisis de la deformidad miocárdica se realiza mediante el STE en todos los registros ecocardiográficos (N=223), con una velocidad de cuadro media de 88 ± 29 FPS.

El 96,4% (215/223) de los registros se analizan con todas las vistas ecocardiográficas (4CH, 2CH, APLAX, SAX-MV, SAX-PM, SAX-AP), el resto (8/223) se excluye algún plano debido a no poderse analizar >1 de los 6 segmentos por vista.

Se detalla el análisis de Bland Altman para la variabilidad interobservador de 20 estudios de los parámetros de S (GLS, GCS, GRS) y de SR (GLSR, GCSR, GRSR) (tabla 4.1, figura 4.1).

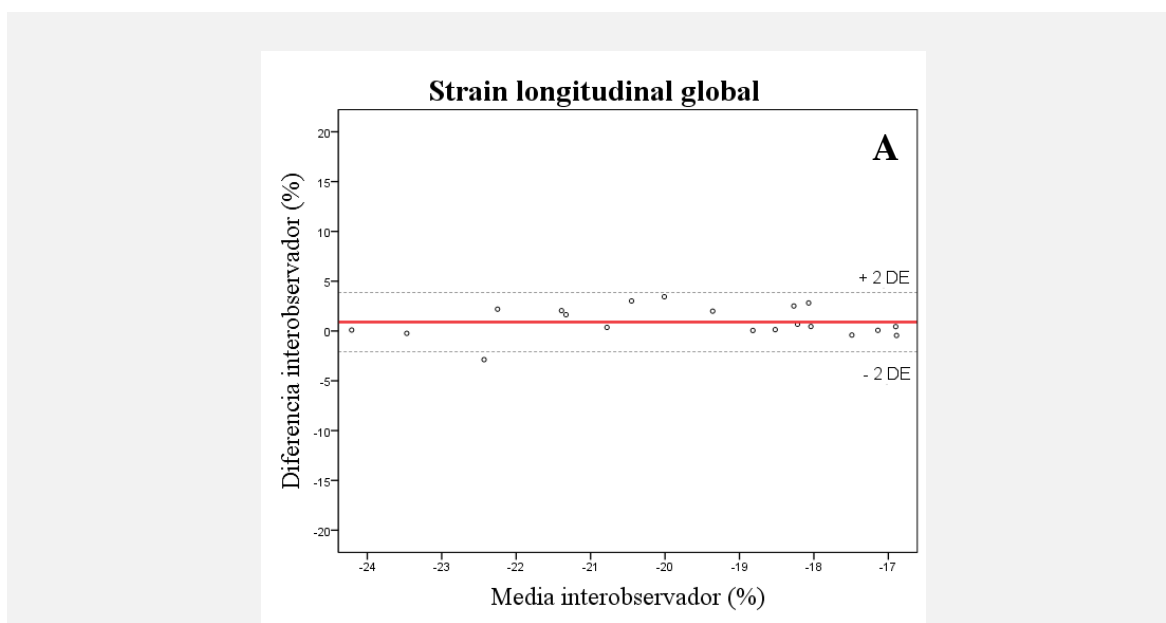
Tabla 4.1 Análisis de Bland Altman para la variabilidad interobservador de S y SR

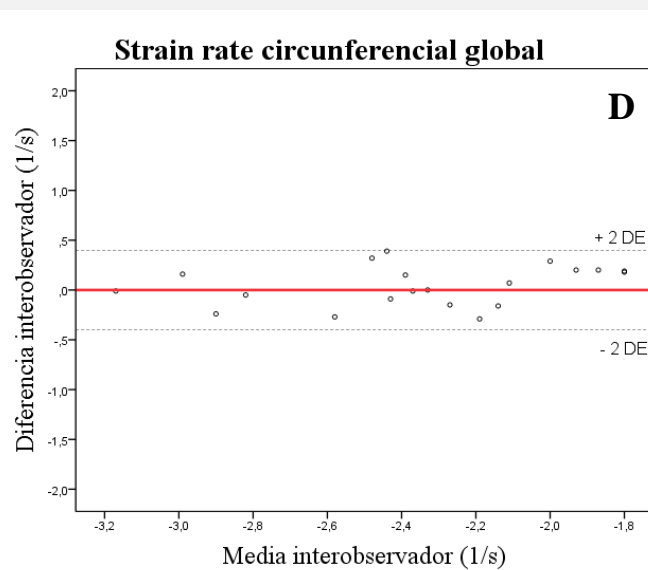
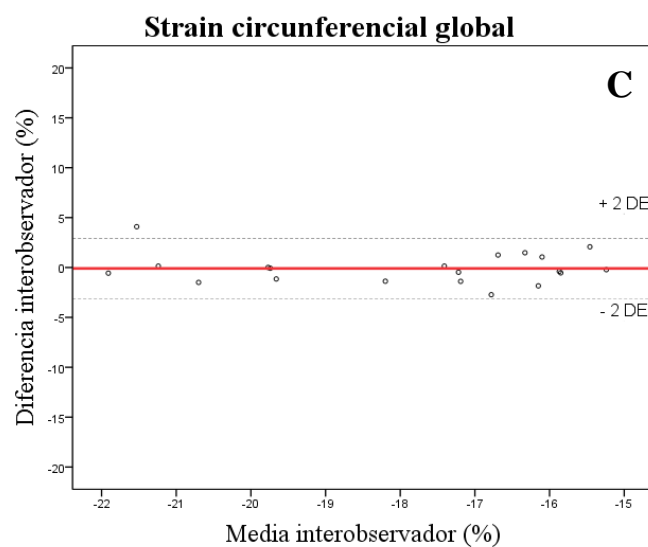
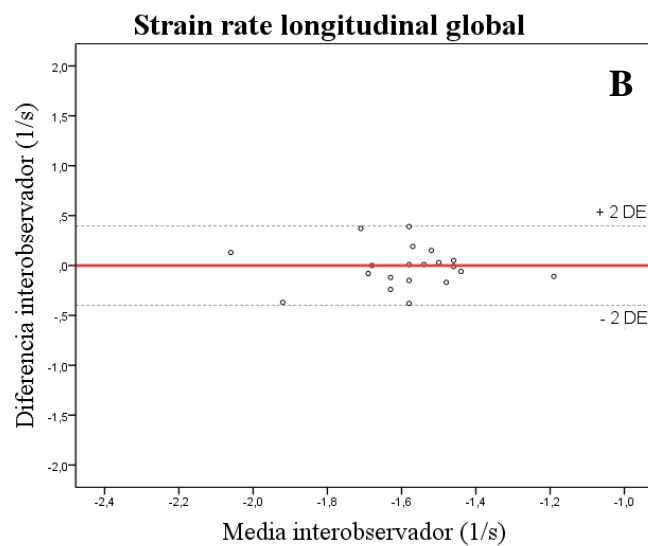
Parámetros	Variabilidad interobservador N=20		
		<u>Diferencia</u>	<u>% Diferencia</u>
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE
GLS (%)	-20,1 ± 2,2	0,9 ± 1,5	-4,5 ± 7,4
GLSR (1/s)	-1,6 ± 0,2	0,0 ± 0,2	1,2 ± 12,4
GCS (%)	-18,0 ± 2,2	-0,1 ± 1,5	0,6 ± 8,4
GCSR (1/s)	-2,4 ± 0,4	0,0 ± 0,2	-2,4 ± 8,9
GRS (%)	49,0 ± 9,5	-0,9 ± 4,0	-1,7 ± 7,8
GRSR (1/s)	3,8 ± 0,9	0,1 ± 1,0	1,3 ± 26,3

Valores expresados con la media y desviación estándar (DE). Número (N), *strain* (S), *strain rate* (SR), *strain* longitudinal global (GLS), *strain rate* longitudinal global (GLSR), *strain* circunferencial global (GCS), *strain rate* circunferencial global (GCSR), *strain* radial global (GRS), *strain rate* radial global (GRSR).

La diferencia media entre el par de observaciones es próxima a 0 para los distintos parámetros de S y de SR, indicando una fiabilidad interobservador buena.

El porcentaje de las diferencias señala el bias para todo el rango de la variable, siendo éste casi constante para todo el rango en GLS (-4,5%), GLSR (1,2%), GCS (0,6%), GCSR (-2,4%), GRS (-1,7%) y GRSR (1,3%).





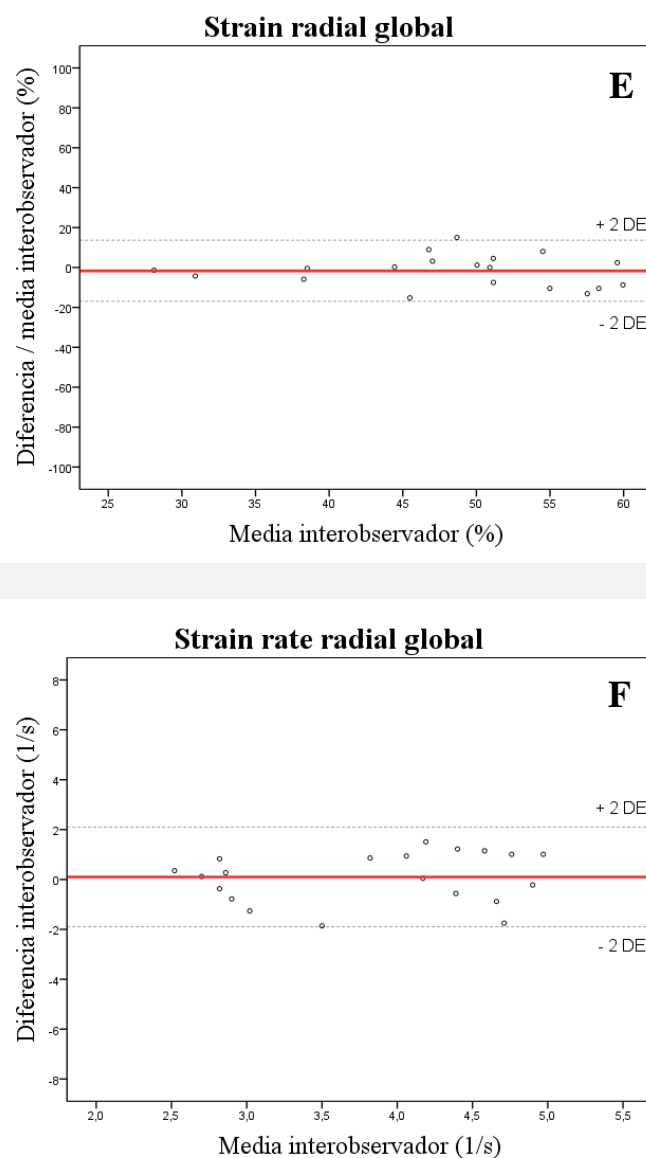


Figura 4.1 Análisis de Bland Altman para la variabilidad interobservador de S (A; *strain* longitudinal global (GLS), C; *strain* circunferencial global (GCS), E; *strain* radial global (GRS)) y de SR (B; *strain rate* longitudinal global (GLSR), D; *strain rate* circunferencial global (GCSR), F; *strain rate* radial global (GRSR)).

4.2.1 OBJETIVOS

- Documentar parámetros ecocardiográficos de deformación miocárdica 2D al inicio del estudio (T=0), durante (T=1) y a corto plazo (T=2) de la terapia en niños oncológicos.
- Detectar cambios (disminución absoluta o porcentaje) en los parámetros ecocardiográficos de deformación miocárdica (S y SR) durante (T=1) y a corto plazo de la terapia (T=2), y su relación con la dosis acumulada de antraciclinas.
- Comparar los parámetros ecocardiográficos de disfunción cardíaca de deformación miocárdica al inicio del estudio (T=0), durante (T=1) y a corto plazo de la terapia (T=2) con sujetos controles sanos.

- Comparar los parámetros ecocardiográficos de deformación miocárdica (S y SR) con los marcadores convencionales de disfunción sistólica.
- Rendimiento de los parámetros ecocardiográficos de deformación miocárdica (S y SR) en la predicción de disfunción cardíaca a corto plazo de la terapia (T=2).

4.2.2 RESULTADOS

Según la hipótesis y los objetivos propuestos, se detallan a continuación el resultado de cada uno de ellos;

HIPÓTESIS: NUEVAS TÉCNICAS ECOCARDIOGRÁFICAS BASADAS EN LA DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA DETECTAN CT ANTES QUE LAS TÉCNICAS CLÁSICAS EN LA TERAPIA DEL CÁNCER EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

4.2.2.1 OBJETIVO 5: DOCUMENTAR PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS DE DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA 2D AL INICIO DEL ESTUDIO (T=0), DURANTE (T=1) Y A CORTO PLAZO (T=2) DE LA TERAPIA EN NIÑOS ONCOLÓGICOS

Se analiza la deformidad miocárdica de los 57 pacientes al inicio del estudio (T=0), durante (T=1) y a corto plazo (T=2) de la terapia antineoplásica, y de los 58 sujetos control.

El 96,5% (55/57) de los pacientes presentan una **deformidad miocárdica sistólica longitudinal** global del VI normal ($GLS \leq -16,7\%$) al inicio del estudio con un GLS medio de $-21,0 \pm 2,3\%$, el 89,5% (51/57) durante el seguimiento en T=1 de $-19,5 \pm 1,8\%$ y el 92,2% (47/51) durante el seguimiento en T=2 de $-20,1 \pm 1,9\%$.

La mediana de tiempo de pico GLS es de 308,3 ms (RIC = 285,0 a 338,7) en T=0, de 306,7 ms (RIC = 271,3 a 318,3) en T=1 y de 301,4 ms (RIC = 291,2 a 327,1) en T=2.

Al inicio del estudio (T=0) el 3,5% (2/57) de los pacientes presentan un GLS bajo medio de $-16,1 \pm 0,2\%$, ninguno de ellos habiendo recibido tratamiento quimioterápico previo.

En el seguimiento en T=1, el 10,5% (6/57) de los pacientes presentan un GLS bajo medio de $-14,6 \pm 1,3\%$, 3 de ellos (3/6) en pleno tratamiento antineoplásico en el momento de la visita.

En el seguimiento en T=2, el 7,8% (4/51) de los pacientes presentan un GLS bajo medio de $-15,1 \pm 1,1\%$, finalizado el tratamiento antineoplásico con una mediana de tiempo desde el último cardiotóxico recibido de 9,6 meses (RIC = 7,3 a 11,5).

Todos los sujetos control presentan una deformidad miocárdica sistólica longitudinal global del VI normal con un GLS medio de $-20,6 \pm 1,8\%$. La mediana de tiempo de pico GLS es de 314,2 ms (RIC = 291,2 a 338,5) (tabla 4.2).

Tabla 4.2 Deformación miocárdica longitudinal de la población de estudio y control

Parámetros	Controles	Pacientes	p-valor	Pacientes	p-valor	Pacientes	p-valor	
	N=58	T=0 N=57		T=1 N=57		T=2 N=51		
GLS (%)	-20,6 (-	-20,8 (-	0,592 ^b	-19,0 (-	0,000^c	-19,7 (-	0,005^c	
	21,1_-	21,5_-		19,6_-		0,000^b		20,4_-
	20,1)	20,2)		18,4)				19,1)
GLS >-16,7% (N, %)	0 (0,0)	2 (3,5)	0,243 ^{f*}	6 (10,5)	0,219 ^g	4 (7,8)	0,625 ^g	
						0,013^{f*}		
Tiempo de pico GLS (ms)	314,2	308,3	0,366 ^b	306,7	0,020^e	301,4	0,849 ^c	
	[291,2- 338,5] ^a	[285,0- 338,7] ^a		[271,3- 318,3] ^a		0,018^d		[291,2- 327,1] ^a

Valores expresados con la media e intervalo de confianza (IC95%) y ^amediana y rango intercuartílico o ^{*}rango (según este indicado). Se compara sujetos control con pacientes estudio en T=0, en T=1 y T=2, y pacientes estudio en T=0 con T=1 y T=0 con T=2. ^bPrueba t de Student (muestras independientes), ^cprueba t de Student (muestras emparejadas), ^dprueba de Mann-Whitney (muestras independientes), ^eprueba de Wilcoxon (muestras emparejadas), ^fprueba de X² (^{*}prueba de Fisher), ^gprueba de McNemar. p <0,05 (casos T0-casos T1 o T2 / controles-casos).
Número (N), *strain* longitudinal global (GLS), inicio de estudio (T=0), control a los 93,0 ± 11,5 días (T=1), control a los 366,1 ± 20,0 días (T=2).

La deformidad miocárdica sistólica longitudinal **regional** del VI al inicio del estudio (T=0) es de mediana de LS pico S APLAX de -20,7% (RIC = -22,2 a -19,1), LS pico S 4CH medio de -20,3 ± 2,3% y mediana de LS pico S 2CH de -21,3% (RIC = -23,4 a -19,4), además de mediana de LS pico S basal de -19,6% (RIC = -21,2 a -17,2), mediana de LS pico S medio de -21,0% (RIC = -22,6 a -19,3) y LS pico S apical medio de -22,4 ± 3,9%.

En el seguimiento en T=1, mediana de LS pico S APLAX de -19,1% (RIC = -20,5 a -18,1), LS pico S 4CH medio de -18,2 ± 2,3% y mediana de LS pico S 2CH de -19,6% (RIC = -21,0 a -18,2), además de mediana de LS pico S basal de -17,9% (RIC = -19,3 a -15,8), mediana de LS pico S medio de -18,9% (RIC = -20,7 a -17,5) y LS pico S apical medio de -20,2 ± 4,3%.

En el seguimiento en T=2, mediana de LS pico S APLAX de -19,8% (RIC = -21,7 a -18,5), LS pico S 4CH medio de -19,2 ± 2,2% y mediana de LS pico S 2CH de -20,1% (RIC = -22,3 a -18,6), además de mediana de LS pico S basal de -19,0% (RIC = -19,9 a -16,1), mediana de LS pico S medio de -20,2% (RIC = -21,1 a -18,9) y LS pico S apical medio de -21,4 ± 3,6%.

Los sujetos control presentan una mediana de LS pico S APLAX de -20,2% (RIC = -22,3 a -19,0), LS pico S 4CH medio de -20,0 ± 2,1% y mediana de LS pico S 2CH de -23,4% (RIC = -20,9 a -19,6), además de mediana de LS pico S basal de -18,5% (RIC = -19,9 a -16,7), mediana de LS pico S medio de -20,6% (RIC = -21,8 a -18,9) y LS pico S apical promedio de -23,2 ± 4,2% (tabla 4.3).

Tabla 4.3 Deformación segmentaria miocárdica longitudinal (LS pico S) de la población de estudio y control

Parámetros	Controles	Pacientes	p-valor	Pacientes	p-valor	Pacientes	p-valor
	N=58	T=0 N=57		T=1 N=57		T=2 N=51	
LS pico S	-20,2 [-	-20,7 [-	0,972 ^b	-19,1 [-	0,001^e	-19,8 [-	0,022^c
APLAX (%)	22,3_- 19,0] ^a	22,2_- 19,1] ^a		20,5_- 18,1] ^a	0,006^d	21,7_- 18,5] ^a	0,068 ^b
LS pico S	-20,0 (-	-20,3 (-	0,349 ^b	-18,2 (-	0,000^c	-19,2 (-	0,010^c
4CH (%)	20,5_- 19,4)	20,9_- 19,7)		18,8_- 17,6)	0,000^b	19,9_- 18,6)	0,080 ^b
LS pico S	-23,4 [-	-21,3 [-	0,609 ^b	-19,6 [-	0,000^e	-20,1 [-	0,041^c
2CH (%)	20,9_- 19,6] ^a	23,4_- 19,4] ^a		21,0_- 18,2] ^a	0,001^d	22,3_- 18,6] ^a	0,067 ^b
basal (%)	-18,5 [-	-19,6 [-	0,018^b	-17,9 [-	0,001^c	-19,0 [-	0,035^e
	19,9_- 16,7] ^a	21,2_- 17,2] ^a		19,3_- 15,8] ^a	0,349 ^b	19,9_- 16,1] ^a	0,958 ^d
inferoseptal	-18,5 [-	-19,3 [-	0,422 ^d	-17,8 [-	0,008^e	-17,8 [-	0,028^e
(%)	20,0_- 17,1] ^a	20,6_- 16,2] ^a		19,2_- 15,8] ^a	0,040^d	19,4_- 15,5] ^a	0,102 ^b
anterolateral	-15,5 (-	-18,2 (-	0,013^b	-15,8 (-	0,022^c	-16,5 (-	0,217 ^c
(%)	16,9_- 14,1)	19,9_- 16,5)		17,5_- 14,1)	0,773 ^b	18,1_- 14,8)	0,343 ^b
inferior (%)	-19,9 [-	-20,5 [-	0,825 ^d	-19,5 [-	0,076 ^c	-19,6 [-	0,092 ^c
	22,0_- 18,6] ^a	23,1_- 17,4] ^a		21,6_- 16,9] ^a	0,250 ^d	21,4_- 17,5] ^a	0,266 ^d
anterior (%)	-20,2 (-	-20,8 (-	0,542 ^b	-20,1 (-	0,474 ^c	-20,4 (-	0,740 ^c
	21,4_- 18,9)	22,2_- 19,3)		21,6_- 18,6)	0,908 ^b	22,1_- 18,7)	0,840 ^b
inferolateral	-19,4 [-	-20,4 [-	0,474 ^d	-18,4 [-	0,004^c	-19,1 [-	0,374 ^c
(%)	22,8_- 17,0] ^a	23,3_- 17,4] ^a		21,3_- 14,9] ^a	0,177 ^d	22,3_- 15,8] ^a	0,482 ^d
anteroseptal	-16,3 [-	-18,0 [-	0,023^b	-16,7 [-	0,024^c	-16,9 [-	0,389 ^e
(%)	19,0_- 13,1] ^a	20,4_- 14,8] ^a		19,0_- 13,6] ^a	0,777 ^b	19,2_- 14,6] ^a	0,382 ^d

medio (%)	-20,6 [-	-21,0 [-	0,363 ^b	-18,9 [-	0,000^c	-20,2 [-	0,007^c
	21,8_-	22,6_-		20,7_-	0,000^b	21,1_-	0,107 ^d
	18,9] ^a	19,3] ^a		17,5] ^a		18,9] ^a	
inferoseptal (%)	-21,1 [-	-22,3 [-	0,114 ^b	-20,7 [-	0,000^e	-20,8 [-	0,007^c
	23,3_-	23,5_-		21,9_-	0,063 ^d	22,4_-	0,364 ^b
	19,9] ^a	19,6] ^a		17,5] ^a		19,6] ^a	
anterolateral (%)	-19,3 [-	-18,6 [-	0,663 ^b	-17,0 [-	0,060 ^e	-17,5 [-	0,557 ^c
	20,8_-	21,2_-		19,5_-	0,004^d	20,7_-	0,326 ^b
	16,0] ^a	15,8] ^a		14,5] ^a		13,8] ^a	
inferior (%)	-22,1 (-	-22,4 (-	0,652 ^b	-21,0 (-	0,003^c	-21,7 (-	0,233 ^c
	22,9_-	23,5_-		21,9_-	0,040^b	22,6_-	0,436 ^b
	21,4)	21,4)		20,1)		20,8)	
anterior (%)	-19,9 (-	-21,2 (-	0,109 ^b	-18,1 (-	0,000^c	-18,4 (-	0,006^c
	20,8_-	22,6_-		19,4_-	0,035^b	19,7_-	0,071 ^b
	18,9)	19,8)		16,9)		17,0)	
inferolateral (%)	-20,8 (-	-20,7 (-	0,916 ^b	-19,7 (-	0,141 ^c	-19,3 (-	0,049^c
	21,7_-	21,9_-		20,8_-	0,135 ^b	20,4_-	0,038^b
	19,9)	19,6)		18,5)		18,1)	
anteroseptal (%)	-20,6 [-	-20,2 [-	0,688 ^b	-19,6 [-	0,013^e	-20,4 [-	0,585 ^c
	22,9_-	23,7_-		21,1_-	0,147 ^d	22,3_-	0,914 ^d
	16,3] ^a	17,9] ^a		15,6] ^a		18,9] ^a	
apical (%)	-23,2 (-	-22,4 (-	0,255 ^b	-20,2 (-	0,004^c	-21,4 (-	0,055 ^c
	24,3_-	23,4_-		21,4_-	0,000^b	22,4_-	0,058 ^b
	22,1)	21,3)		19,1)		20,3)	
inferoseptal (%)	-24,1 (-	-23,8 (-	0,729 ^b	-21,1 (-	0,001^c	-22,7 (-	0,103 ^c
	25,7_-	25,1_-		22,3_-	0,002^b	23,9_-	0,144 ^b
	22,6)	22,5)		19,8)		21,5)	
anterolateral (%)	-21,8 (-	-21,1 (-	0,480 ^b	-18,8 (-	0,017^c	-19,9 (-	0,164 ^c
	23,2_-	22,4_-		20,4_-	0,006^b	21,1_-	0,050 ^b
	20,3)	19,8)		17,1)		18,6)	
inferior (%)	-25,8 (-	-24,2 (-	0,092 ^b	-22,4 (-	0,059 ^c	-24,0 (-	0,785 ^c
	27,1_-	25,6_-		23,9_-	0,001^b	25,5_-	0,072 ^b
	24,5)	22,8)		20,9)		22,5)	
anterior (%)					0,003^c		0,020^c

	-19,9 [- 25,3_- 15,5] ^a	-20,4 [- 24,2_- 17,0] ^a	0,538 ^b	-16,5 [- 21,8_- 12,8] ^a	0,017^b	-17,1 [- 23,2_- 13,5] ^a	0,082 ^d
inferolateral (%)	-23,9 (- 25,2_- 22,5)	-22,6 (- 24,1_- 21,1)	0,206 ^b	-22,1 (- 23,8_- 20,4)	0,662 ^c 0,101 ^b	-21,1 (- 22,9_- 19,3)	0,054 ^c 0,013^b
anteroseptal (%)	-23,8 (- 25,5_- 22,1)	-21,9 (- 23,5_- 20,2)	0,097 ^b	-20,2 (- 22,0_- 18,3)	0,153 ^c 0,004^b	-22,4 (- 23,8_- 21,0)	0,882 ^c 0,211 ^b

Valores expresados con la media e intervalo de confianza (IC95%) y ^amediana y rango intercuartílico o ^{*}rango (según este indicado). Se compara sujetos control con pacientes estudio en T=0, en T=1 y T=2, y pacientes estudio en T=0 con T=1 y T=0 con T=2. ^bPrueba t de Student (muestras independientes), ^cprueba t de Student (muestras emparejadas), ^dprueba de Mann-Whitney (muestras independientes), ^eprueba de Wilcoxon (muestras emparejadas). p <0,05 (casos T0-casos T1 o T2 / controles-casos).

Número (N), pico sistólico *strain* longitudinal (LS pico S), eje apical 3 cámaras (APLAX), eje apical 2 cámaras (2CH), eje apical 4 cámaras (4CH), inicio de estudio (T=0), control a los 93,0 ± 11,5 días (T=1), control a los 366,1 ± 20,0 días (T=2).

Todos los pacientes (57/57) presentan una **tasa de deformidad miocárdica sistólica longitudinal** global del VI normal (GLSR ≤ -1,08 1/s) al inicio del estudio con un GLSR medio de -1,6 ± 0,2 1/s, el 98,2% (56/57) durante el seguimiento en T=1 de -1,5 ± 0,2 1/s y el 100% (51/51) durante el seguimiento en T=2 de -1,5 ± 0,2 1/s.

El paciente (1,8%) con un GLSR bajo de -0,4 1/s en el seguimiento en T=1, ha finalizado el tratamiento antineoplásico con un tiempo desde el último cardiotoxicó de 48 días.

Todos los sujetos controles presentan una tasa de deformidad miocárdica sistólica longitudinal global del VI normal con un GLSR medio de -1,5 ± 0,2 1/s (tabla 4.4).

Tabla 4.4 Tasa de deformación miocárdica longitudinal de la población de estudio y control

Parámetros	Controles N=58	Pacientes T=0 N=57	p- valor	Pacientes T=1 N=57	p- valor	Pacientes T=2 N=51	p- valor
GLSR (1/s)	-1,5 (- 1,6_-1,5)	-1,6 (- 1,7_-1,6)	0,019^a	-1,5 (- 1,6_-1,4)	0,044^b 0,877 ^a	-1,5 (- 1,5_-1,4)	0,000^b 0,261 ^a
GLSR >-1,08 1/s (N, %)	0 (0,0)	0 (0,0)	N/A	1 (1,8)	1,000 ^d 0,496 ^{c*}	0 (0,0)	N/A N/A

Valores expresados con la media e intervalo de confianza (IC95%). Se compara sujetos control con pacientes estudio en T=0, en T=1 y T=2, y pacientes estudio en T=0 con T=1 y T=0 con T=2. ^aPrueba t de Student (muestras independientes), ^bprueba t de Student (muestras emparejadas), ^cprueba de X² (*prueba de Fisher), ^dprueba de McNemar. p <0,05 (casos T0-casos T1 o T2 / controles-casos).

Número (N), N/A (no disponible o no aplicable), *strain rate* longitudinal global (GLSR), inicio de estudio (T=0), control a los 93,0 ± 11,5 días (T=1), control a los 366,1 ± 20,0 días (T=2).

El 96,5% (55/57) de los pacientes presentan una **deformidad miocárdica sistólica circunferencial** global del VI normal ($GCS \leq -12,9\%$) al inicio del estudio con un GCS medio de $-18,0 \pm 2,7\%$, el 94,7% (54/57) durante el seguimiento en T=1 de $-16,5 \pm 2,3\%$, y el 92,2% (47/51) durante el seguimiento en T=2 de $-16,4 \pm 2,0\%$.

La mediana de tiempo de pico GCS es de 250,2 ms (RIC = 220,3 a 294,0) en T=0, de 245,9 ms (RIC = 198,7 a 270,4) en T=1 y de 257,9 ms (RIC = 227,2 a 280,7) en T=2.

Al inicio del estudio (T=0) el 3,5% (2/57) de los pacientes presentan un GCS bajo medio de $-12,5 \pm 0,2\%$, ninguno de ellos habiendo recibido tratamiento quimioterápico previo.

En el seguimiento en T=1, el 5,3% (3/57) de los pacientes presentan un GCS bajo medio de $-11,8 \pm 1,1\%$, 2 de ellos (2/3) en pleno tratamiento antineoplásico en el momento de la visita.

En el seguimiento en T=2, el 7,8% (4/51) de los pacientes presentan un GCS bajo medio de $-12,3 \pm 0,6\%$, finalizado el tratamiento antineoplásico con una mediana de tiempo desde el último cardiotóxico recibido de 3,3 meses (RIC = 1,3 a 6,0).

El 98,3% (57/58) de los sujetos control presentan una deformidad miocárdica sistólica circunferencial global del VI normal con un GCS medio de $-17,4 \pm 2,3\%$. La mediana de tiempo de pico GCS es de 253,5 ms (RIC = 222,4 a 281,1) (tabla 4.5).

Tabla 4.5 Deformación miocárdica circunferencial de la población de estudio y control

Parámetros	Controles N=58	Pacientes T=0 N=57	p- valor	Pacientes T=1 N=57	p- valor	Pacientes T=2 N=51	p-valor
GCS (%)	-17,3 (- 17,9_- 16,6)	-17,8 (- 18,6_- 17,1)	0,267 ^b	-16,3 (- 16,9_- 15,6)	0,000^c 0,033^b	-16,1 (- 16,7_- 15,5)	0,000^c 0,011^b
GCS >-12,9 % (N, %)	1 (1,7)	2 (3,5)	0,618 ^{e*}	3 (5,3)	1,000 ^f 0,364 ^{e*}	4 (7,8)	0,687 ^f 0,180 ^{e*}
Tiempo de pico GCS (ms)	253,5 [222,4- 281,1] ^a	250,2 [220,3- 294,0] ^a	0,926 ^d	245,9 [198,7- 270,4] ^a	0,011^c 0,090 ^d	257,9 [227,2- 280,7] ^a	0,778 ^c 0,993 ^d

Valores expresados con la media e intervalo de confianza (IC95%) y ^amediana y rango intercuartílico o ^{*}rango (según este indicado). Se compara sujetos control con pacientes estudio en T=0, en T=1 y T=2, y pacientes estudio en T=0 con T=1 y T=0 con T=2. ^bPrueba t de Student (muestras independientes), ^cprueba t de Student (muestras emparejadas), ^dPrueba de Mann-Whitney (muestras independientes), ^eprueba de X² (*prueba de Fisher), ^fprueba de McNemar. p < 0,05 (casos T0-casos T1 o T2 / controles-casos).

Número (N), *strain* circunferencial global (GCS), inicio de estudio (T=0), control a los $93,0 \pm 11,5$ días (T=1), control a los $366,1 \pm 20,0$ días (T=2).

La deformidad miocárdica sistólica circunferencial **regional** del VI al inicio del estudio (T=0) es de una media de CS pico S basal de $-18,3 \pm 3,3\%$, CS pico S medio de $-17,6 \pm 3,0\%$ y CS pico S apical

de $-17,1 \pm 3,4\%$. En el seguimiento en T=1, media de CS pico S de $-17,1 \pm 3,1\%$, $-16,1 \pm 2,9\%$ y $-15,5 \pm 3,7\%$, respectivamente. En el seguimiento en T=2, media de CS pico S de $-16,2 \pm 2,8\%$, $-15,9 \pm 3,2\%$ y $-16,3 \pm 3,1\%$, respectivamente.

Los sujetos control presentan una media de CS pico S basal de $-17,8 \pm 3,6\%$, CS pico S medio de $-17,1 \pm 2,9\%$ y CS pico S apical de $-16,9 \pm 3,6\%$ (tabla 4.6).

Tabla 4.6 Deformación segmentaria miocárdica circunferencial (CS pico S) de la población de estudio y control

Parámetros	Controles	Pacientes	p-valor	Pacientes	p-valor	Pacientes	p-valor		
	N=58	T=0 N=57		T=1 N=57		T=2 N=51			
basal (%)	-17,8 (-	-18,3 (-	0,411 ^b	-17,1 (-	0,026^c	-16,2 (-	0,001^c		
	18,7_-	19,2_-		17,9_-		0,284 ^b		17,0_-	0,011^b
	16,8)	17,4)		16,3)				15,4)	
inferoseptal (%)	-26,2 [-	-24,8 [-	0,042^b	-22,5 [-	0,354 ^c	-23,7 [-	0,475 ^c		
	31,7_-	28,3_-		28,0_-		0,005^b		26,2_-	0,005^d
	22,1] ^a	18,3] ^a		18,3] ^a					
anterolateral (%)	-12,4 (-	-14,2 (-	0,279 ^b	-12,1 (-	0,234 ^c	-12,0 (-	0,315 ^c		
	14,6_-	16,6_-		14,6_-9,9)		0,870 ^b		14,4_-	0,811 ^b
	10,1)	11,7)							
inferior (%)	-14,6 (-	-13,2 (-	0,438 ^b	-12,6 (-	0,624 ^c	-14,4 (-	0,529 ^c		
	17,1_-	15,6_-		14,9_-		0,248 ^b		16,6_-	0,905 ^b
	12,0)	10,8)		10,3)					
anterior (%)	-13,9 [-	-17,5 [-	0,069 ^d	-15,8 [-	0,505 ^c	-11,0 [-	0,056 ^c		
	21,4_-	23,8_-		22,5_-		0,223 ^d		19,7_-	0,918 ^d
	4,0] ^a	9,9] ^a		8,5] ^a					
inferolateral (%)	-11,7 (-	-12,7 (-	0,544 ^b	-12,3 (-	0,832 ^c	-11,2 (-	0,441 ^c		
	13,8_-9,6)	15,1_-		14,8_-9,9)		0,705 ^b		13,7_-	0,769 ^b
		10,3)							
anteroseptal (%)	-27,8 (-	-29,2 (-	0,373 ^b	-27,0 (-	0,209 ^c	-24,6 (-	0,007^c		
	29,9_-	31,5_-		29,6_-		0,643 ^b		27,0_-	0,047^b
	25,6)	26,9)		24,5)					
medio (%)	-17,1 (-	-17,6 (-	0,389 ^b	-16,1 (-	0,001^c	-15,9 (-	0,000^c		
	17,9_-	18,4_-		16,9_-		0,056 ^b		16,8_-	0,034^b
	16,3)	16,8)		15,3)					
					0,619 ^c		0,904 ^c		

inferoseptal (%)	-25,5 (-27,1_-23,9)	-23,8 (-25,9_-21,7)	0,193 ^b	-22,7 (-24,2_-21,3)	0,012^b	-24,1 (-25,9_-22,3)	0,106 ^b
anterolateral (%)	-10,1 (-12,3_-8,0)	-12,4 (-15,1_-9,7)	0,182 ^b	-11,0 (-13,3_-8,7)	0,573 ^c 0,569 ^b	-10,3 (-12,3_-8,2)	0,189 ^c 0,929 ^b
inferior (%)	-15,4 (-17,5_-13,3)	-15,3 (-17,3_-13,3)	0,918 ^b	-14,9 (-16,9_-12,9)	0,898 ^c 0,714 ^b	-16,8 (-19,4_-14,2)	0,528 ^c 0,408 ^b
anterior (%)	-16,4 [-21,9_-10,8] ^a	-18,4 [-23,6_-12,5] ^a	0,176 ^b	-15,7 [-23,8_-6,7] ^a	0,072 ^c 0,448 ^b	-17,6 [-20,8_-9,4] ^a	0,181 ^e 0,536 ^d
inferolateral (%)	-10,1 (-12,1_-8,1)	-9,3 (-11,8_-6,7)	0,614 ^b	-9,2 (-11,3_-7,0)	0,700 ^c 0,536 ^b	-7,2 (-9,5_-5,0)	0,074^c 0,061 ^b
anteroseptal (%)	-25,4 (-27,3_-23,4)	-26,6 (-28,4_-24,7)	0,377 ^b	-23,5 (-25,6_-21,4)	0,019^c 0,193 ^b	-21,8 (-23,9_-19,7)	0,001^c 0,013^b
apical (%)	-16,9 (-17,8_-15,9)	-17,1 (-18,1_-16,2)	0,739 ^b	-15,5 (-16,5_-14,5)	0,014^c 0,049^b	-16,3 (-17,2_-15,4)	0,115 ^c 0,371 ^b
inferoseptal (%)	-22,0 (-23,7_-20,3)	-19,1 (-21,6_-16,5)	0,056 ^b	-18,9 (-20,6_-17,1)	0,790 ^c 0,010^b	-18,3 (-20,4_-16,3)	0,420 ^c 0,006^b
anterolateral (%)	-13,3 (-15,7_-10,9)	-14,0 (-16,3_-11,8)	0,671 ^b	-10,6 (-12,8_-8,3)	0,061 ^c 0,099 ^b	-12,6 (-14,7_-10,5)	0,563 ^c 0,665 ^b
inferior (%)	-16,8 (-19,4_-14,2)	-16,9 (-19,2_-14,6)	0,974 ^b	-15,5 (-17,8_-13,2)	0,188 ^c 0,450 ^b	-15,8 (-18,3_-13,3)	0,233 ^c 0,562 ^b
anterior (%)	-16,0 (-18,4_-13,6)	-19,5 (-21,6_-17,3)	0,034^b	-17,3 (-19,6_-15,0)	0,154 ^c 0,423 ^b	-17,8 (-20,2_-15,5)	0,595 ^c 0,273 ^b
inferolateral (%)	-12,4 (-14,7_-10,1)	-11,9 (-14,5_-9,3)	0,766 ^b	-11,2 (-13,4_-9,0)	0,717 ^c 0,440 ^b	-12,3 (-14,5_-10,1)	0,846 ^c 0,933 ^b

anteroseptal (%)	-20,8 (-22,8_18,7)	-21,4 (-23,1_19,6)	0,665 ^b	-19,7 (-21,4_18,0)	0,179 ^c 0,427 ^b	-21,0 (-23,2_18,8)	0,757 ^c 0,885 ^b
------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--	--------------------	--

Valores expresados con la media e intervalo de confianza (IC95%) y ^amediana y rango intercuartílico o ^{*}rango (según este indicado). Se compara sujetos control con pacientes estudio en T=0, en T=1 y T=2, y pacientes estudio en T=0 con T=1 y T=0 con T=2. ^bPrueba t de Student (muestras independientes), ^cprueba t de Student (muestras emparejadas), ^dprueba de Mann-Whitney (muestras independientes), ^eprueba de Wilcoxon (muestras emparejadas). p <0,05 (casos T0-casos T1 o T2 / controles-casos).

Número (N), pico sistólico *strain* circunferencial (CS pico S), inicio de estudio (T=0), control a los 93,0 ± 11,5 días (T=1), control a los 366,1 ± 20,0 días (T=2).

Todos los pacientes (57/57) presentan una **tasa de deformidad miocárdica sistólica circunferencial** global del VI normal (GCSR ≤ -0,84 1/s) al inicio del estudio con una mediana de GCSR de -2,4 1/s (RIC = -2,7 a -2,1), durante el seguimiento en T=1 de -2,4 1/s (RIC = -2,8 a -2,2) y durante el seguimiento en T=2 de -2,1 1/s (RIC = -2,6 a -1,9).

Todos los sujetos controles presentan una tasa de deformidad miocárdica sistólica circunferencial global del VI normal con una mediana de GCSR de -2,2 1/s (RIC = -2,7 a -1,8) (tabla 4.7).

Tabla 4.7 Tasa de deformación miocárdica circunferencial de la población de estudio y control

Parámetros	Controles N=58	Pacientes T=0 N=57	p- valor	Pacientes T=1 N=57	p- valor	Pacientes T=2 N=51	p- valor
GCSR (1/s)	-2,2 [-2,7_1,8] ^a	-2,4 [-2,7_2,1] ^a	0,033^b	-2,4 [-2,8_2,2] ^a	0,477 ^c 0,008^b	-2,1 [-2,6_1,9] ^a	0,009^c 0,793 ^b
GCSR >-0,84 1/s (N, %)	0 (0,0)	0 (0,0)	N/A	0 (0,0)	N/A N/A	0 (0,0)	N/A N/A

Valores expresados con la ^amediana y rango intercuartílico o ^{*}rango. Se compara sujetos control con pacientes estudio en T=0, en T=1 y T=2, y pacientes estudio en T=0 con T=1 y T=0 con T=2. ^bPrueba de Mann-Whitney (muestras independientes), ^cprueba de Wilcoxon (muestras emparejadas). p <0,05 (casos T0-casos T1 o T2 / controles-casos).

Número (N), N/A (no disponible o no aplicable), *strain rate* circunferencial global (GCSR), inicio de estudio (T=0), control a los 93,0 ± 11,5 días (T=1), control a los 366,1 ± 20,0 días (T=2).

El 94,7% (54/57) de los pacientes presentan una **deformidad miocárdica sistólica radial** global del VI normal (GRS ≥ 33,9%) al inicio del estudio con un GRS medio de 52,9 ± 8,8%, el 91,2% (52/57) durante el seguimiento en T=1 de 50,1 ± 9,1% y el 88,2% (45/51) durante el seguimiento en T=2 de 50,1 ± 10,8%.

El tiempo de pico GRS medio es de 322,3 ± 54,2 ms en T=0, de 303,9 ± 51,9 ms en T=1 y de 317,2 ± 35,5 ms en T=2.

Al inicio del estudio (T=0) el 5,3% (3/57) de los pacientes presentan un GRS bajo medio de $29,5 \pm 4,8\%$, ninguno de ellos habiendo recibido tratamiento quimioterápico previo.

En el seguimiento en T=1, el 8,8% (5/57) de los pacientes presentan un GRS bajo medio de $31,2 \pm 1,8\%$, 3 de ellos (3/5) en pleno tratamiento antineoplásico en el momento de la visita.

En el seguimiento en T=2, el 11,8% (6/51) de los pacientes presentan un GRS bajo medio de $32,6 \pm 1,0\%$, finalizado el tratamiento antineoplásico con una mediana de tiempo desde el último cardiotoxico recibido de 8,5 meses (RIC = 5,2 a 12,3).

El 91,4% (53/58) de los sujetos control presentan una deformidad miocárdica sistólica radial global del VI normal con un GRS medio de $49,1 \pm 8,4\%$. El tiempo de pico GRS medio es de $321,5 \pm 40,0$ ms (tabla 4.8).

Tabla 4.8 Deformación miocárdica radial de la población de estudio y control

Parámetros	Controles N=58	Pacientes T=0 N=57	p- valor	Pacientes T=1 N=57	p- valor	Pacientes T=2 N=51	p-valor
GRS (%)	47,3 (44,7- 49,9)	51,7 (49,0- 54,4)	0,021^a	48,4 (45,7- 51,1)	0,074 ^b 0,573 ^a	48,0 (44,7- 51,3)	0,078 ^b 0,760 ^a
GRS <33,9% (N, %)	5 (8,6)	3 (5,3)		5 (8,8)	0,727 ^d 1,000 ^{c*}	6 (11,8)	0,453 ^d 0,795 ^c
Tiempo de pico GRS (ms)	321,5	322,3 (307,9- 336,7)	0,928 ^a	303,9 (290,1- 317,6)	0,018^b 0,043^a	317,2 (307,1- 327,3)	0,493 ^b 0,559 ^a

Valores expresados con la media e intervalo de confianza (IC95%). Se compara sujetos control con pacientes estudio en T=0, en T=1 y T=2, y pacientes estudio en T=0 con T=1 y T=0 con T=2. ^aPrueba t de Student (muestras independientes), ^bprueba t de Student (muestras emparejadas), ^cprueba de X² (*prueba de Fisher), ^dprueba de McNemar. p <0,05 (casos T0-casos T1 o T2 / controles-casos).

Número (N), *strain* radial global (GRS), inicio de estudio (T=0), control a los $93,0 \pm 11,5$ días (T=1), control a los $366,1 \pm 20,0$ días (T=2).

La deformidad miocárdica sistólica radial **regional** del VI al inicio del estudio (T=0) es de una media de RS pico S basal de $51,0 \pm 16,0\%$, mediana de RS pico S medio de $51,1\%$ (RIC = 38,5 a 63,0) y media de RS pico S apical de $52,0 \pm 15,0\%$. En el seguimiento en T=1, la media de RS pico S basal es de $47,0 \pm 11,0\%$, la mediana de RS pico S medio es de $45,4\%$ (RIC = 36,6 a 59,2) y la media de RS pico S apical de $50,2 \pm 17,5\%$. En el seguimiento en T=2, la media de RS pico S basal es de $46,9 \pm 14,2\%$, la mediana de RS pico S medio es de $46,0\%$ (RIC = 35,8 a 58,2) y la media de RS pico S apical de $48,3 \pm 15,8\%$.

Los sujetos control presentan una media de RS pico S basal de $45,1 \pm 13,1\%$, mediana de RS pico S medio de $46,2\%$ (RIC = 38,1 a 63,0) y media de RS pico S apical de $47,7 \pm 14,8\%$ (tabla 4.9).

Tabla 4.9 Deformación segmentaria miocárdica radial (RS pico S) de la población de estudio y control

Parámetros	Controles	Pacientes	p-valor	Pacientes	p-valor	Pacientes	p-valor
	N=58	T=0 N=57		T=1 N=57		T=2 N=51	
basal (%)	45,1	51,0	0,034^b	47,0	0,068 ^c	46,9	0,026^c
	(41,7-48,6)	(46,7-55,2)		(44,1-49,9)	0,404 ^b	(42,9-50,9)	0,503 ^b
inferoseptal (%)	43,2	48,1	0,097 ^b	41,6	0,126 ^c	47,6	0,160 ^e
	[34,6-51,0] ^a	[33,8-63,5] ^a		[35,2-53,0] ^a	0,710 ^b	[33,9-54,0] ^a	0,562 ^d
anterolateral (%)	40,9	50,5	0,050 ^d	45,0	0,056 ^c	44,1	0,186 ^c
	[32,6-56,0] ^a	[37,8-64,3] ^a		[36,5-53,7] ^a	0,484 ^d	[33,4-56,2] ^a	0,611 ^d
inferior (%)	48,0	54,0	0,090 ^b	50,8	0,431 ^c	52,5	0,885 ^e
	[38,3-60,1] ^a	[38,8-69,4] ^a		[39,8-61,4] ^a	0,303 ^b	[42,8-63,7] ^a	0,239 ^d
anterior (%)	38,1	46,5	0,012^d	40,3	0,123 ^e	41,2	0,055 ^e
	[32,1-49,5] ^a	[37,2-60,6] ^a		[35,0-54,0] ^a	0,242 ^d	[31,6-50,8] ^a	0,635 ^d
inferolateral (%)	44,7	53,3	0,258 ^d	53,0	0,846 ^c	47,8	0,697 ^c
	[36,4-61,8] ^a	[38,7-68,2] ^a		[42,5-66,0] ^a	0,208 ^d	[37,6-63,8] ^a	0,583 ^d
anteroseptal (%)	39,4	47,4	0,036^d	47,4	0,099 ^e	40,9	0,025^e
	[39,5-49,1] ^a	[37,3-63,8] ^a		[34,8-58,8] ^a	0,576 ^d	[31,2-50,8] ^a	0,912 ^d
medio (%)	46,2	51,1	0,330 ^d	45,4	0,138 ^c	46,0	0,192 ^c
	[38,1-61,8] ^a	[38,5-63,0] ^a		[36,6-59,2] ^a	0,461 ^d	[35,8-58,2] ^a	0,492 ^d
inferoseptal (%)	46,1	46,9	0,790 ^b	48,2	0,834 ^e	46,8	0,660 ^c
	[38,8-57,9] ^a	[37,1-61,2] ^a		[36,5-59,5] ^a	0,921 ^d	[34,0-62,7] ^a	0,980 ^b
anterolateral (%)	48,8	52,2	0,266 ^b	45,1	0,032^c	47,4	0,137 ^c
	(44,0-53,5)	(48,3-56,2)		(39,7-50,4)	0,301 ^b	(41,4-53,5)	0,721 ^b

inferior (%)	48,9	55,2	0,095 ^b	50,2	0,131 ^c	46,8	0,114 ^e
	[35,4-63,7] ^a	[41,6-67,7] ^a		[35,3-62,1] ^a	0,972 ^b	[36,3-66,1] ^a	0,786 ^d
anterior (%)	48,6	48,2	0,505 ^d	45,3	0,037^e	42,1	0,088 ^e
	[36,7-62,0] ^a	[39,3-64,8] ^a		[31,8-60,8] ^a	0,206 ^b	[33,7-54,0] ^a	0,175 ^d
inferolateral (%)	46,9	53,1	0,149 ^b	46,2	0,043^c	47,0	0,127 ^e
	[34,7-61,3] ^a	[41,0-69,7] ^a		[33,3-62,8] ^a	0,603 ^b	[35,5-63,2] ^a	0,956 ^d
anteroseptal (%)	48,7	44,6	0,894 ^b	45,4	0,786 ^c	41,8	0,431 ^e
	[34,8-57,3] ^a	[35,4-60,6] ^a		[33,0-59,1] ^a	0,702 ^b	[33,9-54,5] ^a	0,324 ^d
apical (%)	47,7	52,0	0,133 ^b	50,2	0,242 ^c	48,3	0,344 ^c
	(43,8-51,6)	(47,9-56,1)		(45,5-55,0)	0,407 ^b	(43,8-52,8)	0,846 ^b
inferoseptal (%)	44,5	48,4	0,296 ^d	47,6	0,377 ^c	48,0	0,694 ^c
	[33,8-55,1] ^a	[35,2-60,3] ^a		[34,9-59,8] ^a	0,489 ^d	[35,4-60,6] ^a	0,490 ^d
anterolateral (%)	48,4	51,9	0,099 ^b	48,2	0,164 ^e	46,9	0,215 ^c
	[37,4-56,4] ^a	[42,4-62,2] ^a		[37,9-64,0] ^a	0,820 ^d	[34,8-58,4] ^a	0,887 ^b
inferior (%)	45,4	52,3	0,248 ^d	48,7	0,169 ^c	48,2	0,397 ^c
	[35,5-57,2] ^a	[35,6-66,3] ^a		[34,7-62,3] ^a	0,538 ^d	[32,3-64,7] ^a	0,918 ^d
anterior (%)	47,8	51,8	0,187 ^b	50,2	0,408 ^c	47,6	0,315 ^c
	(43,6-52,1)	(47,6-56,1)		(45,1-55,3)	0,474 ^b	(42,9-52,2)	0,929 ^b
inferolateral (%)	48,8	54,5	0,076 ^b	51,1	0,054 ^c	48,6	0,100 ^c
	(44,4-53,2)	(49,9-59,1)		(45,6-56,7)	0,512 ^b	(43,3-54,0)	0,957 ^b
anteroseptal (%)	46,7	49,6	0,237 ^b	47,9	0,714 ^c	45,3	0,831 ^e
	[33,2-54,6] ^a	[38,2-60,5] ^a		[34,5-59,6] ^a	0,302 ^b	[36,7-58,6] ^a	0,639 ^d

Valores expresados con la media e intervalo de confianza (IC95%) y ^amediana y rango intercuartílico o ^{*}rango (según este indicado). Se compara sujetos control con pacientes estudio en T=0, en T=1 y T=2, y pacientes estudio en T=0 con T=1 y T=0 con T=2. ^bPrueba t de Student (muestras independientes), ^cprueba t de Student (muestras emparejadas),

^dprueba de Mann-Whitney (muestras independientes), ^eprueba de Wilcoxon (muestras emparejadas). p <0,05 (casos T0-casos T1 o T2 / controles-casos).

Número (N), pico sistólico *strain* radial (RS pico G), inicio de estudio (T=0), control a los 93,0 ± 11,5 días (T=1), control a los 366,1 ± 20,0 días (T=2).

La **tasa de deformidad miocárdica sistólica radial** global al inicio del estudio (T=0) es de una mediana de GRSR de 4,0 1/s (RIC = 3,0 a 4,7), durante el seguimiento en T=1 de 4,0 1/s (RIC = 3,3 a 4,8) y durante el seguimiento en T=2 de 3,3 1/s (RIC = 2,5 a 4,1).

La tasa de deformidad miocárdica sistólica radial global de los sujetos controles es de una mediana de GRSR de 3,3 1/s (RIC = 2,5 a 4,0) (tabla 4.10).

Tabla 4.10 Tasa de deformación miocárdica radial de la población de estudio y control

Parámetros	Controles	Pacientes	p-valor	Pacientes	p-valor	Pacientes	p-valor
	N=58	T=0 N=57		T=1 N=57		T=2 N=51	
GRSR (1/s)	3,3 [2,5-	4,0 [3,0-	0,009^b	4,0 [3,3-	0,949 ^c	3,3 [2,5-	0,010^c
	4,0] ^a	4,7] ^a		4,8] ^a	0,004^b	4,1] ^a	

Valores expresados con la ^amediana y rango intercuartílico o ^{*}rango. Se compara sujetos control con pacientes estudio en T=0, en T=1 y T=2, y pacientes estudio en T=0 con T=1 y T=0 con T=2. ^bprueba de Mann-Whitney (muestras independientes), ^cprueba de Wilcoxon (muestras emparejadas). p <0,05 (casos T0-casos T1 o T2 / controles-casos).

Número (N), *strain rate* radial global (GRSR), inicio de estudio (T=0), control a los 93,0 ± 11,5 días (T=1), control a los 366,1 ± 20,0 días (T=2).

Los pacientes presentan una **torsión miocárdica** del VI al inicio del estudio con una rotación basal media de 0,3 ± 6,1° y rotación apical media de 5,4 ± 6,2°. En el seguimiento en T=1, de -2,2 ± 5,4° y 5,0 ± 6,6°, respectivamente. En el seguimiento en T=2, de -2,6 ± 4,4° y 4,8 ± 5,1°, respectivamente. La media de velocidad de torsión basal es de -12,4 ± 81,1°/s y la mediana apical de 28,1 °/s (RIC = -13,5 a 91,7) al inicio del estudio (T=0). En el seguimiento en T=1, de -20,1 ± 66,3°/s y 57,6 °/s (RIC = 0,4 a 97,4), respectivamente. En el seguimiento en T=2, de -27,9 ± 48,4°/s y 57,6 °/s (RIC = 0,9 a 85,3), respectivamente.

La velocidad de detorsión basal media es de 9,4 ± 71,7°/s y apical media de -63,7 ± 64,3°/s al inicio del estudio (T=0). En el seguimiento en T=1, de 14,9 ± 58,1°/s y -72,2 ± 79,9°/s, respectivamente. En el seguimiento en T=2, de 17,7 ± 50,3°/s y -58,0 ± 57,9°/s, respectivamente.

Los sujetos control presentan una torsión miocárdica del VI con una rotación basal media de -1,8 ± 6,2° y rotación apical media de 4,5 ± 5,6°. La media de velocidad de torsión basal media es de -16,4 ± 63,1°/s y la mediana apical de 56,2 °/s (RIC = 25,6 a 99,1). La velocidad de detorsión basal media es de 11,5 ± 68,4°/s y apical media de -55,3 ± 59,8°/s (tabla 4.11).

Tabla 4.11 Torsión miocárdica de la población de estudio y control

Parámetros	Controles	Pacientes	p-valor	Pacientes	p-valor	Pacientes	p-valor
	N=58	T=0 N=57		T=1 N=57		T=2 N=51	
Parámetros rotacionales basales							
Pico sistólico rotacional (°)	-1,8 (-3,5_-0,2)	0,3 (-1,3-1,9)	0,067 ^b	-2,2 (-3,6_-0,7)	0,015^c	-2,6 (-3,8_-1,3)	0,011^c
					0,760 ^b		0,483 ^b
Velocidad pico torsión (°/s)	-16,4 (-33,2_-0,3)	-12,4 (-34,1_-9,4)	0,767 ^b	-20,1 (-37,7_-2,5)	0,545 ^c	-27,9 (-41,7_-14,0)	0,194 ^c
					0,763 ^b		0,304 ^b
Velocidad pico detorsión (°/s)	11,5 (-6,6_-29,7)	9,4 (-9,7-28,6)	0,875 ^b	14,9 (-0,5_-30,3)	0,608 ^c	17,7 (3,2-32,1)	0,504 ^c
					0,775 ^b		0,595 ^b
Parámetros rotacionales apicales							
Pico sistólico rotacional (°)	4,5 (3,0-6,0)	5,4 (3,7-7,2)	0,399 ^b	5,0 (3,2-6,8)	0,672 ^c	4,8 (3,3-6,3)	0,639 ^c
					0,645 ^b		0,767 ^b
Velocidad pico torsión (°/s)	56,2 [25,6-99,1] ^a	28,1 [-13,5-91,7] ^a	0,062 ^d	57,6 [-0,4-97,4] ^a	0,117 ^e	57,6 [-0,9-85,3] ^a	0,861 ^e
					0,707 ^d		0,119 ^d
Velocidad pico detorsión (°/s)	-55,3 (-71,2_-39,4)	-63,7 (-81,4_-45,9)	0,480 ^b	-72,2 (-93,8_-50,5)	0,465 ^c	-58,0 (-75,0_-41,0)	0,874 ^c
					0,207 ^b		0,818 ^b

Valores expresados con la media e intervalo de confianza (IC95%) y ^amediana y rango intercuartílico o *rango (según este indicado). Se compara sujetos control con pacientes estudio en T=0, en T=1 y T=2, y pacientes estudio en T=0 con T=1 y T=0 con T=2. ^bPrueba t de Student (muestras independientes), ^cprueba t de Student (muestras emparejadas), ^dprueba de Mann-Whitney (muestras independientes), ^eprueba de Wilcoxon (muestras emparejadas). p <0,05 (casos T0-casos T1 o T2 / controles-casos).

Número (N), inicio de estudio (T=0), control a los 93,0 ± 11,5 días (T=1), control a los 366,1 ± 20,0 días (T=2).

4.2.2.2 OBJETIVO 6: DETECTAR CAMBIOS (DISMINUCIÓN ABSOLUTA O PORCENTAJE) EN LOS PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS DE DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA (S Y SR) DURANTE (T=1) Y A CORTO PLAZO DE LA TERAPIA (T=2), Y SU RELACIÓN CON LA DOSIS ACUMULADA DE ANTRACICLINAS

Se analizan los cambios en la deformidad miocárdica de los 57 pacientes durante (T=1) y a corto plazo (T=2) de la terapia antineoplásica respecto al inicio del estudio (T=0).

En referencia a la **deformidad miocárdica sistólica longitudinal** global del VI, el GLS disminuye significativamente el 8,8% en T1 (p=0,000) y el 11,8% en T2 (p=0,005). Ningún paciente presenta un descenso del GLS > del 15% respecto al basal. Sólo un paciente presenta un descenso del GLS

entre el 8-15% (del 8,3%) en T=1 (en pleno tratamiento antineoplásico con una dosis acumulada de antraciclinas de 100 mg/m²), persistiendo la disminución (del 8,4%) en T=2 (a los 139 días del último antineoplásico con una dosis acumulada de antraciclinas de 220 mg/m²).

Los valores de GLS bajo no presentan cambios significativos durante el seguimiento, sin embargo, no hay suficientes casos válidos para obtener una conclusión confiable.

Del 3,5% (2/57) de los pacientes que muestran una alteración en el GLS al inicio del estudio, 1 de ellos (1/2) persiste durante el seguimiento. Del 10,5% (6/57) de los pacientes que muestran una alteración en el GLS en T=1, 1 (1/6) ya la presentaba previamente y en 2 de ellos (2/6) persiste durante el seguimiento (aunque 1 paciente no se puede valorar la evolución por pérdida de seguimiento en T=2). Del 7,8% (4/51) de los pacientes que muestran una alteración en el GLS en T=2, 2 de ellos (2/4) ya la presentaban previamente.

El tiempo de pico GLS disminuye significativamente en T=1 (p=0,038) (tabla 4.2).

La deformidad miocárdica sistólica longitudinal **regional** del VI en el promedio de segmentos basales y medios cardíacos, así como, los segmentos basal inferoseptal (=3), medios inferoseptal (=9), anterior (=7) y apical anterior (=13) disminuyen significativamente en T=1 (p=0,001, p=0,000, p=0,008, p=0,000, p=0,000 y p=0,003, respectivamente) y en T=2 (p=0,035, p=0,007, p=0,028, p=0,007, p=0,006 y p=0,020, respectivamente).

El promedio de segmentos apicales cardíacos, así como, los segmentos basales anterolateral (=6), inferolateral (=5), y anteroseptal (=2), medios inferior (=10) y anteroseptal (=8), apicales inferoseptal (=15) y anterolateral (=18) disminuyen significativamente en T=1 (p=0,004, p=0,022, p=0,004, p=0,024, p=0,003, p=0,013, p=0,001 y p=0,017, respectivamente), manteniendo una disminución no significativa en T=2. El segmento medio inferolateral (=11) disminuye significativamente en T=2 (p=0,049). El resto de segmentos no presentan cambios significativos ni en T=1 ni en T=2 (tabla 4.3, figura 4.2).

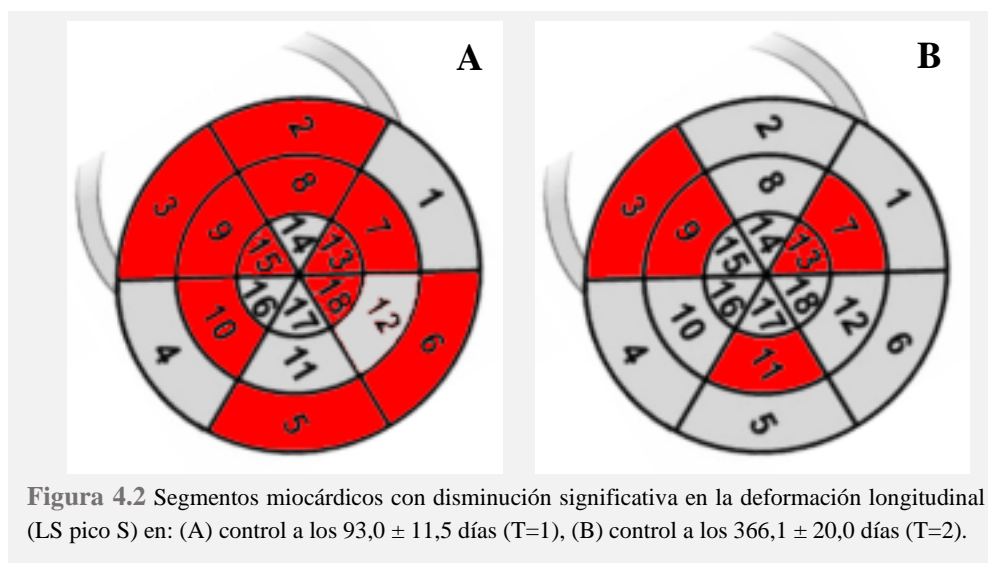


Figura 4.2 Segmentos miocárdicos con disminución significativa en la deformación longitudinal (LS pico S) en: (A) control a los 93,0 ± 11,5 días (T=1), (B) control a los 366,1 ± 20,0 días (T=2).

La **tasa de deformidad miocárdica sistólica longitudinal** global del VI analizando el GLSR disminuye significativamente el 21,1% en T1 ($p=0,044$) y el 13,7% en T2 ($p=0,000$).

Los valores de GLSR bajo no hay suficientes casos válidos para obtener una conclusión confiable. El paciente (1,8%) que muestra una alteración en el GLSR en T=1, no la presentaba previamente ni tampoco persiste durante el seguimiento (tabla 4.4).

La **deformidad miocárdica sistólica circunferencial** global del VI con el GCS disminuye significativamente el 15,8% en T1 ($p=0,000$) y el 16,0% en T2 ($p=0,000$).

Los valores de GCS bajo no presentan cambios significativos durante el seguimiento, sin embargo, no hay suficientes casos válidos para obtener una conclusión confiable.

Del 3,5% (2/57) de los pacientes que muestran una alteración en el GCS al inicio del estudio, ninguno de ellos persiste durante el seguimiento. Del 5,3% (3/57) de los pacientes que muestran una alteración en el GCS en T=1, ninguno la presentaba previamente y en 1 de ellos (1/3) persiste durante el seguimiento. Del 7,8% (4/51) de los pacientes que muestran una alteración en el GCS en T=2, sólo 1 de ellos (1/4) ya la presentaban previamente.

El tiempo de pico GCS disminuye significativamente en T=1 ($p=0,011$) (tabla 4.5).

La deformidad miocárdica sistólica circunferencial **regional** del VI en el promedio de segmentos basales y medios cardíacos, así como, el segmento medio anteroseptal (=8) disminuyen significativamente en T=1 ($p=0,026$, $p=0,001$ y $p=0,019$, respectivamente) y en T=2 ($p=0,001$, $p=0,000$ y $p=0,001$, respectivamente).

El promedio de segmentos apicales cardíacos disminuye significativamente en T=1 ($p=0,014$), manteniendo una disminución no significativa en T=2. Los segmentos basal anteroseptal (=2) y medio inferolateral (=11) disminuyen significativamente en T=2 ($p=0,007$ y $p=0,074$, respectivamente) (tabla 4.6, figura 4.3).

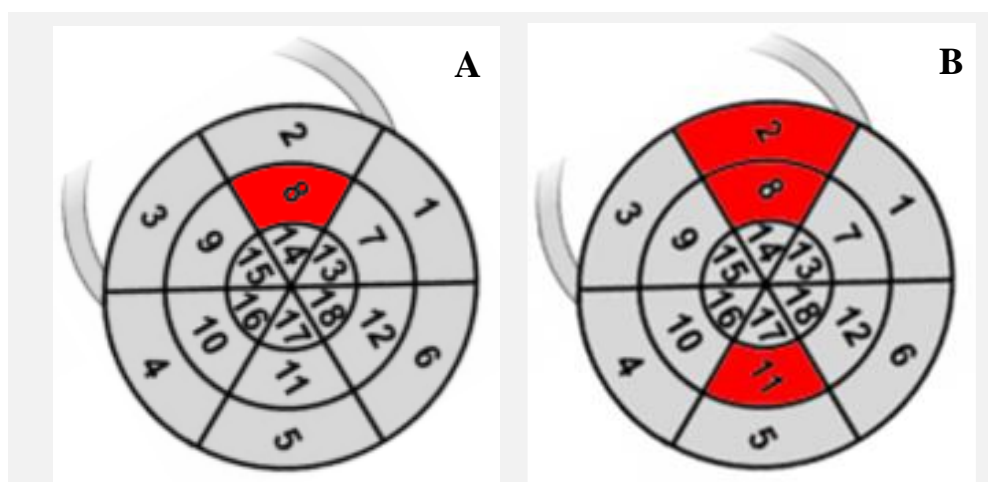


Figura 4.3 Segmentos miocárdicos con disminución significativa en la deformación circunferencial (CS pico S) en: (A) control a los $93,0 \pm 11,5$ días (T=1), (B) control a los $366,1 \pm 20,0$ días (T=2).

La **tasa de deformidad miocárdica sistólica circunferencial** global del VI analizando el GCSR disminuye significativamente el 20,0% en T2 ($p=0,009$).

Al no observarse pacientes con GCSR bajo ni al inicio ni durante el seguimiento, no se valora cambios en dicho parámetro (tabla 4.7).

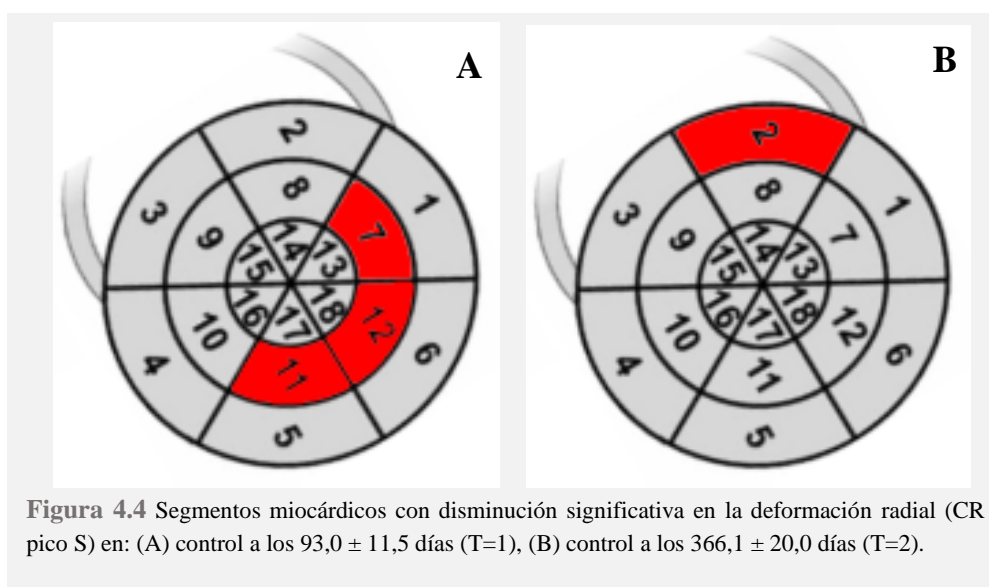
La **deformidad miocárdica sistólica radial** global del VI con el GRS no presenta cambios significativos ni en T=1 ni en T=2.

Los valores de GRS bajo no presentan cambios significativos durante el seguimiento, sin embargo, no hay suficientes casos válidos para obtener una conclusión confiable.

Del 5,3% (3/57) de los pacientes que muestran una alteración en el GRS al inicio del estudio, 1 de ellos (1/3) persiste durante el seguimiento. Del 8,8% (5/57) de los pacientes que muestran una alteración en el GRS en T=1, ninguno la presentaba previamente y sólo 1 de ellos (1/5) persiste durante el seguimiento. Del 11,8% (6/51) de los pacientes que muestran una alteración en el GRS en T=2, 2 de ellos (2/6) ya la presentaban previamente.

El tiempo de pico GRS disminuye significativamente en T=1 ($p=0,018$) (tabla 4.8).

La deformidad miocárdica sistólica radial **regional** del VI en los segmentos medios anterior (=7), anterolateral (=12) e inferolateral (=11) disminuyen significativamente en T=1 ($p=0,037$, $p=0,032$ y $p=0,043$, respectivamente), manteniendo una disminución no significativa en T=2. El promedio de segmentos basales cardíacos y el segmento basal anteroseptal (=2) disminuyen significativamente en T=2 ($p=0,026$ y $p=0,025$, respectivamente) (tabla 4.9, figura 4.4).



La **tasa de deformidad miocárdica sistólica radial** global del VI analizando el GRSR disminuye significativamente el 18,0% en T2 ($p=0,010$) (tabla 4.10).

La **torsión miocárdica** del VI con la rotación basal presenta un aumento significativo del 15,8% en T=1 ($p=0,015$) y del 20,0% en T=2 ($p=0,011$). El resto de parámetros basales (velocidad de torsión y detorsión basal), así como, apicales (rotación, velocidad de torsión y detorsión apical) no presentan cambios significativos durante el seguimiento (tabla 4.11).

No existe relación entre el cambio de los parámetros ecocardiográficos de deformidad miocárdica durante la terapia con la dosis acumulada de antraciclinas en T=1 ni a corto plazo de la terapia con la dosis acumulada de antraciclinas en T=2. Teniendo en cuenta los pacientes que han recibido CFM en T=0, existe una relación positiva entre el cambio GCS o el cambio GCSR a corto plazo de la terapia y la dosis acumulada de antraciclinas en T2 (0,841/0,036 y 0,841/0,036, respectivamente), aunque no hay suficientes casos válidos para obtener una conclusión confiable. Asimismo, los pacientes que no reciben CFM en T=0 y los que presentan anemia en T=2, existe una relación negativa entre el cambio GRSR a corto plazo de la terapia y la dosis acumulada de antraciclinas en T2 (-0,337/0,041 y -0,631/0,005, respectivamente). Sin embargo, considerando el resto de potenciales confusores sigue sin existir dicha relación (tabla 4.12 y 4.13).

Tabla 4.12 Relación cambios parámetros ecocardiográficos de deformidad miocárdica con la dosis acumulada de antraciclinas durante la terapia (T=1)

Parámetros		Cambio T1T0			
		GLS	GLSR	GCS	Pico sistólico rotacional basal
Antraciclinas T=1		-0,16/0,29/47	-0,00/0,99/47	-0,18/0,22/47	0,03/0,85/47
T=0 CFM	no	-0,05/0,79/37	-0,17/0,33/37	-0,16/0,36/37	-0,02/0,93/37
	si	-0,75/0,10/10	0,37/0,30/10	-0,27/0,44/10	0,05/0,889/10
T=1 CFM	no	-0,13/0,76/8	0,01/0,98/8	-0,32/0,44/8	-0,16/0,71/8
	si	-0,16/0,34/39	0,01/0,96/39	-0,27/0,10/39	-0,01/0,98/39
T=1 RT corporal	no	-0,18/0,26/41	-0,01/0,97/41	-0,17/0,28/41	0,01/0,94/41
	si	-0,14/0,79/6	-0,14/0,79/6	0,09/0,87/6	0,09/0,87/6
T=0 Hiperhidratación	no	-0,18/0,41/23	0,12/0,58/23	-0,05/0,81/23	-0,16/0,48/23
	si	-0,31/0,14/24	-0,33/0,12/24	-0,15/0,49/24	-0,23/0,29/24
T=0 Anemia	no	-0,26/0,33/16	0,16/0,54/16	-0,11/0,68/16	-0,30/0,26/16
	si	-0,13/0,48/31	-0,04/0,83/31	-0,22/0,23/31	0,11/0,55/31
T=1 Anemia	no	-0,027/0,35/14	0,08/0,78/14	-0,24/0,41/14	0,23/0,43/14
	si	-0,02/0,90/33	0,05/0,80/33	-0,16/0,38/33	-0,04/0,84/33
T=0 Corticoterapia	no	-0,23/0,23/29	0,07/0,71/29	-0,16/0,40/29	-0,04/0,83/29
	si	0,00/1,00/18	-0,22/0,38/18	0,05/0,85/18	0,16/0,54/18
T=1 Corticoterapia	no	-0,09/0,58/39	0,01/0,94/39	-0,13/0,43/39	0,05/0,76/39
	si	-0,83/0,10/8	-0,24/0,56/8	-0,42/0,31/8	-0,29/0,48/8

T=0 Infección	no	-0,16/0,37/34	0,15/0,39/34	-0,18/0,30/34	0,12/0,49/34
	si	-0,24/0,44/13	-0,50/0,08/13	-0,09/0,76/13	-0,36/0,23/13
T=1 Infección	no	0,08/0,66/36	0,01/0,94/36	-0,00/0,98/36	0,20/0,25/36
	si	-0,77/0,10/11	-0,08/0,81/11	-0,71/0,20/11	-0,32/0,33/11

Valores expresados con Rho/ p-valor/ N disponibles. Se relaciona la variable cambio de los parámetros ecocardiográficos de deformidad miocárdica entre T=0 y T=1 con la dosis acumulada de antraciclinas en T=1. Se realiza la relación dentro de cada grupo de la variable categórica confusora. Coeficiente de correlación de Spearman. $p < 0,05$.

Número (N), *strain* longitudinal global (GLS), *strain rate* longitudinal global (GLSR), *strain* circunferencial global (GCS), ciclofosfamida (CFM), radioterapia (RT), inicio de estudio (T=0), control a los $93,0 \pm 11,5$ días (T=1).

Tabla 4.13 Relación cambios parámetros ecocardiográficos de deformidad miocárdica con la dosis acumulada de antraciclinas a corto plazo de la terapia (T=2)

Parámetros		Cambio T2T0					
		GLS	GLSR	GCS	GCSR	GRSR	Pico sistólico rotacional basal
Antraciclinas T=2		-0,13/0,40/43	-0,03/0,86/43	-0,08/0,62/43	0,13/0,41/43	-0,26/0,09/43	-0,01/0,98/43
T=0 CFM	no	-0,07/0,66/37	-0,08/0,64/37	-0,16/0,35/37	0,12/0,47/37	-0,34/0,04/37	0,02/0,89/37
	si	-0,41/0,43/6	0,17/0,74/6	0,84/0,04/6	0,84/0,04/6	-0,17/0,74/6	0,17/0,74/6
T=2 CFM	no	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
	si	-0,18/0,27/40	0,02/0,88/40	-0,06/0,72/40	0,13/0,41/40	-0,25/0,13/40	0,01/0,94/40
T=2 RT corporal	no	0,04/0,80/36	0,00/1,00/36	-0,00/0,98/36	0,10/0,55/36	-0,25/0,15/36	0,00/1,00/36
	si	-0,73/0,06/7	-0,24/0,61/7	-0,20/0,67/7	0,06/0,91/7	-0,44/0,33/7	0,07/0,88/7
T=2 RT mediastino	no	-0,10/0,56/40	-0,10/0,53/40	-0,02/0,92/40	0,07/0,68/40	-0,20/0,22/40	0,02/0,89/40
	si	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

T=0 Hiperhidratación	no	0,08/0,73/19	0,02/0,92/19	0,06/0,82/19	-0,09/0,72/19	-0,10/0,67/19	0,00/0,99/19
	si	-0,28/0,19/24	-0,07/0,76/24	-0,19/0,37/24	0,19/9,39/24	-0,33/0,12/24	-0,04/0,85/24
T=0 Anemia	no	-0,26/0,37/14	-0,06/0,85/14	-0,36/0,21/14	-0,05/0,88/14	-0,09/0,76/14	0,09/0,77/14
	si	-0,11/0,56/29	-0,01/0,94/29	0,12/0,55/29	0,19/0,32/29	-0,33/0,08/29	-0,02/0,91/29
T=2 Anemia	no	-0,10/0,65/22	0,04/0,88/22	-0,14/0,54/22	-0,07/0,78/22	-0,09/0,68/22	0,12/0,60/22
	si	-0,13/0,61/18	-0,18/0,48/18	0,28/0,26/18	0,36/0,14/18	-0,63/0,01/18	0,15/0,95/18
T=0 Corticoterapia	no	-0,03/0,87/27	-0,00/0,99/27	0,05/0,80/27	-0,02/0,93/27	-0,12/0,54/27	-0,06/0,78/27
	si	-0,27/0,32/16	-0,05/0,85/16	-0,29/0,27/16	0,33/0,22/16	-0,46/0,07/16	-0,03/0,91/16
T=2 Corticoterapia	no	-0,14/0,42/36	-0,09/0,59/36	-0,12/0,47/36	0,13/0,45/36	-0,30/0,08/36	-0,06/0,73/36
	si	0,38/0,40/7	0,31/0,50/7	0,35/0,45/7	0,22/0,64/7	-0,20/0,67/7	0,20/0,67/7
T=0 Infección	no	-0,12/0,51/32	0,04/0,81/32	-0,08/0,69/32	0,17/0,37/32	-0,32/0,08/32	0,08/0,66/32
	si	-0,39/0,21/12	-0,52/0,09/12	0,07/0,84/12	-0,16/0,61/12	0,35/0,26/12	-0,31/0,32/12
T=2 Infección	no	-0,13/0,40/43	-0,03/0,86/43	-0,08/0,62/43	0,13/0,41/43	-0,26/0,09/43	-0,01/0,98/43
	si	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

Valores expresados con Rho/ p-valor/ N disponibles. Se relaciona la variable cambio de los parámetros ecocardiográficos de deformidad miocárdica entre T=0 y T=2 con la dosis acumulada de antraciclinas en T=2. Se realiza la relación dentro de cada grupo de la variable categórica confusora. Coeficiente de correlación de Spearman. $p < 0,05$.

Número (N), N/A (no disponible o no aplicable), *strain* longitudinal global (GLS), *strain rate* longitudinal global (GLSR), *strain* circunferencial global (GCS), *strain rate* circunferencial global (GCSR), *strain rate* radial global (GRSR), ciclofosfamida (CFM), radioterapia (RT), inicio de estudio (T=0), control a los $366,1 \pm 20,0$ días (T=2).

4.2.2.3 OBJETIVO 7: COMPARAR LOS PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS DE DISFUNCIÓN CARDIACA DE DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA AL INICIO DEL ESTUDIO (T=0), DURANTE (T=1) Y A CORTO PLAZO DE LA TERAPIA (T=2) CON SUJETOS CONTROL SANOS

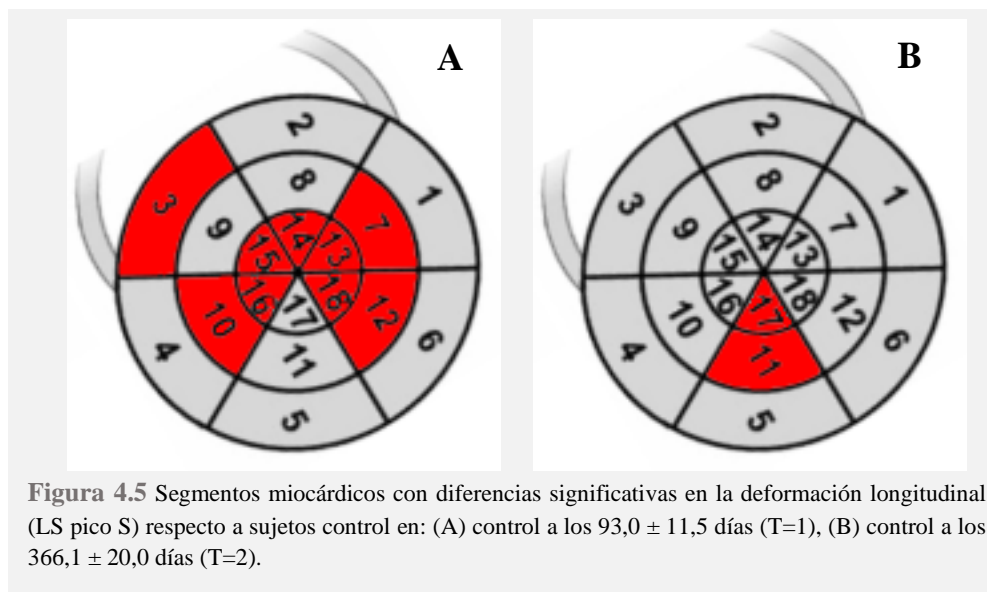
Se compara los parámetros ecocardiográficos de deformidad miocárdica de los 57 pacientes al inicio del estudio (T=0), durante (T=1) y a corto plazo de la terapia (T=2) con los 58 sujetos control.

Al inicio del estudio (T=0), no hay diferencias significativas en la **deformación miocárdica longitudinal** del VI (GLS) entre los pacientes en T=0 y los sujetos control, tampoco en el tiempo de pico GLS. No hay diferencias significativas en el GLS bajo, aunque no hay suficientes casos válidos para obtener una conclusión confiable.

Durante el seguimiento, el tiempo de pico GLS es menor significativamente en los pacientes en T=1, y el GLS es menor significativamente en los pacientes en T=1 y T=2 en comparación con los sujetos control ($p=0,018$, $p=0,000$ y $p=0,000$, respectivamente). El GLS bajo es mayor significativamente en los pacientes en T=1 y en T2 en comparación con los sujetos control ($p=0,013$ y $0,045$, respectivamente), aunque no hay suficientes casos válidos para obtener una conclusión confiable (tabla 4.2).

Al inicio del estudio (T=0), la deformación miocárdica sistólica longitudinal **regional** del VI en el promedio de segmentos basales cardíacos, segmento basal anterolateral (=6) y anteroseptal (=2) son mayores significativamente en los pacientes en T=0 en comparación con los sujetos control ($p=0,018$, $p=0,013$ y $p=0,023$, respectivamente). No hay diferencias significativas en el resto de segmentos miocárdicos.

Durante el seguimiento, el promedio de segmentos apicales cardíacos es menor significativamente en los pacientes en T=1 en comparación con los sujetos control ($p=0,000$). El promedio de segmentos medios cardíacos, así como, los segmentos basal inferoseptal (=3), medios anterolateral (=12), inferior (=10), anterior (=7), apicales inferoseptal (=15), anterolateral (=18), inferior (=16), anterior (=13) y anteroseptal (=14) son menores en los pacientes en T=1 ($p=0,000$, $p=0,040$, $p=0,004$, $p=0,040$, $p=0,035$, $p=0,002$, $p=0,006$, $p=0,001$, $p=0,017$ y $p=0,004$, respectivamente). Los segmentos medio inferolateral (=11) y apical inferolateral (=17) son menores en los pacientes en T=2 ($p=0,038$ y $p=0,013$, respectivamente). No hay diferencias significativas en el resto de segmentos miocárdicos (tabla 4.3, figura 4.5).



Al inicio del estudio (T=0), la **tasa de deformidad miocárdica longitudinal** del VI (GLSR) es mayor significativamente en los pacientes en T=0 en comparación con los sujetos control ($p=0,019$). Durante el seguimiento, no hay diferencias significativas en el GLSR entre los pacientes en T=1 y T=2 en comparación con los sujetos control. No hay suficientes casos válidos de GLSR bajo para obtener una conclusión confiable (tabla 4.4).

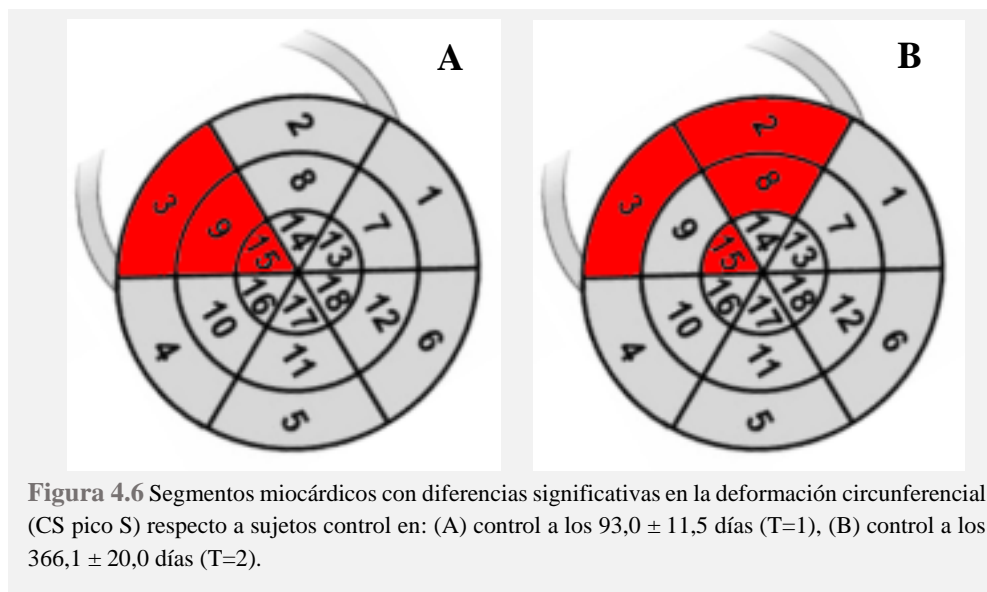
Al inicio del estudio (T=0), no hay diferencias significativas en la **deformación miocárdica circunferencial** del VI (GCS) entre los pacientes en T=0 y los sujetos control, tampoco en el tiempo de pico GCS. No hay diferencias significativas en el GCS bajo, aunque no hay suficientes casos válidos para obtener una conclusión confiable.

Durante el seguimiento, el GCS es menor significativamente en los pacientes en T=1 y T=2 en comparación con los sujetos control ($p=0,033$ y $p=0,011$, respectivamente). No hay diferencias significativas en el tiempo de pico GCS, ni tampoco en el GCS bajo, aunque este último, no hay suficientes casos válidos para obtener una conclusión confiable (tabla 4.5).

Al inicio del estudio (T=0), la deformación miocárdica sistólica circunferencial **regional** del VI en los segmentos basal inferoseptal (=3) y apical anterior (=13) es en el primer caso menor y en el segundo mayor significativamente en los pacientes en T=0 en comparación con los sujetos control ($p=0,042$ y $p=0,034$, respectivamente). No hay diferencias significativas en el resto de segmentos miocárdicos.

Durante el seguimiento, los segmentos basal inferoseptal (=3) y apical inferoseptal (=15) son menores significativamente en los pacientes en T=1 ($p=0,005$ y $p=0,010$, respectivamente) y en T=2 ($p=0,005$ y $p=0,006$, respectivamente) en comparación con los sujetos control. El promedio de segmentos apicales cardíacos, así como, el segmento medio inferoseptal (=9) son menores en los pacientes en T=1 ($p=0,049$ y $p=0,012$, respectivamente). El promedio de segmentos basales y

segmentos medios cardíacos, así como, el segmento basal anteroseptal (=2) y medio anteroseptal (=8) son menores en los pacientes en T=2 ($p=0,011$, $p=0,034$, $p=0,047$ y $p=0,013$, respectivamente). No hay diferencias significativas en el resto de segmentos miocárdicos (tabla 4.6, figura 4.6).



Al inicio del estudio (T=0), **tasa de deformidad miocárdica circunferencial** del VI (GCSR) es mayor significativamente en los pacientes en T=0 en comparación con los sujetos control ($p=0,033$). Durante el seguimiento, el GCSR es mayor significativamente en los pacientes en T=1 en comparación con los sujetos control ($p=0,008$). Al no observarse valores de GCSR bajo ni en los pacientes ni en los sujetos control, no se valora diferencias en dicho parámetro (tabla 4.7).

Al inicio del estudio (T=0), la **deformación miocárdica radial** del VI (GRS) es mayor significativamente en los pacientes en T=0 en comparación con los sujetos control ($p=0,021$). No hay diferencias significativas en el tiempo de pico GRS ni tampoco en el GRS bajo, aunque este último, no hay suficientes casos válidos para obtener una conclusión confiable.

Durante el seguimiento, el tiempo de pico GRS es menor significativamente en los pacientes en T=1 en comparación con los sujetos control ($p=0,043$). No hay diferencias significativas en el GRS, ni tampoco en el GRS bajo, aunque este último, no hay suficientes casos válidos para obtener una conclusión confiable (tabla 4.8).

Al inicio del estudio (T=0), la deformidad miocárdica sistólica radial **regional** del VI de los segmentos basales, así como, los segmentos basal anterior (=1) y anteroseptal (=2) son mayores significativamente en los pacientes en T=0 en comparación con los sujetos control ($p=0,034$, $p=0,012$ y $p=0,036$). No hay diferencias significativas en el resto de segmentos miocárdicos.

Durante el seguimiento, no hay diferencias significativas radiales regionales de los segmentos miocárdicos en los pacientes en T=1 y en T=2 en comparación con los sujetos control (tabla 4.9, figura 4.7).

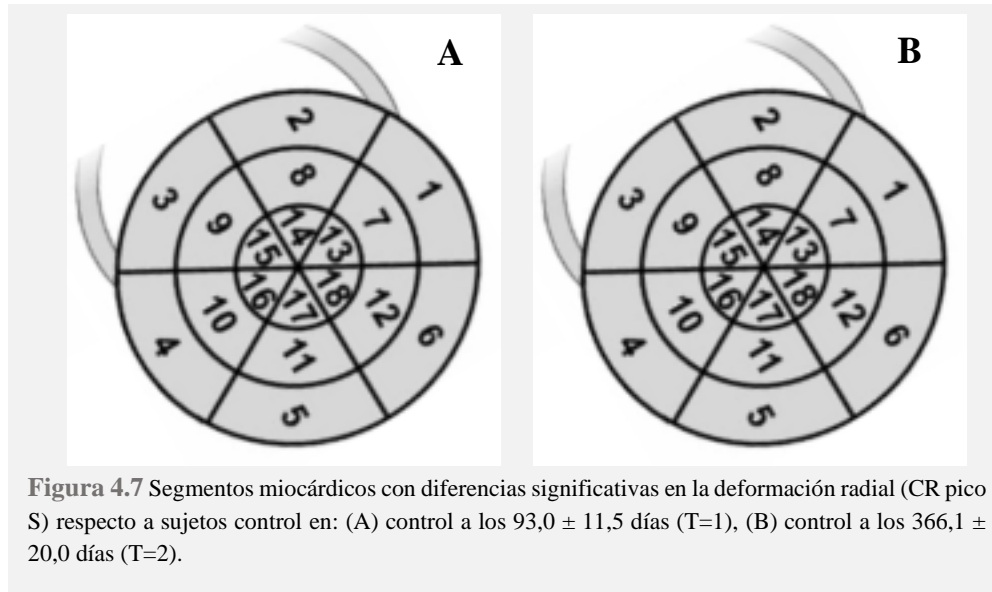


Figura 4.7 Segmentos miocárdicos con diferencias significativas en la deformación radial (CR pico S) respecto a sujetos control en: (A) control a los $93,0 \pm 11,5$ días (T=1), (B) control a los $366,1 \pm 20,0$ días (T=2).

Al inicio del estudio (T=0), la **tasa de deformidad miocárdica radial** del VI (GRSR) es mayor significativamente en los pacientes en T=0 en comparación con los sujetos control ($p=0,009$).

Durante el seguimiento, el GRSR es mayor significativamente en los pacientes en T=1 en comparación con los sujetos control ($p=0,004$) (tabla 4.10).

Al inicio del estudio (T=0), no hay diferencias significativas en la **torsión miocárdica** del VI (rotación basal y apical, velocidad de torsión y detorsión basal y apical) entre los pacientes en T=0 y los sujetos control.

Durante el seguimiento, no hay diferencias significativas en la torsión miocárdica de los pacientes en T=1 y en T=2 en comparación con los sujetos control (tabla 4.11).

4.2.2.4 OBJETIVO 8: COMPARAR LOS PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS DE DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA (S Y SR) CON LOS MARCADORES CONVENCIONALES DE DISFUNCIÓN SISTÓLICA

Existe una relación negativa entre el GCS y la FA ($-0,403/0,002$) y entre el GCS y el S't ($-0,349/0,008$) durante la terapia (T=1). Existe una relación negativa entre el GCS y la FA ($-0,473/0,001$) y una relación positiva entre el GRS y el S't ($0,307/0,034$) y entre el GRSR y la FEVI ($0,323/0,022$) a corto plazo de la terapia (T=2) (tabla 4.14).

Tabla 4.14 Parámetros ecocardiográficos de deformación miocárdica comparados con convencionales durante (T=1) y a corto plazo de la terapia (T=2)

Parámetros N=57		GLS	GLSR	GCS	GCSR	GRS	GRSR
FEVI	T=1	-0,03/0,80	-0,09/0,49	-0,25/0,06	-0,18/0,19	0,06/0,63	0,09/0,50
	T=2	-0,19/0,19	-0,26/0,07	-0,26/0,07	-0,17/0,25	0,27/0,06	0,32/0,02
FA	T=1	-0,19/0,16	-0,11/0,40	-0,40/0,00	-0,13/0,34	0,16/0,24	0,04/0,75
	T=2	-0,18/0,21	-0,09/0,51	-0,47/0,00	-0,16/0,27	0,30/0,03	0,27/0,06
S'M	T=1	-0,16/0,24	-0,04/0,80	-0,17/0,21	0,10/0,45	0,16/0,23	-0,18/0,19
	T=2	-0,12/0,39	-0,19/0,19	0,06/0,67	0,03/0,83	0,03/0,85	0,01/0,93
ICT izdo	T=1	-0,15/0,26	0,07/0,60	-0,18/0,19	0,07/0,60	0,19/0,15	-0,06/0,68
	T=2	-0,01/0,97	0,17/0,24	0,06/0,69	0,11/0,44	-0,25/0,08	-0,16/0,29
S't	T=1	-0,19/0,16	-0,20/0,14	-0,35/0,01	-0,07/0,61	0,12/0,36	-0,05/0,70
	T=2	0,13/0,40	0,08/0,58	0,10/0,49	0,05/0,73	0,31/0,03	-0,12/0,43

Valores expresados con Rho/ p-valor/ N disponibles. Se relaciona los parámetros ecocardiográficos de deformación miocárdica con los parámetros convencionales sistólicos durante el seguimiento en T=1 y en T=2. Coeficiente de correlación de Spearman. $p < 0,05$.

Número (N), *strain* longitudinal global (GLS), *strain rate* longitudinal global (GLSR), *strain* circunferencial global (GCS), *strain rate* circunferencial global (GCSR), *strain* radial global (GRS), *strain rate* radial global (GRSR), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), fracción de acortamiento (FA), onda S' mitral TDI (S'M), tiempo de contracción isovolumétrica (ICT), onda S'septal TDI (S't), izquierdo (izdo), control a los $93,0 \pm 11,5$ días (T=1), control a los $366,1 \pm 20,0$ días (T=2).

4.2.2.5 OBJETIVO 9: RENDIMIENTO DE LOS PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS DE DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA (S Y SR) EN LA PREDICCIÓN DE DISFUNCIÓN CARDIACA A CORTO PLAZO DE LA TERAPIA (T=2)

Al no detectarse ningún paciente con CTRCD asintomática o IC sintomática, no podemos valorar el rendimiento de los parámetros ecocardiográficos de deformación miocárdica (S y SR) en la predicción de disfunción cardíaca a corto plazo de la terapia (T=2).

4.2.3 DISCUSIÓN

La evaluación de la función longitudinal del miocardio es potencialmente más sensible como marcador de disfunción miocárdica temprana que las medidas radiales globales más tradicionales(238). Estas observaciones, en parte, se basan en el predominio de fibras longitudinales en la capa subendocárdica del miocardio ventricular, que son las más susceptibles a daño miocárdico durante y después de la administración del tratamiento antineoplásico(160, 235).

La introducción de nuevas técnicas de imagen para evaluar la función regional y global del VI como los índices de deformación miocárdica (S y SR), han demostrado ser sensibles en la detección de daño miocárdico subclínico antes que los parámetros convencionales (incluyendo las mediciones de velocidad por TDI)(53). Además, existe evidencia creciente que la CT, al menos en sus fases iniciales, puede ser reversible con tratamiento médico(243), de aquí la importancia de varios métodos para identificarla antes de que cause una disfunción miocárdica irreversible(61).

Se sugiere que la DV- CTOX tiene un patrón regional donde la función de algunos segmentos miocárdicos puede compensar a otros, conllevando una preservación o un cambio ligero de la FEVI, al menos en las primeras etapas, mientras las células miocárdicas están dañadas. Además, la medición de la deformación miocárdica implica el promedio de la medición automatizada de múltiples segmentos, mientras que la FEVI implica un trazado que conduce a una medición(216). Así, los parámetros de deformidad longitudinal global se calculan mediante el pico de valores de deformidad de los 18 segmentos cardíacos obtenidos de los tres ejes apicales estándar, aunque algunos autores realizan la media de 8 segmentos (basales y medios ventriculares de 4CH y 2CH, excluyendo los apicales) debido a la dificultad para visualizar el vértice cardíaco. Y del mismo modo, los parámetros de deformidad circunferencial y radial global se calculan promediando los segmentos obtenidos de los tres ejes cortos, sin embargo, generalmente se utiliza un solo eje (SAX-PM) para este propósito(244). Además, la reproducibilidad de la FEVI es inferior a los métodos ecocardiográficos más modernos, incluso en manos experimentadas el error interobservador puede ser tan alto como 14%(245).

Hay pocos estudios que evalúen la CT aguda y crónica progresiva de inicio precoz utilizando los índices de S y SR en pacientes pediátricos que reciben tratamiento antineoplásico(54-57, 205, 206,

239), además, gran parte de ellos con limitados sujetos de estudio (de 13 a 60) y escasos de ellos, analizan todas las direcciones de deformidad miocárdica (longitudinal, circunferencial y radial)(57) o bien todas las vistas de eje apical(55, 56, 205, 206, 239) o vistas de eje corto(239). Nuestro estudio evalúa la deformidad miocárdica con STE, que tiene la ventaja de independencia angular(160), en todas las direcciones y en todas las vistas ecocardiográficas (ejes apicales y cortos) de 57 pacientes con enfermedades hematológicas que reciben terapia oncológica.

Se ha descrito que los parámetros de deformación miocárdica (S y SR) son útiles en la detección temprana de DV sistólica oculta por su capacidad de estudiar el miocardio en más detalle(53), y las alteraciones en los índices de deformación preceden a los cambios en los parámetros convencionales (FEVI o FA) durante el seguimiento(54, 55, 239). Migrino et al. (2008)(246) revela en animales de experimentación, un aumento de la apoptosis miocitaria junto disminución de la deformidad radial usando el STE a las 8 semanas de tratamiento con DOX, antes de la reducción observada en la FA. El estudio de Ganame et al. (2007)(54) con 13 pacientes pediátricos que reciben 3 dosis de antraciclinas (rango 30-75 mg/m²), siendo los primeros en informar sobre el S y el SR en la monitorización de disfunción del miocardio después de la terapia con antraciclina en niños, refieren una disminución de la función sistólica regional (LS y LSR), ya a partir de la primera dosis y, disminución de la FEVI y FA posterior a la segunda dosis de antraciclinas. Nuestros hallazgos sugieren que los niños, durante y después del tratamiento antineoplásico, a pesar de mantener una función sistólica convencional dentro de los límites de la normalidad, reducen la deformación miocárdica del VI en todas las tres dimensiones. Detectamos una disminución en la deformación miocárdica (GLS y GCS) y en la tasa de deformidad miocárdica sistólica (GLSR) durante y a corto plazo de la terapia, paralelamente a la disminución observada en la función sistólica (FEVI y FA), así como disminución en los parámetros de GCSR y GRSR posterior a ésta. En concordancia, El-Shitany et al. (2012)(205) también revela en 50 pacientes pediátricos con LLA que reciben dosis moderadas de antraciclinas (120 mg/m²) una disminución de la deformidad miocárdica longitudinal simultáneamente a la disminución de la función sistólica convencional postratamiento. Mismos resultados obtiene Al-Biltagi et al. (2012)(56) en un estudio similar con 25 pacientes pediátricos con LLA. Asimismo, Agha et al. (2016)(206) detecta una disminución del GLS, GLSR, FEVI y FA, inmediatamente posterior al tratamiento de inducción con antraciclinas en 30 pacientes pediátricos. Sin embargo, nuestro estudio, sólo el GLS y el GCS son menores en ambos tiempos de seguimiento en comparación con sujetos control, siendo la FEVI y la FA menor únicamente a corto plazo de la terapia respecto a estos. Dichos resultados, junto a la no detección de CTRCD propiamente dicha, pero si pacientes con valores de S y SR por debajo de la normalidad ya desde el inicio del estudio, siendo mayor significativamente el valor de GLS patológico en comparación con sujetos control, que, aún no haber suficientes casos válidos para obtener una conclusión confiable, podría sugerir la

precocidad de detección de la afectación cardíaca por técnicas de deformidad miocárdica en relación a parámetros convencionales sistólicos.

Por lo tanto, en referencia a la deformidad miocárdica **longitudinal** global, nuestras observaciones detectan una disminución de la deformación y tasa de deformidad miocárdica durante y a corto plazo de la terapia, análogo a otros investigadores que proporcionan información en serie de la evaluación cardíaca, antes y después del tratamiento oncológico en pacientes pediátricos(54-56, 205, 206).

Reducción en los parámetros de deformación miocárdica y prolongación del tiempo de pico sistólico de S, en presencia de dimensiones reducidas de pared, puede ser atribuible a la pérdida de miocitos y al aumento del depósito de colágeno que resulta en fibrosis miocárdica. Este fenómeno se informa en adultos con IC(247). Mavinkurve-Groothuis et al. (2013)(57) manifiesta una disfunción en la deformidad miocárdica longitudinal con disminución del GLSR y prolongación del tiempo de pico GLS durante y a corto plazo en 60 niños con LLA que reciben dosis moderadas-altas de antraciclinas (rango 120-540 mg/m²) junto a TBI, además de un menor GLSR, GLS y prolongado tiempo de pico GLS a los 12 meses de la terapia respecto a controles sanos. Nuestro estudio, pese a la disminución de los parámetros de deformación miocárdica, no se observa una prolongación del tiempo de pico sistólico de S, así como, cambios en el tamaño cardíaco durante el seguimiento, probablemente debido al corto plazo de seguimiento, dónde aún no se observe fibrosis miocárdica ni dilatación cardíaca.

Se informa una respuesta propia en la deformación miocárdica a las siguientes dosis de antraciclinas, con mayor disminución en algunos pacientes y estabilización o ligera mejoría en otros, revelando una posible reversibilidad(54). Nuestro estudio detecta a nivel individual, pacientes con persistencia de valores de deformación miocárdica o tasa de deformidad por debajo de la normalidad, así como, mejoría de estos valores durante el seguimiento, indicando la diferente susceptibilidad entre pacientes a los efectos tóxicos de las drogas. En el estudio de Poterucha et al. (2012)(55) con 19 adolescentes con cáncer que reciben dosis altas de antraciclinas (296, rango 75-450 mg/m²), se observa cambios transitorios del S en diversos segmentos miocárdicos a los 4 meses del inicio de la terapia, con recuperación posterior de algunos de ellos a los 8 meses. Incluso, Cardinale et al. (2000)(211) detecta en 204 pacientes que reciben QAD, una DV transitoria con recuperación de la FEVI a los 7 meses en el grupo con cTnI negativa (139/204 pacientes), a diferencia de disminución persistente de la FEVI en el grupo con cTnI positiva (65/204 pacientes), sugiriendo la cTnI como un método sensible para identificar posible reversibilidad. La etiología de estos cambios transitorios no está completamente clara, y, aunque la fibrosis miocárdica suele ser típicamente un hallazgo tardío al tratamiento con antraciclinas, se puede observar fibrosis miocárdica focal, vacuolización perinuclear de los miocitos, y en algunos casos, necrosis subendocárdica tempranamente posterior a la terapia, que pueden progresar resultando en una afectación significativa del miocardio(233, 248). Se informa

que los cambios en la función regional puedan representar un aumento de la rigidez de la pared, edema tisular temprano y daño celular focal con posterior recuperación miocárdica(55).

Para la detección de toxicidad progresiva crónica de inicio tardío en supervivientes de cáncer infantil (>1 año después del tratamiento), el GLS y el GLSR muestran hallazgos inconsistentes en la literatura pediátrica(58, 226-228, 238, 240, 241).

Se ha reconocido la importancia de evaluar no solo la deformidad miocárdica longitudinal sino también la deformación **circunferencial y radial** del VI en la terapia del cáncer. Cheung et al. (2010)(238) sugiere que los índices de deformación circunferencial y radial, en contraste con longitudinal, son quizás más sensibles en la detección de DV, en 45 niños con LLA que han recibido dosis moderadas de antraciclinas (240, rango 120-470 mg/m²) a largo plazo de la terapia (6 años). Moon et al. (2014)(240) sugiere que el S y el SR circunferencial en 71 pacientes pediátricos muestra más diferencias versus controles sanos que su contraparte longitudinal a largo plazo de la terapia (4 años). Pignatelli et al. (2015)(239) informa que el GCS es menor para todos los grupos de edades, y el GLS para los de mayor edad respecto a valores de referencia, en 25 niños ya finalizada la terapia del cáncer. Sin embargo, la disminución del GCS y GRS en la detección de cambios tempranos en el miocardio no son tan concluyentes(53), describiéndose reducción en la contractilidad longitudinal previamente a las circunferenciales y radiales en la terapia del cáncer(216) y en otras condiciones de IC. En un estudio de pacientes adultos hipertensos con IC(249), se observa una disfunción en la deformidad miocárdica longitudinal progresivamente deteriorada con la gravedad creciente de los síntomas, mientras que la deformidad radial y circunferencial se preservan en etapas menos avanzadas de la IC, e incluso se detecta una función radial supranormal en estos últimos casos respecto a controles sanos, sugiriendo que la contractilidad circunferencial y radial pueden compensar la disfunción longitudinal temprana, manteniendo una función del VI general normal. En contraparte, Ganame et al. (2007)(54) analiza la deformidad longitudinal y radial en 13 pacientes pediátricos, informa disminución de ambas a partir de la primera dosis de antraciclinas, e incluso, valores anormales del RS en el 76,9% (10/13) de ellos posterior a la tercera dosis. Mavinkurve-Groothuis et al. (2013)(57), al considerar todas las direcciones de deformidad miocárdica, manifiesta una disminución del LSR, CS y RS durante y a corto plazo de la terapia, así como menor deformidad longitudinal y circunferencial, y todos los índices de tasa de deformidad miocárdica a los 12 meses de la terapia respecto a controles sanos. Nuestro estudio, más allá de detectar una disminución de la deformación y tasa de deformidad miocárdica longitudinal global, manifiesta una disminución en la deformación circunferencial global en ambos tiempos de seguimiento, y de la tasa de deformidad miocárdica circunferencial y radial a los 12 meses, sin hallar cambios en la deformación miocárdica radial global, y siendo tan sólo los valores de GLS y GCS menores respecto a sujetos control en ambos tiempos de seguimiento.

Para la detección de toxicidad progresiva crónica de inicio tardío en supervivientes de cáncer infantil (>1 año después del tratamiento), los índices circunferenciales y radiales en pacientes pediátricos con cáncer muestran mayor disfunción respecto a controles sanos(58, 226, 238, 240, 241).

En la DV-CTOX pueden ocurrir disfunciones miocárdicas regionales, éstas son evaluadas mediante el método TDI, la medición del S y del SR. Se observa por métodos de ecocardiografía que la disfunción longitudinal del TIV puede ocurrir antes que las otras paredes del miocardio del VI(227, 238). Cheung et al. (2010)(238) detecta menor contractilidad longitudinal en los segmentos basal y medio del TIV respecto controles sanos a largo plazo. Asimismo, Park et al.(2009)(227) manifiesta en 14 pacientes pediátricos que han recibido antraciclinas (rango 120-540 mg/m²), un menor LS y LSR en el TIV respecto la pared libre del VI a largo plazo de la terapia (3 años). No obstante, otras observaciones detectan un patrón heterogéneo de reducción de la deformación miocárdica(55, 226, 228), pudiendo ser relacionado a las diferencias en la deformidad miocárdica de la pared regional, diferencias locales en la activación de vías de señalización involucradas en la apoptosis o fibrosis(250) o un deterioro más global en las funciones cardíacas como resultado de dosis más altas de antraciclinas(228). Ganame et al (2007)(226) demuestra reducciones regionales en la deformación miocárdica longitudinal por TDI en el TIV y la pared lateral del VI en 56 niños que han recibido antraciclinas a largo plazo de la terapia (5 años) respecto sujetos control. De esta manera, interesa los resultados observados por resonancia magnética cardíaca con gadolinio tardío en dos casos clínicos de pacientes adultos con miocardiopatía inducida por antraciclina a largo plazo de la terapia del SE, mostrando realce subendocárdico de las paredes anterior, inferior y septal de un paciente, y un patrón más difuso en el VI y algunas áreas del VD en el otro(251). Nuestro estudio detecta una disminución generalizada de la deformidad miocárdica longitudinal sistólica regional del VI, afectando el promedio de los segmentos basales, medios y apicales, así como gran parte de los segmentos miocárdicos que forman parte del TIV (basales anteroseptal e inferoseptal, medios anteroseptal e inferoseptal y apical inferoseptal) a los 3 meses de seguimiento, sin embargo, aún la persistencia de disminución de gran parte de dicha afectación de la contractilidad longitudinal a los 12 meses, el promedio de segmentos apicales no presenta disminución significativa. Del mismo modo, Poterucha et al. (2012)(55) observa menor contractilidad longitudinal en el promedio de segmentos basales y medios a los 4 y 8 meses de la terapia antineoplásica respecto controles sanos, y una menor contractilidad apical significativa tan sólo a los 4 meses, indicando anomalías de la pared miocárdica transitoria. Nuestro estudio, igualmente a la afectación en la contractilidad miocárdica longitudinal regional observada, detecta disminución de la deformidad miocárdica circunferencial sistólica regional en el promedio de los segmentos basales y medios a los 3 y 12 meses, y apicales a los 3 meses. Menor afectación se observa en la deformación miocárdica radial regional, con tan sólo, una disminución en el promedio de segmentos basales a los 12 meses de seguimiento. En contraste con nuestros resultados, Cheung et al. (2010)(238) detecta menor

contractilidad circunferencial y radial en la mayoría de los segmentos miocárdicos medios respecto controles sanos a largo plazo. Puede que el mayor tiempo de seguimiento implique una mayor afectación en los índices circunferenciales y radiales. Además, considerar que la mayoría de estudios mencionados en pacientes pediátricos, a diferencia del nuestro, evalúan la deformación longitudinal a través del 4CH(226, 227, 238) y, la circunferencial y radial, a nivel de los músculos papilares(238), hecho que limita el conocimiento de la afectación regional del tratamiento antineoplásico en ciertos segmentos miocárdicos.

Se ha sugerido en estudio in vitro(252) que el mecanismo de disminución de la mecánica **de torsión** en pacientes tratados con antraciclinas es debido a la degradación de la titina, que es una proteína gigante y con gran elasticidad localizada en los sarcómeros que integran el miofilamento cardíaco, su degradación contribuye a la desorganización del miofilamento(253). Es importante destacar que el dominio elástico de la titina es el más susceptible a la proteólisis, dónde el aporte a las fuerzas pasivas y restauradoras de los cardiomiocitos está bien establecido(254). Se observa que el análisis de la torsión es útil para la evaluación de DV subclínica en el tratamiento antineoplásico(242, 255). La deformación de las fibras subepicárdicas en sístole, resulta en rotación basal en sentido horario y apical antihorario. Viceversa, las fibras subendocárdicas contrarrestan con la rotación horaria en el ápex y antihorario en la base. Debido al hecho de que el radio de rotación del subepicardio es mayor que el del subendocardio, el subepicardio produce una mayor torsión que el subendocardio(160, 172). Cheung et al. (2011)(183) manifiesta con 3D-STE una menor torsión, velocidad sistólica de torsión y velocidad diastólica de detorsión del VI en 36 pacientes pediátricos que han recibido dosis moderadas de antraciclinas (240, rango 120-540 mg/m²) respecto a sujetos control a largo plazo de la terapia (7 años), contribuyéndose principalmente dicha alteración a la reducción de la deformación torsional del ápex cardíaco. Yu et al. (2013)(241) examinando la deformidad transmural en 32 niños que han recibido dosis moderadas de antraciclinas (220, rango 120-470 mg/m²) a largo plazo de la terapia (7 años), informa menor valor de los mismos parámetros en las capas subendocárdica y subepicárdica de la base del VI, sin presentar diferencias significativas en el gradiente transmural. Sin embargo, en el ápex, sólo la capa subendocárdica presenta una menor función que conduce a una disminución significativa del 41% en la torsión transmural apical respecto a controles, concluyendo el preferencial deterioro de la rotación apical en sobrevivientes del cáncer infantil. De hecho, se ha demostrado que la rotación apical es un índice de contractilidad global del VI(256) y que, la rotación apical invertida es un marcador de gravedad de enfermedad(257). Nuestro estudio detecta una disminución, aunque no significativa, en la rotación apical del VI, sin embargo, un aumento en la rotación basal durante el seguimiento. Pocos estudios sugieren que los parámetros de torsión del VI aumentan en condiciones patológicas. Prinz et al. (2014)(258) informa un aumento en la rotación basal en la miocardiopatía hipertrófica y un aumento en la rotación apical en la hipertrofia concéntrica en pacientes pediátricos, sugiriendo que aún la disminución en la deformación

miocárdica, el incremento en la rotación, podría ser un mecanismo compensatorio para mantener el rendimiento cardíaco. Del mismo modo, Ahmed et al. (2012)(259) observa un aumento de la torsión del VI en pacientes con HTA, debido principalmente al aumento de la rotación apical. Ambos casos, con FEVI preservada o aumentada, que podrían atribuir una mayor rotación del VI(260, 261). Puede que simplemente, nuestros resultados representen una temprana manifestación funcional de disrupción a nivel de la estructura sarcomérica celular en el ápex cardíaco y que en la base cardíaca se produzca un mecanismo compensatorio.

Se describe correlación entre la dosis acumulada de antraciclinas y parámetros de deformidad miocárdica y/o tasa de deformación miocárdica(57, 238, 242). Sin embargo, del mismo modo que no hallamos relación entre la mayoría de los parámetros convencionales de disfunción cardíaca y la dosis acumulada de antraciclinas, tampoco lo observamos con los parámetros de S y SR.

Se describe una probable relación verdadera entre los parámetros ecocardiográficos de función cardíaca convencional y de deformación miocárdica en la terapia antineoplásica, así como, con parámetros de tamaño cardíaco(58), o incluso, de función del VD indicando el papel de dependencia interventricular en la disfunción del VD(206). Nuestro estudio detecta 6 de 60 valores que expresan relación del S y SR con parámetros sistólicos del VI, dónde los valores más bajos de ambos se corresponden.

De acuerdo con la literatura se cuenta la capacidad de deterioro temprano de la deformación miocárdica sistólica para predecir el desarrollo posterior de CT a través de la realización de estudios ecocardiográficos seriados a los pacientes con tratamiento antineoplásico(53). Sin embargo, como ya mencionamos anteriormente, se han propuesto varias definiciones de CTRCD(60, 64-68) y por este motivo, hay diversidad entre los estudios por lo que refiere a predicción de CT, señalando distintos parámetros de función sistólica global (FEVI o FA), así como puntos de corte de normalidad; disminución de FEVI $\geq 10\%$ de la línea de base(262, 263) o por debajo de 53%(264) o de 55% (con signos y síntomas de IC)(265) o disminución de $\geq 5\%$ del valor basal (sintomáticos) o $\geq 10\%$ con FEVI $< 55\%$ (asintomáticos)(216, 217, 266) o disminución de FA $> 10\%$ (57).

La predicción de CT ha sido evaluada mayoritariamente en población adulta(216, 217, 262-267), detectando que los parámetros de deformación longitudinal han sido los más sensibles. Sawaya et al. (2012)(217) realiza un estudio seriado durante la terapia en 81 mujeres con cáncer de mama tratadas con antraciclinas, trastuzumab y RT, observando que un valor absoluto menor a -19% en el GLS a los 3 meses, finalizado el tratamiento con antraciclinas, predice CT en el 32% (26/81) de éstas a los 15 meses. Asimismo, Negishi et al. (2013)(263) realiza un estudio para evaluar el efecto del trastuzumab en 81 mujeres con cáncer de mama tratadas con antraciclinas, trastuzumab y RT, observando que la disminución $\geq 11\%$ en el GLS a los 6 meses predice CT en el 30% (24/81) de éstas a los 12 meses. Así lo informa Mahjoob et al. (2020)(264) en un estudio reciente con 52 pacientes adultos tratados con antraciclinas, manifestando que la caída del GLS al mes del primer ciclo predice

CT a corto plazo. De igual modo, se describe como predictor de CT el parámetro GLSR (disminución ≥ 1 DE)(262).

Otros autores refieren que al mismo tiempo los parámetros radiales predicen CT, no siendo así los parámetros circunferenciales(216, 265, 266). Fallah-rad et al. (2011)(265) realiza un estudio con 42 mujeres con cáncer de mama tratadas con antraciclinas, trastuzumab y RT, observando que la disminución absoluta del 2,0% en el GLS y del 0,8% en el GRS a los 3 meses de la terapia predicen CT en el 24% (10/42) de éstas a los 6 meses. Observaciones similares informa Sawaya et al. (2011)(216) en un estudio con parecida muestra, detectando que tanto la disminución $\geq 10\%$ en el GLS a los 3 meses como la disminución del GRS predicen CT. Asimismo, Baratta et al. (2013)(266) realiza un estudio seriado con 36 pacientes adultos tratados con antraciclinas y trastuzumab, observando como predictores de CT a los 6 meses, la disminución $\geq 15\%$ en el GLS a los 3 meses y de $\geq 10\%$ en el GRS a los 4 meses. Incluso se describe un nuevo índice predictor de CT durante el seguimiento de pacientes adultos tratados con antraciclinas que constituye una combinación del GLS y la torsión del VI(267).

Tan solo pocos estudios(55, 57) analizan la predicción de CT con los parámetros de deformación miocárdica en población pediátrica sin hallar conclusiones efectivas(57) e incluso predicción de disfunción cardíaca como una alteración del S a corto plazo de la terapia(57). Poterucha et al. (2012)(55) realiza un estudio basal, a medio tratamiento y final del tratamiento antineoplásico (0, 4 y 8 meses) en 19 pacientes adolescentes con cáncer, observando una disminución significativa del GLS respecto al basal a los 4 y 8 meses, mientras que la FEVI sólo disminuye a los 8 meses. Además, detecta una correlación entre disminución del LS en segmentos medios y apicales ($r = -0,49$ y $r = -0,49$, respectivamente) y esta disminución significativa de la FEVI, sugiriendo que una disminución de estos segmentos presenta mayor probabilidad de disminución de la FEVI en el seguimiento más tardío. Por el contrario, Mavinkurve-Groothuis et al. (2013)(57) realiza un estudio basal, a los 2,5 y 12 meses del tratamiento antineoplásico en niños tratados por LLA, manifestando que la disminución en los parámetros de deformación miocárdica no predice disminución de la FA $> 10\%$. Sin embargo, detecta como predictores para disminución del GCS en T=2, el GLS y el GLSR en T=1, y que, además, la cTnT no es predictora de S anómalo en T=2. En dicho estudio, no detectan ningún paciente con disminución de la FA por debajo del valor de la normalidad ($< 28\%$) pero sí, una disminución de FA $> 10\%$ en el 23% de los pacientes asintomáticos a los 12 meses. De esta forma, los predictores para disminución de FA $> 10\%$ en T=2 fueron FA y disminución de dimensiones del VI (z-score de la masa del VI, del DTdVI y de la PPVIt) en T=1, además detecta como predictores de disminución del GLS en T=2, la dosis acumulada de antraciclinas, DTdVI (z-score) basal y FA basal.

En nuestro estudio no se ha detectado ningún paciente con DV-CTOX según la definición del consenso de expertos de la SEC(61), y aunque se detecta 2 pacientes con disminución de la FEVI > 10 puntos porcentuales (%) respecto al basal, además de uno de ellos, una disminución de la FA

>10% durante el seguimiento, manteniéndose asintomáticos y con una función sistólica dentro de la normalidad ($FEVI \geq 53\%$ y $FA \geq 28\%$), se sugiere que una disminución en la FEVI de menos del 10-20% del valor basal en pacientes asintomáticos, no es suficiente sensible para revelar DV subclínica(64, 68). Por este motivo, no podemos analizar el objetivo del rendimiento de los parámetros ecocardiográficos de deformación miocárdica (S y SR) en la predicción de disfunción cardíaca a corto plazo de la terapia (T=2).

4.2.4 COMENTARIOS SOBRE ECOCARDIOGRAFÍA DE DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA Y QUIMIOTERAPIA

Nuestro estudio detecta mediante el STE disminución en la deformación miocárdica del VI en pacientes pediátricos en todas las tres dimensiones, a pesar de mantener una función sistólica convencional dentro de los límites de la normalidad. Asimismo, por su capacidad de estudiar el miocardio en más detalle, haya diferencias ya desde el primer seguimiento en la función sistólica del VI respecto a sujetos control, pudiendo indicar que sus observaciones sean superiores respecto a técnicas clásicas en la detección de CT temprana subclínica inducida por el tratamiento antineoplásico.

Dado los escasos estudios pediátricos para la detección de CT aguda y progresiva crónica de inicio temprano que analicen todas las direcciones de los parámetros de deformación miocárdica, creemos de interés nuestros hallazgos dónde se detecta que la deformación miocárdica longitudinal y circunferencial del VI presentan mayor afectación que su contraparte radial durante y al año de seguimiento. Nuestros resultados son consistentes con estudios previos que informan de la precocidad de la deformación miocárdica longitudinal respecto a la reducción de otras direcciones, al menos de la radial, que parece que alcanzan mayor importancia en el seguimiento tardío. Asimismo, al analizar todas las vistas de ejes apicales y cortos ecocardiográficas, nos permite detectar cambios difusos en la contractilidad regional, así como, revelar reversibilidad parcial de algunos segmentos miocárdicos, principalmente en el ápex cardíaco.

El aumento en la rotación basal del VI puede indicar un mecanismo compensatorio a la reducción de la deformación miocárdica para mantener una función cardíaca global normal.

Al no detectarse ningún paciente con CTRCD asintomática o IC sintomática, no podemos valorar el rendimiento de los parámetros ecocardiográficos de deformación miocárdica (S y SR) en la predicción de disfunción cardíaca a corto plazo de la terapia. Puede que un mayor tiempo de seguimiento detectase dichas anomalías y permitiese determinar si la disminución de los parámetros de deformación miocárdica es predictiva de CT o de eventos cardíacos posteriores.

La medición de parámetros de deformación miocárdica puede ayudar a detectar pacientes que se puedan beneficiar de una monitorización cardíaca más cercana, el inicio temprano de terapia médica cardioprotectora, o incluso, uso de medicamentos antineoplásicos menos CT.

TESIS DOCTORAL

**EVALUACIÓN DE NUEVAS TÉCNICAS ECOCARDIOGRÁFICAS
BASADAS EN LA DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA PARA LA
DETECCIÓN PRECOZ DE CARDIOTOXICIDAD EN LA TERAPIA
DEL CÁNCER EN LA EDAD PEDIÁTRICA**

CAPÍTULO 5:

**BIOMARCADORES Y
QUIMIOTERAPIA**

5.1 INTRODUCCIÓN

Los biomarcadores son herramientas de detección precoz de daño miocárdico, desarrollándose estrategias basadas en su uso para la identificación, evaluación y monitorización en tiempo real de la CT inducida por fármacos antitumorales. Tanto el momento exacto en su medición como la variabilidad en las técnicas no han sido adecuadamente determinados(38, 268) (anexo 5; estudios de predicción de la cTn y de los PN en la detección de CT posterior).

5.1.1 TROPONINA CARDÍACA

Se detecta elevación precoz (<72 horas del ciclo) de cTnI (>0,08 ng/ml) en un tercio de los pacientes tratados con QT a altas dosis (QAD)(48). Además el porcentaje de pacientes con positividad para la cTnI tiende a aumentar con el número y la intensidad de los ciclos de QT a los que se ha sometido el paciente(69, 191). En un metanálisis de Michel et al. (2019)(269) con pacientes adultos tratados con antineoplásicos, muestra que 42 estudios observan una elevación de cTn postratamiento respecto al basal y que el aumento es mayor si reciben antraciclinas o QAD. Incluso antes del inicio de la QT, los pacientes que presentan neoplasias hematológicas malignas parecen mostrar una elevación detectable de cTnI, sugiriendo lesión cardiovascular basal, siendo el tumor en sí predisponente al daño cardíaco por agentes antineoplásicos en los pacientes con cáncer(270).

El mecanismo de liberación de cTn después de la QT necesita una mayor definición, pero su persistencia posterior a la administración de QT sugiere un patrón de liberación diferente a la que ocurre con la lesión isquémica(48). El valor máximo de cTn se ha observado en diferentes intervalos después de la QAD(47) y la ausencia de su aumento también proporciona información valiosa, particularmente la cTnI, ayudando a dilucidar a un grupo que puede no necesitar un seguimiento a largo plazo para detectar eventos cardíacos(48). Pero, no se ha podido definir el momento en el que un valor negativo de cTn alcanza el 100% de especificidad para que no haya más liberaciones. Esto representa una limitación en la práctica clínica para el uso de este biomarcador, ya que requiere varias muestras para detectarlo(47). La adición de CFM conduce a un nivel máximo de cTn más temprano y más elevado que las antraciclinas solas, sin embargo, la inclusión de la CFM en la terapia no parece alterar el resultado general(271).

Para la **predicción de la cTn en la detección de CT posterior** se ha observado que las elevaciones de cTn presentes durante la QT se asocian con un riesgo significativamente alto de DV, pudiendo detectar CT en una fase preclínica antes de que se produzca una disminución de la FEVI(48, 207, 211-214, 216, 217, 264, 271-273). Del mismo modo, se observa en 23 estudios del metanálisis de Michel et al. (2019)(269), dónde la probabilidad de deterioro de la FEVI es mayor en pacientes con cTn elevadas en comparación con cTn negativa. Además de evaluar el riesgo basado únicamente en los niveles absolutos de cTn, existe evidencia de que el monitoreo de la magnitud y la cinética de las

elevaciones de cTnI y cTnT parece correlacionarse con el grado de DV presente en la ecocardiografía posterior(191). La medición de la cTn en las primeras 24 horas después de la dosis de QAD es altamente eficiente para predecir la toxicidad cardíaca crónica de inicio temprano. Cardinale et al. (2002)(212) refiere que los pacientes con cTnI >0,5 ng/ml, se produce el aumento justo después (33%), a las 12 horas (27%) y 24 horas (25%) posterior a la administración de QAD y estos son predictivos de la disminución de la FEVI a 1 mes postratamiento. De igual modo, Cardinale et al. (2000)(211) refiere que los pacientes con cTnI >0,5 ng/ml, muestran una reducción persistente de la FEVI a los 3 y 7 meses postratamiento, mientras que con cTnI <0,5 ng/ml la disminución en la FEVI a los 3 meses es transitoria seguidos de recuperación completa a los 7 meses de seguimiento. Además, los niveles de cTnT durante los primeros 3 meses postratamiento predicen CT crónica tardía a los 4 años de seguimiento(272). La elevación temprana de cTnI después de la terapia con antraciclinas y a los 3 meses es un predictor independiente de CT con un 17,6 mayor riesgo(213).

La predicción de CT ha sido menos precisa con cTnT respecto a cTnI, régimen de dosis bajas de antraciclinas y generaciones de ensayos anteriores en comparación con la troponina de alta sensibilidad (hsTn)(69). Asimismo, la cTnI parece tener un valor predictivo algo mejor que la cTnT con mayor sensibilidad para detectar cambios cardíacos inducidos por la toxicidad de antraciclinas, particularmente en la población de leucemia, contemplándose por el menor peso molecular y la cinética de liberación de la cTnI que puede permitir una detección temprana(191). En los pacientes que reciben dosis más bajas de antraciclinas, los niveles de cTn muestran solo una capacidad intermitente para predecir resultados cardiovasculares deficientes(191).

Al mismo tiempo, la monitorización de la cTn permite la **estratificación del riesgo cardíaco después de la terapia**, un valor de cTnI >0,08 ng/ml persistente a 1 mes postratamiento, se asocia con un 84% de riesgo de CT en comparación con el 37% cuando la elevación es transitoria, además la reducción se produce durante el primer año después de la QAD. Por el contrario, la ausencia de elevación de cTnI se asocia con solo un 1% de riesgo, lo que podría sugerir que el seguimiento a largo plazo de estos últimos puede no ser necesario(48). Así, la elevación persistente de la cTnI identifica a pacientes con peor pronóstico cardiovascular, que podrían beneficiarse de tratamiento con inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA) para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular sin necesidad de suspender o modificar el tratamiento antitumoral(38).

5.1.2 PÉPTIDO NATRIURÉTICO

Se detecta elevación persistente precoz (<72 horas del ciclo) de NT-proBNP en un tercio de los pacientes tratados con QAD(274). El metanálisis de Michel et al. (2019)(269) muestra que 33 estudios observan una elevación de BNP o NT-proBNP postratamiento respecto al basal y que el aumento es mayor si reciben antraciclinas. Incluso antes del inicio de la terapia, los pacientes con

elevación del NT-proBNP tienen alto riesgo de CT con progresión a IC y muerte por otras causas(275). Esta característica sugiere que el miocardio presenta una lesión maligna asociada a la infiltración directa o al estrés hemodinámico, pudiendo ayudar a identificar poblaciones vulnerables con enfermedad subclínica preexistente además de pacientes sensibles al daño inducido por QT(191). Asimismo, el aumento transitorio de NT-proBNP en el uso de CFM antes del TPH, indica algún aturdimiento cardíaco temporal o, alternativamente, el concomitante uso de grandes cantidades de líquido durante la administración(219).

Los PN pueden detectar CT en una fase preclínica, siendo más sensibles para detectar daño cardíaco precoz en comparación con la FEVI(276). Sin embargo, sigue siendo controvertida la utilidad clínica de la **predicción de los PN en la detección de CT posterior**. Se ha observado que las elevaciones de PN durante la QT se asocia a DV o eventos adversos posteriores(207, 215, 272-275), aunque otros estudios no informan un valor pronóstico(57, 216, 217, 264). En datos iniciales del estudio multicéntrico prospectivo PREDICT(49) se proporciona visibilidad al BNP como marcador de riesgo cardíaco, asociando un BNP >100 pg/ml basal o en cualquier momento durante o después de la terapia con CT. Sandri et al. (2005)(274) refiere que las elevaciones persistentes de NT-proBNP después de la administración de QAD se asocia con el desarrollo de DV sistólica y diastólica a los 12 meses, a diferencia de las elevaciones transitorias con falta de asociación. Pichon et al. (2005)(215) refiere que el aumento de BNP >54,3 pg/ml tiene una sensibilidad del 83% y una especificidad del 90% para la detección de CT. Además, los niveles de NT-proBNP durante los primeros 3 meses postratamiento predicen toxicidad cardíaca crónica tardía a los 4 años de seguimiento(272). Lee et al. (2008)(273) menciona que cuando el BNP es >100 pg/ml durante el tratamiento son más comunes los síntomas de IC. Estos resultados desiguales de los PN en la predicción de CT son probablemente explicados, o al menos en parte, por la dificultad en la interpretación de sus niveles utilizando diferentes laboratorios, métodos y valores de corte(69).

5.2 ESTUDIO

Se obtienen 57 muestras de cTnI y BNP correspondientes a cada paciente en T=0 y en T=1, sin embargo, de CKMB sólo 1 muestra en T=0 y 6 en T=1 que corresponden a los pacientes con resultado de cTnI patológica.

5.2.1 OBJETIVOS

- Documentar niveles de biomarcadores (cTnI y BNP) al inicio del estudio (T=0) y durante (T=1) la terapia en niños oncológicos.

- Detectar cambios en los niveles de biomarcadores durante (T=1) la terapia en niños oncológicos, y su relación con la dosis acumulada de antraciclinas.
- Comparar los biomarcadores con los marcadores convencionales de disfunción sistólica.
- Rendimiento de los niveles de biomarcadores en la predicción de disfunción cardíaca a corto plazo de la terapia (T=2).

5.2.2 RESULTADOS

Según los objetivos propuestos, se detallan a continuación el resultado de cada uno de ellos;

5.2.2.1 OBJETIVO 10: DOCUMENTAR NIVELES DE BIOMARCADORES (cTnI y BNP) AL INICIO DEL ESTUDIO (T=0) Y DURANTE LA TERAPIA (T=1) EN NIÑOS ONCOLÓGICOS.

Se analizan los biomarcadores de los 57 pacientes al inicio del estudio (T=0) y durante (T=1) la terapia antineoplásica.

El 98,2% (56/57) de los pacientes presentan valores de **cTnI** normal ($\leq 0,040$ ng/ml) al inicio del estudio con una mediana de cTnI de 0,006 ng/ml (RIC = 0,006 a 0,006) y el 89,0% (49/57) durante el seguimiento en T=1 de 0,006 ng/ml (RIC = 0,006 a 0,017).

Al inicio del estudio (T=0) sólo un paciente (1/57) presenta valores de cTnI patológicos ($> 0,040$ ng/ml) con una cTnI de 0,040 ng/ml, habiendo recibido tratamiento quimioterápico previo con un tiempo desde el último cardiotoxico recibido de 1 día (LAM en situación de pretrasplante de MO). En el seguimiento en T=1, el 14,0% (8/57) de los pacientes presentan valores de cTnI patológicos con una mediana de cTnI de 0,053 ng/ml (RIC = 0,043 a 0,123), todos ellos (8/8) en pleno tratamiento antineoplásico en el momento de la visita.

De los pacientes que se ha analizado la **CKMB**, todos presentan valores de CKMB normal ($\leq 5,0$ ng/ml), 1/1 paciente al inicio del estudio con una CKMB de 0,9 ng/ml y 6/6 durante el seguimiento en T=1 con una mediana de 1,3 ng/ml (RIC = 1,0 a 1,6).

El 87,7% (50/57) de los pacientes presentan valores de **BNP** normal (≤ 100 pg/ml) al inicio del estudio con una mediana de BNP de 35,7 pg/ml (RIC = 10,3 a 58,1) y el 98,2% (56/57) durante el seguimiento en T=1 de 21,2 pg/ml (RIC = 12,9 a 35,8).

Al inicio del estudio (T=0) el 12,3% (7/57) de los pacientes presentan valores de BNP patológicos (> 100 pg/ml) con una mediana de BNP de 126,4 pg/ml (RIC = 104,0 a 195,8), 2 de ellos (2/7) habiendo recibido tratamiento quimioterápico previo con una mediana de tiempo desde el último cardiotoxico recibido de 8,3 meses (RIC = 4,2 a 12,4). Además, 5 pacientes (5/7) con hiperhidratación y anemia y 3 de ellos (3/7) con cuadro infeccioso intercurrente. En el seguimiento en T=1, sólo un paciente (1/57) presenta valores de BNP patológicos con un BNP de 267,3 pg/ml,

finalizado tratamiento quimioterápico previo con un tiempo desde el último cardiotoxico recibido de 12 días, además, de hiperhidratación, anemia y cuadro infeccioso intercurrente (tabla 5.1).

Tabla 5.1 Biomarcadores de la población de estudio

Parámetros	Pacientes T=0 N=57	Pacientes T=1 N=57	p- valor
Muestras cTnI, N (%)	57 (100,0)	57 (100,0)	
cTnI (ng/ml)	0,006 [0,006-0,006] ^a	0,010 [0,006-0,030] ^a	0,000^b
cTnI >0,04 ng/ml, N (%)	1/57 (1,8)	8/57 (14,0)	0,039^c
Muestras CKMB (N, %)	1 (1,8)	6 (10,5)	
CKMB (ng/ml)	0,9	1,3 [1,0-1,6] ^a	N/A
CKMB >5,0 ng/ml, N (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	N/A
Muestras BNP (N, %)	57 (100,0)	57 (100,0)	
BNP (pg/ml)	45,0 [11,8-73,8] ^a	21,6 [13,5-36,6] ^a	0,026^b
BNP >100 pg/ml, N (%)	7 (12,3)	1 (1,8)	0,070 ^c

Valores expresados con la ^amediana y rango intercuartílico o *rango. Se compara pacientes estudio en T=0 con T=1.
^bPrueba de Wilcoxon (muestras emparejadas), ^cprueba de Mcnemar. p <0,05.

Número (N), N/A (no disponible o no aplicable), subunidad I de la troponina cardíaca (cTnI), péptido natriurético tipo B (BNP), creatincinasa MB (CKMB), nanogramo (ng), picogramo (pg), mililitro (ml), inicio de estudio (T=0), control a los 93,0 ± 11,5 días (T=1), control a los 366,1 ± 20,0 días (T=2).

El aumento patológico de los biomarcadores (cTnI y BNP) en los distintos tiempos de seguimiento no muestra diferencias significativas entre los pacientes que presentan o no el potencial confusor para dicho aumento, sin embargo, no hay suficientes casos válidos para obtener una conclusión confiable (tabla 5.2).

Tabla 5.2 Aumento patológico de biomarcadores

Parámetros		Hiperhidratación		p	Anemia		p	Infección		p
		Si	No		Si	No		Si	No	
Aumento cTnI (N, %)	T=1 N=8	N=2	N=55	-	N=37	N=20	-	N=12	N=45	1,000 ^{a*}
Aumento BNP (N, %)	T=0 N=7	N=25	N=32	0,221 ^{a*}	N=40	N=17	1,000 ^{a*}	N=13	N=44	0,333 ^{a*}
		5 (20,0)	2 (6,3)		5 (12,5)	2 (11,8)		3 (23,1)	4 (9,1)	

Se compara los pacientes con y sin el potencial confusor para el aumento patológico del biomarcador en T=0 y en T=1.
^aprueba de X² (*prueba de Fisher). p <0,05.

Número (N), subunidad I de la troponina cardíaca (cTnI), péptido natriurético tipo B (BNP), inicio de estudio (T=0), control a los 93,0 ± 11,5 días (T=1).

5.2.2.2 OBJETIVO 11: DETECTAR CAMBIOS EN LOS NIVELES DE BIOMARCADORES DURANTE (T=1) LA TERAPIA EN NIÑOS ONCOLÓGICOS, Y SU RELACIÓN CON LA DOSIS ACUMULADA DE ANTRACICLINAS.

Se analizan los cambios en los biomarcadores de los 57 pacientes durante (T=1) la terapia antineoplásica respecto al inicio del estudio (T=0), y su relación con la dosis acumulada de antraciclina.

Los niveles de cTnI aumentan significativamente en T=1 ($p=0,000$). El valor de cTnI patológico aumenta significativamente en T=1 ($p=0,039$), sin embargo, no hay suficientes casos válidos para obtener una conclusión confiable. El paciente con nivel de cTnI patológica al inicio del estudio (T=0), presenta valor normal en el seguimiento en T=1. Del 14,0% (8/57) de los pacientes que muestran una cTnI patológica en T=1, ninguno de ellos la presentaba previamente.

Los niveles de BNP disminuyen significativamente en T=1 ($p=0,026$). El valor de BNP patológico no presenta cambios significativos durante el seguimiento (T=1), sin embargo, no hay suficientes casos válidos para obtener una conclusión confiable. Del 12,3% (7/57) de los pacientes que muestran un BNP patológico al inicio del estudio (T=0), todos ellos (7/7) presentan valores normales en el seguimiento en T=1. El paciente con nivel de BNP patológico en T=1, no lo presentaba previamente. Debido a los pocos casos estudiados, no podemos analizar los niveles de CKMB ni el valor de CKMB patológica (tabla 5.1).

No existe relación entre el cambio de los biomarcadores durante la terapia con la dosis acumulada de antraciclina en T=1. Teniendo en cuenta los potenciales confusores sigue sin existir dicha relación (tabla 5.3).

Tabla 5.3 Relación cambios biomarcadores con la dosis acumulada de antraciclina durante la terapia (T=1)

Parámetros		Cambio T1T0	
		cTnI	BNP
Antraciclina T=1		-0,28/0,06/47	0,16/0,28/47
T=0 CFM	no	-0,20/0,23/37	0,22/0,19/37
	si	-0,28/0,43/10	-0,09/0,80/10
T=1 CFM	no	0,44/0,27/8	-0,07/0,87/8
	si	-0,46/0,50/39	0,06/0,73/39
T=1 RT corporal	no	-0,24/0,13/41	0,18/0,25/41
	si	-0,52/0,30/6	-0,03/0,96/6
T=0 Infección	no	-0,73/0,68/34	0,15/0,39/34
	si	-0,49/0,09/13	0,16/0,60/13
T=1 Infección	no	-0,25/0,15/36	0,01/0,94/36

	si	-0,38/0,25/11	0,48/0,14/11
T=0 Hiperhidratación	no		-0,11/0,63/23
	si		0,07/0,74/24
T=0 Anemia	no		0,22/0,41/16
	si		0,16/0,39/31
T=1 Anemia	no		0,25/0,38/14
	si		0,08/0,65/33

Valores expresados con Rho/ p-valor/ N disponibles. Se relaciona la variable cambio de los biomarcadores entre T=0 y T=1 con la dosis acumulada de antraciclinas en T=1. Se realiza la relación dentro de cada grupo de la variable categórica confusora. Coeficiente de correlación de Spearman. $p < 0,05$.

Número (N), subunidad I de la troponina cardíaca (cTnI), péptido natriurético tipo B (BNP), ciclofosfamida (CFM), radioterapia (RT), inicio de estudio (T=0), control a los $93,0 \pm 11,5$ días (T=1).

5.2.2.3 OBJETIVO 12: COMPARAR LOS BIOMARCADORES CON LOS MARCADORES CONVENCIONALES DE DISFUNCIÓN SISTÓLICA.

No existe ninguna relación entre los biomarcadores y los parámetros ecocardiográficos convencionales de función cardíaca durante la terapia (T=1) (tabla 5.4).

Tabla 5.4 Biomarcadores comparados con parámetros ecocardiográficos convencionales en durante la terapia (T=1)

Parámetros N=57	cTnI	BNP
FEVI	0,12/0,38	-0,19/0,17
FA	-0,10/0,48	-0,16/0,25
S'M	-0,23/0,08	-0,22/0,11
ICT izdo	0,13/0,34	0,17/0,22
S't	-0,04/0,78	-0,04/0,79

Valores expresados con Rho/ p-valor/ N disponibles. Se relaciona los biomarcadores con los parámetros ecocardiográficos convencionales sistólicos durante el seguimiento en T=1. Coeficiente de correlación de Spearman. $p < 0,05$.

Número (N), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), fracción de acortamiento (FA), onda S'mitral TDI (S'M), tiempo de contracción isovolumétrica (ICT), onda S'septal TDI (S't), izquierdo (izdo), subunidad I de la troponina cardíaca (cTnI), péptido natriurético tipo B (BNP), control a los $93,0 \pm 11,5$ días (T=1).

5.2.2.4 OBJETIVO 13: RENDIMIENTO DE LOS NIVELES DE BIOMARCADORES EN LA PREDICCIÓN DE DISFUNCIÓN CARDÍACA A CORTO PLAZO DE LA TERAPIA (T=2).

Al no detectarse ningún paciente con CTRCD asintomática o IC sintomática, no podemos valorar el rendimiento de los niveles de biomarcadores en la predicción de disfunción cardíaca a corto plazo de la terapia (T=2).

5.2.3 DISCUSIÓN

Estudios iniciales en animales de experimentación observan que la cTnT se libera de los miocitos cardíacos dañados a la circulación después de la administración de DOX, y que niveles elevados de cTnT se correlacionan con la clínica de CT(277). La pérdida de miocitos cardíacos en niños puede tener consecuencias más perjudiciales que en adultos, debido tanto al tiempo de supervivencia posterior como a un insuficiente potencial de crecimiento del miocardio para compensar tanto el daño temprano como el desarrollo somático. Lipshultz et al. (1997)(210) reporta observaciones similares en 15 niños con LLA que reciben dosis leves de antraciclinas (60, rango 45-222 mg/m²), donde la elevación de cTnT refleja de manera confiable el daño miocárdico que ya empieza durante la terapia temprana y su elevación a bajo nivel predice anomalías posteriores en la estructura del VI. Reagan et al. (2013)(278) evalúa la afectación histológica del tratamiento con antraciclina en ratones mostrando que tanto la cTnI como cTnT, son eficaces para identificar lesión inducida por DOX como lo indica la vacuolización de cardiomiocitos de las aurículas o ventrículos.

Observaciones previas refieren que la medición de la cTnI parece ser un método sensible, específico y poco costoso para la identificación temprana de CT inducida por tratamiento antineoplásico, al menos en pacientes que reciben altas dosis de antraciclinas, pero su papel en pacientes que reciben dosis leves a moderadas de antraciclinas no está tan bien establecido(57, 209, 216). Cardinale et al. (2000)(211) detecta que el 31,8% (65/204) de los pacientes presentan cTnI patológica tras administrar QAD en 204 pacientes adultos, sugiriendo un marcador de daño cardíaco agudo menor con implicaciones clínicas y pronósticas relevantes, en contraparte, pacientes con cTnI normal, o bien no presentan daño cardíaco o solo presentan una disfunción subclínica transitoria. De igual modo, el mismo autor detecta proporciones de cTnI patológica similares en otros estudios, con un 33,2% (70/211) tras administrar QAD en 211 pacientes con cáncer de mama(212) y un 29,6% (208/703) en 703 pacientes adultos con cáncer(48). Asimismo, Sandri et al. (2003)(214) lo detecta en el 31,8% (57/179) tras administrar QAD en 179 pacientes con cáncer de mama. Nuestro estudio presenta un aumento de la cTnI durante la terapia o inmediatamente después (T=1), observando una cTnI patológica en el 14,0% (8/57) de los pacientes tras dosis moderadas acumuladas de antraciclinas de 149,4 mg/m² (RIC = 99,6 a 226,0), pudiendo reflejar, que incluso después de una dosis considerada relativamente segura(35), se produce daño directo a los miocitos cardíacos.

Los valores de cTn patológicos que hemos detectado, se produce con una menor proporción en relación a otros reportes(48, 211, 212, 214) y a niveles bajos (0,053 ng/ml, RIC = 0,043 a 0,123) en comparación con los que se suelen observar en la cardiopatía isquémica(279). Si bien es sabido que el valor máximo de cTn se observa en diferentes intervalos de tiempo tras la QT y que es necesario obtener varias muestras para cada paciente para detectarlo(48, 211, 212), al obtener tan sólo una muestra durante el seguimiento, puede haber sido una limitación en dicha detección de valor máximo,

e incluso puede justificar que la proporción de valores patológicos sean más bajos. En mayor concordancia con nuestras observaciones, Cardinale et al. (2010)(213) detecta una cTnI patológica a niveles bajos ($0,3 \pm 0,5$ ng/ml) en el 14,3% (36/251) de las pacientes con cáncer de mama que reciben trastuzumab, además de antraciclinas previas en el 78,5% (197/251) de ellas, con una dosis acumulada moderada (media de 200-250 mg/m²). Igualmente, Mavinkurve-Groothuis et al. (2013)(57) informa un aumento de cTnT patológica a niveles bajos en el 11,1% (5/45) de los niños con LLA que reciben dosis acumuladas moderadas de antraciclinas (120 mg/m²) junto a TBI a corto plazo. Además, la principal preocupación en el uso de los biomarcadores es determinar un punto de corte para la positividad que maximice el valor predictivo positivo y negativo(245). Puede que la no recepción de antraciclinas en todos los pacientes de nuestro estudio o bien una dosis moderada acumulada influya en dichos resultados.

Se ha demostrado que hay una cierta alteración de los biomarcadores incluso antes del tratamiento antineoplásico(270). Consecuentemente, es importante no solo determinar el valor inicial de estos parámetros sino reevaluarlos periódicamente. Cardinale et al. (2010)(213) detecta basalmente cTnI patológica en 7/251 pacientes con cáncer de mama, dónde gran parte de las pacientes del estudio habían recibido tratamiento previo con antraciclinas. Sin embargo, Auner et al. (2003)(271) lo detecta en 3/78 pacientes adultos con enfermedades hematológicas antes de iniciar la terapia con negativización posterior, sugiriendo que el daño en los miocitos cardíacos sería causado por infiltración cardíaca de las células leucémicas, resultando en la destrucción directa del tejido cardíaco o daño por reacciones inmunológicas locales. Nuestro único caso detectado al inicio del estudio, podría ser explicado por infiltración cardíaca de células leucémicas, o más bien, por una lesión miocárdica preexistente causada por QT previa.

Se informa en reportes un aumento de cTn transitorio en pacientes con tratamiento antineoplásico(48, 57). Así, del 11,1% (5/45) de los niños con LLA que presentan valores de cTnT patológica a los 2,5 meses de seguimiento en el estudio de Mavinkurve-Groothuis et al. (2013)(57), ninguno lo presenta a los 12 meses. Incluso el mismo autor, demuestra que ninguno de los sobrevivientes asintomáticos del cáncer infantil a largo plazo (15 años) presenta niveles anormales de cTnT, concluyendo que su evaluación no contribuye en la detección subclínica de CT crónica de inicio tardío(280). Dada la limitación de nuestro estudio en el análisis de biomarcadores sólo en dos tiempos, podemos detectar que el único paciente con cTnI patológica al inicio del estudio, se normaliza en el seguimiento a los 3 meses, pero desconocemos la evolución del 14,0% (8/57) con valores patológicos a los 3 meses, considerados todos ellos temporalmente en la CT subclínica aguda. Justificamos la ausencia de seguimiento de los biomarcadores a los 12 meses, por el requerimiento expreso de realización de estudio analítico al no contemplarse dicha determinación dentro del control rutinario de todos los pacientes finalizado el tratamiento hematooncológico. Además, las recomendaciones del *Children's Oncology Group* (COG) versión 5(281) para el seguimiento a largo plazo de sobrevivientes del

cáncer infantil no sostiene la necesidad de incluir biomarcadores cardíacos en el cribado de cardiomiopatía. No obstante, independientemente del estado de reversibilidad, tanto el aumento de cTn transitorio, y aún más el persistente, se debe tener en cuenta como marcador de riesgo de eventos cardíacos respecto a pacientes sin elevación(48).

La cTn y la CKMB son marcadores cardiospecíficos que muestran lesión estructural de cardiomiocitos por diversas causas(188), incluyendo el efecto cardiotóxico de la terapia anticancerígena(282). Cardinale et al. (2000)(211) detecta que el 1,5% (3/204) de los pacientes presentan CKMB patológica tras administrar QAD en 204 pacientes adultos, así como, que los 3 pacientes con IC clínica presentan elevación de la cTnI y de la CKMB. Dada la limitación de nuestro estudio en el análisis de CKMB tan sólo a pacientes seleccionados, sólo podemos informar de la ausencia de CKMB elevada en los 7 pacientes examinados. De igual modo observa la ausencia de cambios significativos en la CKMB postratamiento en el estudio de Al-Biltagi et al. (2012)(56) con 25 pacientes pediátricos con LLA que reciben dosis moderadas de antraciclinas (120 mg/m²). Incluso con un régimen de QAD para el TPH, la CKMB permanece en rango normal en pacientes pediátricos(282). Además, Hu et al. (2018)(283) informa que la CKMB postratamiento parece estar sin significación estadística si se considera la dosis total expuesta de antraciclinas en 131 pacientes pediátricos.

El mecanismo primario para la elevación persistente de los PN es el aumento de tensión de la pared ventricular asociado a sobrecarga de presión y volumen, y aumento de la presión diastólica, más bien relacionado con la remodelación de la arquitectura cardíaca(284). Estudios previos han demostrado que los PN son marcadores útiles de DV en pacientes sintomáticos y asintomáticos, hallándose concentraciones plasmáticas altas en ambos casos, y sugiriendo una respuesta neurohormonal provocada por el daño miocárdico para contrarrestar la IC (285, 286). Hayakawa et al. (2001)(208) detecta en 34 niños con tumores pediátricos niveles de BNP mayores al final de la terapia en los que han desarrollado CT (media de 29,0 pg/ml) respecto a los que no la han presentado (media de 9,0 pg/ml).

A pesar de que existe una asociación entre disminución de los parámetros de función cardíaca sistólica convencional y mayores concentraciones de PN en ya datos publicados(207, 208), no es solo un fenómeno secundario al fracaso cardíaco, dado la elevación de PN en pacientes con función cardíaca normal(151, 209). Asimismo, la medición de los PN que es prácticamente simple, fácilmente disponible, y se puede hacer en laboratorios clínicos se ha demostrado como un marcador útil en la detección de sujetos asintomáticos con riesgo de desarrollar IC o la identificación temprana de CT inducida por tratamiento antineoplásico, al menos en pacientes que reciben antraciclinas(269). Erkus et al. (2007)(209) detecta un aumento de BNP postratamiento, a la vez que una disminución dentro de los límites de la normalidad en la función sistólica convencional, en 29 niños con LLA que reciben dosis moderadas de antraciclinas (182, rango 56-374 mg/m²). En contraparte, otros estudios

no detectan cambios significativos del NT-proBNP durante la terapia(57, 216, 217). Nuestros resultados detectan una disminución del BNP durante la terapia o inmediatamente después (T=1), observado tras dosis moderadas acumuladas de antraciclinas de 149,4 mg/m² (RIC = 99,6 a 226,0), así como, pacientes (7/57) con BNP elevado al inicio del estudio con normalización posterior, pudiendo indicar más bien una corrección durante el seguimiento de las causas extracardíacas iniciales capaces de aumentar este biomarcador(151) que pacientes vulnerables con enfermedad subclínica preexistente(191), aunque no lo hemos podido demostrar.

Reportes anteriores demuestran que el 19,5% (8/41) de los niños con LLA presentan valores de NT-proBNP patológico a los 12 meses de seguimiento(57). Asimismo, el mismo autor lo demuestra en el 16,7% (16/96) de los sobrevivientes asintomáticos del cáncer infantil a largo plazo (13 años)(58). Esto puede reflejar el uso del NT-proBNP en la detección de daño cardíaco en el seguimiento a largo plazo. Como ya hemos mencionado, la limitación de nuestro estudio en el análisis de biomarcadores sólo en dos tiempos, nos permite detectar que el 12,3% (7/57) de los pacientes con BNP elevado al inicio del estudio, se normaliza en el seguimiento a los 3 meses, pero desconocemos la evolución del único paciente con elevación a los 3 meses, o si hubiese aumentado dicha proporción en un seguimiento posterior. De todas formas, también se informa elevaciones transitorias de BNP que podrían ser atribuibles a la reversibilidad de la CT aguda o subaguda de las antraciclinas(215).

Se describe correlación entre la dosis acumulada de antraciclinas y los niveles de biomarcadores(208, 209, 211, 215, 276). Sin embargo, del mismo modo que no hallamos relación entre la mayoría de los parámetros ecocardiográficos (convencionales, S y SR) y la dosis acumulada de antraciclinas, tampoco lo observamos con los niveles de biomarcadores. Además, se sugiere una sinergia de CT entre antraciclinas y CFM, dónde el tratamiento concomitante con CFM resulta en aparición más temprana y niveles mayores de cTnT respecto a la terapia con antraciclinas sin sustancias cardiotoxicas adicionales(271) o aumento precoz de los PN con posterior DV tras dosis alta de CFM para el acondicionamiento del TPH en pacientes previamente tratados con antraciclinas, sin obviar otros factores que acompañan el TPH(219). Incluso teniendo en cuenta la CFM, no observamos relación entre el cambio de los biomarcadores y la dosis acumulada de antraciclinas.

La correlación entre los biomarcadores (cTn(48, 207, 212, 214) y PN(207-209)) y la función cardíaca convencional (FEVI y FA) señala su papel como marcador de función cardíaca. Sin embargo, en nuestro estudio no existe relación entre los parámetros ecocardiográficos de función cardíaca convencional y los niveles de biomarcadores durante la terapia (T=1). Puede que se deba al aumento de baja magnitud de los biomarcadores, así como, la ausencia de CTRCD o de una depresión marcada de la función cardíaca (FEVI o FA), incapaz de reflejar una relación cuando ambos parámetros son normales o muy ligeramente alterados. Asimismo, Erkus et al. (2007)(209) observa en un estudio con 29 niños tratados de LLA que 2 de ellos, presentan niveles de cTnI que exceden ligeramente el límite superior del rango normal (>0,04 ng/ml), ambos manteniendo una FEVI i FA normal.

Se describe la capacidad de los biomarcadores cardíacos para predecir el desarrollo posterior de CT a través de la medición seriada de estos parámetros en los pacientes con tratamiento antineoplásico, sin embargo, como ya mencionamos, existe diversidad entre los estudios por lo que refiere a definiciones de CT(57, 216, 217, 262-266). Además, gran parte de ellos incluyen pacientes con múltiples tratamientos y en diferentes etapas durante su terapia, lo que limita el uso clínico de las mediciones.

La predicción de CT ha sido evaluada mayoritariamente en población adulta(48, 211-215, 266, 271, 273-275), detectando que el biomarcador cTnI es un método sensible para identificar precozmente pacientes con mayor riesgo de CT, planificar el régimen oncológico, la terapia cardiovascular y los agentes cardioprotectores(211), por el contrario, el papel de los PN, aunque también se detecta en algunos estudios la misma utilidad clínica(215, 266, 273-275), parece que es menos clara(216, 217, 264). Cardinale et al. (2000)(211) realiza un estudio midiendo biomarcadores de forma seriada antes y posterior a cada ciclo de QAD en 204 pacientes adultos con cáncer, detectando una disminución significativa de la FEVI a los 7 meses posteriores en el grupo que presenta cTnI elevada (65/204 pacientes), dónde además, se observa 19 pacientes (8,6%) con CT (FEVI <50%) y 3 pacientes (1,5%) con IC clínica. En cambio, el grupo con cTnI normal (139/204 pacientes) presenta una DV transitoria con recuperación de la FEVI a los 7 meses. Mismo autor (2002)(212) refiere resultados similares con una disminución significativa de la FEVI en el grupo con cTnI elevada ya a partir del mes hasta los 12 meses posteriores de administrar QAD en pacientes con cáncer de mama, sin embargo, en este caso no detecta disminución significativa de la FEVI en el grupo con cTnI normal. De igual modo, lo informa Auner et al. (2003)(271) observando disminución significativa de la FEVI en el grupo con cTnT elevada respecto al grupo con cTnT normal hasta 12 meses posteriores de administrar QT, y Sandri et al. (2003)(214) midiendo cTnI de forma seriada antes y posterior a cada ciclo de QAD en 179 pacientes adultos con cáncer, detectando disminución significativa de la FEVI a partir del mes y hasta los 12 meses posteriores de administrar QAD en el grupo que presenta cTnI elevada (57/179 pacientes), no obstante, disminución no significativa de la FEVI en el grupo con cTnI normal.

Además de predecir DV, también se describe la predicción de eventos cardíacos significativos(48, 213). Cardinale et al. (2004)(48) realiza un estudio midiendo cTnI de forma precoz (antes, inmediatamente después y 12, 24, 36, 72 horas posterior a cada ciclo QAD) y tardío (un mes posterior a la última QAD) en 703 pacientes adultos con cáncer. Refiere una disminución significativa de la FEVI sobre todo dentro del primer año posterior a la QAD en los grupos que presentan cTnI elevada (precoz cTnI+/- y tardía cTnI+/+), que, además, son los que presentan una incidencia mayor de eventos cardíacos, y aún más si la elevación es persistente. Sin embargo, el grupo con cTnI normal (precoz y tardía cTnI-/-) indica un buen pronóstico con tan sólo un 1% de eventos cardíacos al menos durante el período de observación (3 años). Mismo autor (2010)(213) realiza un estudio midiendo cTnI antes y posterior a cada ciclo de trastuzumab, y concluye nuevamente resultados similares, los

pacientes con cTnI elevada presentan más eventos cardíacos significativos (18/36) en comparación con los pacientes con cTnI normal (4/125) a los 7 años de seguimiento.

Por lo que refiere a los PN, Sandri et al. (2005)(274) realiza un estudio midiendo NT-proBNP de forma seriada antes y posterior a cada ciclo QAD en 52 pacientes adultos con cáncer, detectando alteración diastólica y disminución significativa de la FEVI a los 12 meses posteriores en el grupo que presenta NT-proBNP elevada persistente (17/52 pacientes), dónde además, se observa 10 pacientes (19,2%) con CT (FEVI <55%) y 4 pacientes (7,7%) con IC clínica. Por el contrario, los grupos con NT-proBNP elevado transitorio o normal (35/52 pacientes) no presentan disminución significativa de la FEVI. Asimismo, Pichon et al. (2005)(215) realiza un estudio midiendo BNP antes de cada ciclo de QT y posterior en las visitas durante el año siguiente en 15 pacientes con cáncer de mama, observando que el aumento >54,3 pg/ml tiene una sensibilidad del 83% y una especificidad del 90% para la detección de CT (FEVI <48%) y que su elevación persistente >100 pg/ml durante la terapia se asocia a IC clínica. De la misma manera, Baratta et al. (2013)(266) observa que el aumento de BNP y NT-proBNP a los 4 meses predice CT a los 6 meses en pacientes adultos tratados con antraciclinas y trastuzumab. Además, se ha valorado la elevación del NT-proBNP basalmente en un estudio con 104 pacientes adultos con LNH, observando que pacientes con NT-proBNP ≥ 900 pg/ml tienen mayor riesgo de fallecimiento por alguna causa respecto a los que tienen valores más bajos durante el seguimiento a los 4-5 años(275).

Cuando se evalúan ambos biomarcadores, Lee et al. (2008)(273) observa que su aumento (cTnI y BNP) en 86 pacientes adultos con cáncer, se asocia con el desarrollo de CT (FEVI <50%) posterior. Además de niveles más elevados de BNP (media de 306 pg/ml) durante el tratamiento antineoplásico en los pacientes que desarrollan CT respecto a los que no la desarrollan (media de 64 pg/ml). Por el contrario, otros autores(216, 217, 264) que miden de forma seriada la hsTnI y el NT-proBNP en pacientes adultos con cáncer, observan que el aumento de la hsTnI, no siendo así el aumento del NT-proBNP, predice CT durante el seguimiento a corto plazo.

Se reportan menos estudios que analicen los biomarcadores como predictores de CT en población pediátrica(57, 272, 287). Lipshultz et al. (2012)(272) mide de forma seriada la cTnT y el NT-proBNP (antes, entre 1 y 7 días posterior a cada ciclo y al final de la terapia) en 156 niños con LAL, observando que el aumento de los biomarcadores durante los 3 primeros meses postratamiento, predice CT (disminución de FA) durante el seguimiento a los 4 años. Soker et al. (2005)(287) mide cTnI y NT-proBNP en 31 pacientes pediátricos, detectando que el NT-proBNP, pero no la cTnI, es un indicador útil y sensible de disfunción cardíaca en niños que reciben terapia con DOX. Sin embargo, Mavinkurve-Groothuis et al. (2013)(57) detecta que el aumento de los biomarcadores (cTnT y NT-proBNP) no predicen disminución de FA >10%.

En nuestro estudio, como ya hemos expresado previamente, no se ha detectado ningún paciente con DV-CTOX. Por este motivo, no podemos analizar el objetivo del rendimiento de los niveles de biomarcadores en la predicción de disfunción cardíaca a corto plazo de la terapia (T=2).

5.2.4 COMENTARIOS SOBRE BIOMARCADORES Y QUIMIOTERAPIA

Nuestro estudio detecta un aumento de la cTnI, a pesar de mantener una función sistólica convencional dentro de los límites de la normalidad, en pacientes pediátricos que reciben entre otros anticancerígenos inductores de IC, dosis moderadas de antraciclina, pudiendo indicar la cTnI como biomarcador de detección de CT inducida por el tratamiento antineoplásico.

Puede que los cambios observados en el BNP se deban a la corrección de las causas extracardíacas que acompañan frecuentemente al tratamiento antineoplásico, aunque no lo hemos podido demostrar. Aún dada la limitación del análisis de los biomarcadores en tan solo dos tiempos, ningún paciente presenta valores patológicos persistentes de biomarcadores. Puede que más determinaciones de éstos, detecten mayor proporción de pacientes con positividad, valores de biomarcadores más elevados, o permitan valorar el comportamiento transitorio o persistente de éstos, asimismo, un mayor tiempo de seguimiento de los pacientes permitiese determinar si el aumento de la cTnI es predictiva de CT o de eventos cardíacos posteriores.

FORTALEZAS Y
LIMITACIONES

FORTALEZAS

- Selección de pacientes: los pacientes hematooloncológicos incluidos en nuestro estudio, además, de los de reciente diagnóstico, no se han excluido aquellos con tratamiento antineoplásico previo (recaídas o en situación de pretrasplante de MO), ya que creemos interesante su estudio por el mayor riesgo a desarrollar CT, tal sea por el efecto aditivo de diferentes fármacos antineoplásicos o por el mayor tiempo desde su exposición.
- Diseño entre estudios: además de realizar el estudio de los pacientes a lo largo del tiempo, hemos analizado las diferencias de los pacientes respecto a sujetos control, permitiéndonos detectar, que, aunque ambas funciones ventriculares (convencional; FEVI, FA y deformación miocárdica; GLS y GCS) disminuyen en los pacientes ya desde el primer seguimiento del estudio, el GLS también es menor en ellos respecto a sujetos control a los 3 y 12 meses, siendo tan solo menor la FEVI y FA a los 12 meses. Este aspecto nos indica la mayor precocidad de detección de afectación cardíaca por la terapia del cáncer mediante las nuevas técnicas de imagen de evaluación del VI.
- Evaluación completa de la deformidad miocárdica: dado los pocos estudios pediátricos en que se analizan todas las direcciones de S y SR (longitudinal, circunferencial y radial) y todas las vistas ecocardiográficas (ejes apicales y cortos), nuestro estudio sugiere que igualmente al estudio del movimiento longitudinal, el circunferencial también aporta información en la evaluación de la CT aguda y crónica progresiva de inicio precoz. Asimismo, al estudiar todos los segmentos miocárdicos nos permite observar que algunos segmentos presentan una función significativamente disminuida en el primer seguimiento y mejor función a los 12 meses indicando que también es posible la reversibilidad espontánea del daño miocárdico.

LIMITACIONES

- Número de pacientes: el tamaño de muestra es relativamente pequeño y debido a que la incidencia de CT es baja, tal estudio requeriría un número mucho mayor de pacientes. Además 6 de ellos no completaron todo el seguimiento. La limitación en cuanto al número de pacientes puede reducir nuestra capacidad de definir episodios de CT, hecho que se debe tener en cuenta en la interpretación de los resultados, pero en sí mismo no es un motivo para refutar los hallazgos, teniendo en cuenta este aspecto en las conclusiones.
- Duración del estudio: se conoce que el riesgo de CT aumenta con el tiempo de exposición al tratamiento antineoplásico y que la CT progresiva crónica de inicio tardío por antraciclina sería la más frecuente. Asimismo, la limitación en la duración del estudio también puede influir en la detección de sucesos cardiotoxicos, requiriendo un seguimiento más largo. Sin

embargo, de igual importancia es la detección de la CT aguda y progresiva crónica de inicio temprano evaluadas en este estudio, ya que se considera un fenómeno evolutivo donde la toxicidad temprana es un factor de riesgo para complicaciones tardías. Además, el éxito del tratamiento de la IC debida a la QT y/o RT depende de que su instauración sea lo más precoz posible, de aquí la relevancia de su detección temprana.

- Heterogeneidad de los tratamientos: consecuente a las distintas patologías incluidas en el estudio, se registra varios fármacos potencialmente inductores de IC por la terapia antineoplásica, además de reconocer dosis acumulada variable en los pacientes. Así se hallan pacientes con distinto riesgo teórico de CT, poniendo de manifiesto la dificultad en la evaluación cardíaca de estos. El hecho de no haber valorado la asociación de distintos fármacos al mismo tiempo a los cambios producidos en la función cardíaca, puede que haya influido en dicha asociación. No obstante, creemos que el tratamiento con antraciclinas es el más común utilizado y el de mayor riesgo asociado a IC en la terapia del cáncer pediátrico, por lo cual debemos prestar la mayor atención, y, aunque es dosis dependiente, no se ha podido demostrar una dosis segura, ya descrito anteriormente en la literatura. Aun así, no es irrelevante el registro de todos los fármacos cardiotoxicos, ya que en el caso que se hubiese detectado CTRCD nos hubiera aportado información considerable.
- Medición temporal de los biomarcadores: aunque se menciona una elevación precoz (<72 horas del ciclo) de cTn y PN en un tercio de los pacientes tratados con QAD, el momento exacto en la medición de los biomarcadores no ha sido adecuadamente determinado. Así, algunos estudios los miden posterior a cada ciclo de QT y otros de forma seriada a lo largo de los meses de tratamiento. La limitación en cuanto al número de muestras obtenidas (al inicio y a los 3 meses) puede reducir nuestra capacidad de detectar niveles patológicos o la magnitud máxima alcanzada de dichos biomarcadores, e incluso, no nos permite definir si los niveles patológicos son transitorios o persistentes, donde en otros estudios se ha observado que influye en el pronóstico de la función cardíaca futura.

CONCLUSIONES

Los pacientes pediátricos que requieren QT reciben mayormente dosis moderadas de antraciclinas, además de otros cardiotóxicos.

En la población estudiada no se detecta CTRCD asintomática o IC sintomática, probablemente debido a las estrategias de menor dosis de QT utilizadas. El estudio ECG permanece normal sin cambios patológicos relevantes durante el seguimiento. Mediante parámetros de ecocardiografía convencional se detecta anomalías en la función sistólica del VI y diastólica de ambos ventrículos tanto durante como al año de seguimiento. La disfunción diastólica suele preceder a la sistólica.

Mediante el STE se detecta anomalías en la deformación miocárdica sistólica del VI en las tres dimensiones, hallando diferencias respecto a sujetos control incluso antes que la ecocardiografía convencional. La deformación miocárdica longitudinal y circunferencial del VI presentan mayor afectación que su contraparte radial durante y al año de seguimiento. Los cambios en la contractilidad se ocasionan de forma difusa en el miocardio del VI, asimismo se observa reversibilidad parcial segmentaria al año de seguimiento. Estas observaciones pueden permitir la detección de CT temprana subclínica inducida por el tratamiento antineoplásico en relación a técnicas clásicas. Pero se requiere de un seguimiento a largo plazo para determinar el impacto real de la CTRCD en la función miocárdica.

Se detecta un aumento significativo de la cTnI durante la terapia. Por otro lado, se observa una reducción del BNP que puede ser debida a la corrección de las causas extracardíacas que acompañan frecuentemente al tratamiento antineoplásico (hiperhidratación al inicio de la QT). Se requiere de un análisis seriado de los biomarcadores durante el seguimiento para determinar el comportamiento a largo plazo y su impacto en la función miocárdica a largo plazo.

No existe relación en la mayoría de los cambios producidos en la función cardíaca ni de los biomarcadores con la dosis acumulada de antraciclinas durante y al año de seguimiento, apoyando la ausencia de una dosis segura teórica. Aunque parece que las dosis utilizadas actualmente en el tratamiento de los pacientes pediátricos no tienen impacto en la función cardíaca a corto plazo.

ANEXO

1. INTRODUCCIÓN

1.1 CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Se detalla el cuaderno de recogida de datos de los sujetos de estudio.

Cuaderno de recogida de datos (sujetos estudio T=0, T=1 y T=2)	
SUJETOS ESTUDIO	
IDENTIFICACIÓN (T=0, T=1, T=2)	
1. _____	Número estudio
2. _____	Número historia clínica
3. ____ / ____ / ____	Fecha de visita (dd/mm/aaaa)
VARIABLES DEMOGRÁFICAS (T=0, T=1, T=2)	
4. _____	Sexo (1= niño, 2= niña)
5. ____ / ____ / ____	Fecha de nacimiento (dd/mm/aaaa)
6. _____	Talla (cm)
7. _____	Peso (Kg)
8. _____	FRCV previos (0=no, 1=HTA, 2=DM, 3= displipemia)
VARIABLES DE POTENCIALES CONFUSORES (T=0, T=1, T=2)	
9. _____	Hiperhidratación previa (0=no, 1=si)
10. _____	Niveles de Hb (g/dl)
11. _____	Cuenta de leucocitos total (*10 ⁹ /l)
12. _____	Alteración electrolítica (0=no, 1=hipoCa, 2=hipoMg)
13. _____	Infección sistémica (0=no, 1=si)
14. _____	RT (0=no, 1=si)
VARIABLES DE SITUACIÓN CLÍNICA (T=0, T=1, T=2)	
15. _____	FC (lpm)
16. ____ / ____	TAs/ TAd (mmHg)
17. _____	Sintomatología (0=no, 1=dolor torácico, 2=disnea, 3=palpitaciones, 4=síncope, 5= otros datos sugestivos de IC clínica)
VARIABLES DE PATOLOGÍA ONCOLÓGICA (T=0, T=1, T=2)	
18. _____	Enfermedad hematooncológica
(1=LLA, 2=LMA, 3=LH, 4=LNH, 5=LB, 6=HB, 7=SE, 8=OS, 9=RMS, 10=MB, 11=NB, 12=TW, 13=Enfermedades hematológicas pre-TPH).	

19.	___ / ___ / ___	Fecha de diagnóstico (dd/mm/aaaa)
20.	_____	Recaída (0=no, 1=si)
21.	___ / ___ / ___	Fecha de recaída (dd/mm/aaaa)
22.	_____	TPH (0=no, 1=si)
23.	___ / ___ / ___	Fecha de TPH (dd/mm/aaaa)
TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO y/o RADIOTERÁPICO (T=0, T=1, T=2)		
24.	_____	Agentes quimioterápicos de tipo I (antraciclinas) 1=DOX, 2=DNR, 3=EPI, 4=IDA, 5=DHAD
25.	___ / ___ / ___	Fecha de inicio de tratamiento (dd/mm/aaaa)
26.	___ / ___ / ___	Fecha de fin de tratamiento (dd/mm/aaaa)
27.	_____	Dosis acumulada (mg/m ²)
28.	_____	Otros Agentes QT 1=CFM, 2=IFX, 3=Inhibidores TK, 4=Clofarabina, 5=CDDP, 6=VP-16, 7=VCR.
29.	___ / ___ / ___	Fecha de inicio de tratamiento (dd/mm/aaaa)
30.	___ / ___ / ___	Fecha de fin de tratamiento (dd/mm/aaaa)
31.	_____	Dosis total administrada (mg/m ²)
32.	_____	RT torácica, craneoespinal o corporal (0=no, 1=si).
33.	___ / ___ / ___	Fecha de inicio de tratamiento (dd/mm/aaaa)
34.	___ / ___ / ___	Fecha de fin de tratamiento (dd/mm/aaaa)
35.	_____	Dosis total administrada (Gy)
VARIABLES DE ALTERACIÓN ELECTROCARDIOGRÁFICA (T=0, T=1, T=2)		
36.	___	FC (lpm) (0=normal, 1=Taquicardia sinusal, 2=Bradicardia sinusal).
37.	___	Excitabilidad (0=no, 1=Extrasístole supraventricular/ ventricular, 2=Taquicardia supraventricular/ de la unión/ ventricular, 3=Flúter o fibrilación auricular).
38.	___	Intervalo PR (0=normal, 1=Bloqueo auriculoventricular 1º grado, 2=2º, 3= 3º).
39.	___	Complejo QRS (0=normal, 1=BRDHH, hemibloqueo izdo, 2=bajo voltaje, 3=voltaje elevado, 4=ondas Q patológicas).
40.	___	Repolarización (0=normal, 1=alteración segmento ST, 3=alteración onda T, 4=prolongación del QTc).
41.	___	QTc (ms)
VARIABLES DE BIOMARCADORES (T=0, T=1)		
42.	___ / ___ / ___	Fecha de realización análisis (dd/mm/aaaa)
43.	_____	Niveles de cTnI (ng/ml)
44.	_____	Niveles de BNP (pg/ml)

45. _____ Niveles de CKMB (ng/ml)	
VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS CONVENCIONALES (T=0, T=1, T=2)	
46. ____ DTdVI (mm)	54. ____ VD en paraesternal largo (mm)
47. ____ DTsVI (mm)	55. ____ onda E mitral (m/s)
48. ____ TIVtd (mm)	56. ____ onda A mitral (m/s)
49. ____ PPVItD (mm)	57. ____ relación E/A
50. ____ FEVI (Simpson %)	58. ____ TDE (ms)
51. ____ FA (%)	59. ____ TRIV (ms)
52. ____ AI (mm)	60. ____ Gradiente IT (mmHg)
53. ____ AI volumen 4CH y 2CH (ml/m ²)	61. ____ sPAP estimada (mmHg)
	62. ____ TAPSE (mm)
TISULAR (TDI)	71. ____ E'septal TDI (cm/s)
63. ____ S'mitral TDI (cm/s)	72. ____ A'septal TDI (cm/s)
64. ____ E'mitral TDI (cm/s)	73. ____ S'tricuspidé TDI (cm/s)
65. ____ A'mitral TDI (cm/s)	74. ____ E'tricuspidé TDI (cm/s)
66. ____ Relación E/E'	75. ____ A'tricuspidé TDI (cm/s)
67. ____ Relación E'/A' mitral	76. ____ Relación E'/A' tricuspidé
68. ____ ICT izdo (ms)	77. ____ ICT dcho (ms)
69. ____ IRT izdo (ms)	78. ____ IRT dcho (ms)
70. ____ S'septal TDI (cm/s)	79. ____ MPI izdo
	80. ____ MPI dcho
VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS STRAIN/ STRAIN RATE (T=0, T=1, T=2)	
81. ____ GLS (%)	95. ____ GCSR (1/s)
82. ____ Pico S LS APLAX (%)	96. ____ Pico S CSR SAX-MV (%)
83. ____ Pico S LS 4CH (%)	97. ____ Pico S CSR SAX-PM (%)
84. ____ Pico S LS 2CH (%)	98. ____ Pico S CSR SAX-AP (%)
85. ____ Tiempo pico GLS (ms)	99. ____ GRS (%)
86. ____ GLSR (1/s)	100. ____ Pico G RS SAX-MV (%)
87. ____ Pico S LSR APLAX (%)	101. ____ Pico G RS SAX-PM (%)
88. ____ Pico S LSR 4CH (%)	102. ____ Pico G RS SAX-AP (%)
89. ____ Pico S LSR 2CH (%)	103. ____ Tiempo pico GRS (ms)
90. ____ GCS (%)	104. ____ GRSR (1/s)
91. ____ Pico S CS SAX-MV (%)	105. ____ Pico S RSR SAX-MV (%)
92. ____ Pico S CS SAX-PM (%)	106. ____ Pico S RSR SAX-PM (%)

93. ____ Pico S CS SAX-AP (%)	107. ____ Pico S RSR SAX-AP (%)
94. ____ Tiempo pico GCS (ms)	108. ____ Torsional deformation (°)
VARIABLES DISFUNCIÓN CARDIACA RELACIONADA TERAPÉUTICA CÁNCER (T=1, T=2)	
109. ____ CTRCD (0=no, 1=si)	112. ____ Temporal (1=aguda,
110. ____ CTRCD (1=asintomática, 2=sintomática)	2=crónica precoz, 3=crónica tardío)
111. ____ CTRCD (1=reversible, 2=parcialmente reversible, 3=irreversible, 4=indeterminado)	113. ____ CT (1=IC, 2=Miocardiopatía dilatada, 3=isquemia miocárdica, 4=derrame pericárdico, 5=arritmias)
Factores de riesgo cardiovascular (FRCV), hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), hemoglobina (Hb), calcio (Ca), magnesio (Mg), radioterapia (RT), frecuencia cardíaca (FC), tensión arterial sistólica (TAs), tensión arterial diastólica (TAd), insuficiencia cardíaca (IC), leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), linfoma de Hodgkin (LH), linfoma no Hodgkin (LNH), linfoma de Burkitt (LB), hepatoblastoma (HB), sarcoma de Ewing (SE), osteosarcoma (OS), rabdomiosarcoma (RMS), meduloblastoma (MB), neuroblastoma (NB), tumor de Wilms (TW), trasplante de progenitores hemopoyéticos (TPH), quimioterapia (QT), doxorubicina (DOX), daunorubicina (DNR), epirubicina (EPI), idarubicina (IDA), mitoxantrona (DHAD), ciclofosfamida (CFM), ifosfamida (IFX), tirosina quinasa (TK), cisplatino (CDDP), etopósido (VP-16), vincristina (VCR), bloqueo de rama derecha del haz de His (BRDHH), izquierdo (izdo), derecho (dcho), subunidad I de la troponina cardíaca (cTnI), péptido natriurético tipo B (BNP), creatincinasa MB (CKMB), diámetro telediástolico VI (DTdVI), diámetro telesistolico VI (DTsVI), tabique interventricular en telediástole (TIVtd), pared posterior VI en telediástole (PPVtd), aurícula izquierda (AI), ventrículo derecho (VD), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), fracción de acortamiento (FA), tiempo de deceleración de la onda E (TDE), tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV), presión arterial pulmonar sistólica (sPAP), <i>Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion</i> (TAPSE), tiempo de contracción isovolumétrica (ICT), tiempo de relajación isovolumétrica (IRT), <i>myocardial performance index</i> (MPI), <i>strain</i> longitudinal global (GLS), <i>strain rate</i> longitudinal global (GLSR), <i>strain</i> longitudinal (LS), <i>strain rate</i> longitudinal (LSR), eje apical 3 cámaras (APLAX), eje apical 2 cámaras (2CH), eje apical 4 cámaras (4CH), <i>strain</i> circunferencial global (GCS), <i>strain rate</i> circunferencial global (GCSR), <i>strain</i> circunferencial (CS), <i>strain rate</i> circunferencial (CRS), <i>strain</i> radial global (GRS), <i>strain rate</i> radial global (GRSR), <i>strain</i> radial (RS), <i>strain rate</i> radial (RSR), eje corto apical (SAX-AP), eje corto mitral (SAX-MV), eje corto músculos papilares (SAX-PM), latidos por minuto (lpm), milímetro de mercurio (mmHg), metro (m), centímetro (cm), milímetro (mm), kilogramo (kg), gramo (g), miligramo (mg), nanogramo (ng), picogramo (pg), litro (l), decilitro (dl), mililitro (ml), grays (Gy), segundo (s), milisegundo (ms).	

Se detalla el cuaderno de recogida de datos de los sujetos control.

Cuaderno de recogida de datos (sujetos control)	
SUJETOS CONTROL	
IDENTIFICACIÓN	
1. _____	Número estudio
2. _____	Número historia clínica
3. ____ / ____ / ____	Fecha de visita (dd/mm/aaaa)
VARIABLES DEMOGRÁFICAS	

4. _____ Sexo (1= niño, 2= niña)	
5. ____ / ____ / ____ Fecha de nacimiento (dd/mm/aaaa)	
6. _____ Talla (cm)	
7. _____ Peso (Kg)	
8. _____ FRCV previos (0=no, 1=HTA, 2=DM, 3= dislipemia)	
VARIABLES DE SITUACIÓN CLÍNICA	
9. _____ FC (lpm)	
10. _____ Sintomatología (0=no, 1=dolor torácico, 2=disnea, 3=palpitaciones, 4=síncope, 5= otros datos sugestivos de IC clínica)	
VARIABLES DE ALTERACIÓN ELECTROCARDIOGRÁFICA	
11. ____ FC (lpm) (0=normal, 1=Taquicardia sinusal, 2=Bradicardia sinusal).	
12. ____ Excitabilidad (0=no, 1=Extrasístole supraventricular/ ventricular, 2=Taquicardia supraventricular/ de la unión/ ventricular, 3=Flúter o fibrilación auricular).	
13. ____ Intervalo PR (0=normal, 1=Bloqueo auriculoventricular 1º grado, 2=2º, 3= 3º).	
14. ____ Complejo QRS (0=normal, 1=BRDHH, hemibloqueo izdo, 2=bajo voltaje, 3=voltaje elevado, 4=ondas Q patológicas).	
15. ____ Repolarización (0=normal, 1=alteración segmento ST, 3=alteración onda T, 4=prolongación del QTc).	
16. ____ QTc (ms)	
VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS CONVENCIONALES	
17. ____ DTdVI (mm)	25. ____ VD en paraesternal largo (mm)
18. ____ DTsVI (mm)	26. ____ onda E mitral (m/s)
19. ____ TIVtd (mm)	27. ____ onda A mitral (m/s)
20. ____ PPVItD (mm)	28. ____ relación E/A
21. ____ FEVI (Simpson %)	29. ____ TDE (ms)
22. ____ FA (%)	30. ____ TRIV (ms)
23. ____ AI (mm)	31. ____ Gradiente IT (mmHg)
24. ____ AI volumen 4CH y 2CH (ml/m ²)	32. ____ sPAP estimada (mmHg)
	33. ____ TAPSE (mm)
TISULAR (TDI)	42. ____ E'septal TDI (cm/s)
34. ____ S'mitral TDI (cm/s)	43. ____ A'septal TDI (cm/s)
35. ____ E'mitral TDI (cm/s)	44. ____ S'tricuspidé TDI (cm/s)

36. ___ A' mitral TDI (cm/s)	45. ___ E' tricuspídeo TDI (cm/s)
37. ___ Relación E/E'	46. ___ A' tricuspídeo TDI (cm/s)
38. ___ Relación E'/A' mitral	47. ___ Relación E'/A' tricuspídeo
39. ___ ICT izdo (ms)	48. ___ ICT dcho (ms)
40. ___ IRT izdo (ms)	49. ___ IRT dcho (ms)
41. ___ S'septal TDI (cm/s)	50. ___ MPI izdo
	51. ___ MPI dcho

VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS STRAIN/ STRAIN RATE (T=0, T=1, T=2)

52. ___ GLS (%)	66. ___ GCSR (1/s)
53. ___ Pico S LS APLAX (%)	67. ___ Pico S CSR SAX-MV (%)
54. ___ Pico S LS 4CH (%)	68. ___ Pico S CSR SAX-PM (%)
55. ___ Pico S LS 2CH (%)	69. ___ Pico S CSR SAX-AP (%)
56. ___ Tiempo pico GLS (ms)	70. ___ GRS (%)
57. ___ GLSR (1/s)	71. ___ Pico G RS SAX-MV (%)
58. ___ Pico S LSR APLAX (%)	72. ___ Pico G RS SAX-PM (%)
59. ___ Pico S LSR 4CH (%)	73. ___ Pico G RS SAX-AP (%)
60. ___ Pico S LSR 2CH (%)	74. ___ Tiempo pico GRS (ms)
61. ___ GCS (%)	75. ___ GRSR (1/s)
62. ___ Pico S CS SAX-MV (%)	76. ___ Pico S RSR SAX-MV (%)
63. ___ Pico S CS SAX-PM (%)	77. ___ Pico S RSR SAX-PM (%)
64. ___ Pico S CS SAX-AP (%)	78. ___ Pico S RSR SAX-AP (%)
65. ___ Tiempo pico GCS (ms)	79. ___ Torsional deformation (°)

Factores de riesgo cardiovascular (FRCV), hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), frecuencia cardíaca (FC), bloqueo de rama derecha del haz de His (BRDHH), izquierdo (izdo), derecho (dcho), diámetro telediástolico VI (DTdVI), diámetro telesistolico VI (DTsVI), tabique interventricular en telediástole (TIVtd), pared posterior VI en telediástole (PPVtd), aurícula izquierda (AI), ventrículo derecho (VD), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), fracción de acortamiento (FA), tiempo de deceleración de la onda E (TDE), tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV), presión arterial pulmonar sistólica (sPAP), *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion* (TAPSE), tiempo de contracción isovolumétrica (ICT), tiempo de relajación isovolumétrica (IRT), *myocardial performance index* (MPI), *strain* longitudinal global (GLS), *strain rate* longitudinal global (GLSR), *strain* longitudinal (LS), *strain rate* longitudinal (LSR), eje apical 3 cámaras (APLAX), eje apical 2 cámaras (2CH), eje apical 4 cámaras (4CH), *strain* circunferencial global (GCS), *strain rate* circunferencial global (GCSR), *strain* circunferencial (CS), *strain rate* circunferencial (CRS), *strain* radial global (GRS), *strain rate* radial global (GRSR), *strain* radial (RS), *strain rate* radial (RSR), eje corto apical (SAX-AP), eje corto mitral (SAX-MV), eje corto músculos papilares (SAX-PM), latidos por minuto (lpm), milímetro de mercurio (mmHg), metro (m), centímetro (cm), milímetro (mm), kilogramo (kg), gramo (g), miligramo (mg), segundo (s), milisegundo (ms).

1.2 HOJA DE INFORMACIÓN A LOS SUJETOS

Se detalla la hoja de información a los sujetos de estudio.

Información al paciente para un estudio en que se obtiene una muestra adicional de sangre

Proyecto de investigación titulado EVALUACIÓN DE NUEVAS TÉCNICAS ECOCARDIOGRÁFICAS BASADAS EN LA DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DE CARDIOTOXICIDAD EN LA TERAPIA DEL CÁNCER EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Investigador principal Dra. LAURA SABIDÓ SÁNCHEZ

Servicio PEDIATRIA (UNIDAD DE CARDIOLOGIA PEDIÁTRICA)

Promotor FERRAN ROSÉS NOGUER

Objetivos: Le solicitamos su participación en este proyecto de investigación cuyo objetivo principal es profundizar en el conocimiento de factores de detección de cardiotoxicidad que puedan influir en la enfermedad hemato-oncológica.

Beneficios: Es posible que de su participación en este estudio no se obtenga un beneficio directo. Sin embargo, la identificación de posibles factores relacionados con cardiotoxicidad podría beneficiar en un futuro a otros pacientes que la sufren y contribuir a un mejor conocimiento y tratamiento de esta enfermedad. Procedimientos del estudio: Habrá dos grupos de participantes, uno de voluntarios sanos y otro de pacientes (el cual es su caso). Si decide participar, se le realizará una historia clínica y una exploración física detallada, se le realizará un estudio electrocardiográfico y ecocardiográfico para la obtención de parámetros ecocardiográficos convencionales y de deformación miocárdica y se le extraerá un tubo adicional de sangre (5 ml) coincidiendo con la extracción analítica rutinaria de su enfermedad de base.

Visitas requeridas para el estudio: Si decide participar, se le realizarán tres visitas cardiológicas para la realización de los procedimientos del estudio anteriormente mencionados (el estudio analítico sólo se le realizará al inicio de la terapia y a los 3 meses de la misma, coincidiendo con análisis requerido para la práctica habitual de su terapia).

Molestias y posibles riesgos: La toma de muestras de sangre le puede provocar una sensación de ardor en el punto en el que se introduce la aguja en la piel y ocasionar un pequeño hematoma o una leve infección que desaparece en pocos días. Más raramente puede aparecer mareo en el momento de la extracción de sangre. El electrocardiograma es una prueba sencilla, disponible, rápida, que no le producirá ninguna molestia (es indoloro) y no tiene ningún riesgo para usted (no se envía ningún tipo de electricidad a través del cuerpo, sólo detecta la actividad eléctrica que se genera en el propio corazón). El ecocardiograma no es doloroso (puede sentir una ligera presión por el transductor) ni produce ningún efecto secundario. Usted permanecerá tumbado y lo más tranquilo posible, sin requerir ningún tipo de preparación especial previa a la realización de la prueba ni acudir en ayunas. Durante el estudio es posible que escuche algún ruido que corresponda a la velocidad de la sangre dentro del corazón.

Protección de datos personales: De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad por el Hospital Vall d'Hebrón, o por una institución designada por ella. El acceso a dicha información quedará restringido al personal de cardiología pediátrica, designado al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos relevantes para su salud que se obtengan en el curso del estudio. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informado, su decisión se respetará. Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, la Dra. Laura Sabidó Sánchez del Servicio de pediatría (unidad de Cardiología pediátrica) Tel. 93.489.31.35

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y si decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.

Se detalla la hoja de información a los sujetos control.

Información al voluntario sano para un estudio sin ningún procedimiento invasivo

Proyecto de investigación titulado EVALUACIÓN DE NUEVAS TÉCNICAS ECOCARDIOGRÁFICAS BASADAS EN LA DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DE CARDIOTOXICIDAD EN LA TERAPIA DEL CÁNCER EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Objetivos: Le solicitamos su participación en este proyecto de investigación cuyo objetivo principal es profundizar en el conocimiento de factores de detección de cardiotoxicidad que puedan influir en la enfermedad hemato-oncológica. Beneficios: Es posible que de su participación en este estudio no se obtenga un beneficio directo. Sin embargo, la identificación de posibles factores relacionados con cardiotoxicidad podría beneficiar en un futuro a otros

pacientes que la sufren y contribuir a un mejor conocimiento y tratamiento de esta enfermedad.

Procedimientos del estudio: Habrá dos grupos de participantes, uno de pacientes y otros de voluntarios sanos (el cual es su caso). Si decide participar, se le realizará una historia clínica y una exploración física detallada y se le realizará un estudio electrocardiográfico y ecocardiográfico para la obtención de parámetros ecocardiográficos convencionales y de deformación miocárdica.

Visitas requeridas para el estudio: Si decide participar, sólo se le realizará una visita cardiológica para la realización de los procedimientos del estudio anteriormente mencionados.

Molestias y posibles riesgos: El electrocardiograma es una prueba sencilla, disponible, rápida, que no le producirá ninguna molestia (es indoloro) y no tiene ningún riesgo para usted (no se envía ningún tipo de electricidad a través del cuerpo, sólo detecta la actividad eléctrica que se genera en el propio corazón). El ecocardiograma no es doloroso (puede sentir una ligera presión por el transductor) ni produce ningún efecto secundario. Usted permanecerá tumbado y lo más tranquilo posible, sin requerir ningún tipo de preparación especial previa a la realización de la prueba ni acudir en ayunas. Durante el estudio es posible que escuche algún ruido que corresponda a la velocidad de la sangre dentro del corazón.

Protección de datos personales: De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad por el Hospital Vall d'Hebrón, o por una institución designada por ella. El acceso a dicha información quedará restringido al personal de cardiología pediátrica, designado al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos relevantes para su salud que se obtengan en el curso del estudio. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informado, su decisión se respetará. Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, la Dra. Laura Sabidó Sánchez del Servicio de pediatría (unidad de Cardiología pediátrica) Tel. 93.489.31.35

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y si decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.

1.3 FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se detalla el formulario de consentimiento informado a menores de 12 años.

Consentimiento informado a menores de 12 años

Título del estudio: EVALUACIÓN DE NUEVAS TÉCNICAS ECOCARDIOGRÁFICAS BASADAS EN LA DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DE CARDIOTOXICIDAD EN LA TERAPIA DEL CÁNCER EN LA EDAD PEDIÁTRICA.

Yo _____ (nombre y apellidos del padre, madre o representante legal)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con: LAURA SABIDÓ SÁNCHEZ (nombre del investigador). Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que se puede retirar del estudio: 1. Cuando quiera 2. Sin tener que dar explicaciones 3. Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para que _____,
(nombre y apellidos del participante)
de quien soy representante legal, participe en el estudio.

Fecha y firma
investigador

Fecha y firma del representante legal

del

Se detalla el formulario de consentimiento informado a mayores de 12 años.

Consentimiento informado a mayores de 12 años

Título del estudio: EVALUACIÓN DE NUEVAS TÉCNICAS ECOCARDIOGRÁFICAS BASADAS EN LA DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DE CARDIOTOXICIDAD EN LA TERAPIA DEL CÁNCER EN LA EDAD PEDIÁTRICA.

Yo _____ (nombre y apellidos del participante)

En presencia de mis padres o representantes legales,

_____ (nombre y apellidos del padre, madre o representante legal)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con: LAURA SABIDÓ SÁNCHEZ (nombre del investigador). Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio: 1. Cuando quiera 2. Sin tener que dar explicaciones 3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha y firma
del participante

Fecha y firma
del representante legal

Fecha y firma
del investigador

1.4 CONFORMIDAD DEL CEIC

Se detalla la conformidad del CEIC del HVH.

Conformidad del CEIC

Título del estudio: EVALUACIÓN DE NUEVAS TÉCNICAS ECOCARDIOGRÁFICAS BASADAS EN LA DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DE CARDIOTOXICIDAD EN LA TERAPIA DEL CÁNCER EN LA EDAD PEDIÁTRICA.



Pg. Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Tel. +34 93 489 40 10
Fax +34 93 489 41 02

ID-RTF038

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Doña Mireia Navarro Sebastián, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebrón, de Barcelona,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en su reunión del día 18 de diciembre de 2015 la propuesta del promotor:

Dr Ferran Rosés Noguer (Jefe de Cardiología pediátrica de HUVH)

para que sea realizado en este Centro, el Estudio Post Autorización código **LSS-ANT-2016-01** / EudraCTnº: --, titulado:

Evaluación de nuevas técnicas ecocardiográficas basadas en la deformación miocárdica para la detección precoz de cardiotoxicidad en la terapia del cáncer en la edad pediátrica.

Y que tras emitir un Informe favorable condicionado en dicha reunión y evaluar la documentación recibida posteriormente por el promotor en respuesta a este informe con las siguientes versiones:

Protocolo en español, verssió de 20 de novembre 2015.

Informació al pacient per a un estudi sense cap procediment invasiu-pacient control v 02 del 02-02-2016

Informació al pacient per a un estudi sense cap procediment invasiu-pacient cas v 02 del 02-02-2016

CI menors de 12 anys v 02 del 02-02-2016

CI majors de 12 anys v 02 del 02-02-2016

HIP per a un estudi en què s'obté una mostra adicional de sang.

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados tanto el texto de la hoja de información al paciente, como el procedimiento para obtener el consentimiento informado así como también la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las



características del estudio

- Y que este Comité acepta que dicho Estudio Post Autorización sea realizado por la Dra. Laura Sabidó Sánchez como investigadora principal.

Que el Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y su composición actual es la siguiente:

Presidenta: Gallego Melcón, Soledad. Médico
 Vicepresidente: Segarra Sarries, Joan. Abogado
 Secretaria: Navarro Sebastián, Mireia. Química
 Vocales : Armadans Gil, Lluís. Médico
 Azpiroz Vidaur, Fernando. Médico
 Balasso, Valentina. Médico
 Cucurull Folguera, Esther. Médico Farmacóloga
 Latorre Arteche, Francisco. Médico
 De Torres Ramírez, Inés M. Médico
 Fernández Liz, Eladio. Farmacéutico de Atención Primaria
 Ferreira González, Ignacio. Médico
 Fuentelsaz Gallego, Carmen. Diplomada Enfermería
 Fuentes Camps, Inmaculada. Médico Farmacóloga
 Guardia Massó, Jaume. Médico
 Joshi Jubert, Nayana. Médico
 Hortal Ibarra, Juan Carlos. Profesor de Universidad de Derecho
 Montoro Ronsano, J. Bruno. Farmacéutico Hospital
 Rodríguez Gallego, Alexis. Médico Farmacólogo
 Sánchez Raya, Judith. Médico
 Solé Orsola, Marta. Diplomada Enfermería
 Suñé Martín, Pilar. Farmacéutica Hospital
 Vargas Blasco, Víctor, Médico

Que en dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

Que en el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo firmo en Barcelona, a 3 de febrero de 2016.

**MIREIA NAVARRO
SEBASTIAN**

Firmado digitalmente por MIREIA NAVARRO
 SEBASTIAN
 Nombre de reconocimiento (DN): c=ES, ou=Vegeu
[https://www.catcert.cat/veridCAT\(c\)03,ou=Serveis](https://www.catcert.cat/veridCAT(c)03,ou=Serveis)
 Publics de Certificacio CPKSA-2, sn=NAVARRO
 SEBASTIAN, givenName=MIREIA,
 serialNumber=38121226Z, cn=MIREIA NAVARRO
 SEBASTIAN
 Fecha: 2016.02.03 08:44:03 +01'00'

Firmado: Sra. Mireia Navarro

Secretaria CEIC

1.5 CONFORMIDAD DE LA AEMPS Y DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA

Se detalla la conformidad de la AEMPS como estudio postautorización de seguimiento prospectivo.

Conformidad de la AEMPS



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D^a LAURA SABIDO SÁNCHEZ

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **4 de enero de 2016**, por D^a LAURA SABIDO SÁNCHEZ, para la clasificación del estudio titulado "EVALUACIÓN DE NUEVAS TÉCNICAS ECOCARDIOGRÁFICAS BASADAS EN LA DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DE CARDIOTOXICIDAD EN LA TERAPIA DEL CÁNCER EN LA EDAD PEDIÁTRICA." con código LSS-ANT-2016-01 y cuyo promotor es FERRAN ROSÉS NOGUER, se emite resolución.

Se han tenido en cuenta en la presente resolución las respuestas remitidas por el solicitante con fecha **7 de enero de 2016**, en contestación a las aclaraciones solicitadas el **4 y 7 de enero de 2016**.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como "**Estudio Posautorización de seguimiento prospectivo** (abreviado como EPA-SP).

El promotor del estudio deberá remitir solicitud de autorización del mismo ⁽²⁾ a todas aquellas Comunidades Autónomas en las que se pretenda llevar a cabo, incluyendo la siguiente documentación (una copia en papel y otra en formato electrónico) y enviando una copia de la misma (papel y formato electrónico) a la AEMPS en el momento de la primera solicitud de autorización:

- Carta de presentación dirigida a los responsables de esta materia en la Comunidad Autónoma⁽³⁾ en la que se solicite la autorización del estudio e indique la dirección y contacto del solicitante y la relación de documentos que se incluyen⁽⁴⁾.
- Resolución de la AEMPS sobre la clasificación del estudio
- Protocolo completo, incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.
- Listado de Centros Sanitarios donde se pretende realizar el estudio, desglosado por Comunidad Autónoma
- Listado de investigadores participantes en la Comunidad Autónoma.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

- Si el estudio se pretende realizar en otros países, situación del mismo en éstos
- Documento acreditativo de haber satisfecho las tasas correspondientes, en aquellas CC.AA. donde se exijan.

El plazo máximo establecido para emitir resolución por parte de cada CC.AA. será de 90 días naturales. Si transcurrido el mismo la CC.AA. no se hubiese pronunciado, se entenderá autorizado el estudio en esa CC.AA.

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución.⁽⁵⁾

Madrid, a 12 de enero de 2016

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO



César Hernández García

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre.

³ Directorio disponible en la página web de la AEMPS (<http://www.aemps.es/actividad/invClinica/estudiosPostautorizacion.htm>)

⁴ En el caso de que el promotor no sea quien presente la documentación, se deberá incluir en la misma un documento que indique las responsabilidades delegadas por el promotor a la persona o empresa que actúa en su nombre.

⁵ De conformidad con lo dispuesto en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

Se detalla la conformidad de la comunidad autónoma.

Conformidad de la comunidad autónoma (Catalunya)



Generalitat de Catalunya
 Departament de Salut
**Direcció General d'Ordenació Professional
 i Regulació Sanitària**

En l'apartat 7.3 de l'Ordre SAS/3470/2009, de 16 de desembre, per la qual es publiquen les directrius sobre estudis postautorització de tipus observacional per a medicaments d'ús humà s'estableix que els òrgans competents de les CC.AA. avaluaran la pertinència de l'estudi i resoldran favorable o desfavorablement en el termini màxim de 90 dies naturals des de la seva recepció.

D'acord amb les facultats que em confereix el Decret 66/2016, de 19 de gener, de reestructuració parcial del Departament de Salut,

RESOLC

Primer.- Emetre dictamen FAVORABLE per a la realització de l'estudi, "Evaluación de nuevas técnicas ecocardiográficas basadas en la información miocárdica para la detección precoz de cardiotoxicidad en la terapia del cáncer en la edad pediátrica" Codi de protocol: LSS-ANT-2016-01, en els centres sanitaris de la xarxa sanitària d'utilització pública de Catalunya.

Segon.- Que el promotor haurà de signar un contracte amb les corresponents entitats proveïdores de serveis sanitaris, abans d'iniciar l'estudi. Aquest contracte ha d'incloure, com a mínim els següents aspectes: confidencialitat de les dades, compensació per costos directes e indirectes derivats de la realització de l'estudi, les condicions de publicació dels resultats de l'estudi i la forma de retribució als investigadors implicats en l'estudi.

Tercer.- Que el promotor haurà de comunicar a la Direcció General d'Ordenació Professional i Regulació Sanitària la data efectiva de l'inici de l'estudi en cada un dels centres i, anualment, han de presentar un informe de seguiment.

Quart.- Que el promotor haurà de comunicar qualsevol canvi metodològic o incidència que afecti a l'estudi autoritzat.

La Directora general d'Ordenació Professional
 i Regulació Sanitària

Neus Rams Pla
 Barcelona, 13 de maig de 2016
 EPA/2016-665/CAT



Generalitat de Catalunya
 Departament de Salut
**Direcció General d'Ordenació
 i Regulació Sanitària**

Faig constar que aquesta fotocòpia
 reproduïx fidelment l'original

Data 17-5-16 W

25
 ANYS
 LOSC



Generalitat de Catalunya
 Departament de Salut
**Direcció General d'Ordenació Professional
 i Regulació Sanitària**

RESOLUCIÓ

Vist l'expedient de sol·licitud d'autorització administrativa per a la realització de l'estudi postautorització amb medicaments "Evaluación de nuevas técnicas ecocardiográficas basadas en la información miocárdica para la detección precoz de cardiotoxicidad en la terapia del cáncer en la edad pediátrica", Codi de protocol: LSS-ANT-2016-01, es constaten els següents

FETS

- 1.- El Sr. Ferran Rosés Noguer, en qualitat de Cap de Cardiologia Pediàtrica sol·licita en data 26 de febrer de 2016 l'autorització administrativa per a la realització de l'estudi postautorització amb medicaments "Evaluación de nuevas técnicas ecocardiográficas basadas en la información miocárdica para la detección precoz de cardiotoxicidad en la terapia del cáncer en la edad pediátrica".
- 2.- La Comissió Assessora sobre Estudis Postautorització amb Medicaments (CAEPAM), de la Direcció General d'Ordenació Professional i Regulació Sanitària, en data 12 d'abril de 2016 avalua el protocol presentat, decidint ajornar l'emissió del corresponent informe a l'espera que es proporcionin noves dades sobre l'estudi.
- 3.- En la reunió del dia 10 de maig de 2016, la CAEPAM, avalua la informació aportada i emet el preceptiu informe, de conformitat amb el que disposa la Instrucció 1/2003 d'aquesta Direcció General.

FONAMENTS JURÍDICS

L'article 24.1 del Reial Decret 577/2013, de 26 de juliol, pel qual es regula la farmacovigilància de medicaments d'ús humà, disposa que els estudis postautorització hauran de tenir com a finalitat complementar la informació obtinguda durant el desenvolupament clínic dels medicaments previ a la seva autorització. Es prohibeix la planificació, realització o finançament d'estudis postautorització amb la finalitat de promoure la prescripció dels medicaments.

Així mateix l'article 2.16 de l'esmentat Reial Decret, defineix un estudi postautorització com qualsevol estudi clínic o epidemiològic realitzat durant la comercialització d'un medicament segons les condicions autoritzades en la seva fitxa tècnica, o bé en condicions normals d'ús, en el que el medicament o els medicaments d'interès són el factor d'exposició fonamental investigat. Aquest estudi podrà adoptar la forma d'un assaig clínic o un estudi observacional.

L'article 58.2 del Reial Decret Legislatiu 1/2015, de 24 de juliol, pel qual s'aprova el text refós de la Llei de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris, estableix que s'entén per estudi observacional l'estudi en el que els medicaments es prescriuen de la forma habitual, d'acord amb les condicions establertes en la seva autorització. L'assignació d'un pacient a una estratègia terapèutica concreta no estarà decidida amb anterioritat pel protocol d'un assaig, si no que estarà determinada per la pràctica habitual de la medicina, i la decisió de prescriure un medicament determinat estarà clarament dissociada de la decisió d'incloure el pacient en el estudi. No s'aplicarà als pacients cap intervenció, ja sigui diagnòstica o de seguiment, que no sigui l'habitual de la pràctica clínica, i s'utilitzaran mètodes epidemiològics per al anàlisi de les dades recollides.

25
 ANYS
 LOSC

2. DESCRIPTIVO DE GRUPOS

2.1 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL PARA CÁNCER INFANTIL

La ICC-3 presenta tres niveles de clasificación: los 12 grupos diagnósticos habituales, el nivel de subgrupos y una subclasificación extendida de los subgrupos(195). Se expone la clasificación con las enfermedades registradas en nuestro estudio, dónde el código alfanumérico que precede al nombre completo de cada categoría es el propio de la clasificación internacional (tabla anexo 2.1).

Tabla anexo 2.1 Clasificación Internacional para Cáncer Infantil (ICCC-3)(195)

I Leucemias, enfermedades mieloproliferativas y mielodisplásicas
Ia LLA <ul style="list-style-type: none">- Ia1 Leucemias de células precursoras- Ia2 Leucemias de células B maduras- Ia3 Leucemias de células T maduras y células <i>Natural Killer</i> (NK)
Ib LMA
II Linfomas y neoplasias reticuloendoteliales
IIa LH
IIc LB
III SNC y miscelánea de neoplasias intracraneales e intraespinales
IIIa Ependimomas y tumores de plexos coroideos <ul style="list-style-type: none">- IIIa1 Ependimomas
IIIc Tumores embrionarios intracraneales e intraespinales <ul style="list-style-type: none">- IIIc4 Teratoide/rabdoide atípico
III d Otros gliomas <ul style="list-style-type: none">- III d2 Gliomas mixtos y no especificados
IV Neuroblastomas y otros tumores de células nerviosas periféricas
IVa NB y ganglioneuroblastomas
VII Tumores hepáticos
VIIa HB
VIII Tumores óseos
VIIIc Ewing y sarcomas óseos relacionados <ul style="list-style-type: none">- VIIIc1 SE y Askin óseos

Leucemia linfoblástica aguda (LLA), *Natural Killer* (NK), leucemia mieloide aguda (LMA), linfoma de Hodgkin (LH), linfoma de Burkitt (LB), neuroblastoma (NB), hepatoblastoma (HB), sarcoma de Ewing (SE).

2.2 PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO REGISTRADOS EN EL ESTUDIO

Se expone los protocolos de tratamiento más frecuentes registrados en el estudio, nombrándose en cada fase de tratamiento solamente los agentes quimioterápicos que inducen IC (agentes sobre topoisomerasa- **DNR, DOX, EPI, IDA** y **DHAD**, alquilantes- **CFM** y **IFX**, inhibidores de la TK de molécula pequeña- **imatinib, dasatinib, nilotinib** y **ceritinib**, y antimetabolitos- **clofarabina**), así como, los que inducen **cardiopatía isquémica** (análogos del platino- **CDDP**, inhibidores de la topoisomerasa II- **VP-16** y alcaloides de la vinca- **VCR**), junto a la RT (tabla anexo 2.2, 2.3, 2.4, 2.5);

Tabla anexo 2.2 Protocolos de tratamiento registrados en el estudio.

Leucemias linfoblásticas agudas (B o T)

Protocolo LAL SEHOP-PETHEMA 2013(198).

El tratamiento de las leucemias consta de diversas fases, la de inducción que tiene como objetivo erradicar las células leucémicas y restaurar una hematopoyesis normal, la de intensificación (consolidación) que erradica las células residuales contribuyendo a disminuir el riesgo de recaída y finalmente la de mantenimiento que se mantiene, al menos, durante dos años(288).

Riesgo estándar (RE):

No especificado (ningún paciente registrado).

Riesgo intermedio (RI) (figura anexo 2)(198):

Inducción IA: **VRC** IV 1,5 mg/m²/d (máximo 2mg) x4 dosis, **DNR** IV 30 mg/m²/d x4 dosis.

Inducción IB: **CFM** IV 1000 mg/m²/d x2 dosis.

Consolidación: No agentes quimioterápicos cardiotóxicos.

Reinducción 1: **VRC** IV 1,5 mg/m²/d (máximo 2mg) x4 dosis, **DOX** IV 30 mg/m²/d x4 dosis.

Reinducción 2: **CFM** IV 1000 mg/m²/d x1 dosis.

Mantenimiento: No agentes quimioterápicos cardiotóxicos.

NOTA: Los pacientes en T=0 en situación clínica de debut o recaída pueden (o no) estar con hiperhidratación, así como, haber iniciado prednisona a 60 mg/m²/d VO o IV. En T=1 suelen haber finalizado la fase de inducción IB y pueden estar recibiendo hidrocortisona intratecal de la fase de consolidación. En T=2 suelen hallarse en la fase de mantenimiento y pueden estar recibiendo hidrocortisona intratecal.

Alto riesgo (AR) (figura anexo 2)(198):

Inducción IA: **VRC** IV 1,5 mg/m²/d (máximo 2mg) x4 dosis, **DNR** IV 30 mg/m²/d x4 dosis +/- **CFM** IV 1000 mg/m²/d x1 dosis.

Inducción IB: **CFM** IV 1000 mg/m²/d x2 dosis.

Intensificación AR-1: **VRC** IV 1,5 mg/m²/d (máximo 2mg) x2 dosis, **CFM** IV 200 mg/m²/d x5 dosis.

Intensificación AR-2: **IFX** IV 800 mg/m²/12h x5 dosis, **DNR** IV 30 mg/m²/d x1 dosis.

Intensificación AR-3: **VP-16** IV 100 mg/m²/12h x5 dosis.

- **Si no van a TPH:**

Reinducción 1: **VRC** IV 1,5 mg/m²/d (máximo 2mg) x2 dosis, **DOX** IV 30 mg/m²/d x2 dosis, **CFM** IV 500 mg/m²/d x1 dosis.

Mantenimiento: No agentes quimioterápicos cardiotoxicos.

Reinducción 2: **VRC** IV 1,5 mg/m²/d (máximo 2mg) x2 dosis, **DOX** IV 30 mg/m²/d x2 dosis, **CFM** IV 500 mg/m²/d x1 dosis.

Mantenimiento: No agentes quimioterápicos cardiotoxicos.

Reinducción 3: **VRC** IV 1,5 mg/m²/d (máximo 2mg) x2 dosis, **DOX** IV 30 mg/m²/d x2 dosis, **CFM** IV 500 mg/m²/d x1 dosis.

Mantenimiento: No agentes quimioterápicos cardiotoxicos.

- **Si van a TPH:**

+/- Reinducción 1: **VRC** IV 1,5 mg/m²/d (máximo 2mg) x2 dosis, **DOX** IV 30 mg/m²/d x2 dosis, **CFM** IV 500 mg/m²/d x1 dosis.

Rescate pre-TPH: **Clofarabina** 40 mg/m²/d x5 dosis, **VP-16** IV 100 mg/m²/d x5 dosis, **CFM** IV 440 mg/m²/d x5 dosis.

NOTA: Los pacientes en T=0 en situación clínica de debut o recaída pueden (o no) estar con hiperhidratación, así como, haber iniciado PREDNISONA a 60 mg/m²/d VO o IV. En T=1 suelen haber finalizado la fase de inducción IB y pueden estar recibiendo hidrocortisona intratecal de la fase de intensificación. En T=2 si no van a TPH suelen hallarse en la fase de mantenimiento entre la reinducción 2 y 3 o en la fase de reinducción 3.

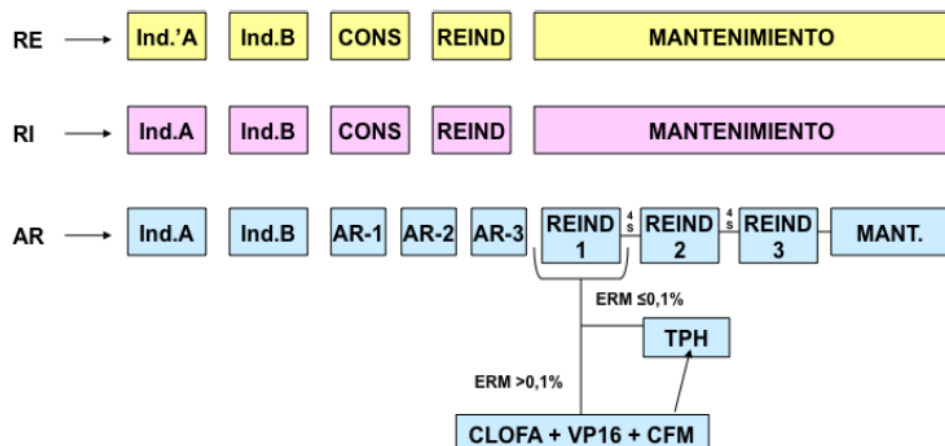


Figura anexo 2 Esquema general del esquema de tratamiento de Leucemia Aguda Linfoblástica: LAL/SHOP-PETHEMA 2013(198).

Otros protocolos en la LLA;

Protocolo PETHEMA LAL-96 (de RI)(199, 289).

Protocolo PETHEMA LAL-2001 (de bajo riesgo-BR)(198, 199).

Protocolo ALL IC-BFM 2002(196).

Protocolo ALL- REZ BFM 2002(197).

Protocolo PETHEMA LAL-2005 (de AR)(198, 199).

Protocolo ALL- REZ BFM 2010.

Protocolo IntReALL SR 2010(290).

Protocolo EsPhALL(200).

Leucemias mieloides agudas

Protocolo HUVH-LAM-2002.

Inducción 1: **IDA** IV 12 mg/m²/d x3 dosis, **VP-16** IV 150 mg/m²/d x3 dosis.

Inducción 2: **IDA** IV 12 mg/m²/d x3 dosis, **VP-16** IV 150 mg/m²/d x3 dosis.

Consolidación 1: **DHAD** 12 mg/m²/d x3 dosis.

Consolidación 2: **DHAD** 12 mg/m²/d x3 dosis.

TPH.

NOTA: Los pacientes en T=0 en situación clínica de debut o recaída pueden (o no) estar con hiperhidratación. En T=1 suelen haber finalizado la fase de consolidación. En T=2 suelen hallarse en la fase de postrasplante de MO.

Protocolo SHOP-LMA-2007(291).

Inducción 1: **IDA** IV 10 mg/m²/d x3 dosis, **VP-16** IV 150 mg/m²/d x3 dosis.

Inducción 2: **IDA** IV 10 mg/m²/d x3 dosis, **VP-16** IV 150 mg/m²/d x3 dosis.

Consolidación 1: **DHAD** 12 mg/m²/d x3 dosis.

Consolidación 2: No agentes quimioterápicos cardiotóxicos.

TPH.

NOTA: Los pacientes en T=0 en situación clínica de debut o recaída pueden (o no) estar con hiperhidratación. En T=1 suelen haber finalizado la fase de consolidación. En T=2 suelen hallarse en la fase de postrasplante de MO.

Otros protocolos en la LMA;

Protocolo LMA Saint-Jude recaída (**Clofarabina**)

Protocolo LMA síndrome de Down 2006(292).

Linfoma de Hodgkin

Protocolo EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group(293).

Grupo 1:

OEPA (X2): **VRC** IV 1,5 mg/m²/d (máximo 2mg) x3 dosis, **DOX** IV 40 mg/m²/d x2 dosis, **VP-16** IV 125 mg/m²/d x5 dosis.

Respuesta adecuada: fin tratamiento.

Respuesta inadecuada: +**RT**.

Grupo 2:

OEPA (X2): **VRC** IV 1,5 mg/m²/d (máximo 2mg) x3 dosis, **DOX** IV 40 mg/m²/d x2 dosis, **VP-16** IV 125 mg/m²/d x5 dosis.

COPDAC (X2): **VRC** IV 1,5 mg/m²/d (máximo 2mg) x2 dosis, **CFM** IV 500 mg/m²/d x2 dosis.

Respuesta adecuada: fin tratamiento.

Respuesta inadecuada: +**RT**.

Grupo 3:

No especificado (ningún paciente registrado).

NOTA: Los pacientes en T=0 en situación clínica de debut pueden haber iniciado PREDNISONA a 40-60 mg/m²/d VO. En T=1 suelen haber finalizado el tratamiento quimioterápico y en T=2 suelen haber finalizado (si la han precisado) la RT.

Linfoma de Burkitt

Protocolo Inter-B-NHL ritux 2010(294).

Alto riesgo (AR) grupo C1:

Prefase COP: **VRC** IV 1 mg/m²/d (máximo 2mg) x1 dosis, **CFM** IV 300 mg/m²/d x1 dosis.

Inducción 1 R-COPADM: **VRC** IV 2 mg/m²/d (máximo 2mg) x1 dosis, **CFM** IV 250 mg/m²/12h x6 dosis, **DOX** IV 60 mg/m²/d x1 dosis.

Inducción 2 R-COPADM2: **VRC** IV 2 mg/m²/d (máximo 2mg) x1 dosis, **CFM** IV 500 mg/m²/12h x6 dosis, **DOX** IV 60 mg/m²/d x1 dosis.

Consolidación 1 R-CYVE: **VP-16** IV 200 mg/m²/d x4 dosis.

Consolidación 2 R-CYVE: **VP-16** IV 200 mg/m²/d x4 dosis.

Mantenimiento 1: **VRC** IV 2 mg/m²/d (máximo 2mg) x1 dosis, **CFM** IV 500 mg/m²/d x2 dosis, **DOX** IV 60 mg/m²/d x1 dosis.

Mantenimiento 2: **VP-16** IV 150 mg/m²/d x3 dosis.

Alto riesgo (AR) grupo C3:

No especificado (ningún paciente registrado).

NOTA: Los pacientes en T=0 en situación clínica de debut pueden (o no) estar con hiperhidratación, así como, haber iniciado PREDNISONA a 60 mg/m²/d VO. En T=1 y en T=2 suelen estar en la fase de mantenimiento.

Ependinoma

Protocolo SIOP Ependinoma 2 Stratum II(295).
Cirugía. Secuencia VEC (x3): VRC IV 1,5 mg/m ² /d (máximo 2mg) x1 dosis, CFM IV 1000 mg/m ² /8h x3 dosis, VP-16 IV 100 mg/m ² /d x3 dosis. RT. Secuencia VEC (x4): VRC IV 1,5 mg/m ² /d (máximo 2mg) x 1dosis, CFM IV 1000 mg/m ² /8h x 3 dosis, VP-16 IV 100 mg/m ² /d x 3 dosis. Secuencia VRC-CDDP (x3): VRC IV 1,5 mg/m ² /d (máximo 2mg) x 1dosis, CDDP IV 80 mg/m ² /d x 1 dosis.
Teratoide/rabdoide atípico
Protocolo EU-RHAB(296).
Cirugía. Inducción DOX (x2): DOX IV 37,5 mg/m ² /d x2 dosis. Inducción ICE (x2): IFX IV 2000 mg/m ² /d x3 dosis, VP-16 IV 100 mg/m ² /d x3 dosis. Inducción VCA (x2): VRC IV 1,5 mg/m ² /d (máximo 2mg) x2 dosis, CFM IV 1500 mg/m ² /d x1 dosis. RT.
Neuroblastoma
Protocolo HR-NBL-1.5 o 1.7/SIOPEN-N7(297).
Inducción CAV (x3): DOX IV 25 mg/m ² /d x3 dosis, VRC IV 0,022 mg/Kg (máximo 2mg) x3 dosis, CFM IV 70 mg/kg x2 dosis. Inducción P/E (x2): CDDP IV 50 mg/m ² /d x 4 dosis, VP-16 IV 200 mg/m ² /d x3 dosis.
Protocolo HR-NBL-1.5 o 1.7/SIOPEN(297)
Inducción COJEC-A (x2): VP-16 IV 175 mg/m ² /d x2 dosis, VRC IV 1,5 mg/m ² /d (máximo 2mg) x1 dosis. Inducción COJEC-B (x4): VRC IV 1,5 mg/m ² /d (máximo 2mg) x1 dosis, CDDP IV 80 mg/m ² /d x 1 dosis. Inducción COJEC-C (x2): VP-16 IV 175 mg/m ² /d x2 dosis, VRC IV 1,5 mg/m ² /d (máximo 2mg) x1 dosis, CFM IV 1050 mg/m ² /d x2 dosis.
Hepatoblastoma
SIOPEL 4 Hepatoblastoma(298).
Alto riesgo (AR): Bloque A1, A2 y A3: CDDP IV 80 mg/m ² /d x1 dosis, CDDP IV 70 mg/m ² /d x7 dosis, DOX IV 30 mg/m ² /d x6 dosis. Cirugía (metástasis +/- trasplante hepático).

Bloque C: **DOX** IV 20 mg/m²/d x6 dosis.

NOTA: Los pacientes en T=2 suelen haber finalizado el tratamiento quimioterápico y haber recibido cirugía, además de corticoterapia posterior al trasplante hepático.

Sarcoma de Ewing

Protocolo Euro Ewing 2012(299).

Rama A (VIDE x6): **VRC** IV 1,5 mg/m²/d (máximo 2mg) x1 dosis, **IFX** IV 3000 mg/m²/d x3 dosis, **DOX** IV 20 mg/m²/d x3 dosis, **VP-16** IV 150 mg/m²/d x3 dosis.

Rama B (VDC x5): **VRC** IV 2 mg/m²/d (máximo 2mg) x1 dosis, **DOX** IV 37,5 mg/m²/d x2 dosis, **CFM** IV 1200 mg/m²/d x1 dosis.

Rama B (IE x4): **IFX** IV 1800 mg/m²/d x5 dosis, **VP-16** IV 100 mg/m²/d x5 dosis.

Consolidación (IE x3): **IFX** IV 1800 mg/m²/d x5 dosis, **VP-16** IV 100 mg/m²/d x5 dosis.

Consolidación (VC x2): **VRC** IV 2 mg/m²/d (máximo 2mg) x1 dosis, **CFM** IV 1200 mg/m²/d x1 dosis.

Otros protocolos en el sarcoma de Ewing;

Protocolo rEECur(300).

Trasplante de progenitores hemopoyéticos

Protocolos de acondicionamiento previo a TPH.

- **CFM** IV 60 mg/kg x2 dosis o 50 mg/kg/d x2 o 4 dosis.
- **VP-16** IV 30 mg/kg x1 dosis
- **RT** corporal total con 12 Gy (fraccionamiento de 2 Gy/sesión, 2 sesiones/día x3) o con 2 Gy (sesión única).

Leucemia linfoblástica aguda (LLA o LAL o ALL), Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica (SEHOP), Sociedades de hematología y oncología pediátrica (SHOP), Programa para el estudio de la Terapéutica en Hemopatía Maligna (PETHEMA), Berlin-Frankfurt-Münster (BFM), *relapse* o recaída (REZ), *International Study for Treatment of Standard Risk Childhood Relapsed ALL* (IntReALL SR), *Intergroup B-cell No-Hodgkin lymphoma Rituximab* (Inter-B-NHL ritux), *International Paediatric Liver Tumour Strategy Group* (SIOPEL), *International Society of Paediatric Oncology* (SIOP), hospital Universitari Vall d'Hebrón (HUVH), *European Rhabdoid* (EU-RHAB), *European intergroup study on treatment of Ph+ALL* (EsPhALL), *SIOP-European* (SIOPEN), *Euro Ewing Consortium*(EEC), riesgo estándar (RE), bajo riesgo (BR), riesgo intermedio (RI), alto riesgo (AR), intravenoso (IV), vía oral (VO), metro (m), miligramo (mg), día (d), daunorubicina (DNR), doxorubicina (DOX), epirubicina (EPI), idarubicina (IDA), mitoxantrona (DHAD), ciclofosfamida (CFM), ifosfamida (IFX), cisplatino (CDDP), etopósido (VP-16), vincristina (VCR), radioterapia (RT), grays (Gy), trasplante de progenitores hemopoyéticos (TPH).

Se detalla los diferentes protocolos de tratamiento recibidos de los pacientes estudiados en T=0 según si son debuts (35/57), recidivas (2/57) o pretrasplantes de MO (20/57) y la patología oncológica que presentan (tabla anexo 2.3).

Tabla anexo 2.3 Tratamiento quimioterápico de los pacientes en T=0

DEBUT		
Enfermedad hematooncológica	N	Tratamiento
LLA- tipo B	10	RI con protocolo SEOP-PETHEMA 2013(198) (RI).
	3	RI a AR con protocolo SEOP-PETHEMA 2013(198) (RI→AR).
	1	AR con protocolo SEOP-PETHEMA 2013(198) (AR).
LLA- tipo T	3	RI con protocolo SEOP-PETHEMA 2013(198) (RI).
	3	RI a AR con protocolo SEOP-PETHEMA 2013(198) (RI→AR).
LMA	2	Protocolo HUVH-LAM-2002→ TPH (CFM+ VP-16).
	1	Protocolo LMA síndrome de Down 2006(292).
LH	5	Protocolo EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group(293).
LB	1	Protocolo Inter-B-NHL ritux 2010(294).
Ependinoma	1	Protocolo SIOP Ependinoma 2 Stratum II(295).
NB	2	Protocolo HR-NBL-1.5 o 1.7/SIOPEN-N7(297).
HB	1	Protocolo SIOPEL 4 Hepatoblastoma(298).
SE	1	Protocolo Euro Ewing 2012(299).
	1	Protocolo Euro Ewing 2012(299)→ recaída (protocolo rEECur(300)).
RECAÍDA		
LLA- tipo B	1	SR con protocolo PETHEMA LAL-96 (de RI)(199, 289)→ recaída (protocolo IntReALL SR 2010(290))→ TPH (CFM + RT).
RECAÍDA (con TPH previo)		
LLA- tipo B	1	AR con protocolo PETHEMA LAL-2001 (BR) (198, 199)→ recaída (protocolo PETHEMA LAL-2005 (AR) (198, 199)→ TPH (CFM+ VP-16+ RT)→ recaída (protocolo ALL REZ BFM 2010).
PRETRASPLANTE DE MO		
LLA- tipo T	1	AR con protocolo SEOP-PETHEMA 2013(198) AR→ TPH (CFM+ VP-16+ RT).
LLA- Ph+	1	Protocolo LLA-Ph+ Perú(301)→ TPH (CFM+ VP-16+ RT).

	1	Protocolo SEOP-PETHEMA 2013(198) AR → imatinib → TPH.
LMA	1	Protocolo SHOP-LMA-2007(291) → TPH (CFM+ VP-16).
Teratoide/rabdoide	1	Protocolo EU-RHAB(296) → TPH.
NB	2	Protocolo HR-NBL-1.5 o 1.7/SIOPEN-N7(297) → TPH.
Aplasia medular	2	Acondicionamiento TPH (CFM).
	1	Acondicionamiento TPH (CFM+RT).
Talasemia B mayor	1	Acondicionamiento TPH (CFM).
Drepanocitosis homocigota	2	Acondicionamiento TPH (CFM).
PRETRASPLANTE DE MO (con TPH previo)		
Talasemia B mayor	1	Acondicionamiento TPH (x4, CFM+ RT).
PRETRASPLANTE DE MO (en recaída con TPH previo)		
LLA- Ph+	1	Protocolo EsPhALL(200) → TPH (CFM+ VP-16+ RT) → recaída (imatinib+ dasatinib+ RT local) → recaída (nilotinib) → recaída (blinatumomab) → TPH.
PRETRASPLANTE DE MO (en recaída)		
LLA- tipo B	1	RI a AR con protocolo LAL SEHOP-PETHEMA 2013(198) (RI → AR) → recaída (clofarabina) → TPH.
	1	RI con protocolo ALL IC-BFM 2002 RI(196) → recaída (protocolo ALL- REZ BFM 2002(197)) → recaída (clofarabina+ CFM+ VP-16) → TPH (CFM+ VP-16+ RT).
LLA- tipo T	1	RI a AR con protocolo LAL SEHOP-PETHEMA 2013(198) (RI → AR) → recaída (protocolo PETHEMA LAL-2005 (de AR)(198, 199)) → TPH (CFM+ VP-16+ RT).
LMA	1	Protocolo SHOP-LMA-2007(291) → recaída (clofarabina) → TPH (CFM+ VP-16 +RT) → debut linfoma.
	1	Protocolo SHOP-LMA-2007(291) → recaída (protocolo LAM 2002) → TPH (CFM+ VP-16).

Leucemia linfoblástica aguda (LLA o LAL o ALL), Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica (SEHOP), Sociedades de hematología y oncología pediátrica (SHOP), Programa para el estudio de la Terapéutica en Hemopatía Maligna (PETHEMA), Berlin-Frankfurt-Münster (BFM), *relapse* o recaída (REZ), *International Study for Treatment of Standard Risk Childhood Relapsed ALL* (IntReALL SR), *Intergroup B-cell No-Hodgkin lymphoma Rituximab* (Inter-B-NHL ritux), *International Paediatric Liver Tumour Strategy Group* (SIOPEL), hospital Universitari Vall d'Hebrón (HUVH), *European Rhabdoid* (EU-RHAB), *European intergroup study on treatment of Ph+ALL* (EsPhALL), *SIOP-European* (SIOPEN), *Euro Ewing Consortium* (EEC), *International Society of Paediatric Oncology* (SIOP), *SIOP-European* (SIOPEN), riesgo estándar (RE), bajo riesgo (BR), riesgo intermedio (RI), alto riesgo (AR), ciclofosfamida (CFM), etopósido (VP-16), radioterapia (RT), trasplante de progenitores hemopoyéticos (TPH).

Se detalla los diferentes tratamientos recibidos de los pacientes estudiados en T=1 según si están en tratamiento del debut (35/57) o recidiva (2/57) o postrasplantados de MO (20/57) y la patología oncológica que presentan (tabla anexo 2.4).

Tabla anexo 2.4 Tratamiento quimioterápico de los pacientes en T=1

TRATAMIENTO QT DEL DEBUT		
Enfermedad hematooncológica	N	Tratamiento
LLA- tipo B	10	RI con protocolo SEOP-PETHEMA 2013(198) (RI).
	3	RI a AR con protocolo SEOP-PETHEMA 2013(198) (RI→AR).
	1	AR con protocolo SEOP-PETHEMA 2013(198) (AR).
LLA- tipo T	3	RI con protocolo SEOP-PETHEMA 2013(198) (RI).
	3	RI a AR con protocolo SEOP-PETHEMA 2013(198) (RI→AR).
LMA	2	Protocolo HUVH-LAM-2002→ TPH (CFM+ VP-16).
	1	Protocolo LMA síndrome de Down 2006(292).
LH	5	Protocolo EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group(293).
LB	1	Protocolo Inter-B-NHL ritux 2010(294).
Ependinoma	1	Protocolo SIOP Ependinoma 2 Stratum II(295).
NB	2	Protocolo HR-NBL-1.5 o 1.7/SIOPEN-N7(297).
HB	1	Protocolo SIOPEL 4 Hepatoblastoma(298).
SE	1	Protocolo Euro Ewing 2012(299).
	1	Protocolo Euro Ewing 2012(299)→ recaída (protocolo rEECur(300)).
TRATAMIENTO QT DE LA RECAÍDA		
LLA- tipo B	1	SR con protocolo PETHEMA LAL-96 (de RI)(199, 289)→ recaída (protocolo IntReALL SR 2010(290))→ TPH (CFM + RT).
TRATAMIENTO QT DE LA RECAÍDA (con TPH previo)		
LLA- tipo B	1	AR con protocolo PETHEMA LAL-2001 (BR) (198, 199)→ recaída (protocolo PETHEMA LAL-2005 (AR) (198, 199)→

		TPH (CFM+ VP-16+ RT)→ recaída (protocolo ALL REZ BFM 2010).
POSTRASPLANTE DE MO		
LLA- tipo B	1	RI a AR con protocolo LAL SEHOP-PETHEMA 2013(198) (RI→AR)→ recaída (clofarabina)→ TPH.
	1	RI con protocolo ALL IC-BFM 2002 RI(196)→ recaída (protocolo ALL- REZ BFM 2002(197))→ recaída (clofarabina+ CFM+ VP-16) → TPH (CFM+ VP-16+ RT).
LLA- tipo T	1	RI a AR con protocolo LAL SEHOP-PETHEMA 2013(198) (RI→AR)→ recaída (protocolo PETHEMA LAL-2005 (de AR)(198, 199))→ TPH (CFM+ VP-16+ RT).
	1	AR con protocolo SEOP-PETHEMA 2013(198) AR→ TPH (CFM+ VP-16+ RT).
LLA- Ph+	1	Protocolo LLA-Ph+ Perú(301)→ TPH (CFM+ VP-16+ RT).
	1	Protocolo SEOP-PETHEMA 2013(198) AR → imatinib→ TPH.
	1	Protocolo EsPhALL(200)→ TPH (CFM+ VP-16+ RT) → recaída (imatinib+ dasatinib+ RT local) → recaída (nilotinib) → recaída (blinatumomab) →TPH.
LMA	1	Protocolo SHOP-LMA-2007(291)→ TPH (CFM+ VP-16).
	1	Protocolo SHOP-LMA-2007(291)→ recaída (clofarabina)→TPH (CFM+ VP-16 +RT)→ debut linfoma.
	1	Protocolo SHOP-LMA-2007(291)→ recaída (protocolo LAM 2002)→TPH (CFM+ VP-16).
Teratoide/rabdoide	1	Protocolo EU-RHAB(296)→ TPH.
NB	2	Protocolo HR-NBL-1.5 o 1.7/SIOPEN-N7(297)→ TPH.
Aplasia medular	2	Acondicionamiento TPH (CFM).
	1	Acondicionamiento TPH (CFM+RT).
Talasemia B mayor	1	Acondicionamiento TPH (CFM).
	1	Acondicionamiento TPH (x4, CFM+ RT).
Drepanocitosis homocigota	2	Acondicionamiento TPH (CFM).

Leucemia linfoblástica aguda (LLA o LAL o ALL), Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica (SEHOP), Sociedades de hematología y oncología pediátrica (SHOP), Programa para el estudio de la Terapéutica en Hemopatía Maligna (PETHEMA), Berlin-Frankfurt-Münster (BFM), *relapse* o recaída (REZ), *International Study for Treatment of Standard Risk Childhood Relapsed ALL* (IntReALL SR), *Intergroup B-cell No-Hodgkin lymphoma Rituximab* (Inter-B-NHL ritux), *International Paediatric Liver Tumour Strategy Group* (SIOPEL), hospital

Universitari Vall d'Hebrón (HUVH), *European Rhabdoid* (EU-RHAB), *European intergroup study on treatment of Ph+ALL* (EsPhALL), *SIOP-European* (SIOPEN), *Euro Ewing Consortium*(EEC), *International Society of Paediatric Oncology* (SIOP), *SIOP-European* (SIOPEN), riesgo estándar (RE), bajo riesgo (BR), riesgo intermedio (RI), alto riesgo (AR), ciclofosfamida (CFM), etopósido (VP-16), radioterapia (RT), trasplante de progenitores hemopoyéticos (TPH).

Se detalla los diferentes tratamientos recibidos de los pacientes estudiados en T=2 según si están en tratamiento del debut (29/51) o recidiva (2/51) o postrasplantados de MO (20/51) y la patología oncológica que presentan (tabla anexo 2.5).

Tabla anexo 2.5 Tratamiento quimioterápico de los pacientes en T=2

TRATAMIENTO QT DEL DEBUT		
Enfermedad hematooncológica	N	Tratamiento
LLA- tipo B	9	RI con protocolo SEOP-PETHEMA 2013(198) (RI).
	3	RI a AR con protocolo SEOP-PETHEMA 2013(198) (RI→AR).
	1	AR con protocolo SEOP-PETHEMA 2013(198) (AR).
LLA- tipo T	3	RI con protocolo SEOP-PETHEMA 2013(198) (RI).
	1	RI a AR con protocolo SEOP-PETHEMA 2013(198) (RI→AR).
LMA	1	Protocolo SHOP-LMA-2007(291)→ recaída (clofarabina)→TPH (CFM+ VP-16 +RT)→ debut linfoma.
	1	Protocolo LMA síndrome de Down 2006(292).
LH	5	Protocolo EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group(293).
LB	1	Protocolo Inter-B-NHL ritux 2010(294).
Ependinoma	1	Protocolo SIOP Ependinoma 2 Stratum II(295).
NB	1	Protocolo HR-NBL-1.5 o 1.7/SIOPEN-N7(297).
HB	1	Protocolo SIOPEL 4 Hepatoblastoma(298).
SE	1	Protocolo Euro Ewing 2012(299).
TRATAMIENTO QT DE LA RECAÍDA		
SE	1	Protocolo Euro Ewing 2012(299)→ recaída (protocolo rEECur(300)).
TRATAMIENTO QT DE LA RECAÍDA (con TPH previo)		
LLA- tipo B	1	AR con protocolo PETHEMA LAL-2001 (BR) (198, 199)→ recaída (protocolo PETHEMA LAL-2005 (AR) (198, 199)→

		TPH (CFM+ VP-16+ RT)→ recaída (protocolo ALL REZ BFM 2010).	
POSTRASPLANTE DE MO			
LLA- tipo B	1	SR con protocolo PETHEMA LAL-96 (de RI)(199, 289)→ recaída (protocolo IntReALL SR 2010(290))→ TPH (CFM + RT).	
LLA- tipo T	2	RI a AR con protocolo SEOP-PETHEMA 2013(198) (RI→AR)→ TPH (CFM+ VP-16+ RT).	
	1	AR con protocolo SEOP-PETHEMA 2013(198) AR→ TPH (CFM+ VP-16+ RT).	
LLA- Ph+	1	Protocolo LLA-Ph+ Perú(301)→ TPH (CFM+ VP-16+ RT).	
	1	Protocolo SEOP-PETHEMA 2013(198) AR → imatinib→ TPH.	
LMA	1	Protocolo SHOP-LMA-2007(291)→ TPH (CFM+ VP-16).	
	2	Protocolo HUVH-LAM-2002→ TPH (CFM+ VP-16).	
	1	Protocolo SHOP-LMA-2007(291)→ recaída (protocolo LAM 2002)→TPH (CFM+ VP-16).	
Teratoide/rabdoide	1	Protocolo EU-RHAB(296)→ TPH.	
NB	3	Protocolo HR-NBL-1.5 o 1.7/SIOPEN-N7(297)→ TPH.	
Aplasia medular	2	Acondicionamiento TPH (CFM).	
	1	Acondicionamiento TPH (CFM+RT).	
Talasemia mayor	B	1	Acondicionamiento TPH (x4, CFM+ RT).
Drepanocitosis homocigota	2	Acondicionamiento TPH (CFM).	

Leucemia linfoblástica aguda (LLA o LAL o ALL), Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica (SEHOP), Sociedades de hematología y oncología pediátrica (SHOP), Programa para el estudio de la Terapéutica en Hemopatía Maligna (PETHEMA), Berlin-Frankfurt-Münster (BFM), *relapse* o recaída (REZ), *International Study for Treatment of Standard Risk Childhood Relapsed ALL* (IntReALL SR), *Intergroup B-cell No-Hodgkin lymphoma Rituximab* (Inter-B-NHL ritux), *International Paediatric Liver Tumour Strategy Group* (SIOPEL), hospital Universitari Vall d'Hebrón (HUVH), *European Rhabdoid* (EU-RHAB), *European intergroup study on treatment of Ph+ALL* (EsPhALL), *SIOP-European* (SIOPEN), *Euro Ewing Consortium*(EEC), *International Society of Paediatric Oncology* (SIOP), *SIOP-European* (SIOPEN), riesgo estándar (RE), bajo riesgo (BR), riesgo intermedio (RI), alto riesgo (AR), ciclofosfamida (CFM), etopósido (VP-16), radioterapia (RT), trasplante de progenitores hemopoyéticos (TPH).

3. ECOCARDIOGRAFÍA CONVENCIONAL Y QUIMIOTERAPIA: ESTUDIOS DE FUNCIÓN CARDÍACA CONVENCIONAL EN LA TERAPIA ANTINEOPLÁSICA

Se detallan 4 estudios de función cardíaca convencional del VI para la detección de toxicidad aguda y progresiva crónica de inicio temprano en población pediátrica (excepto Cardinale et al. (2015)(90) en adultos), comparándose en todos ellos el estudio basal con seguimiento precoz (excepto Ewer et al. (1994)(202) y Cardinale et al. (2015)(90) que además prolongan el seguimiento hasta unos 4-19 postratamiento), y en 1 de ellos, comparándose grupo de estudio (todos los tiempos(88)) con control (tabla anexo 3.1).

Se detallan 4 estudios de función cardíaca convencional del VI para la detección de toxicidad progresiva crónica de inicio tardío en población pediátrica (dos incluyen adultos jóvenes(121, 225)) entre 0,1 y 21 años postratamiento, comparándose en 2 de ellos con grupo control(218, 225) y en otros dos, postratamiento según pautas de tratamiento recibido(121, 203) (tabla anexo 3.2).

Se detallan 4 estudios de función cardíaca convencional del VD para la detección de toxicidad aguda y progresiva crónica de inicio temprano en población pediátrica (excepto Tanindi et al. (2011)(230) en adultos y Stapleton et al. (2007)(220) que además prolonga el seguimiento hasta unos 16 años postratamiento), comparándose en 2 de ellos el estudio basal con seguimiento precoz(206, 230) y en los 2 restantes, grupo de estudio (postratamiento(204, 220)) con control (tabla anexo 3.3 y 4.1(206)).

Tabla anexo 3.1 Estudios de función cardíaca convencional del VI en detección de toxicidad aguda y progresiva crónica de inicio temprano

Primer autor, año (ref.), población pediátrica o adulta.	Grupo estudio	Terapia	Seguimiento	Anomalía cardíaca
	n pacientes, n controles, edad (años), M/F (%M).	tumores, tratamiento CT, dosis acumulada antraciclina (mg/m ²), RT n (%).	tiempo inicio antraciclina (meses), pauta ecográfica, control biomarcadores.	definición, frecuencia subclínica (n, %), frecuencia clínica (n, %). pre-Echo, post-Echo.
Ewer et al., 1994(202), Pediátrica.	61 pacientes, 0 controles, 0,6-15,5, 29/32 (48%).	LNH, TW, NB, RMS, OST, SE, otros, DOX, CFM, IFX, CDDP, VP16, VCR, 284 (50-475), 0 (0%).	0-54 (aprox), antes, entre 1 semana y 2 meses (posterior al tratamiento), y <54 meses (posterior al tratamiento, sólo algunos), Nm.	FA ≤27%, 5 (8,2%), 0 ICC (0%), <u>Basal</u> : FA 35%. <u>Posterior</u> : FA 33%.
OBSERVACIONES (Ewer et al., 1994(202)): Este estudio detecta cambios de forma aguda en la función cardíaca sistólica, sin detectar alteración en la función diastólica.				
<ul style="list-style-type: none"> - <u>Fármacos mencionados que producen CT</u>: Antraciclina, CFM, IFX, CDDP, VP16, VCR. - <u>Comparación</u>: Se compara grupo de estudio basal con seguimiento precoz (sólo algunos más tardíos). - <u>Parámetros de función sistólica del VI</u>: FA disminuye significativamente precoz postratamiento respecto al basal. FA disminuye por debajo de valores normales (≤27%) en 5 pacientes (1 al acabar tratamiento y el resto durante el seguimiento). - <u>Parámetros de función diastólica global</u>: No hay diferencias significativas en la onda A mitral, onda E mitral, relación E/A ni en TDE postratamiento respecto al basal. 				
Bu'Lock et al., 1996(88), Pediátrica.	125 pacientes, 137 controles, 6,3 (0,5-20), 66/59 (53%).	varios tumores, DOX, DNR, EPI, CFM, 320 (45-1150), 4 (3,2%).	0 a >1 (aprox). basal (de estudio), antes de cada dosis y al mes de la última dosis, Nm.	FA <30%, 24 (19,2%), 6 ICC (4,8%), <u>Basal grupo 0</u> : FA 38%. <u>Estudio grupo 1 (antraciclina 1-100 mg/m²)</u> : FA 36%, <u>Estudio grupo 2 (antraciclina 101-200 mg/m²)</u> : FA 36%, <u>Estudio grupo 3 (antraciclina 201-300 mg/m²)</u> : FA 34%, <u>Estudio grupo 4 (antraciclina 301-400 mg/m²)</u> : FA 33%, <u>Estudio grupo 5 (antraciclina 401-500 mg/m²)</u> : FA 33%, <u>Estudio grupo 6 (antraciclina 501-600 mg/m²)</u> : FA 32%, <u>Estudio grupo 7 (antraciclina 601-700 mg/m²)</u> : FA 29%, <u>Estudio grupo 8 (antraciclina >700 mg/m²)</u> : FA 27%, <u>Posterior</u> : FA 34%, <u>Control</u> : FA 38%.

OBSERVACIONES (Bu'Lock et al., 1996(88)): Este estudio detecta cambios de forma aguda en la función cardíaca sistólica, mostrando la necesidad de monitoreo regular de la FA durante el tratamiento con antraciclina pudiendo identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de CT posterior (FA <30% en cualquier etapa, <32% a >200 mg/m² o una disminución de la FA de >2-3% por 100 mg/m²).

- Fármacos mencionados que producen CT: Antraciclinas (92 pacientes sin tratamiento previo y 33 con antraciclinas previas con un promedio de 150 mg/m² (70-600), CFM (dosis CT) y RT.
- Comparación: Se compara grupo de estudio basal con seguimiento precoz (postratamiento según diferentes rangos de dosis acumuladas de antraciclinas) y grupo control con grupo de estudio en todos los tiempos (pretratamiento y postratamiento).
- Parámetros de función sistólica del VI: Existe correlación entre disminución de la FA y dosis acumulada de antraciclinas ($r = -0,29$), disminuyendo 1% por 100 mg/m². Además, el % pacientes con FA por debajo de valores normales (<30%) aumenta con la dosis acumulada (3% en grupo basal y 6% en grupo 1 versus 75% en grupo 8). FA disminuye por debajo de valores normales (<30%) en 24 pacientes postratamiento, siendo su tasa de FA más pronunciada en todo el tratamiento en comparación con los que terminan con función normal, siendo evidente esta disminución desde el inicio del tratamiento. No se observan diferencias significativas en la FA pretratamiento entre grupo de estudio y controles, y es menor significativamente postratamiento.
- Otros parámetros: PPVItD aumenta significativamente entre el grupo de estudio (basal) y controles (6 versus 5,6 mm), sin observarse diferencias en DTdVI y DTsVI. DTdVI y DTsVI aumentan durante el tratamiento (36,4 versus 38 y 23,4 versus 24,6 mm).

Kapusta et al., 2003(233), Pediátrica.	17 pacientes (prospectivo), 0 controles, 10,0 (± 3,5), 11/6 (65%).	Leucemia, linfoma, tumores sólidos, DOX, DNR, DHAD, 175 (150-432), 0 (0%).	0 a 6 (aprox). basal (de estudio), posterior a cada 50-60 mg/m ² antraciclinas y a los 6 meses de la última dosis, Nm.	FA (Nm), 0 (0%), 0 ICC (0%)
---	--	--	---	-----------------------------------

OBSERVACIONES (Kapusta et al.(233), 2003): Este estudio detecta cambios de forma aguda en la función cardíaca diastólica por TDI.

- Fármacos mencionados que producen CT: Antraciclinas.
- Comparación: Se compara grupo de estudio basal con seguimiento precoz (postratamiento según si afectación regional de la función ventricular).
- Parámetros de función sistólica del VI: El 18% (3/17) con anomalías regionales del movimiento de la pared libre del VI antes de iniciar la QT, pero 14 (82%) al final del tratamiento. A los 6 meses de finalizar la terapia, la incidencia disminuye al 61% de los sobrevivientes.

Cardinale et al., 2015(90), Adulta.	2625 pacientes, 0 controles, 50 ± 13, 682/1943 (26%).	cáncer mama, LNH, otros, DOX, EPI, CFM, 5-FU, VP-16, VCR, <u>No CT:</u> 299 ± 144 <u>CT:</u> 359 ± 172, 441 (11,6%).	62 (4-228), antes, cada 3 meses durante QT, final tratamiento, cada 3 meses <1 año posterior, cada 6 meses durante 4 años posteriores y anual posterior, Nm.	Disminución de la FEVI (biplano) >10% de la línea de base y <50%, 226 (9%), 48 eventos cardíacos (1,8%), <u>Basal:</u> CT: FEVI 61 ± 4%, No CT: FEVI 63 ± 4%, <u>Posterior:</u> CT (n=226): FEVI 55 ± 4%, no CT (n=2399): FEVI 61 ± 4%.
<p>OBSERVACIONES (Cardinale et al., 2015(90)): Este estudio detecta cambios en la función cardíaca sistólica más frecuentemente en forma de CT progresiva crónica de inicio temprano.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Fármacos mencionados que producen CT:</u> Antraciclinas, CFM, 5-FU, VP-16, VCR y RT. - <u>Comparación:</u> Se compara grupo de estudio basal con seguimiento (según presenten CT). - <u>Parámetros de función sistólica del VI:</u> FEVI disminuye por debajo de valores normales en 226 pacientes (CT). FEVI basal y postratamiento es menor significativamente entre grupo que presenta CT respecto grupo sin CT. Dosis acumulada de antraciclinas es mayor significativamente entre grupo que presenta CT respecto grupo sin CT. De los pacientes que presentan CT (226), la FEVI antes de la terapia de la IC es mayor significativamente en aquellos que recuperan la FEVI hasta nivel basal, recuperan >5% la FEVI o no la recuperan (42 ± 8% versus 41 ± 7% versus 33 ± 9%). La mediana de tiempo transcurrido entre la última dosis de antraciclinas y el desarrollo de CT es de 3,5 meses, en el 98% (221) de los casos durante el primer año postratamiento de seguimiento. <p>Número (N), masculino (M), femenino (F), daunorubicina (DNR), doxorubicina (DOX), idarubicina (IDA), epirubicina (EPI), ciclofosfamida (CFM), ifosfamida (IFX), 5-fluorouracilo (5-FU), cisplatino (CDDP), etopósido (VP-16), vincristina (VCR), radioterapia (RT), linfoma no Hodgkin (LNH), tumor de wilms (TW), neuroblastoma (NB), rabdomiosarcoma (RMS), osteosarcoma (OST), sarcoma de Ewing (SE), cardiotoxicidad (CT), insuficiencia cardíaca (IC), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), pared posterior VI en telediástole (PPVItd), diámetro telediastólico VI (DTdVI), diámetro telesistólico VI (DTsVI), tiempo de deceleración de la onda E (TDE), fracción de acortamiento (FA), fracción de eyección del VI (FEVI), ventrículo izquierdo (VI), metro (m), miligramo (mg), segundo (s), milisegundo (ms), Nm (no mencionado).</p>				

Tabla anexo 3.2 Estudios de función cardíaca convencional del VI en detección de toxicidad progresiva crónica de inicio tardío

Primer autor, año (ref.), población pediátrica o adulta.	Grupo estudio	Terapia	Seguimiento	Anomalía cardíaca
	n pacientes, n controles, edad (años), M/F (%M).	tumores, tratamiento CT, dosis acumulada antraciclinas (mg/m ²), RT n (%).	tiempo final antraciclinas (años), control biomarcadores.	definición, frecuencia subclínica (n, %), frecuencia clínica (n, %). Echo.

Larsen et al., 1992(121), Pediátrica-adulta.	134 pacientes, (110 antraciclina ± RT y 24 RT sola), 0 controles, 15 (7-32), Nm.	LLA, LMA, LH, LNH, TW, NB, RMS, OST, SE, otros, DOX, DNR, <u>Antraciclina</u> : 282 (84-665) <u>Antraciclina+RT</u> : 244 ± 65, 37 (34%).	5 (0,3-21), Nm.	FA <28%, 9 (6,7%), 0 ICC (0%), <u>Estudio (antraciclina <300 mg/m2)</u> : FA 34 ± 4%, <u>Estudio (antraciclina >300 mg/m2)</u> : FA 32 ± 5%, <u>Estudio (antraciclina+RT)</u> : FA 32 ± 4%, <u>Estudio (RT)</u> : FA 34 ± 4%.
<p>OBSERVACIONES (Larsen et al., 1992(121)): Este estudio detecta cambios tardíos en la función cardíaca sistólica, así como, alteraciones en el ECG, en pacientes asintomáticos aproximadamente 5 años postratamiento.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Fármacos mencionados que producen CT</u>: Antraciclina y RT. - <u>Comparación</u>: Se compara grupo de estudio años después según pautas de tratamiento recibido. <p><u>Parámetros de función sistólica del VI</u>: FA no presenta diferencias significativas entre los diferentes grupos de estudio según pautas. FA disminuye por debajo de valores normales (<28%) en 9 pacientes (2 en <300 mg/m2, 5 en >300 mg/m2, 1 en antraciclina + RT y 1 en RT).</p>				
Bu'Lock et al., 1995(225), Pediátrica-adulta.	226 pacientes, 137 controles, 12,1 (3,5-33), 144/82 (64%).	Leucemia, linfoma, otros, DOX, DNR, EPI, CFM, 300 (50-750), 22 (10%).	5,3 (0,6-17,4), Nm.	FA <30%, 51 (22,6%), 11 ICC (4,9%), <u>Estudio (antraciclina <100 mg/m2)</u> : FA 35 (33-37%), <u>Estudio (antraciclina 101-200 mg/m2)</u> : FA 35 (33-37%), <u>Estudio (antraciclina 201-300 mg/m2)</u> : FA 34 (32-36%), <u>Estudio (antraciclina 301-400 mg/m2)</u> : FA 32 (30-34%), <u>Estudio (antraciclina 401-500 mg/m2)</u> : FA 31 (29-33%), <u>Estudio (antraciclina >500 mg/m2)</u> : FA 30 (26-34%), <u>Control</u> : FA 38 (35-41%).
<p>OBSERVACIONES (Bu'Lock et al., 1995(225)): Este estudio detecta cambios tardíos en la función cardíaca sistólica, así como, alteraciones diastólicas a dosis más altas de antraciclina o con FA reducida, manteniendo un llenado diastólico temprano relativamente normal o mejorado a baja dosis de antraciclina o con FA normal aproximadamente 5 años postratamiento.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Fármacos mencionados que producen CT</u>: Antraciclina, CFM (dosis no consideradas CT) y RT. - <u>Comparación</u>: Se compara grupo de estudio años después (según dosis de antraciclina acumuladas) con controles. - <u>Parámetros de función sistólica del VI</u>: Se observa disminución significativa de la FA también en el grupo de más baja dosis (<100 mg/m2) respecto a controles. FA disminuye por debajo de valores normales (<30%) en 51 pacientes. Existe correlación entre disminución de la FA y dosis acumulada de antraciclina ($r = -0,38$). <p><u>Parámetros de función diastólica</u>: No se observa diferencias significativas entre los parámetros diastólicos en el grupo de más baja dosis (<100 mg/m2) respecto a controles. Onda E mitral y relación E/A aumenta en el grupo de dosis (101-200 mg/m2) respecto a controles. Onda A mitral aumenta y TDE disminuye en los grupos de dosis (201-300 y 301-400 mg/m2) respecto a controles. Onda E mitral, TDE y relación E/A disminuye y onda A aumenta en el grupo de dosis (401-500 mg/m2) respecto a controles. Onda A mitral aumenta en el grupo de dosis (>500 mg/m2) respecto a controles.</p>				

Sung et al., 1997(218), Pediátrica.	186 pacientes, (110 antraciclina ± RT ± CFM y 76 otros QT ± RT ± CFM), 124 controles, <u>Antraciclina</u> 10,6 ± 3,9 <u>No antraciclina</u> 12,4 ± 5,1, <u>Antraciclina</u> 71/39 (65%) <u>No antraciclina</u> 51/25 (67%).	LLA, LMA, LNH, TW, NB, otros, DOX, DNR, CFM, 219 (19-600), <u>Antraciclina</u> 5 (4.5%) <u>No antraciclina</u> 7 (9,2%).	<u>Antraciclina</u> : 4,6 (0,1-15,5). <u>Otros QT</u> : 6,3 (0,1-18,6). Nm.	FEVI (Teicholz) <58%, <u>Antraciclina</u> 32 (17,2%) <u>No antraciclina</u> 3 (1,6%), 3 ICC (1,6%), <u>Estudio (antraciclina)</u> : FA 34 ± 4%, FEVI 64 ± 6%, <u>Estudio (no antraciclina)</u> : FA 36 ± 4%, FEVI 66 ± 6%, <u>Control</u> : FA 37 ± 4%, FEVI 67 ± 5%.
<p>OBSERVACIONES (Sung et al., 1997(218)): Este estudio detecta cambios tardíos en la función cardíaca sistólica, así como, alteraciones diastólicas aproximadamente 4-5 años postratamiento. Valora la función sistólica y diastólica en reposo y después de ejercicio en bicicleta supina, aunque sólo mencionamos en la tabla los resultados en reposo.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Fármacos mencionados que producen CT</u>: Antraciclina, CFM y RT. - <u>Comparación</u>: Se compara grupo de estudio años después (según diferente tratamiento recibido) con controles. - <u>Parámetros de función sistólica global del VI</u>: Se observa disminución significativa de la FEVI y de la FA entre grupo con antraciclina respecto a no antraciclina, y entre el grupo con antraciclina respecto a controles. Función sistólica disminuye por debajo de valores normales (FEVI < 58%) en 35 pacientes. - <u>Parámetros de función diastólica</u>: Onda A mitral aumenta y relación E/A disminuye significativamente entre el grupo con antraciclina respecto a controles (54 ± 13 cm/s versus 47 ± 9 cm/s y 1,7 ± 0,4 cm/s versus 1,98 ± 0,4 cm/s, respectivamente). Se observa alteración diastólica en 54 pacientes. <p><u>Otros parámetros</u>: DTsVI y PPVItD aumentan significativamente entre el grupo con antraciclina y controles (26,6 ± 4 versus 25,1 ± 3,2 mm y 5,8 ± 1,2 versus 5,3 ± 0,9 mm, respectivamente). PPVItD aumenta significativamente entre el grupo no antraciclina y controles (6,2 ± 1,6 versus 5,3 ± 0,9 mm).</p>				
Ewer et al., 1998(203), Pediátrica.	113 pacientes, 0 controles, 10,6 (1-17), 60/53 (53%).	RMS, OST, DOX, CFM, CDDP, 341 (113-506), 16 (14%).	0,4-15. Nm.	Disminución de la FA >15% de la línea de base, 15 (13,3%), 8 ICC (7,1%), Grupo dosis diaria dividida (n=96): FA < n=13 (13,5%) Grupo dosis única (n=17): FA < n=2 (11,8%).
<p>OBSERVACIONES (Ewer et al., 1998(203)): Este estudio detecta cambios en la función cardíaca sistólica más frecuentemente en forma de CT progresiva crónica de inicio temprano.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Fármacos mencionados que producen CT</u>: Antraciclina, CFM y CDDP. - <u>Comparación</u>: Se compara grupo de estudio años después según pautas de tratamiento recibido. <p><u>Parámetros de función sistólica del VI</u>: No diferencias significativas en la disfunción sistólica entre los pacientes con dosis diaria dividida de antraciclina respecto a dosis única. FA disminuye por debajo de valores normales en 15 pacientes, de 1 a 23 meses postratamiento (mediana 2 meses).</p>				

Número (N), masculino (M), femenino (F), daunorubicina (DNR), doxorubicina (DOX), idarubicina (IDA), epirubicina (EPI), ciclofosfamida (CFM), quimioterapia (QT), radioterapia (RT), leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), linfoma de Hodgkin (LH), linfoma no Hodgkin (LNH), tumor de wilms (TW), neuroblastoma (NB), rhabdomyosarcoma (RMS), osteosarcoma (OST), sarcoma de Ewing (SE), cardiotoxicidad (CT), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), pared posterior VI en telediástole (PPVItd), diámetro telesistólico VI (DTsVI), tiempo de deceleración de la onda E (TDE), fracción de acortamiento (FA), fracción de eyección del VI (FEVI), ventrículo izquierdo (VI), metro (m), miligramo (mg), segundo (s), milisegundo (ms), Nm (no mencionado).

Tabla anexo 3.3 Estudios de función cardíaca convencional del VD en detección de toxicidad aguda y progresiva crónica de inicio temprano

Primer autor, año (ref.), población pediátrica o adulta.	Grupo estudio	Terapia	Seguimiento	Anomalia cardíaca
	n pacientes, n controles, edad (años), M/F (%M).	tumores, tratamiento CT, dosis acumulada antraciclina (mg/m ²), RT n (%).	tiempo inicio antraciclina (meses), pauta ecográfica, control biomarcadores.	definición, frecuencia subclínica (n, %), frecuencia clínica (n, %). pre-Echo, post-Echo.
Stapleton et al., 2007(220), Pediátrica.	151 pacientes, 151 controles, 11,0 ± 5,6, 90/61 (59,6%).	LLA, LMA, LH, LNH, TW, NB, OST, SE, otros, antraciclina, 200 ± 101 (50-419) <u>estudio grupo 1</u> (<100 mg/m ²) <u>estudio grupo 2</u> (100-200 mg/m ²) <u>estudio grupo 3</u> (200-300 mg/m ²), <u>estudio grupo 4</u> (>300 mg/m ²), Nm.	8,1 (0,03-192), una evaluación (0,03-192), Nm.	FA (Nm), 0 (0%), 0 ICC (0%), <u>estudio</u> : S'T 13,0 ± 2,6 cm/s, E'T 15,6 ± 3,3 cm/s, A'T 11,4 ± 3,5 cm/s, E'/A' 1,5 ± 0,5, MPI dcho 0,21 ± 0,10, <u>estudio grupo 1</u> (<100 mg/m ² , n=30): S'T 16,6 cm/s, E'T 15,5 cm/s, A'T 11,4 cm/s, <u>estudio grupo 2</u> (100-200 mg/m ² , n=49): S'T 13,5 cm/s, E'T 16,0 cm/s, A'T 11,6 cm/s, <u>estudio grupo 3</u> (200-300 mg/m ² , n=40): S'T 12,9 cm/s, E'T 14,5 cm/s, A'T 10,7 cm/s, <u>estudio grupo 4</u> (>300 mg/m ² , n=30): S'T 14,8 cm/s, E'T 15,7 cm/s, A'T 11,8 cm/s, <u>controles</u> : S'T 13,8 ± 2,4 cm/s, E'T 16,8 ± 3,2 cm/s, A'T 10,2 ± 2,7 cm/s, E'/A' 1,7 ± 0,5, MPI dcho 0,28 ± 0,08.
OBSERVACIONES (Stapleton et al., 2007(220)): Este estudio detecta cambios en la función cardíaca del VI y del VD por TDI (incluso con dosis bajas ≤100 mg/m ²). Cambios en las medidas tradicionales (FA) se detectan a dosis altas.				
<ul style="list-style-type: none"> - <u>Fármacos mencionados que producen CT</u>: Antraciclina. - <u>Comparación</u>: Se compara grupo de estudio (según dosis de antraciclina acumulada y tiempo de seguimiento entre antraciclina y evaluación cardíaca) con controles. 				

- Parámetros de función sistólica del VI: FA y S'M no presentan diferencias significativas entre precoz posterior al tratamiento respecto controles ($36,3 \pm 3,5$ y $11,0 \pm 3,1$ vs $37,1 \pm 4,3\%$ y $10,7 \pm 3,2$ cm/s), además tampoco existe diferencias cuando se compara con diferentes tiempos de seguimiento (<1 año, 1-5 años, 5-10 años y >10 años) respecto controles. FA disminuye significativamente entre precoz posterior al tratamiento (grupo 3 y 4) respecto controles.
- Parámetros de función diastólica del VI: La A'M aumenta y la relación E'/A' mitral disminuye significativamente entre precoz posterior al tratamiento respecto controles ($7,8 \pm 2,6$ y $2,5 \pm 0,8$ vs $6,6 \pm 1,9$ cm/s y $3,0 \pm 0,9$), además la A'M aumenta significativamente en casi todos los grupos (1, 2 y 4).
- Parámetros de función sistólica del VD: S'T no presenta diferencias significativas entre precoz posterior al tratamiento (en ningún grupo) respecto controles, ni tampoco en diferentes tiempos de seguimiento.
- Parámetros de función diastólica del VD: La E'T y la relación E'/A' tricuspídea disminuyen y la A'T aumenta significativamente entre precoz posterior al tratamiento respecto controles.
- Otros parámetros: MPI dcho disminuye significativamente entre grupo de estudio respecto controles ($0,21 \pm 0,10$ vs $0,28 \pm 0,08$), todos los grupos de estudio (1-4) y en todos los tiempos de seguimiento. MPI izquierdo no muestra diferencias entre grupo de estudio (en ningún grupo) respecto controles, ni tampoco en diferentes tiempos de seguimiento.

Tanindi et al., 2011(230), Adulta.	37 pacientes, 0 controles, $41,9 \pm 5,2$, 1/36 (2,8%).	Cáncer mama, DOX, CFM y 5-FU, 120, Nm.	0-1,5, antes (T1), después del primer régimen (T2) y después de segundo régimen/ 45 días (T3), NT-proBNP: T1, T2 y T3.	Nm, 0 (0%), 0 ICC (0%), T1: TAPSE $1,82 \pm 0,2$ cm, sPAP 30 (28-39) mmHg, S'T $11,35 \pm 1,85$ cm/s, E'T $16,62 \pm 1,72$ cm/s, A'T $11,75 \pm 1,73$ cm/s, E'/A' $1,42 \pm 0,16$. T2: TAPSE $1,78 \pm 0,2$ cm, sPAP 32 (29-39) mmHg, S'T $11,00 \pm 1,82$ cm/s, E'T $16,18 \pm 1,68$ cm/s, A'T $11,90 \pm 1,77$ cm/s, E'/A' $1,36 \pm 0,18$. T3: TAPSE $1,62 \pm 0,2$ cm, sPAP 33 (29-44) mmHg, S'T $10,45 \pm 1,75$ cm/s, E'T $13,43 \pm 2,63$ cm/s, A'T $12,40 \pm 1,87$ cm/s, E'/A' $1,11 \pm 0,32$.
------------------------------------	--	--	--	--

OBSERVACIONES (Tanindi et al., 2011(230)): Este estudio detecta cambios de forma aguda en la función cardíaca sistólica y diastólica del VD (aunque mayoritariamente los índices permanecen en valores normales).

- Fármacos mencionados que producen CT: Antraciclinas, CFM y 5-FU.
- Comparación: Se compara grupo de estudio basal con seguimiento precoz.
- Parámetros de función sistólica del VI: FEVI y S'M no presentan diferencias significativas postratamiento respecto basal ($66,4 \pm 2,77$ y $7,38 \pm 0,79$ vs $66,1 \pm 2,78$ y $7,35 \pm 0,89$ vs $65,7 \pm 2,66\%$ y $7,24 \pm 0,93$ cm/s, respectivamente).
- Parámetros de función diastólica del VI: E'M, A'M y relación E'/A' mitral no presentan diferencias significativas postratamiento respecto basal.

- Parámetros de función sistólica del VD: TAPSE y S'T disminuyen significativamente precoz postratamiento respecto basal (diferencias significativas entre T1 y T2, T1 y T3, y entre T2 y T3). Existe correlación entre disminución del TAPSE y niveles de NT-proBNP entre T1 y T3 ($r = -0.62$).
- Parámetros de función diastólica del VD: E'T y relación E'/A' tricuspídea disminuyen significativamente postratamiento respecto basal (diferencias significativas entre T1 y T2, T1 y T3, y entre T2 y T3). A'T aumenta significativamente postratamiento respecto basal (diferencias significativas entre T1 y T3).
- Otros parámetros: sPAP aumenta significativamente postratamiento respecto basal (diferencias significativas entre T1 y T2, T1 y T3, y entre T2 y T3).
- Biomarcadores: NT-proBNP aumenta significativamente postratamiento 82 (60-247) vs 116 (60-426) vs 170 (60-600) pg/ml).

Kocabas et al., 2014(204), Pediátrica.	72 pacientes, 31 controles, 8,2 ± 4,5, 34/38 (47,2%).	LLA, LMA, LH, LNH, TW, NB, RMS, OST, SE, otros, DOX, DNR, 229 ± 74 <u>estudio grupo 1</u> (106 ± 26 mg/m2) <u>estudio grupo 2</u> (183 ± 22 mg/m2) <u>estudio grupo 3</u> (277 ± 51 mg/m2), 0 (0%).	1,3 (0,3-11,5), una evaluación (0,3-11,5), Nm.	Nm, 0 (0%), 0 ICC (0%), <u>estudio grupo 1</u> (≤ 120 mg/m2): S'T 15,7 ± 3,2 cm/s, E'T 14,9 ± 5,2 cm/s, A'T 14,4 ± 5,4 cm/s, E'/A' 1,2 ± 0,8, MPI dcho 0,4 ± 0,07, <u>estudio grupo 2</u> (120-240 mg/m2) S'T 15,1 ± 3,8 cm/s, E'T 15,3 ± 4,4 cm/s, A'T 14,6 ± 5,3 cm/s, E'/A' 1,2 ± 0,5, MPI dcho 0,41 ± 0,08, <u>estudio grupo 3</u> (≥ 240 mg/m2) S'T 15 ± 2,7 cm/s, E'T 15,8 ± 4,5 m/s, A'T 13,6 ± 4,6 cm/s, E'/A' 1,4 ± 1, MPI dcho 0,42 ± 0,07, <u>controles:</u> S'T 16,7 ± 2,7 cm/s, E'T 18,7 ± 2,5 cm/s, A'T 12,2 ± 2,6 cm/s, E'/A' 1,6 ± 0,3, MPI dcho 0,35 ± 0,04.
---	--	---	--	--

OBSERVACIONES (Kocabas et al., 2014(204)): Este estudio detecta cambios de forma aguda en la función cardíaca del VI y del VD (incluso con dosis acumuladas de antraciclinas más bajas ≤ 120 mg/m2).

- Fármacos mencionados que producen CT: Antraciclinas (31 debuts, 13 con QT y 28 finalizado QT <1 año).
- Comparación: Se compara grupo de estudio (según dosis de antraciclinas acumuladas) con controles.
- Parámetros de función sistólica del VI: FEVI disminuye significativamente entre grupo de estudio (2 y 3) respecto controles (64,9 ± 6,2 y 64,2 ± 6,7 vs 70,3 ± 3,7%). S'M disminuye significativamente entre grupo de estudio (1, 2 y 3) respecto controles (10,5 ± 2,6, 9,9 ± 2,2 y 10,1 ± 2,3 vs 11,8 ± 2,8).
- Parámetros de función diastólica del VI: La E'M, A'M y la relación E'/A' mitral no presentan diferencias significativas postratamiento (en ningún grupo) respecto controles.
- Parámetros de función sistólica del VD: S'T disminuye significativamente entre grupo de estudio (3) respecto controles.
- Parámetros de función diastólica del VD: La E'T y la relación E'/A' tricuspídea disminuyen significativamente entre grupo de estudio (1, 2 y 3) respecto controles. La A'T no presenta diferencias significativas entre grupo de estudio (en ningún grupo) y controles.
- Otros parámetros: MPI izdo y dcho aumentan significativamente entre grupo de estudio (1, 2 y 3) respecto controles (0,41 ± 0,05 y 0,4 ± 0,07, 0,42 ± 0,08 y 0,41 ± 0,08, 0,41 ± 0,07 y 0,42 ± 0,07 vs 0,37 ± 0,05 y 0,35 ± 0,04).

Número (N), masculino (M), femenino (F), daunorubicina (DNR), doxorubicina (DOX), ciclofosfamida (CFM), 5-fluorouracilo (5-FU), quimioterapia (QT), radioterapia (RT), leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), linfoma de Hodgkin (LH), linfoma no Hodgkin (LNH), tumor de wilms (TW), neuroblastoma (NB), rhabdomyosarcoma (RMS), osteosarcoma (OST), sarcoma de Ewing (SE), cardiotoxicidad (CT), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), fracción aminoterminal del péptido natriurético tipo B (NT-pro-BNP), imagen Doppler tisular (TDI), fracción de acortamiento (FA), ventrículo izquierdo (VI), ventrículo derecho (VD), Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE), onda S'mitral TDI (S'M), onda S'tricuspidé TDI (S'T), onda E'mitral TDI (E'M), onda E'tricuspidé TDI (E'T), onda A'mitral TDI (A'M), onda A'tricuspidé TDI (A'T), myocardial performance index (MPI), izquierdo (izdo), derecho (dcho), presión arterial pulmonar sistólica (sPAP), metro (m), miligramo (mg), segundo (s), milisegundo (ms), Nm (no mencionado).

4. ECOCARDIOGRAFÍA DE DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA Y QUIMIOTERAPIA: ESTUDIOS DE DEFORMIDAD MIOCÁRDICA EN LA TERAPIA ANTINEOPLÁSICA

Se detallan 7 estudios de deformidad miocárdica para la detección de toxicidad aguda y progresiva crónica de inicio temprano en población pediátrica, comparándose en todos ellos el estudio basal con seguimiento precoz (excepto Pignatelli et al. (2015)(239) que sólo mide la deformidad postratamiento), y en 4 de ellos, comparándose grupo de estudio (basal(56), postratamiento(57, 239) o todos los tiempos(55)) con control(55-57) o referencia(239) (tabla anexo 4.1).

Se detallan 8 estudios de deformidad miocárdica para la detección de toxicidad progresiva crónica de inicio tardío en población pediátrica (dos incluyen adultos jóvenes(58, 241)) entre 1 y 30 años postratamiento, comparándose en todos ellos con grupo control (tabla anexo 4.2).

Tabla anexo 4.1 Estudios de deformidad miocárdica del VI en detección de toxicidad aguda y progresiva crónica de inicio temprano

Primer autor, año (ref.), población pediátrica o adulta.	Grupo estudio	Terapia	Seguimiento	Anomalia cardiaca
	n pacientes, n controles, edad (años), M/F (%M).	tumores, tratamiento CT, dosis acumulada antraciclinas (mg/m2), RT n (%).	tiempo inicio antraciclinas (meses), pauta ecográfica, control biomarcadores.	método deformidad miocárdica, frecuencia subclínica (n, %), frecuencia clínica (n, %). pre-Echo, post-Echo.
Ganame et al., 2007(54), Pediátrica	13 pacientes, 0 controles, 10,7 ± 3,8, 10/3 (77%).	LLA, LMA, linfoma, OS, SE, DOX, DNR, IDA, 30-75, DOX (60-75), DNR (30-40), IDA (10), Nm.	0- Nm (aprox. 3,5), antes y posterior a 1ª, 2ª y 3ª dosis, Nm.	TDI- LS y LSR (tabique completo) y RS y RSR (SAX inferolateral), 0 (0%), Nm, Basal: LS -27 ± 5%, LSR -2,2 ± 0,4/s, RS 74 ± 14%, RSR 5,4 ± 0,9/s. VL Pico S 4,9 ± 1,8 cm/s, VR Pico S 4,9 ± 0,7 cm/s, VL Pico E -9,2 ± 2,6 cm/s, VR Pico E -9,2 ± 1,3 cm/s, FA 41 ± 3%, FEVI 71 ± 4%, onda E 94 ± 11 cm/s, onda A 44 ± 13 cm/s, E/A 2,3 ± 0,5, TRIV 57 ± 11. Post-1ª dosis: LS -23 ± 7%, LSR -2,0 ± 0,4/s, RS 56 ± 11%, RSR 4,6 ± 0,8/s, VL Pico E -7,6 ± 3,1 cm/s, onda E 81 ± 16 cm/s, onda A 58 ± 11 cm/s, E/A 1,5 ± 0,4, TRIV 66 ± 12. Post-2ª dosis: VR Pico E -7,8 ± 1,9 cm/s, FA 36 ± 3%, FEVI 66 ± 4%. Post-3ª dosis: VL Pico S 4,1 ± 1,8 cm/s, VR Pico S 4,2 ± 0,9 cm/s.

OBSERVACIONES (Ganame et al., 2007(54)): Este estudio detecta cambios tempranos en el miocardio por deformidad miocárdica antes que disminución en parámetros convencionales (manteniendo FA y FEVI en rango normal), confirmando que las antraciclinas afectan la función sistólica y diastólica de forma aguda en niños, incluso a baja- moderada dosis.

- Fármacos mencionados que producen CT: Antraciclinas.
- Comparación: Se compara grupo de estudio basal con seguimiento precoz (posterior a cada dosis).
- Parámetros de deformación miocárdica del VI: LS, LSR, RS y RSR disminuyen significativamente posterior a la 1ª dosis respecto al basal, persistiendo disminuido en las posteriores dosis. En 10 pacientes se detecta valores anormales (<50%) de RS posterior a la 3ª dosis. VL pico S y VR pico S disminuyen significativamente posterior a la 3ª dosis de antraciclinas respecto al basal. VL pico E disminuye significativamente posterior a la 1ª dosis respecto al basal, persistiendo disminuido en las posteriores dosis. VR pico E disminuye significativamente posterior a la 2ª dosis respecto al basal, persistiendo disminuido en la posterior dosis.
- Parámetros de función sistólica del VI: FA y FEVI disminuyen significativamente posterior a la 2ª dosis de antraciclinas respecto al basal, persistiendo disminuido en la posterior dosis. Aunque FA y FEVI se mantienen en valores normales (>28%, >55%, respectivamente) en todos los pacientes.

- Parámetros de función diastólica: Onda E mitral y la relación E/A disminuyen significativamente posterior a la 1ª dosis respecto al basal, persistiendo disminuido en las posteriores dosis. Onda A mitral y el TRIV aumentan significativamente posterior a la 1ª dosis respecto al basal, persistiendo aumentado en las posteriores dosis.
- Otros parámetros: PPVItD e MPI izdo aumentan significativamente posterior a la 1ª dosis respecto al basal (12 ± 2 a 15 ± 4 y $0,21 \pm 0,4$ a $0,30 \pm 0,8$, respectivamente), persistiendo aumentado en las posteriores dosis. Engrosamiento de pared disminuye significativamente posterior a la 1ª dosis respecto al basal (87 ± 31 a 44 ± 22), persistiendo disminuido en las posteriores dosis.
- Vendedor y reproducibilidad: GE. Diferencia significativa (95% IC) Intra/interobservador: LS 2,67 (3,69%) / 5,14 (3,73%), LSR 0,13 (0,13/s) / 0,44 (0,41/s), RS 2,03 (2,81%) / 6,44 (8,96%), RSR 0,44 (0,36/s) / 0,50 (0,33/s).

Poterucha et al., 2012(55), Pediátrica	19 pacientes, 19 controles, 15,3 (13-19), 12/7 (63%).	LLA, linfoma, OS, SE, RMS, tumor nervio periférico, DOX, IDA, DNR, 296 (75- 450), DOX (89%), IDA (32%), DNR (5%), RT 0 (0%).	0-8, antes, 4 y 8 meses. Nm.	STE- GLS (4CH, 2CH, APLAX). 0 (0%), Nm, <u>Basal:</u> GLS $-19,9 \pm 2,1\%$, FEVI $62 \pm 3\%$. <u>4 meses:</u> GLS $-18,1 \pm 2,5\%$, FEVI $61 \pm 5\%$. <u>8 meses:</u> GLS $-18,1 \pm 2,8\%$, FEVI $59 \pm 3\%$. <u>Controles:</u> GLS $-20,5 \pm 1,5\%$, FEVI $61 \pm 5\%$.
---	--	--	---------------------------------	---

OBSERVACIONES (Poterucha et al., 2012(55)): Este estudio detecta cambios tempranos en el miocardio por deformidad miocárdica antes que disminución en parámetros convencionales (manteniendo FEVI en rango normal), además de presentar cambios tempranos en la función diastólica en comparación con controles.

- Fármacos mencionados que producen CT: Antraciclinas.
- Comparación: Se compara grupo de estudio basal con seguimiento precoz y grupo control con grupo de estudio en todos los tiempos (pretratamiento y postratamiento).
- Parámetros de deformación miocárdica del VI: GLS disminuye significativamente por 9% a los 4 meses del inicio de antraciclinas y permanece reducido a los 8 meses. GLS se compara con los controles ($-20,5 \pm 1,5\%$) en todos los puntos de tiempo. GLS disminuye significativamente entre grupo de estudio a los 4 y 8 meses y los controles. Promedio segmentos basales, segmento basal anterolateral, promedio segmentos medios, segmento medio anterior y medio inferior disminuyen significativamente entre grupo de estudio a los 4 y 8 meses y los controles. Segmento basal inferolateral y basal anteroseptal disminuyen significativamente entre grupo de estudio a los 8 meses y los controles. Promedio segmentos apicales, segmento apical, apical inferior, apical anterior, apical septal y medio inferoseptal disminuyen significativamente entre grupo de estudio a los 4 meses y los controles.
- Parámetros de función sistólica del VI: FEVI (Simpson) disminuye significativamente por 4% a los 8 meses del inicio de antraciclinas. Existe correlación entre disminución de la FEVI a los 8 meses y disminución LS en el promedio de segmentos medios ($r = -0,49$) y el promedio de segmentos apicales ($r = -0,48$), sugiriendo que una disminución en estos segmentos presenta mayor probabilidad disminución FEVI.
- Parámetros de función diastólica: Onda A mitral y la relación E/A mitral presenta diferencias significativas entre grupo de estudio a los 4 meses y controles ($0,6 \pm 0,2$ versus $0,7 \pm 0,4$, $1,8 \pm 0,7$ versus $2,8 \pm 0,7$, respectivamente) y a los 8 meses ($0,6 \pm 0,2$ versus $0,7 \pm 0,4$, $1,5 \pm 0,3$ versus $2,8 \pm 0,7$, respectivamente). E'M TDI y E't TDI presentan diferencias significativas entre grupo de estudio a los 8 meses y controles ($0,11 \pm 0,03$ versus $0,14 \pm 0,02$, $0,16 \pm 0,04$ versus $0,19 \pm 0,03$, respectivamente).

<ul style="list-style-type: none"> - <u>Otros parámetros:</u> TIVtd presenta diferencias significativas entre grupo de estudio a los 8 meses y controles ($7,5 \pm 0,8$ versus $8,5 \pm 1,3$). - <u>Vendedor y reproducibilidad:</u> GE. GLS CV interobservador 7,2%, intraobservador 10%. 				
Al-Biltagi et al., 2012(56), Pediátrica	25 pacientes, 30 controles, 9,2 (5-15), 13/12 (52%).	LLA, DOX, 120, RT 0 (0%).	0-Nm (aprox. 0,5), antes y 1 semana, cTnI, CKMB: antes y 1 semana.	STE- GLS (4CH, 2CH, APLAX), 0 (0%), Nm, <u>Basal:</u> GLS $-18,7 \pm 4,5\%$, LS pico S (2CH) $-16,9 \pm 7,3\%$, LS pico S (APLAX) $-21,1 \pm 5,3\%$, FA $40 \pm 5\%$, ICT $86,5 \pm 4,2$, IRT $67,1 \pm 3,3$. <u>1 semana:</u> GLS $-15,1 \pm 2,5\%$, FA $34 \pm 7\%$, ICT $85,9 \pm 0,8$, IRT $71,8 \pm 3,3$. <u>Controles:</u> GLS $-21,5 \pm 2,2\%$, LS pico S (2CH) $-21 \pm 3,4\%$, LS pico S (APLAX) $-13,3 \pm 3,7\%$, FA $36 \pm 5\%$.
<p>OBSERVACIONES (Al-Biltagi et al., 2012(56)): Este estudio detecta cambios tempranos en el miocardio por deformidad miocárdica disminuyendo FA en rango normal, además de presentar un aumento de los tiempos isovolumétricos (ICT e IRT).</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Fármacos mencionados que producen CT:</u> Antraciclina. - <u>Comparación:</u> Se compara grupo de estudio basal con seguimiento precoz y grupo control con grupo de estudio basal. - <u>Parámetros de deformación miocárdica del VI:</u> GLS y LS pico S (APLAX) disminuye significativamente postratamiento. GLS se compara con los controles ($-21,5 \pm 1,5\%$) antes de iniciar tratamiento con antraciclina. GLS y LS pico S (2CH) es menor significativamente entre grupo de estudio antes de iniciar tratamiento y los controles. - <u>Parámetros de función sistólica del VI:</u> FA disminuye significativamente postratamiento (explicado por la corrección de la anemia o como un efecto secundario de la terapia). Aunque FA se mantienen en valores normales en todos los pacientes. FA es mayor significativamente entre grupo de estudio antes de iniciar tratamiento y los controles (explicado por presencia de anemia y taquicardia, corazón hiperdinámico en grupo estudio). ICT se prolonga significativamente postratamiento - <u>Parámetros de función diastólica:</u> IRT se prolonga significativamente postratamiento. - <u>Biomarcadores:</u> cTnI aumenta significativamente postratamiento ($0,055 \pm 0,003$ vs $0,061 \pm 0,005$ ng/mL). No cambios significativos de la CKMB. cTnI y CKMB no se correlacionan con el GLS. - <u>Vendedor y reproducibilidad:</u> GE. Nm. 				
El-Shitany et al., 2012(205), Pediátrica	50 pacientes, 0 controles, 9,5 \pm 2,6, 8,5 \pm 2,9, 23/27 (46%).	LLA, DOX, VCR, 120, RT 0 (0%).	0-aprox. 1, antes y 1 semana posterior a última DOX, cTnI, CK: antes y 1 semana posterior a última DOX.	STE- GLS (4CH, 2CH, APLAX), 0 (0%), Nm, <u>Basal (DOX, n=25):</u> GLS $-18,7 \pm 2,9\%$, LS pico S (4CH) $-18,9 \pm 4,1\%$, LS pico S (2CH) $-16,9 \pm 6,9\%$, LS pico S (APLAX) $-22,1 \pm 3,4\%$, FA $40 \pm 5\%$. <u>Basal (DOX + carvedilol, n=25):</u> GLS $-17,4 \pm 2,9\%$, LS pico S (4CH) $-18,9 \pm 3,5\%$, LS pico S (2CH) $-16,5 \pm 3,8\%$, LS pico S (APLAX) $-18,5 \pm 3,9\%$, FA $34 \pm 5\%$.

				<p><u>Posterior (DOX):</u> GLS $-15,1 \pm 1,8\%$, LS pico S (4CH) $-17,3 \pm 4,0\%$, LS pico S (2CH) $-14,8 \pm 3,4\%$, LS pico S (APLAX) $-13,3 \pm 3,5\%$, FA $34 \pm 6\%$.</p> <p><u>Posterior (DOX+ carvedilol):</u> GLS $-19,3 \pm 2,0\%$, LS pico S (4CH) $-17,6 \pm 2,7\%$, LS pico S (2CH) $-21,0 \pm 2,7\%$, LS pico S (APLAX) $-20,8 \pm 2,6\%$, FA $40 \pm 6\%$.</p>
<p>OBSERVACIONES (El-Shitany et al., 2012(205)): Este estudio detecta cambios tempranos en el miocardio por deformidad miocárdica disminuyendo FA en rango normal, observando que el carvedilol podría ser utilizado para proteger el corazón contra los efectos CT de DOX.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Fármacos mencionados que producen CT:</u> Antraciclina y VCR. - <u>Comparación:</u> Se compara grupo de estudio basal con seguimiento precoz (según si sólo DOX o junto con carvedilol). - <u>Parámetros de deformación miocárdica del VI:</u> GLS y LS pico S (APLAX) disminuyen (19% y 37%, respectivamente) significativamente postratamiento (grupo de DOX sola). GLS, LS pico S (2CH) y LS pico S (APLAX) aumentan (35%, 42% y 57%) significativamente postratamiento (grupo de DOX y carvedilol). - <u>Parámetros de función sistólica del VI:</u> FA disminuye (16%) significativamente postratamiento (grupo de DOX sola). FA aumenta (15%) significativamente postratamiento (grupo de DOX y carvedilol). - <u>Parámetros de función diastólica:</u> No cambios significativos postratamiento en ningún grupo. - <u>Biomarcadores:</u> cTnI aumenta significativamente postratamiento (grupo de DOX sola) y disminuye significativamente postratamiento (grupo de DOX y carvedilol). - <u>Vendedor y reproducibilidad:</u> GE. Nm. 				
Mavinkurve-Groothuis et al., 2013(57), Pediátrica	60 pacientes, 60 controles, 6 (2,2-15,4), 37/23 (62%).	LLA, antraciclina, 120-540, RT 60 (100%).	0-12, antes (T=0), 2,5 (T=1) y 12 meses (T=2), cTnT, NT-proBNP: antes, 2,5 y 12 meses.	<p>STE- GLS, GLSR (4CH), GRS, GRSR y GCS, GCSR (SAX-PM), FA (<28%), 0 FA (0%), 23% disminución FA >10%, 0 FEVI (0%), 0 (0%), <u>T=0:</u> GLS $-18,2 \pm 3,1\%$, GLSR $-1,44 \pm 0,3s$, GRS $66,8 \pm 12\%$, GCS $-19,4 \pm 4,3\%$, FA $40 \pm 5\%$. <u>T=1:</u> GLS $-17,3 \pm 3,6\%$, GLSR $-1,32 \pm 0,3s$, GRS $53,5 \pm 13\%$, GCS $-17,1 \pm 3,7\%$, FA $36 \pm 3\%$. <u>T=2:</u> GLS $-16,7 \pm 5,2\%$, GLSR $-1,20 \pm 0,4s$, GRS $55,2 \pm 16\%$, GCS $-16,9 \pm 3,1\%$, FA $35 \pm 3\%$. <u>Controles:</u> GLS $-20,9 \pm 1,3\%$, GLSR $-1,3 \pm 0,1s$, GRS $54,3 \pm 6\%$, GCS $-22,5 \pm 2,1\%$, FA $38 \pm 4\%$.</p>
<p>OBSERVACIONES (Mavinkurve-Groothuis et al., 2013(57)): Este estudio detecta cambios tempranos en el miocardio por deformidad miocárdica disminuyendo FA en rango normal. La disminución de los parámetros de S no fue predictivo de la disminución de FA en el seguimiento (12 meses). La combinación de biomarcadores cardíacos y de parámetros de S son importantes en la evaluación de la función cardíaca de niños con LLA tratados con antraciclina para la detección de CT.</p>				

- Fármacos mencionados que producen CT: Antraciclinas y RT (TBI).
- Comparación: Se compara grupo de estudio basal con seguimiento precoz y grupo control con grupo de estudio al final (T=2).
- Parámetros de deformación miocárdica del VI: GLSR, GRS, GCS disminuyen significativamente postratamiento. Tiempo de pico GLS, tiempo de pico GRS y tiempo de pico GCS aumentan significativamente postratamiento. GLS, GLSR, GRS, y GCS se comparan con los controles al final del estudio (T=2). GLS, GLSR, GRS, GCS y GCSR disminuyen significativamente entre grupo de estudio al final del estudio (T=2) y los controles. Tiempo de pico GLS, tiempo de pico GRS y tiempo de pico GCS aumentan significativamente entre grupo de estudio al final del estudio (T=2) y los controles (**sugiere que la disminución de la deformidad y la prolongación del tiempo, en presencia de dimensiones reducidas de la pared, puede ser atribuible a la pérdida de miocitos y al aumento del depósito de colágeno, que puede resultar en fibrosis miocárdica**). Predictores GLS anómalo (4CH) fueron dosis acumulada de antraciclinas, z-score DTdVI y FA al inicio (T=0), para GCS anómalo (SAX-PM) fueron GLS y GLSR en T=1
- Parámetros de función sistólica del VI: FA disminuye significativamente después de T=1 (120 mg/m² dosis acumulada), sin haber cambios significativos entre T=1 y T=2, **sugiere que basalmente presentan una FA más elevada debido a la anemia y la hiperhidratación**. Aunque FA se mantienen en valores normales en todos los pacientes (>28%). FA es menor significativamente entre grupo de estudio al final y los controles. Los predictores para una disminución del >10% FA fueron FA, z-score masa VI, DTdVI, PPVItD en T=1.
- Parámetros de función diastólica: No hay diferencias significativas en la relación E/A durante el tratamiento. Relación E/A disminuye significativamente entre grupo de estudio al final del estudio (T=2) y los controles (1,8 ± 0,6 versus 2,0 ± 0,5). TRIV es mayor significativamente entre grupo de estudio al final y los controles (71 ± 10 ms versus 47 ± 5 ms).
- Otros parámetros: Z-score DTdVI, PPVItD, TIVtd y masa VI cambian significativamente en cada tiempo (0,14 ± 1,2 a 0,63 ± 0,8 a 0,48 ± 0,9, -0,07 ± 1,1 a -0,36 ± 0,9 a -0,59 ± 1,3, -0,80 ± 1,1 a -0,59 ± 1,0 a -1,09 ± 1,05, -2,23 ± 1,6 a -1,61 ± 1,1 a -2,20 ± 1,6 respectivamente).
- Biomarcadores: ver tabla estudios de biomarcadores.
- Vendedor y reproducibilidad: GE. Nm.

Pignatelli et al., 2015(239), Pediátrica	25 pacientes, 0 controles (valores de referencia), 9,8 ± 5,8, 8/17 (32%).	LLA, LMA, NB, OS, SE, RMS, Antraciclinas, 213 ± 124, RT 6 (24%).	Nm (al menos >3 semanas de finalizar terapia) Nm.	STE- GLS (4CH, 2CH, APLAX) y GCS, GCSR (SAX-MV, SAX-PM, SAX-AP), 0 (0%), 0 (0%), <u>Estudio</u> : Años 1-4 (GCS -15,9 ± 3,9%), 5-9 (GCS -15,7 ± 2,1%), 10-14 (GLS -19,4 ± 1,4%, GCS -15,8 ± 1,8%), 15-19 (GLS -18,8 ± 1,4%, GCS -12,2 ± 2,1%). <u>Referencia</u> : Años 1-4 (GCS -20,0 ± 0,3%), 5-9 (GCS -20,9 ± 2,0%), 10-14 (GLS -19,4 ± 1,4%, GCS -21,5 ± 4,7%), 15-19 (GLS -18,8 ± 1,4%, GCS -21,9 ± 2,1%).
---	--	---	--	---

OBSERVACIONES (Pignatelli et al., 2015(239)): Este estudio detecta cambios tempranos en el miocardio por deformidad miocárdica manteniendo FEVI y FA en rango normal y sin correlación con la dosis acumulada de antraciclinas.

- Fármacos mencionados que producen CT: Antraciclina y RT.
- Comparación: Se compara grupo de estudio al menos 3 semanas de finalizar la terapia con referencia (valores en niños sanos).
- Parámetros de deformación miocárdica del VI: GLS y GCS es menor significativamente entre grupo de estudio y referencia (en los dos grupos de mayor edad y en todos los grupos, respectivamente). No existe correlación significativa entre dosis acumulada de antraciclina (los pacientes que han recibido >300 mg/m², n=10) con GLS (r = 0,074) ni GCS (r = 0,002).
- Parámetros de función sistólica del VI: FEVI y FA es normal en todos los pacientes.
- Vendedor y reproducibilidad: GE. GLS y GCS interobservador e intraobservador <5%.

Agha et al., 2016(206), Pediátrica	30 pacientes, 0 controles, 9,2 ± 4,1, 21/9 (70%).	LLA, LMA, LH, LNH, antraciclina, 50-75, RT Nm.	0-0,5, antes y posterior a 1° ciclo, Nm.	STE- GLS, GLSR (4CH, 2CH, APLAX), FA <28%, 2 (6,7%), 12 disminución FA >10% (40%), 0 (0%), <u>Basal</u> : TAPSE 23,6 ± 2,5 mm, S'T 16,3 ± 2,8 cm/s, E'T 20,4 ± 3,8 cm/s, A'T 16,2 ± 3,6 cm/s, E'/A' 1,3 ± 0,3, MPI dcho 0,32 ± 0,06, GLS -21,6 ± 2,5%, GLSR -1,76 ± 0,22/s, FEVI 71 ± 6%, FA 39 ± 4%. <u>Posterior</u> : TAPSE 22,6 ± 2,2 mm, S'T 15,8 ± 3,3 cm/s, E'T 17,5 ± 3,9 cm/s, A'T 18,3 ± 5,1 cm/s, E'/A' 1,0 ± 0,4, MPI dcho 0,36 ± 0,08, GLS -19,2 ± 3,6%, GLSR -1,55 ± 0,3/s, FEVI 66 ± 7%, FA 36 ± 5%.
---------------------------------------	--	---	--	--

OBSERVACIONES (Agha et al., 2016(206)): Este estudio detecta cambios tempranos en el miocardio por deformidad miocárdica, además de DV por parámetros convencionales (FEVI y FA) y alteración diastólica del VD.

- Fármacos mencionados que producen CT: Antraciclina.
- Comparación: Se compara grupo de estudio basal con seguimiento precoz.
- Parámetros de deformación miocárdica del VI: GLS y GLSR disminuyen significativamente postratamiento. GLS se correlaciona significativamente con la FEVI y la FA (r=-0,54, r=-0,53). S'M disminuye significativamente postratamiento (10,98 ± 2,3 vs 10,03 ± 1,8 cm/s).
- Parámetros de función sistólica del VI: FEVI y FA disminuyen significativamente postratamiento.
- Parámetros de función diastólica: La E'M, A'M y la relación E'/A' mitral no presentan diferencias significativas postratamiento.
- Parámetros de función sistólica del VD: S'T y TAPSE no presentan diferencias significativas postratamiento.
- Parámetros de función diastólica del VD: La E'T y la relación E'/A' tricuspídea disminuyen significativamente postratamiento.
- Otros parámetros: MPI dcho aumenta significativamente postratamiento, además se correlaciona significativamente con el GLS (r=-0,44), **indicando el papel de dependencia interventricular en la disfunción del VD**. MPI izdo no muestra diferencias significativas postratamiento (0,40 ± 0,07 vs 0,44 ± 0,08).
- Vendedor y reproducibilidad: GE. GLS media interobservador 0,001%, intraobservador 0,2%.

Número (N), masculino (M), femenino (F), daunorubicina (DNR), doxorubicina (DOX), idarubicina (IDA), epirubicina (EPI), radioterapia (RT), subunidad I de la troponina cardíaca (cTnI), subunidad T de la troponina cardíaca (cTnT), creatincinasa MB (CKMB), fragmento aminoterminal del propéptido natriurético tipo B (NT-proBNP), leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), linfoma de Hodgkin (LH), linfoma no Hodgkin (LNH), rhabdomyosarcoma (RMS), osteosarcoma (OS), sarcoma de Ewing (SE), General Electric (GE), coeficiente de variación (CV), IC- intervalo de confianza, tabique interventricular en telediástole (TIVtd), pared posterior VI en telediástole (PPVItd), diámetro telediastólico VI (DTdVI), *myocardial performance index* (MPI), tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV), tiempo de contracción isovolumétrica (ICT), tiempo de relajación isovolumétrica TDI (IRT), fracción de acortamiento (FA), fracción de eyección del VI (FEVI), *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion* (TAPSE), onda S'mitral TDI (S'M), onda S'tricuspidé TDI (S'T), onda E'mitral TDI (E'M), onda E'tricuspidé TDI (E'T), onda A'mitral TDI (A'M), onda A'tricuspidé TDI (A'T), *speckle-tracking echocardiography* (STE), imagen Doppler tisular (TDI), *strain* o deformidad (S o E), *strain* longitudinal (LS), *strain* longitudinal global (GLS), *strain rate* o tasa de deformación o velocidad de deformación (SR), *strain rate* longitudinal (LSR), *strain rate longitudinal global*(GLSR), *strain* radial (RS), *strain radial global*(GRS), *strain rate* radial (RSR), *strain* circunferencial (CS), *strain* circunferencial global (GCS), velocidad longitudinal sistólico (VL pico S), velocidad radial sistólico (VR pico S), velocidad longitudinal diastólico precoz (VL pico E), velocidad radial diastólico precoz (VR pico E), eje apical 4 cámaras (4CH), eje apical 2 cámaras (2CH), eje apical 3 cámaras (APLAX), eje corto mitral (SAX-MV), eje corto músculos papilares (SAX-PM), eje corto apical (SAX-AP), ventrículo izquierdo (VI), ventrículo dcho (VD), metro (m), miligramo (mg), segundo (s), milisegundo (ms), Nm (no mencionado).

Tabla anexo 4.2 Estudios de deformidad miocárdica del VI en detección de toxicidad progresiva crónica de inicio tardío

Primer autor, año (ref.), población pediátrica o adulta.	Grupo estudio	Terapia	Seguimiento	Anomalía cardíaca
	n pacientes, n controles, edad (años), M/F (%M).	tumores, tratamiento CT, dosis acumulada antraciclinas (mg/m ²), RT n (%).	tiempo final antraciclinas (años), control biomarcadores.	método deformidad miocárdica, frecuencia subclínica (n, %), frecuencia clínica (n, %). pre-Echo, post-Echo.
Ganame et al., 2007(226), Pediátrica	56 pacientes, 32 controles, 12,7 (4-28), 27/34 (48%).	LLA, LMA, linfoma, tumores sólidos, DOX, DNR, IDA, 240 (90-300), Nm.	5,2 (2,0-15,2), Nm.	TDI- LS y LSR (tabique completo, pared lateral y VD) y RSR (SAX inferolateral), FA (<28%), FA 3 (5%). FEVI 0 (0%), 0 (0%), <u>Estudio</u> : FA 34 ± 5%, FEVI 64 ± 6%, TRIV 68 ± 13 ms, IRT 63 ± 14. <u>Control</u> : FA 36 ± 4%, FEVI 66 ± 5%, TRIV 61 ± 11, IRT 56 ± 11.
OBSERVACIONES (Ganame et al., 2007(226)): Este estudio detecta cambios tardíos en el miocardio por deformidad miocárdica en pacientes asintomáticos aproximadamente 5 años postratamiento, además de alteración diastólica del VI.				
<ul style="list-style-type: none"> - <u>Fármacos mencionados que producen CT</u>: Antraciclinas. - <u>Comparación</u>: Se compara grupo de estudio años después con controles. 				

- Parámetros de deformación miocárdica del VI: LS y LSR es menor significativamente en cada uno de los 6 segmentos del VI entre grupo de estudio y controles (valores no proporcionados). RS y RSR es menor significativamente entre grupo de estudio y controles (RS por 15-20%).
- Parámetros de función sistólica del VI: FA y FEVI no presentan diferencias significativas entre grupo de estudio y controles. FA disminuye por debajo de valores normales (<28%) en 3 pacientes.
- Parámetros de función diastólica: TRIV, IRT, E'M aumentan significativamente entre el grupo de estudio y controles.
- Otros parámetros: MPI izdo aumenta significativamente entre el grupo de estudio y controles ($0,31 \pm 0,1$ a $0,27 \pm 0,1$).
- Vendedor y reproducibilidad: GE. Diferencia significativa (95% IC) Intra/interobservador: LS $2,56$ (3,72%) / $3,48$ (3,89%), LSR $0,11$ (0,12/s) / $0,41$ (0,42/s), RS $2,79$ (2,91%) / $6,03$ (8,57%), RSR $0,51$ (0,47/s) / $0,53$ (0,59/s).

Park et al., 2009(227), Pediátrica	14 pacientes, 14 controles, 9 (6-17), 7/7 (50%).	LLA, LMA, linfoma, NB, antraciclina, 90- 342. Nm.	3, Nm.	VVI- GLS, GLSR, DL pico S, VL pico S (4CH), 0 (0%), 0 (0%), <u>Estudio:</u> GLS $-22,9 \pm 2,5\%$, GLSR $-1,75 \pm 0,2s$, FA $35 \pm 4\%$, FEVI $65 \pm 6\%$, E mitral 98 ± 16 cm/s, E/E' $4,5 \pm 0,9$, A'M $8,1 \pm 1$ cm/s. <u>Control:</u> GLS $-23,6 \pm 4,2\%$, GLSR $-1,98 \pm 0,4s$, FA $37 \pm 5\%$, FEVI $66 \pm 7\%$, E mitral 111 ± 16 cm/s, E/E' $5,4 \pm 0,9$, A'M $7,1 \pm 1$ cm/s.
---------------------------------------	---	--	-----------	--

OBSERVACIONES (Park et al., 2009(227)): Este estudio detecta cambios tardíos en el miocardio por deformidad miocárdica en pacientes asintomáticos aproximadamente 3 años postratamiento, manteniendo FEVI y FA en rango normal, además de alteración diastólica del VI.

- Fármacos mencionados que producen CT: Antraciclina.
- Comparación: Se compara grupo de estudio años después con controles.
- Parámetros de deformación miocárdica del VI: GLS, GLSR, DL pico S, VL pico S no presentan diferencias significativas entre grupo de estudio y controles. GLS y GLSR es menor en el grupo de estudio, sin ser significativo. En el estudio regional de LS, LSR, DL pico S, VL pico S es menor significativamente en el TIV en comparación con la pared libre del VI en el grupo de estudio, además el LSR en el TIV es menor significativamente entre el grupo de estudio y controles. Cuando se producen en este estudio cambios en la función cardíaca regional son antes en el TIV que en la pared libre del VI.
- Parámetros de función sistólica del VI: FA y FEVI no presentan diferencias significativas entre grupo de estudio y controles, manteniéndose en valores normales.
- Parámetros de función diastólica: Onda E mitral y relación E/E' disminuyen significativamente entre grupo de estudio y controles. Onda A'M aumenta significativamente entre el grupo de estudio y controles.
- Otros parámetros: MPI izdo disminuye significativamente entre el grupo de estudio y controles ($0,35 \pm 0,1$ a $0,45 \pm 0,2$).
- Vendedor y reproducibilidad: Siemens. Diferencia significativa (95% IC): Intraobservador GLS $0,99$ (4,08%), GLSR $0,13$ (0,53/s), SR diastólico $0,18$ (0,72/s).

Mavinkurve-Groothuis et al., 2010(58), Pediátrica-adulta	111 pacientes, 107 controles, 20 (5,6- 37,4), 57/54 (51%).	LLA, LMA, LH, LNH, TW, NB, RMS, OS, SE, otros, DOX, DNR, 180 (50- 600), RT 7 (6,3%).	13,2 (5,0-29,2), NT-proBNP: 13,2 (5,0-29,2).	STE- GLS, GLSR (4CH) y GRS, GRSR, GCS, GCSR (SAX-PM), 0 (0%), 0 (0%), <u>Estudio:</u> GLS $-19,8 \pm 2,6\%$, GLSR $-1,22 \pm 0,2s$, GRS $49 \pm 12\%$, GRSR $1,75 \pm 0,4s$, GCS $-15,9 \pm 6,7\%$, GCSR $-1,48 \pm 0,4s$, FA $35 \pm 4\%$, FEVI $61 \pm 6\%$. <u>Control:</u> GLS $-21,2 \pm 1,6\%$, GLSR $-1,40 \pm 0,1s$, GRS $57 \pm 5\%$, GRSR $3,43 \pm 0,4s$, GCS $-22,6 \pm 2,1\%$, GCSR $-1,83 \pm 0,2s$, FA $38 \pm 5\%$, FEVI $71 \pm 6\%$.
<p>OBSERVACIONES (Mavinkurve-Groothuis et al., 2010(58)): Este estudio detecta cambios tardíos en el miocardio por deformidad miocárdica en pacientes asintomáticos aproximadamente 13 años postratamiento.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Fármacos mencionados que producen CT:</u> Antraciclinas y RT. - <u>Comparación:</u> Se compara grupo de estudio años después con controles. - <u>Parámetros de deformación miocárdica del VI:</u> GLS, GLSR, GRS, GRSR, GCS Y GCSR es menor significativamente entre grupo de estudio y controles. Tiempo de pico GLS, tiempo de pico GRS y tiempo de pico GCS aumenta significativamente entre grupo de estudio y controles. Un menor GLS se relaciona significativamente con una menor FEVI, menor FA y menor PPVItD. Un menor GRS no presenta relación significativa. Un menor GCS se relaciona significativamente con una menor FEVI, menor FA y mayor TRIV. Un menor GLSR se relaciona significativamente con una menor FEVI, menor DDVItD, menor PPVItD, menor TIVtd y mayor TRIV. Un menor GRSR se relaciona significativamente con una menor relación E/A. Un menor GCSR se relaciona significativamente con una menor FA, menor PPVItD y mayor TRIV. Un mayor tiempo de pico GLS se relaciona significativamente con un mayor DDVItD, mayor TIVtd y menor masa VI. Un mayor tiempo de pico GRR se relaciona significativamente con un mayor TRIV. Un mayor tiempo de pico GCS se relaciona significativamente con menor masa VI. - <u>Parámetros de función sistólica del VI:</u> FA y FEVI es menor significativamente entre grupo de estudio y controles. - <u>Parámetros de función diastólica:</u> TRIV es mayor significativamente entre grupo de estudio y controles (72 ± 14 ms versus 62 ± 10 ms). - <u>Otros parámetros:</u> PPVItD, TIVtd y masa VI FEVI (indexados por SC) es menor significativamente entre grupo de estudio y controles ($0,40 \pm 0,1$ versus $0,47 \pm 0,1$, $0,37 \pm 0,1$ versus $0,41 \pm 0,08$, 56 ± 14 versus 69 ± 18 g/m² respectivamente). - <u>Biomarcadores:</u> Los niveles anómalos de NT-proBNP no se relacionan con menor GLS, GRS ni con tiempo de pico GLS (parámetros no mostrados). - <u>Vendedor y reproducibilidad:</u> GE. Nm. 				
Cheung et al., 2010(238), Pediátrica	45 pacientes, 44 controles, $15,3 \pm 5,8$, 28/17 (62%).	LLA, DOX, DNR, 240 (120- 470), RT 0 (0%).	6,3 (2,7- 19,8), Nm.	STE- GLS, GLSR (4CH) y GRS, GCS, GCSR (SAX-PM), Ecocardiograma 3D. 0 (0%), 0 (0%), <u>Estudio:</u> GLS $-17,6 \pm 3,0\%$, GRS $40 \pm 16\%$, GCS $-14,5 \pm 2,9\%$, GCSR $0,90 \pm 0,2s$, FA $35 \pm 3\%$.

				<u>Control:</u> GLS $-19,0 \pm 2,2\%$, GRS $50 \pm 16\%$, GCS $-17,4 \pm 4,3\%$, GCSR $1,06 \pm 0,3s$, FA $37 \pm 4\%$.
OBSERVACIONES (Cheung et al., 2010(238)): Este estudio detecta cambios tardíos en el miocardio por deformidad miocárdica en pacientes asintomáticos aproximadamente 6 años postratamiento, manteniendo FA en rango normal.				
<ul style="list-style-type: none"> - <u>Fármacos mencionados que producen CT:</u> Antraciclinas. - <u>Comparación:</u> Se compara grupo de estudio años después con controles. - <u>Parámetros de deformación miocárdica del VI:</u> GLS, GRS, GCS, GCSR es menor significativamente entre grupo de estudio y controles. No disminución significativa en el GLSR. LS del segmento basal y medio del TIV es menor significativamente entre grupo de estudio y controles. CS de los segmentos anteroseptal, inferoseptal, inferior y anterior es menor significativamente entre grupo de estudio y controles. RS de los 6 segmentos es menor significativamente entre grupo de estudio y controles. Existe correlación negativa entre dosis acumulada de antraciclinas con GLSR ($r = -0,33$) y GCSR ($r = -0,32$). - <u>Parámetros de función sistólica del VI:</u> FA es menor significativamente entre grupo de estudio y controles, aunque no disminuye por debajo de valores normales. - <u>Otros parámetros:</u> DTsVI y masa VI (indexados por SC) es menor significativamente entre grupo de estudio y controles ($3 \pm 0,4$ versus $2,8 \pm 0,4$, 46 ± 10 versus 54 ± 12 g/m2 respectivamente). - <u>Vendedor y reproducibilidad:</u> GE. Nm. 				
Cheung et al., 2011(183), Pediátrica	36 pacientes, 20 controles, $15,6 \pm 5,5$, 19/17 (53%).	LLA, DOX, DNR, 240 (120- 470), Nm.	7 (3,1- 24,3), Nm.	STE- Parámetros de torsión máxima ($^{\circ}$), rotación (Rot pico G basal y apical), velocidad de torsión (RotR pico S basal y apical), velocidad de detorsión (RotR pico E basal y apical) (SAX-MV, SAX-AP), Ecocardiograma 3D. FEVI (<50%), FEVI 8 (22%), 0 (0%). <u>Estudio:</u> Torsión $8,0 \pm 4,1^{\circ}$, RotR pico S $68,1 \pm 20,3^{\circ}/s$, RotR pico E $-90,1 \pm 34,3^{\circ}/s$, Rot pico G apical $5,9 \pm 3,0^{\circ}$, RotR pico E apical $-62,9 \pm 23,7^{\circ}/s$, FEVI $54 \pm 6\%$. <u>Control:</u> Torsión $11,8 \pm 4,5^{\circ}$, RotR pico S $91,0 \pm 22,3^{\circ}/s$, RotR pico E $-109,6 \pm 33,4^{\circ}/s$, Rot pico G apical $7,8 \pm 3,0^{\circ}$, RotR pico E apical $-85,1 \pm 25,0^{\circ}/s$, FEVI $59 \pm 6\%$.
OBSERVACIONES (Cheung et al., 2011(183)): Este estudio detecta cambios tardíos en la torsión sistólica y la velocidad de torsión y detorsión del VI por deformidad miocárdica en pacientes asintomáticos aproximadamente 7 años postratamiento, contribuyendo la alteración predominantemente en el ápex cardiaco y en pacientes con FEVI normal.				
<ul style="list-style-type: none"> - <u>Fármacos mencionados que producen CT:</u> Antraciclinas. - <u>Comparación:</u> Se compara grupo de estudio años después con controles. - <u>Parámetros de rotación del VI:</u> Torsión, RotR pico S, RotR pico E es menor significativamente entre grupo de estudio y controles. Los parámetros de rotación apicales (Rot pico G apical y RotR pico E apical) son menores significativamente entre grupo de estudio y controles. Los parámetros de rotación basales también son menores en el grupo 				

<p>de estudio, aunque no diferencias significativas. Existe correlación significativa entre torsión y RotR pico S con Rot pico G apical ($r = +0,78$, $r = +0,58$), Rot pico G basal ($r = -0,52$, $r = -0,58$), RotR pico E apical ($r = -0,50$, $r = -0,56$), RotR pico S basal ($r = -0,53$, $r = -0,67$) y RotR pico E ($r = -0,64$, $r = -0,66$).</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Parámetros de función sistólica del VI</u>: FEVI es menor significativamente entre grupo de estudio y controles, pero el 78% tienen FEVI $\geq 50\%$. - <u>Otros parámetros</u>: El VDF y el VSF es mayor significativamente entre grupo de estudio y controles ($51,6 \pm 8,3$ versus $46,6 \pm 7,5$, $23,6 \pm 5,1$ versus $19,4 \pm 4,3$ mL/m² respectivamente). - <u>Vendedor y reproducibilidad</u>: GE. Diferencia significativa: Intra/ interobservador torsión VI $0,9^\circ (\pm 5,0) / 4,0^\circ (\pm 7,1)$, velocidad pico sistólica torsión $0,0^\circ/s (\pm 9,5) / -2,1^\circ/s (\pm 10,8)$, velocidad pico diastólica detorsión $-1,7^\circ/s (\pm 11,2) / -2,0^\circ/s (\pm 14,4)$. 				
Yagci- Kupeli et al., 2012(228), Pediátrica	19 pacientes, 17 controles, 14, 13/6 (68%).	LH, LNH, TW, NB, RMS, OS, SE, otros, DOX, DNR, EPI, 401 (350-480), RT 2 (10,5%).	5,6 (0,7-11,8), cTnT, BNP, CKMB: 5,6 (0,7-11,8).	TDI- LS y LSR de los 4 segmentos basales del VI (4CH y 2CH) y pared lateral del VD, FA (<29%), FEVI (<55%) FA 3 (16 %). FEVI 3 (16 %), 0 (0%), <u>Estudio</u> : FA $32 \pm 4\%$, FEVI $62 \pm 6\%$, TRIV 113 ± 23 ms. <u>Control</u> : FA $37 \pm 3\%$, FEVI $67 \pm 4\%$, TRIV 92 ± 12 .
<p>OBSERVACIONES (Yagci- Kupeli et al., 2012(228)): Este estudio detecta cambios tardíos en el miocardio por deformidad miocárdica en pacientes asintomáticos aproximadamente 5 años postratamiento, mostrando que los parámetros de función sistólica global del VI no son suficientemente sensibles para detectar CT incluso en pacientes tratados con altas dosis de antraciclinas, y que las alteraciones por TDI la detectan de forma más temprana.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Fármacos mencionados que producen CT</u>: Antraciclinas y RT. - <u>Comparación</u>: Se compara grupo de estudio años después con controles. - <u>Parámetros de deformación miocárdica del VI</u>: LS y LSR (basal del VD, pared septal, lateral e inferior del VI) es menor significativamente entre grupo de estudio y controles (valores no proporcionados). - <u>Parámetros de función sistólica del VI</u>: FA y FEVI no presentan diferencias significativas entre grupo de estudio y controles, aunque disminuyen por debajo de valores normales en 3 pacientes. - <u>Parámetros de función diastólica</u>: TRIV aumentan significativamente entre el grupo de estudio y controles. El TDI diastólico mitral, septal y tricúspideo disminuye significativamente entre el grupo de estudio y controles. - <u>Biomarcadores</u>: Los niveles de cTnT, BNP y CKMB resultan dentro de los límites normales. - <u>Vendedor y reproducibilidad</u>: GE. Nm. 				
Yu et al., 2013(241), Pediátrica-adulta	32 pacientes, 28 controles, $19,3 \pm 5,4$, 21/11 (66%).	LLA, LMA, LH, LNH, OS, varios tumores, antraciclinas, 220 (120- 470),	6,9 (2,2-14,4), Nm.	STE- GLS (4CH) y GRS, GCS (SAX-MV, SAX-PM, SAX-AP). Parámetros de torsión máxima ($^\circ$), rotación (Rot pico G transmural basal y apical), velocidad de torsión (RotR pico S

		Nm.	transmural basal y apical), velocidad de detorsión (RotR pico E transmural basal y apical) (SAX-MV, SAX-AP), Análisis de deformación específica por capas. Ecocardiograma 3D. Nm, 0 (0%), <u>Estudio:</u> GRS (subendocárdica y subepicárdica de SAX-PM y subendocárdica de SAX-AP) $34 \pm 4\%$, $23 \pm 4\%$ y $26 \pm 5\%$, GCS (transmural SAX-MV, SAX-PM y SAX-AP) $13 \pm 5\%$, $14 \pm 2\%$ y $14 \pm 3\%$, torsión (transmural SAX-AP) $2,7 \pm 1,7^\circ$, FEVI $55 \pm 4\%$. <u>Control:</u> GRS (subendocárdica y subepicárdica de SAX-PM y subendocárdica de SAX-AP) $40 \pm 11\%$, $29 \pm 6\%$ y $29 \pm 8\%$, GCS (transmural SAX-MV, SAX-PM y SAX-AP) $16 \pm 3\%$, $15 \pm 3\%$ y $16 \pm 3\%$, torsión (transmural SAX-AP) $4,6 \pm 2,4^\circ$, FEVI $58 \pm 2\%$.
<p>OBSERVACIONES (Yu et al., 2013(241)): Este estudio detecta cambios tardíos en la deformación y rotación del VI (capa subendocárdica y subepicárdica) por deformidad miocárdica en pacientes asintomáticos aproximadamente 7 años postratamiento, sin correlación con la dosis acumulada de antraciclina. Existe mayor GLS, GRS, GCS, ángulo de rotación y velocidad de torsión y detorsión en la capa subendocárdica que en la capa subepicárdica del VI tanto en pacientes como en controles.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Fármacos mencionados que producen CT:</u> Antraciclina. - <u>Comparación:</u> Se compara grupo de estudio años después con controles. - <u>Parámetros de deformación miocárdica del VI:</u> No disminución significativa en el GLS. El GCS (transmural) es menor significativamente entre grupo de estudio y controles en todos los planos (SAX-VM/ PM/ AP), atribuible a reducción de la capa subendocárdica. Existe correlación negativa entre el GCS (transmural de SAX-VM y SAX-AP) y la FEVI ($r = -0,30$ y $-0,39$, respectivamente). El GRS (capa subendocárdica y subepicárdica de SAX-PM y capa subendocárdica de SAX-AP) es menor significativamente entre grupo de estudio y controles, aunque sin disminución significativa en el gradiente transmural de GRS en todos los planos (SAX-VM/ PM/ AP). No correlación con dosis acumulada de antraciclina. - <u>Parámetros de rotación del VI:</u> Torsión, RotR pico S, RotR pico E (capa subendocárdica y subepicárdica basal y capa subendocárdica apical) es menor significativamente entre grupo de estudio y controles (valores no proporcionados). La torsión (transmural apical) es menor significativamente entre grupo de estudio y controles. No correlación con dosis acumulada de antraciclina. - <u>Parámetros de función sistólica del VI:</u> FEVI es menor significativamente entre grupo de estudio y controles. Pacientes con disfunción del VI no mencionado. - <u>Vendedor y reproducibilidad:</u> Toshiba. CV interobservador e intraobservador para todos los parámetros. Rango intra de 2,49 a 6,29%, e inter de 2,86 a 13,35%. 			

Moon et al., 2014(240), Pediátrica	71 pacientes, 60 controles, 10,5 ± 4,7, 37/34 (52%).	LMA, SE, LB, OS, DOX, DNR, IDA, EPI, 356 ± 106, Nm.	3,9 ± 4, Nm.	VVI- GLS, GLSR (4CH) y GCS, GCSR (SAX-PM), 0 (0%), 0 (0%), <u>Basal (4CH n=43, SAX-PM n=53):</u> GLS -19,3 ± 3,4%, GLSR -1,6 ± 0,4s, GCS -26,8 ± 5,6%, GCSR -2,4 ± 0,5s, FA 40 ± 5%. <u>Posterior (4CH n=60, SAX-PM n=55):</u> GLS -18,3 ± 3,4%, GLSR -1,3 ± 0,3s, GCS -24,2 ± 3,7%, GCSR -2,0 ± 0,4s, FA 35 ± 4%. <u>Control basal (4CH n=43, SAX-PM n=53):</u> GLS -21,1 ± 3,4%, GLSR -1,5 ± 0,3s, GCS -26,7 ± 3,59%, GCSR -2,2 ± 0,4s, FA 38 ± 5%. <u>Control posterior (4CH n=60, SAX-PM n=55):</u> GLS -19,7 ± 3,6%, GLSR -1,3 ± 0,3s, GCS -26,5 ± 4,0%, GCSR -2,2 ± 0,4s, FA 37 ± 6%.
---------------------------------------	---	--	-----------------	---

OBSERVACIONES (Moon et al., 2014(240)): Este estudio detecta cambios tardíos en el miocardio por deformidad miocárdica en pacientes asintomáticos aproximadamente 4 años postratamiento, manteniendo FA en rango normal.

- Fármacos mencionados que producen CT: Antraciclinas.
- Comparación: Se compara grupo de estudio basal con controles y grupo de estudio años postratamiento con controles (estudio retrospectivo).
- Parámetros de deformación miocárdica del VI: GLS basal es menor significativamente entre el grupo de estudio y controles. GLS, GCS y GCSR es menor significativamente entre grupo de estudio años después y controles. No diferencias significativas en el GLSR.
- Parámetros de función sistólica del VI: FA es mayor significativamente entre grupo de estudio basal y controles basal (aunque con valores de normalidad $\geq 28\%$). FA es menor significativamente entre grupo de estudio postratamiento y controles.
- Vendedor y reproducibilidad: Siemens. Nm.

Número (N), masculino (M), femenino (F), daunorubicina (DNR), doxorubicina (DOX), idarubicina (IDA), epirubicina (EPI), mitoxantrona (DHAD), radioterapia (RT), subunidad I de la troponina cardíaca (cTnI), creatinina MB (CKMB), fragmento aminoterminal del propéptido natriurético tipo B (NT-proBNP), péptido natriurético tipo B (BNP), leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), linfoma de Hodgkin (LH), linfoma no Hodgkin (LNH), linfoma de Burkitt (LB), tumor de wilms (TW), neuroblastoma (NB), rhabdomyosarcoma (RMS), osteosarcoma (OS), sarcoma de Ewing (SE), General Electric (GE), coeficiente de variación (CV), IC- intervalo de confianza, tabique interventricular en telediástole (TIVtd), pared posterior VI en telediástole (PPVtd), diámetro telesistólico VI (DTsVI), volumen sistólico final (VSF), volumen diastólico final (VDF), *myocardial performance index* (MPI), tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV), tiempo de relajación isovolumétrica TDI (IRT), fracción de acortamiento (FA), fracción de eyección del VI (FEVI), *speckle-tracking echocardiography* (STE), imagen Doppler tisular (TDI), imágenes de velocidad vectorial (VVI), *strain* o deformidad (S o ϵ), *strain* longitudinal (LS), *strain* longitudinal global (GLS), *strain rate* o tasa de deformación o velocidad de deformación (SR), *strain rate* longitudinal (LSR), *strain rate longitudinal global*(GLSR), *strain* radial (RS), *strain radial global*(GRS), *strain rate* radial (RSR), *strain* circunferencial (CS), *strain* circunferencial global (GCS), *strain rate* circunferencial global (GCSR), desplazamiento longitudinal sistólico (DL pico S), velocidad longitudinal sistólico (VL pico S), pico rotacional sistólico (Rot pico G), pico ritmo rotacional sistólico (RotR pico S), pico ritmo rotacional diastólico precoz (RotR pico E), eje apical 4 cámaras (4CH), eje apical 2 cámaras (2CH), eje corto mitral (SAX-MV), eje corto músculos papilares (SAX-PM), eje corto apical (SAX-AP), ventrículo izquierdo (VI), ventrículo derecho (VD), metro (m), miligramo (mg), segundo (s), milisegundo (ms), superficie corporal (SC), Nm (no mencionado).

5. BIOMARCADORES Y QUIMIOTERAPIA: ESTUDIOS DE PREDICCIÓN DE LA TROPONINA Y DE LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS EN LA DETECCIÓN DE CARDIOTOXICIDAD POSTERIOR

Se detallan 14 estudios que demuestran la cTn como predictor de toxicidad aguda y progresiva crónica de inicio temprano (excepto Cardinale et al. (2004, 2010)(48, 213), Lee et al. (2008)(273) y Lipshultz et al. (2012)(272) que además prolongan el seguimiento hasta unos 3-7 años postratamiento) en población adulta (sólo 4 pediátricos(57, 207, 210, 272)) (tabla anexo 5.1).

Se detallan 9 estudios que demuestran los PN como predictor de toxicidad aguda y progresiva crónica de inicio temprano (excepto Pichon et al. (2005)(215), Lee et al. (2008)(273), Gimeno et al. (2011)(275) y Lipshultz et al. (2012)(272) que además prolongan el seguimiento hasta unos 4-5 años postratamiento) en población adulta (sólo 4 pediátricos(207-209, 272)) (tabla anexo 5.1(207, 272, 273) y 5.2).

Tabla anexo 5.1 Estudios de predicción de la cTn en la detección de CT posterior

Primer autor, año (ref.), población pediátrica o adulta.	Grupo estudio n pacientes, n controles, edad (años), M/F (%M).	Terapia tumores, tratamiento CT, dosis acumulada antraciclinas (mg/m ²), RT n (%).	Seguimiento tiempo inicio antraciclinas (meses), pauta ecográfica, control biomarcadores.	Anomalia cardiaca
				definición, frecuencia subclínica (n, %), frecuencia clínica (n, %). Echo. tipo biomarcador (valor de corte cTn ng/ml, BNP pg/ml, otros), biomarcador + (n, %).
Lipshultz., 1997(210), Pediatría	15 pacientes, 0 controles, 5,9, 10/5 (67%).	LLA, DOX, VCR, 60 (45-222), 0 (0%).	0- 9, antes, posterior, cTnT, CKMB: antes, 1-3 días (posterior a cada dosis de QT).	Nm. cTnT ($\geq 0,03$), <u>Grupo debut cTnI+ antes (0-0,03 ng/ml): 1/7, posterior (0-0,09): 4/7</u> <u>Grupo en curso cTnI+ posterior (0,01-0,05): 2/3</u> <u>Grupo posterior cTnI+ (0-0,01): 0/6</u>
OBSERVACIONES (Lipshultz et al, 1997(210)): Este estudio muestra que la cTnT es un marcador de riesgo de morbilidad y mortalidad cardíaca.				
<ul style="list-style-type: none"> - <u>Fármacos mencionados que producen CT</u>: Antraciclinas (7 pacientes de nuevo diagnóstico, 3 en curso de la QT y 5 posterior al tratamiento) y VCR. - <u>Biomarcadores</u>: La elevación de cTnT se relaciona con la gravedad del daño miocárdico. La elevación de bajo nivel de la cTnT se correlaciona significativamente con anomalías persistentes en la estructura del VI 9 meses después (dilatación del VI, $r=0,80$ y adelgazamiento de la pared, $r=0,61$). 				
Cardinale et al., 2000(211), Adulta	204 pacientes, 0 controles, 45 \pm 10, 39/165 (19%).	Cáncer mama, LH, LNH, otros, EPI, IDA, CFM, IFX, VP-16 y docetaxel, Nm, 13 (6,4%).	0- 10, antes, 1, 2, 3, 4, 7 meses (posterior a la última QAD), cTnI, CK, CKMB: antes, inmediatamente después y 12, 24, 36, 72 horas (posterior a cada ciclo QAD).	FEVI (biplano) <50%, <u>Grupo cTnI-:</u> 0 (0%), 0 (0%), <u>Grupo cTnI+:</u> 19 (8,6%), 3 (1,5%), <u>Basal (aproximado): cTnI-: FEVI 64%, cTnI+: 65%.</u> <u>7 meses (aproximado): cTnI-: FEVI 64%, cTnI+: 53%.</u> cTnI (>0,5), CK (>190 U/l), CKMB (>5 ng/ml), <u>Grupo cTnI-: 139 (68%),</u> <u>Grup cTnI+ (1,0 \pm 0,5 ng/ml): 65 (32%).</u>
OBSERVACIONES (Cardinale et al, 2000(211)): Este estudio muestra que la cTnI es un marcador de riesgo para el desarrollo futuro de DV significativa y prolongada.				

- **Fármacos mencionados que producen CT:** Antraciclina (111 pacientes con antraciclina previas, el resto Nm si todos han recibido antraciclina durante el estudio), CFM, IFX, VP-16, docetaxel, RT (tratamiento previo). El tratamiento previo con antraciclina es mayor significativamente entre grupo cTnI+ (46/65) y grupo cTnI- (65/139).
- **Comparación:** Se compara grupo de estudio basal con seguimiento precoz (según si presentan cTnI- o cTnI+).
- **Parámetros de función sistólica del VI:** FEVI disminuye significativamente postratamiento en el grupo cTnI+, además los pacientes que desarrollaron CT tienen cTnI+. En el grupo cTnI+, existe correlación negativa entre valor cTnI máximo con reducción FEVI máxima ($r = -0,87$). Los pacientes con cTnI- pueden presentar disfunción VI transitoria, recuperación FEVI a los 7 meses.
- **Biomarcadores:** El 32% (65/204) de los pacientes presentan cTnI+, siendo incrementada en el 17% (112/661) de los ciclos QAD y de éstos, el 53% (59/112) inmediatamente posterior al ciclo. No se observan cambios en la CK y sólo aumento de la CKMB en el 1,5% (3/204) de los pacientes.

Cardinale et al., 2002(212), Adulta	211 pacientes, 0 controles, 46 ± 11, 0/211 (0%).	Cáncer mama, EPI, CFM, IFX, VP-16 y docetaxel, Nm, 211 (100%).	0- 12, antes, 1, 2, 3, 4, 7 y 12 meses (posterior a la última QAD), cTnI: antes, inmediatamente después y 12, 24, 36, 72 horas (posterior a cada ciclo QAD).	FEVI (biplano) Nm, Grupo cTnI-: Nm, 0 (0%), Grupo cTnI+: Nm, 10 (4,7%), Basal: cTnI-: FEVI 62 ± 5%, cTnI+: 63 ± 4%. 12 meses (aproximado): cTnI-: FEVI sin cambios, cTnI+: -15_-20%. cTnI (>0,5), Grupo cTnI-: 141 (67%), Grupo cTnI+ (0,9 ± 0,5 ng/ml): 70 (33%).
-------------------------------------	--	--	--	---

OBSERVACIONES (Cardinale, 2002(212)): Este estudio muestra que la cTnI es un marcador de riesgo para el desarrollo futuro de DV significativa y prolongada.

- **Fármacos mencionados que producen CT:** Antraciclina (75 pacientes con tratamiento previo, todos han recibido antraciclina antes o durante el estudio), CFM, IFX, VP-16, docetaxel y RT.
- **Comparación:** Se compara grupo de estudio basal con seguimiento precoz (según si presentan cTnI- o cTnI+).
- **Parámetros de función sistólica del VI:** FEVI disminuye significativamente postratamiento en el grupo cTnI+ (ya a partir del mes de evaluación), además los pacientes que desarrollaron CT tienen cTnI+. En el grupo cTnI+, existe correlación negativa entre valor cTnI máximo con reducción FEVI máxima ($r = -0,92$) y entre número de ensayos cTnI+ por paciente con reducción FEVI máxima ($r = -0,93$). Los pacientes con cTnI- no presentan disminución significativa.
- **Biomarcadores:** El 33% (70/211) de los pacientes presentan cTnI+, siendo incrementada en el 19% (120/633) de los ciclos QAD y más frecuente inmediatamente posterior al ciclo.

Sandri et al., 2003(214), Adulta	179 pacientes, 99 controles, 47 ± 11, 42/137 (24%).	Cáncer mama, LH, LNH, otros, EPI, IDA, CFM, IFX, VP-16 y docetaxel, Nm, 7 (3,9%).	0- 12, antes, 1, 2, 3, 4, 7 y 12 meses (posterior a la última QAD), cTnI: antes, inmediatamente después y 12, 24, 36, 72 horas (posterior a cada ciclo QAD).	FEVI (biplano) < p10 de la distribución de cambio de la FEVI, Nm, Nm, <u>Basal:</u> cTnI-: FEVI 63%, cTnI+: 63%. <u>12 meses:</u> cTnI-: FEVI -2,5%, cTnI+: -18%. cTnI (>0,08), <u>Grupo cTnI-:</u> 122 (68%), <u>Grupo cTnI+ (0.6 ± 0.5 ng/ml):</u> 57 (32%).
<p>OBSERVACIONES (Sandri et al., 2003(214)): Este estudio muestra que la cTnI es un marcador de riesgo para el desarrollo futuro de DV significativa.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Fármacos mencionados que producen CT:</u> Antraciclinas (96 pacientes con tratamiento previo, Nm si todos han recibido antraciclinas antes o durante el estudio), CFM, IFX, VP-16, docetaxel y RT. El tratamiento previo con antraciclinas es mayor significativamente entre grupo cTnI+ (42/57) y grupo cTnI- (54/122). - <u>Comparación:</u> Se compara grupo de estudio basal con seguimiento precoz (según si presentan cTnI- o cTnI+). - <u>Parámetros de función sistólica del VI:</u> FEVI disminuye significativamente postratamiento en el grupo cTnI+ (ya a partir del mes de evaluación, hasta una disminución media de -18 ± 9,8% a los 12 meses). Los pacientes con cTnI- presentan una disminución no significativa (hasta una disminución media de -2,5 ± 8,6% a los 12 meses) - <u>Biomarcadores:</u> El 32% (57/179) de los pacientes presentan cTnI+, con una distribución homogénea entre los seis diferentes tiempos de la curva cTnI (sólo a las 72h se observa menos positividad). 				
Auner et al., 2003(271), Adulta	78 pacientes, 0 controles, 58,5 (28-78), 42/36 (54%).	LLA, LMA, LNH, DOX, DNR, IDA, DHAD, CFM, VCR, Nm, 0 (0%).	0- 12, antes, 3 meses y variable hasta 12 meses (posterior a la última antraciclina), cTnT: antes, 48 horas y cada 48 horas (posterior al inicio).	FEVI (Teicholz) disminución >10% del valor basal, <u>Grupo cTnT-:</u> 1/28 (4%), 0 (0%), <u>Grupo cTnT+:</u> 3/28 (11%), 0 (0%), <u>Basal (sólo analiza los 28 pacientes que finalizan):</u> cTnT- (n=21): FEVI 65%, cTnT+ (n=7): FEVI 70%. <u>Variable (sólo n=28):</u> cTnT- (n=21): FEVI 63%, cTnT+ (n=7): FEVI 60%. cTnT (≥0,03), <u>Grupo cTnT-:</u> 66 (85%), <u>Grupo cTnT+ (0.04 ng/ml):</u> 12 (15%).
<p>OBSERVACIONES (Auner et al., 2003(271)): Este estudio muestra que la cTnT es un marcador de riesgo para el desarrollo futuro de DV significativa, incluso en baja dosis de antraciclinas.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Fármacos mencionados que producen CT:</u> Antraciclinas, CFM y VCR. - <u>Comparación:</u> Se compara grupo de estudio basal con seguimiento precoz (según si presentan cTnT- o cTnT+). 				

<ul style="list-style-type: none"> - <u>Parámetros de función sistólica del VI</u>: FEVI disminuye significativamente postratamiento en el grupo cTnT+ respecto al grupo cTnT- (disminución media de -10 vs -2%). - <u>Biomarcadores</u>: El 15% (12/78) de los pacientes presentan cTnT+, siendo incrementada en el 11% (16/142) de los ciclos y con un nivel pico medio de 21,5 días. El tiempo pico y el nivel pico de cTnT+ es más precoz y más elevado significativamente si la terapia es concomitante con CFM respecto a si no la incluye (8 vs 23 días y 0,06 vs 0,03 ng/ml). El 3,8% (3/78) de los pacientes presentan cTnT+ de formal basal, negativizándose posteriormente. 				
Cardinale et al., 2004(48), Adulta	703 pacientes, 0 controles, 47 ± 12, 216/487 (31%).	Cáncer mama, LH, LNH, SE, otros, EPI, IDA, DHAD, CFM, IFX, VP-16, docetaxel, <u>Grupo 1 (cTnI-/-)</u> : 484 ± 173, <u>Grupo 2 (cTnI+/-)</u> : 492 ± 161, <u>Grupo 3 (cTnI+/+)</u> : 499 ± 160, 232 (33%).	0- 42, antes, 1, 3, 6, 12 meses y cada 6 meses (posterior a la última QAD), precoz cTnI: antes, inmediatamente después y 12, 24, 36, 72 horas (posterior a cada ciclo QAD), tardío cTnI: 1mes (posterior a la última QAD y antes de iniciar RT).	FEVI (biplano) disminución ≥ 25% del valor basal, 37 (5,3%), 74 eventos cardíacos (10,5%), <u>Grupo 1 (cTnI-/-)</u> : 2 (0,4%), 3 (0,6%), <u>Grupo 2 (cTnI+/-)</u> : 24 (17%), 29 (20%), <u>Grupo 3 (cTnI+/+)</u> : 11 (17%), 42 (66,7%), <u>Basal</u> : Grupo 1: FEVI 63 ± 4%, grupo 2: 64 ± 5%, grupo 3: 63 ± 7%. <u>Variable</u> : Grupo 1: FEVI - >15% (12/495), - >25% (3/495), - >50% (0/495), Grupo 2: FEVI - >15% (94/145), - >25% (39/145), - >50% (2/145), Grupo 3: FEVI - >15% (53/63), - >25% (34/63), - >50% (9/63). cTnI (>0,08), <u>Grupo 1 (cTnI-/-)</u> : 495 (70%), <u>Grupo 2 (cTnI+/-)</u> (0,12 ± 0,11 ng/ml): 145 (21%), <u>Grupo 3 (cTnI+/+)</u> (0,25 ± 0,39 ng/ml): 63 (9%)
OBSERVACIONES (Cardinale et al., 2004(48)): Este estudio muestra que la cTnI es un marcador de riesgo para el desarrollo futuro de DV significativa y eventos cardíacos en los 3 años posteriores.				
<ul style="list-style-type: none"> - <u>Fármacos mencionados que producen CT</u>: Antraciclinas (480 pacientes con tratamiento previo, Nm si todos han recibido antraciclinas antes o durante el estudio), CFM, IFX, VP-16, docetaxel y RT. El tratamiento previo con antraciclinas es mayor significativamente entre el grupo 1 (cTnI-/-) (373/495) y grupo 2 (cTnI+/-) (77/145) o grupo 3 (cTnI+/+) (30/68). La dosis acumulada en los grupos es similar, puede ser que en el grupo 1 (cTnI-/-) al tener mayor tratamiento previo con antraciclinas ya se hubiesen excluido los pacientes con disfunción cardíaca (que serían los de mayor propensión a la CT inducida por antraciclinas). - <u>Comparación</u>: Se compara grupo de estudio basal con seguimiento (según si presentan cTnI- o cTnI+). - <u>Parámetros de función sistólica del VI</u>: FEVI disminuye con mayor frecuencia postratamiento en el grupo cTnI+, y además la reducción fue durante el primer año después de la QAD (CT crónica de inicio temprano). En el grupo cTnI+ precoz, existe correlación entre valor cTnI máximo con reducción FEVI máxima (r = 0,78), mejorando la 				

<p>correlación cuando sólo se considera el grupo 3 ($r = 0,92$). Los pacientes con cTnI- tienen un buen pronóstico (riesgo muy bajo de eventos cardíacos), aunque no se puede excluir experimentar CT durante un seguimiento más prolongado.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Biomarcadores: El 30% (208/703) de los pacientes presentan cTnI+ precoz, siendo el nivel pico de cTnI+ en el 33% de los casos inmediatamente posterior al ciclo. El valor medio de cTnI+ precoz es mayor significativamente en el grupo 2 (cTnI+/-) que en el grupo 3 (cTnI+/+) ($0,12 \pm 0,11$ vs $0,25 \pm 0,39$ ng/ml). 				
Lee et al., 2008(273), Adulta	86 pacientes, 0 controles, 48,5 (20-65), 49/37 (57%).	Leucemia, LH, LNH, mieloma múltiple, DOX, EPI, IDA, DNR, CFM, 300 (100-608), Nm.	6-48, antes (cada ciclo de QT), cTnI, BNP: antes (cada ciclo de QT).	FEVI (biplano) <50%, 30 (35%), 21 (24,4%), IC 19 (22%), <u>Grupo CT (n=15):</u> FEVI 40,6% (29-51), masa VI 204,4g (122-342). <u>Grupo no CT (n=71):</u> FEVI 53,9% (45-64), masa VI 169,3g (110-276). cTnI ($\geq 0,20$), BNP (>100), cTnI+: 7/81 (8,6%), BNP (Nm). <u>Grupo CT:</u> BNP 305,8 pg/ml (79-998). <u>Grupo no CT:</u> BNP 64,2 pg/ml (12-369).
<p>OBSERVACIONES (Lee et al., 2008(273)): Este estudio muestra que la cTnI y el BNP son marcadores de riesgo para el desarrollo futuro de DV significativa.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fármacos mencionados que producen CT: Antraciclina (todos) y CFM. - Comparación: Se compara grupo de estudio basal con seguimiento (según si presentan CT). - Parámetros de función sistólica del VI: FEVI durante el tratamiento es menor significativamente en el grupo de CT (IC) respecto al grupo no CT (no IC). Factores asociados estadísticamente con el desarrollo de CT: disminución de la FEVI <50%, ECG anómalo, aumento de cTnI $\geq 0,2$ ng/ml, aumento de BNP. - Otros parámetros: Masa del VI durante el tratamiento es mayor significativamente en el grupo de CT (IC) respecto al grupo no CT (no IC). - Biomarcadores: BNP durante el tratamiento es mayor significativamente en el grupo de CT (IC) respecto al grupo no CT (no IC). El aumento de cTnI $\geq 0,2$ ng/ml se asocia con el desarrollo de CT. 				
Cardinale et al., 2010(213), Adulta	251 pacientes, 0 controles, 50 ± 10 , 0/251 (0%).	Cáncer mama, DOX, EPI, CFM, trastuzumab, <u>Grupo CT:</u> 241 ± 60 , <u>Grupo no CT:</u> 210 ± 57 , 87 (35%).	0- 79, antes, cada 3 meses (durante la terapia y primer año posterior) y cada 6 meses (posterior al primer año), cTnI: antes y posterior a cada ciclo.	FEVI (biplano) disminución >10% del valor basal con FEVI <50%, 42 (17%), 22 eventos cardíacos (8,8%), <u>Basal:</u> Grupo CT: FEVI $61 \pm 4\%$, grupo no CT: $62 \pm 3\%$, <u>Variable:</u> Nm. cTnI ($>0,08$), <u>Grupo cTnI-:</u> 215 (86%), <u>Grupo cTnI+ ($0,31 \pm 0,45$ ng/ml):</u> 36 (14%). <u>Grupo CT (n=42):</u> cTnI+ basal 7 (17%), cTnI+ precoz 26 (62%), <u>Grupo no CT (n=209):</u> cTnI+ basal 0 (0%), cTnI+ precoz 10 (5%).

OBSERVACIONES (Cardinale et al., 2010(213)): Este estudio muestra que la cTnI es un marcador de riesgo para el desarrollo futuro de eventos cardíacos.

- **Fármacos mencionados que producen CT:** Antraciclinas (197 pacientes con tratamiento previo siendo en 38/42 en el grupo de CT y 159/209 en el grupo de no CT, no habiendo recibido antraciclinas durante el estudio), CFM, trastuzumab y RT.
- **Comparación:** Se compara grupo de estudio basal con seguimiento (según si presentan CT).
- **Parámetros de función sistólica del VI:** FEVI basal es menor en el grupo de CT respecto al grupo no CT. Los pacientes con cTnI+ tienen mayores eventos cardíacos significativos respecto a los cTnI- (18/36 versus 4/215). cTnI+ basal es mayor significativamente en el grupo de CT respecto al no CT.
- **Biomarcadores:** El 14% (36/251) de los pacientes presentan cTnI+, siendo incrementada en el 44% (16/36) posterior al primer ciclo.

Sawaya et al., 2011(216), Adulta	43 pacientes, 0 controles, <u>Grupo CT:</u> 47 ± 11, <u>Grupo no CT:</u> 49 ± 10, 0/43 (0%).	Cáncer mama, DOX, EPI, taxanos, trastuzumab, DOX (240), EPI (300), 5 (2,2%).	0- 6, antes, 3 y 6 meses (durante la terapia), hsTnI, NT-proBNP: antes, 3 y 6 meses (durante la terapia).	FEVI (biplano) disminución ≥5% del valor basal con FEVI <55% sintomática o disminución ≥10% con FEVI <55% asintomática, STE- GLS (4CH, 2 CH) y GRS y GCS (SAX-PM), 9 (21%), Nm, <u>Grupo CT (n=9),</u> <u>Grupo no CT (n=34),</u> <u>Basal:</u> GLS -20,5 ± 2,2%, GRS 55 ± 12%, GCS -18 ± 4%, FEVI 65 ± 6%. <u>3 mes:</u> GLS -19,3 ± 2,4%, GRS 52 ± 12%, GCS -15 ± 4%, FEVI 63 ± 6%. <u>6 mes:</u> GLS -18,4 ± 3%, GRS 46 ± 14%, GCS -14 ± 3%, FEVI 59 ± 5%. hsTnI (>0,015), NT-proBNP (>125), hsTnI+: 12 (28%).
-------------------------------------	--	---	--	--

OBSERVACIONES (Sawaya et al., 2011(216)): Este estudio muestra que la hsTnI y el GLS son un marcador predictivo para el desarrollo futuro de CT (en el curso del tratamiento).

- **Fármacos mencionados que producen CT:** Antraciclinas (10 pacientes con tratamiento previo), taxanos, trastuzumab y RT.
- **Comparación:** Se compara grupo de estudio basal con seguimiento precoz.
- **Parámetros de deformación miocárdica del VI:** GLS disminuye significativamente por 11% a los 3 meses de inicio del tratamiento y permanece reducido a los 6 meses. GCS disminuye por 15% a los 6 meses. GRS no presenta diferencias significativas durante el seguimiento. La disminución de GLS (del 10%), el aumento en número de segmentos anormales y la disminución de GRS entre la base y los 3 meses son predictivos de CT a los 6 meses. La disminución de GCS entre la base y los 3 meses no son predictivos de CT a los 6 meses.
- **Parámetros de función sistólica del VI:** FEVI disminuye significativamente por 8% a los 6 meses de inicio del tratamiento. La disminución de la FEVI entre la base y los 3 meses no son predictivos de CT a los 6 meses.

<ul style="list-style-type: none"> - Biomarcadores: hsTnI y NT- proBNP no presentan diferencias significativas durante el seguimiento (0,00 vs 0,02 ng/mL y 103 vs 91 pg /mL). La elevación de hsTnI entre la base y los 3 meses son predictivos de CT a los 6 meses. La elevación de NT-proBNP entre la base y los 3 meses no son predictivos de CT a los 6 meses. La disminución de GLS (del 10%) junto la elevación de hsTnI entre la base y los 3 meses son predictivos de CT a los 6 meses con mayor especificidad. - Vendedor y reproducibilidad: GE. Media \pm DE: Intraobservador GLS $-0,14 \pm 1,1\%$, GRS $2,0 \pm 5,0\%$, GCS $0,53 \pm 2,82\%$, interobservador GLS $0,5 \pm 1,5\%$, GRS $2,2 \pm 7,5\%$, GCS $3,3 \pm 2,5\%$. 				
Sawaya et al., 2012(217), Adulta	81 pacientes, 0 controles, 50 ± 10 , 0/81 (0%).	Cáncer mama, DOX, EPI, taxanos, trastuzumab, DOX (240), EPI (300), 49 (60%).	0- 15, antes, 3, 6, 9, 12 y 15 meses (durante la terapia), hsTnI, NT-proBNP, ST2: antes, 3, 6, 9, 12 y 15 meses (durante la terapia).	FEVI (biplano) disminución $\geq 5\%$ del valor basal con FEVI $< 55\%$ sintomática o disminución $\geq 10\%$ con FEVI $< 55\%$ asintomática, STE- GLS (4CH, 2 CH) y GRS y GCS (SAX-PM), 26 (32%), 5 (6%), <u>Grupo CT (n=26),</u> <u>Grupo no CT (n=55),</u> <u>Basal:</u> GLS $-21 \pm 2\%$, GRS $53 \pm 15\%$, GCS $-18 \pm 4\%$, FEVI $64 \pm 5\%$. <u>3 mes (finalización antraciclina):</u> GLS $-19 \pm 2\%$, GRS $50 \pm 17\%$, GCS $-16 \pm 4\%$, FEVI $62 \pm 5\%$. <u>6 mes:</u> GLS $-18 \pm 3\%$, GRS $43 \pm 16\%$, GCS $-15 \pm 3\%$, FEVI $59 \pm 5\%$. <u>9 mes:</u> GLS $-18 \pm 3\%$, GRS $37 \pm 16\%$, GCS $-15 \pm 3\%$, FEVI $58 \pm 5\%$. <u>12 mes:</u> GLS $-19 \pm 2\%$, GRS $34 \pm 16\%$, GCS $-15 \pm 3\%$, FEVI $58 \pm 6\%$. <u>15 mes:</u> GLS $-19 \pm 2\%$, GRS $41 \pm 17\%$, GCS $-16 \pm 3\%$, FEVI $59 \pm 6\%$. hsTnI ($>0,03$), NT-proBNP (>125), ST2 (≥ 35 pg/mL), Nm.
OBSERVACIONES (Sawaya et al., 2012(217)): Este estudio muestra que la hsTnI y GLS son un marcador predictivo para el desarrollo futuro de CT.				
<ul style="list-style-type: none"> - Fármacos mencionados que producen CT: Antraciclina (10 pacientes con tratamiento previo), taxanos, trastuzumab y RT. - Comparación: Se compara grupo de estudio basal con seguimiento precoz. - Parámetros de deformación miocárdica del VI: GLS, CRS y GCS disminuyen significativamente durante el seguimiento a los 15 meses. La disminución de GLS ($\geq 10\%$) entre la base y los 3 meses son predictivos de CT a los 15 meses. La disminución de GRS y GCS entre la base y los 3 meses no son predictivos de CT a los 15 meses. - Parámetros de función sistólica del VI: FEVI disminuye significativamente durante el seguimiento a los 15 meses ($64 \pm 5\%$ vs $59 \pm 6\%$). La disminución de la FEVI entre la base y los 3 meses no son predictivos de CT a los 15 meses. 				

<p>- Biomarcadores: hsTnI aumenta significativamente durante el seguimiento a los 15 meses (0,0013 vs 0,006 ng/mL). NT- proBNP no presentan diferencias significativas durante el seguimiento (71 vs 75 pg/ml). La elevación de hsTnI entre la base y los 3 meses son predictivos de CT a los 15 meses. La elevación de NT-proBNP y el ST2 entre la base y los 3 meses no son predictivos de CT a los 15 meses.</p> <p>- Vendedor y reproducibilidad: GE. Mismo que previo(216).</p>				
Lipshultz et al., 2012(272), Pediátrica	156 pacientes, 0 controles, <u>Grupo DOX:</u> 7,7, <u>Grupo DOX + dexrazoxano:</u> 8,2, 74/82 (47%).	LAL, DOX, 300, Nm.	0- 48, antes, final QT y cada 2 años, cTnT, NT-proBNP: antes, 1-7 días (posterior a cada ciclo), final QT.	FA, Nm, Nm, cTnT (cualquier valor detectable), NT-proBNP (≥ 100 si ≥ 1 año y ≥ 150 si < 1 año), <u>Grupo DOX (n=75):</u> cTnT+ basal 6/51 (12%), NT-proBNP+ basal 32/36 (89%), cTnI+ final QT 14/30 (47%), NT-proBNP+ final QT 12/25 (48%), <u>Grupo DOX + dexrazoxano (n=81):</u> cTnT+ basal 7/55 (13%), NT-proBNP+ basal 34/37 (92%), cTnT+ final QT 4/32 (13%), NT-proBNP+ final QT 4/20 (20%).
<p>OBSERVACIONES (Lipshultz et al., 2012(272)): Este estudio muestra que la cTnT y el NT-proBNP son un marcador de riesgo para el desarrollo futuro de DV a los 4 años.</p> <p>- Fármacos mencionados que producen CT: Antraciclinas.</p> <p>- Comparación: Se compara grupo de estudio basal con seguimiento (según si han recibido antraciclinas junto a dexrazoxano).</p> <p>- Biomarcadores: Se observa un aumento significativo de cTnT+ durante el tratamiento con antraciclinas en el grupo DOX respecto al grupo DOX + dexrazoxano (35/75 vs 16/80). El NT-proBNP durante el tratamiento con antraciclinas es mayor significativamente en el grupo DOX respecto al grupo DOX + dexrazoxano (70/70 vs 63/73). El aumento de cTnT y de NT-proBNP durante la terapia con antraciclinas se asocia significativamente con disminución de FA a los 4 años ($p=0,001$ y $p<0,001$, respectivamente).</p>				
Mavinkurve-Groothuis et al., 2013(57), Pediátrica	60 pacientes, 60 controles, 6 (2,2-15,4), 37/23 (62%)	LLA, antraciclinas, 120-540, RT 60 (100%).	0-12, antes (T=0), 2,5 (T=1) y 12 meses (T=2), cTnT, NT-proBNP: antes, 2,5 y 12 meses.	STE- GLS, GLSR (4CH) y GRS y GCS (SAX-PM), 23% disminución FA $>10\%$, 0 FEVI (0%), 0 (0%), <u>T=0:</u> GLS $-18,2 \pm 3,1\%$, GLSR $-1,44 \pm 0,3s$, GRS $66,8 \pm 12\%$, GCS $-19,4 \pm 4,3\%$, FA $40 \pm 5\%$. <u>T=1:</u> GLS $-17,3 \pm 3,6\%$, GLSR $-1,32 \pm 0,3s$, GRS $53,5 \pm 13\%$, GCS $-17,1 \pm 3,7\%$, FA $36 \pm 3\%$. <u>T=2:</u> GLS $-16,7 \pm 5,2\%$, GLSR $-1,3 \pm 0,1s$, GRS $54,3 \pm 6\%$, GCS $-22,5 \pm 2,1\%$, FA $35 \pm 3\%$. <u>Controles:</u> GLS $-20,9 \pm 1,3\%$, GLSR $-1,20 \pm 0,4s$, GRS $55,2 \pm 16\%$, GCS $-16,9 \pm 3,1\%$, FA $38 \pm 4\%$.

				cTnT (>0,01), NT-proBNP (> según referencia edad), T=0: cTnT+ 0/46 (0%), NT-proBNP+ 12/46 (26%), T=1: cTnT+ 5/45 (11%), NT-proBNP+ 6/45 (13%), T=2: cTnT+ 1/41 (2,5%), NT-proBNP+ 8/49 (20%).
<p>OBSERVACIONES (Mavinkurve-Groothuis et al., 2013(57)): La combinación de biomarcadores cardíacos y de parámetros de S son importantes en la evaluación de la función cardíaca de niños con LLA tratados con antraciclinas para la detección de CT. El aumento de los biomarcadores cardíacos no fue predictivo de la disminución de parámetros de S ni de FA en el seguimiento (12 meses).</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Fármacos mencionados que producen CT</u>: Antraciclinas y RT. - <u>Comparación</u>: Se compara grupo de estudio basal con seguimiento precoz y grupo control con grupo de estudio al final (T=2). - <u>Parámetros de deformación miocárdica del VI, parámetros de función sistólica del VI, parámetros de función diastólica, otros parámetros</u>: ver tabla estudios de deformidad miocárdica. - <u>Biomarcadores</u>: No diferencias significativas entre los valores anómalos de cTnT y NT-proBNP en T=0, T=1, T=2. La cTnT aumenta durante la terapia (T=1) después de una dosis acumulada de antraciclina de 120 mg/m² (dosis relativamente segura), indicando daño de los cardiomiocitos. cTnT+ en T=1 se relaciona significativamente con un mayor tiempo de pico GLS en T=2. Los predictores para NT-proBNP anómalo fueron los valores de NT-proBNP anómalos en T=0 y en T=1. NT-proBNP no se correlaciona con los parámetros de deformidad miocárdica y cTnT no es predictor de S anómalo en T=2. - <u>Vendedor y reproducibilidad</u>: GE. Nm. 				
Raluca et al., 2018(207), Pediátrica	35 pacientes, 0 controles, 7,4 ± 4,4, 17/18 (49%).	LLA, LMA, antraciclinas, Nm, RT 0 (0%).	Nm, Nm, cTnT, NT-proBNP, CKMB: Basal (antes de QT).	FEVI (biplano y Teichholz <65%), FA, Nm, Nm, Nm (n=24): FEVI 67 ± 9%, FA 38 ± 4%. cTnT (>0,014), NT-proBNP (>125), CKMB (>24 U/l), cTnT+ 0 (0%), 0,004 ± 0,003 NT-proBNP+ Nm, 507 ± 2 CKMB+ 12(35%), 20,4 ± 12,3.
<p>OBSERVACIONES (Raluca et al., 2018(207)): Este estudio muestra que la cTnT y el NT-proBNP son un marcador de riesgo para el desarrollo de DV. La positividad de los biomarcadores al inicio del tratamiento antineoplásico confirma la presencia de una DV temprana, enfatizando la importancia de evaluación sistemática de este grupo particular de pacientes.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Fármacos mencionados que producen CT</u>: Antraciclinas. - <u>Comparación</u>: Se compara grupo de estudio basal. - <u>Biomarcadores</u>: El 14% (5/35) de los pacientes presentan biomarcadores negativos, el 41% (15/35) un biomarcador +, el 35% (12/35) dos biomarcadores + y el 9% (2/35) tres biomarcadores positivos. Existe correlación significativa negativa entre la FEVI y el NT-proBNP (r=-0,54) y entre la FEVI y la cTnT (r=-0,41). 				

Mahjoob et al.(264), 2020, Adulta	52 pacientes, 0 controles, 44 (18-69), 11/41 (21%).	Cáncer mama, leucemia y linfoma, DOX, IDA, 240-360, RT 0 (0%).	0-7 (aprox), antes, 1, 3 meses (posterior al primer ciclo) + definir CT al final terapia o 3 meses posterior, hsTnI, NT-proBNP: antes, 3 semanas (posterior al primer ciclo).	STE- GLS, (4CH, 2CH, APLAX), Disminución FEVI (biplano) >10% en <53%, CT 5 (9,6%), No CT 47 (90,4%), <u>No CT (basal):</u> GLS $-21,2 \pm 1,7\%$, <u>CT (basal):</u> GLS $-20,6 \pm 1,3\%$. hsTnI (>0,019), NT-proBNP (>300), hsTnI basal +: 10 (19%), 3 semanas +: 38 (73%). NT-proBNP basal +: 5 (10%), 3 semanas +: <u>No CT (basal):</u> hsTnI $0,015 \pm 0,003$, NT-proBNP 114 ± 116 . <u>CT (basal):</u> hsTnI $0,021 \pm 0,003$, NT-proBNP 252 ± 284 .
-----------------------------------	---	--	---	--

OBSERVACIONES (Mahjoob et al.(264)): Este estudio muestra que la hsTnI y el GLS son un marcador de riesgo para el desarrollo de DV. La combinación de biomarcadores cardíacos y de parámetros de S son importantes en la evaluación de la función cardíaca para la detección de CT.

- Fármacos mencionados que producen CT: Antraciclina.
- Comparación: Se compara grupo de estudio basal con seguimiento precoz (según si CT).
- Parámetros de deformación miocárdica del VI: No diferencias significativas en el GLS basal entre los pacientes que presentan CT posterior de aquellos que no la presentan, todos ellos con valor basal normal. 8 (15%) pacientes presentan valores anormales de GLS al mes de finalizar el primer ciclo y la mitad de ellos presentó CT posterior. Por lo tanto, el GLS al mes es un buen predictor de CT.
- Parámetros de función sistólica del VI: FEVI disminuye significativamente a los 3 meses posteriores al primer ciclo de antraciclina respecto al basal (FEVI 57 ± 2 vs $54 \pm 5\%$). 15 pacientes (29%) presentan una disminución de la FEVI en todas las evaluaciones, pero sólo 5 (9,6%) cumplieron los criterios CT.
- Biomarcadores: hsTnI basal es mayor significativamente en los pacientes que presentan CT posterior de aquellos que no la presenta, NT- proBNP basal no presenta diferencias significativas entre aquellos que presentan CT y los que no la presentan. 10 pacientes (19%) presentan hsTnI+ basal y el 40% de éstos presentó CT posterior a los 3 meses. 38 pacientes (73%) presentan hsTnI+ a las 3 semanas y el 13% de éstos presentó CT posterior. Por lo tanto, el hsTnI basal y a las 3 semanas es un buen predictor de CT. 5 pacientes (9,6%) presentan NT-proBNP+ basal y el 40% de éstos presentó CT posterior. 12 pacientes (23%) presentan NT-proBNP+ a las 3 semanas y el 33% de éstos presentó CT posterior, aunque el NT-proBNP basal y a las 3 semanas no fue buen predictor de CT.
- Vendedor y reproducibilidad: Philips. Nm.

Número (N), masculino (M), femenino (F), doxorubicina (DOX), idarubicina (IDA), epirubicina (EPI), mitoxantrona (DHAD), ciclofosfamida (CFM), ifosfamida (IFX), etopósido (VP-16), radioterapia (RT), quimioterapia alta dosis (QAD), troponina cardíaca (cTn), subunidad I de la troponina cardíaca (cTnI), subunidad T de la troponina cardíaca (cTnT), troponina de alta sensibilidad (hsTn), creatinina (CK), creatinina MB (CKMB), péptido natriurético tipo B (BNP), fracción aminoterminal del propéptido natriurético tipo B (NT-proBNP), leucemia linfoblástica aguda (LLA), linfoma de Hodgkin (LH), linfoma no Hodgkin (LNH), sarcoma de Ewing (SE), General Electric (GE), desviación estándar (DE), cardiotoxicidad (CT), fracción de eyección del VI (FEVI), *speckle-tracking echocardiography* (STE), *strain* o deformidad (S o ϵ), *global longitudinal strain* (GLS), *global radial strain* (GRS), *global circumferencial strain* (GCS), eje apical 4 cámaras (4CH), eje apical 2 cámaras (2CH), eje corto músculos papilares (SAX-PM), ventrículo izquierdo (VI), metro (m), miligramo (mg), nanogramo (ng), picogramo (pg), litro (l), mililitro (ml), unidad (U), Nm (no mencionado).

Tabla anexo 5.2 Estudios de predicción de los PN en la detección de CT posterior

Primer autor, año (ref.), población pediátrica o adulta.	Grupo estudio n pacientes, n controles, edad (años), M/F (%M).	Terapia tumores, tratamiento CT, dosis acumulada antraciclina (mg/m ²), RT n (%).	Seguimiento tiempo inicio antraciclina (meses), pauta ecográfica, control biomarcadores.	Anomalia cardiaca
				definición, frecuencia subclínica (n, %), frecuencia clínica (n, %). Echo. tipo biomarcador (valor de corte cTn ng/ml, BNP pg/ml, otros), biomarcador + (n, %).
Hayakawa et al., 2001(208), Pediátrica	34 pacientes, 19 controles, 11,1 (0,7-21,7), 18/16 (53%).	Tumores pediátricos, DOX, <u>Grupo CT:</u> 475 ± 177, <u>Grupo no CT:</u> 274 ± 174, 0 (0%).	Nm (final terapia), Nm (final de la terapia, mismo momento que BNP), BNP: Nm (final de la terapia, mismo momento que función cardíaca).	FEVI (Teicholz) <60%, FA <30%, 8 (23,5%), Nm, <u>Grupo CT (n=8):</u> Onda A mitral 0,54 ± 0,11 m/s, 2 E/A mitral >2 <u>Grupo no CT (n=26):</u> Onda A mitral 0,40 ± 0,11 m/s, 5 E/A mitral >2. E/A mitral >2 (BNP 18,0 ± 21,3 pg/ml), E/A mitral 1-2 (BNP 12,6 ± 21,6 pg/ml), <u>controles:</u> Onda A mitral 0,40 ± 0,09 m/s. BNP (>13), 6 (18%), <u>Grupo CT 5 (29,0 ± 31,2 pg/ml), Grupo no CT 1 (9,0 ± 14,8 pg/ml), Nm.</u>

OBSERVACIONES (Hayakawa et al., 2001(208)): Este estudio muestra que el BNP es un marcador de DV, correlacionándose significativamente con la función sistólica pero no con la función diastólica.

- Fármacos mencionados que producen CT: Antraciclina.
- Comparación: Se compara grupo de estudio al final de la terapia (según si presentan CT).
- Parámetros de función sistólica del VI: La dosis acumulada de antraciclina es mayor significativamente en los pacientes con CT respecto a los pacientes sin CT (475 vs 274 mg/m²), además la incidencia de disfunción del VI aumenta a mayor dosis acumulada. Niveles de BNP se correlacionan significativamente con disminución de la FEVI (r= -0,43) y de la FA (r= -0,45).
- Parámetros de función diastólica del VI: La onda A mitral es mayor significativamente en los pacientes con CT respecto a los pacientes sin CT (0,54 vs 0,40 m/s). Niveles de BNP no se correlacionan significativamente con parámetros diastólicos.

<p>- Biomarcadores: El BNP medio es mayor significativamente en los pacientes con CT respecto a los pacientes sin CT (29,0 vs 9,0 pg/ml). Niveles de BNP tienden a correlacionarse con la dosis acumulada de antraciclinas ($r=0,33$, $p=0,06$).</p>				
Sandri et al., 2005(274), Adulta	52 pacientes, 0 controles, 47 ± 11, 17/35 (33%).	Cáncer mama, linfoma, otros QAD, Nm, Nm.	0- 12, antes, 4 y 12 meses (posterior a la última QAD), NT-proBNP: antes, inmediatamente después y 12, 24, 36, 72 horas (posterior a cada ciclo QAD).	FEVI (Nm) <55%, 10 (19%), 4 (7,7%), <u>Grupo A:</u> Basal FEVI 62,8 ± 3,4%, E/A mitral 1,42 ± 0,33, TDE 162 ms, TRIV 90 ms, 4 meses FEVI 54,4 ± 6,6% E/A mitral 0,97 ± 0,25, TDE 201 ms, TRIV 123 ms, 12 meses FEVI 45,6 ± 11,5% E/A mitral 0,78 ± 0,11, TDE 224 ms, TRIV 141 ms, <u>Grupo B:</u> FEVI basal 61%, <u>Grupo C:</u> FEVI basal 63%. NT-proBNP (≤50 años, 153 (F) y 88 (M), >50 años, 334 (F) y 227 (M)), NT-proBNP+: 36 (69%), Grupo A (NT-proBNP+ persistente): 17 (33%), Grupo B (NT-proBNP+ transitorio): 19 (36%). Grupo C (NT-proBNP-): 16 (31%).
<p>OBSERVACIONES (Sandri et al., 2005(274)): Este estudio muestra que el NT-proBNP es un marcador de riesgo para el desarrollo futuro de disfunción VI.</p> <p>- Fármacos mencionados que producen CT: QAD.</p> <p>- Comparación: Se compara grupo de estudio basal con seguimiento precoz (según si presentan NT-proBNP- o NT-proBNP+ transitorio o persistente).</p> <p>- Parámetros de función sistólica del VI: FEVI disminuye significativamente después del tratamiento en el grupo A (NT-proBNP+ persistente) (FEVI 62,8 ± 3,4 vs 54,4 ± 6,6% vs 45,6 ± 11,5%), además los pacientes que desarrollan CT son de dicho grupo (10/52).</p> <p>- Parámetros de función diastólica del VI: La relación E/A mitral disminuye significativamente después del tratamiento en el grupo A (NT-proBNP+ persistente) (E/A mitral 1,42 ± 0,33 vs 0,97 ± 0,25 vs 0,78 ± 0,11). El TDE y el TRIV aumenta significativamente después del tratamiento en el grupo A (NT-proBNP+ persistente) (TDE 162 y TRIV 90 vs 201 y 123 vs 224 ms y 141 ms).</p> <p>- Biomarcadores: El 69% (36/52) de los pacientes presentan un aumento de NT-proBNP respecto al basal, si el incremento es persistente (inmediatamente después hasta 72 horas posterior a cada ciclo QAD, 17/52), se asocia a desarrollo de DV.</p>				
Pichon et al., 2005(215), Adulta	12 pacientes, 0 controles, 54 ± 6, 0/12 (0%).	Cáncer mama, DOX, EPI, DHAD, paclitaxel, taxanos, trastuzumab, 342 ± 21, 568 ± 90, 7 (8,9%).	0- 51, antes, antes (cada ciclo de QT) y 1-3 meses (posterior a la terapia), BNP: antes (cada ciclo de QT) y cada visita (después de la terapia durante el año siguiente).	FEVI (<48%, ventriculografía radionucleótida), 4 (33%), 2 (17%), <u>Basal:</u> FEVI 62,9 ± 7,4% (antraciclinas previas), FEVI 61,1 ± 5,2% (no previas), <u>Final terapia:</u> FEVI 57,4 ± 5,3%, <u>Final terapia (101-200 mg/m2):</u> FEVI 60,9 ± 9,3%, <u>Final terapia (201-300 mg/m2):</u> FEVI 56,9 ± 11,3%,

				<p><u>Final terapia (301-400 mg/m2):</u> FEVI 58,4 ± 7,6%, <u>Final terapia (401-500 mg/m2):</u> FEVI 55,1 ± 4,6%.</p> <p>BNP (>40, >100), BNP+ (>40): 6 (50%) transitorio, BNP+ (>100): 2 (17%) persistente, <u>Basal:</u> BNP 16,2 ± 17 pg/ml (23,7 ± 22 antraciclina previas, 10,8 ± 11 no previas), <u>Final terapia:</u> BNP 37,6 ± 50 pg/ml (1-4 meses), 107,8 ± 232 (6-13 meses). <u>Final terapia (101-200 mg/m2):</u> BNP 14,1 ± 10,6 pg/ml <u>Final terapia (201-300 mg/m2):</u> BNP 12,5 ± 9,5 pg/ml <u>Final terapia (301-400 mg/m2):</u> BNP 17,8 ± 16,4 pg/ml <u>Final terapia (401-500 mg/m2):</u> BNP 39,6 ± 27,5 pg/ml</p>
<p>OBSERVACIONES (Pichon et al., 2005(215)): Este estudio muestra que el BNP es un marcador de riesgo para el desarrollo de IC clínica.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Fármacos mencionados que producen CT:</u> Antraciclina (5 pacientes con tratamiento previo), paclitaxel, taxanos, trastuzumab y RT. - <u>Comparación:</u> Se compara grupo de estudio basal con seguimiento (según dosis acumulada de antraciclina). - <u>Parámetros de función sistólica del VI:</u> FEVI disminuye, pero no significativamente, después del tratamiento. Existe correlación entre la dosis acumulada de antraciclina con reducción FEVI después del tratamiento (r = 0,926). Existe correlación entre el aumento del BNP con reducción FEVI después del tratamiento (r = 0,771). - <u>Biomarcadores:</u> No existe diferencias significativas entre el BNP basal de los pacientes tratados previamente con antraciclina con los que no han recibido previamente (23,7 vs 10,8 pg/ml). Existe correlación entre la dosis acumulada de antraciclina con el aumento del BNP después del tratamiento (r = 0,855). Los pacientes que desarrollaron IC clínica (2/12) presentan un incremento de BNP persistente y con concentraciones >100 pg/ml. 				
Kuittinen et al., 2006(219), Adulta	30 pacientes, 0 controles, 56 (25-66), 24/6 (80%).	LNH, antraciclina, CFM, VP-16, 400 (150- 650), 1 (3%).	0- 3, antes (-7 días), 12 días y 3 meses (después del TPH), NT-proBNP: antes (-7 y -2 días), 7 y 12 días y 3 meses (después del TPH).	<p>FEVI (<50%, ventriculografía radionucleótida), <u>Basal (-7 días):</u> 9 (30%), <u>12 días:</u> 11 (41%), <u>3 meses:</u> 11 (44%), 1 (3%), <u>Basal:</u> FEVI 53 ± 2%, <u>12 días:</u> FEVI 49 ± 2%, <u>3 meses:</u> FEVI 51 ± 2%.</p> <p>NT-proBNP (>150), NT-proBNP+: <u>-7 días:</u> 6 (20%) 129 ± 33 pg/ml, <u>-2 días:</u> 24 (80%) 624 ± 148 pg/ml, <u>7 días:</u> 8 (28%) 404 ± 157 pg/ml, <u>12 días:</u> 5 (19%) 268 ± 116 pg/ml, <u>3 meses:</u> 1 (4%) 352 ± 28 pg/ml.</p>
<p>OBSERVACIONES (Kuittinen et al., 2006(219)): Este estudio muestra que el NT-proBNP es más sensible que la FEVI para reflejar disfunción cardíaca transitoria en pacientes tratados con CFM debido a TPH.</p>				

<ul style="list-style-type: none"> - Fármacos mencionados que producen CT: Antraciclinas (todo tratamiento previo), CFM, VP-16 y RT. - Comparación: Se compara grupo de estudio basal con seguimiento (según tiempo de TPH). - Parámetros de función sistólica del VI: FEVI disminuye significativamente después del tratamiento a los 12 días (FEVI 53 vs 49%), regresando al nivel basal a los 3 meses (FEVI 53 vs 51%). Existe correlación negativa entre el NT-proBNP y la FEVI a nivel basal ($r = -0,446$), pero no en los diferentes puntos de seguimiento. Dosis altas de CFM resultan en disfunción sistólica subclínica aguda en pacientes con LNH tratados previamente con antraciclinas. - Biomarcadores: NT-proBNP aumenta significativamente en el seguimiento (-2 días) (129 vs 624 pg/ml), pero posteriormente desciende manteniéndose a niveles más elevados que el basal. 				
Erkus et al., 2007(209), Pediátrica	29 pacientes, 0 controles, 6,7 (1-16), 21/8 (72%).	LLA, DOX, DNR, IDA, CFM, VCR, 182 (56-374), 0 (0%).	0- Nm, basal, 1 mes (posterior a la terapia), cTnI, BNP: basal, 1 mes (posterior a la terapia).	FEVI (<55%, área), FA (<29%), 0%, 0%, Basal: FEVI $75 \pm 1\%$, FA $40 \pm 0,5\%$ 1 mes: FEVI $68 \pm 5\%$, FA $37 \pm 3\%$. cTnI ($\geq 0,04$), BNP ($>10,3 \pm 11,6$). cTnI basal: $0,020 \pm 0,006$, posterior 1 mes: $0,024 \pm 0,009$ ng/ml. BNP basal: $4 \pm 2,3$, posterior 1 mes: $7,5 \pm 3,2$ pg/ml.
<p>OBSERVACIONES (Erkus et al., 2007(209)): Este estudio muestra que con el aumento de la dosis acumulada de antraciclina la FEVI y la FA disminuye y el BNP aumenta significativamente.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fármacos mencionados que producen CT: Antraciclinas, CFM y VCR. - Comparación: Se compara grupo de estudio basal con seguimiento. - Parámetros de función sistólica del VI: FEVI y FA disminuye significativamente postratamiento al mes (FEVI 75 vs 68% y FA 40 vs 37%). La FEVI y FA disminuye significativamente por 0,0355 y 0,0225, respectivamente con cada aumento de 1mg/m2 en la dosis de antraciclina. FEVI y FA aumenta significativamente por 1% con cada descenso de 0,332 y 0,479 pg/ml de BNP, respectivamente. - Biomarcadores: BNP aumenta significativamente postratamiento al mes, y aumenta significativamente por 0,0242 con cada aumento de 1mg/m2 en la dosis de antraciclina. cTnI no cambia significativamente postratamiento al mes ni se correlaciona con la dosis de antraciclina. 				
Gimeno et al., 2011(275), Adulta	104 pacientes, 0 controles, 67 (25-88), 54/50 (52%).	Linfoma, antraciclinas, Nm, Nm.	0-54, antes (de la terapia), NT-proBNP: antes (de la terapia).	FEVI (Nm), Nm, 14 (12%), fallecidos 18 (17%), Basal: FEVI 65% (41-83), IC 14 (12%). NT-proBNP (≥ 900 para fallecimiento), NT-proBNP+: 18 (17%) Basal: IC 1068 pg/ml (88-7969), no IC 144 pg/ml (9-9102).
<p>OBSERVACIONES (Gimeno et al., 2011(275)): Este estudio muestra que el NT-proBNP es un marcador de riesgo de fallecimiento de los pacientes tratados con QT.</p>				

- Fármacos mencionados que producen CT: Antraciclinas (90 pacientes con tratamiento).
- Comparación: Se compara grupo de estudio basal con seguimiento (según riesgo de fallecimiento).
- Biomarcadores: NT-proBNP basal es mayor significativamente en el grupo de CT (IC) basal respecto al grupo no CT (no IC) basal. Pacientes con NT-proBNP ≥ 900 pg/ml tienen mayor riesgo de fallecimiento por alguna causa respecto a los pacientes que tienen valores más bajos.

Número (N), masculino (M), femenino (F), daunorubicina (DNR), doxorubicina (DOX), idarubicina (IDA), epirubicina (EPI), mitoxantrona (DHAD), ciclofosfamida (CFM), etopósido (VP-16), radioterapia (RT), quimioterapia (QT), quimioterapia alta dosis (QAD), subunidad I de la troponina cardíaca (cTnI), péptido natriurético (PN), péptido natriurético tipo B (BNP), fracción aminoterminal del propéptido natriurético tipo B (NT-proBNP), linfoma de Hodgkin (LH), linfoma no Hodgkin (LNH), trasplante de progenitores hemopoyéticos (TPH), tiempo de deceleración de la onda E (TDE), cardiotoxicidad (CT), insuficiencia cardíaca (IC), tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV), fracción de eyección del VI (FEVI), ventrículo izquierdo (VI), metro (m), miligramo (mg), nanogramo (ng), picogramo (pg), mililitro (ml), milisegundo (ms), Nm (no mencionado).

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Opie LH. Heart Physiology: From Cell to Circulation. 4th ed. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
2. Mattiazzi A, Vila Petrof M. Fisiología del miocito cardíaco. In: Gómez Llambi H, Piskorz D, editors. Hipertensión Arterial, epidemiología, fisiología, fisiopatología, diagnóstico y terapéutica 1. Primera ed. Argentina: Editorial Inter-Médica; 2013. p. 176.
3. Katrukha IA. Human cardiac troponin complex. Structure and functions. Biochemistry Biokhimiia. 2013;78(13):1447-65.
4. Cassalet-Bustillo G. Falla cardíaca en pacientes pediátricos. Fisiopatología y manejo. Parte I. Revista Colombiana de Cardiología. 2018;25(4):286-94.
5. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. Circulation. 2009;119(14):1977-2016.
6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European journal of heart failure. 2016;18(8):891-975.
7. Di Somma S, Magrini L. Drug Therapy for Acute Heart Failure. Revista española de cardiología (English ed). 2015;68(8):706-13.
8. Falzone L, Salomone S, Libra M. Evolution of Cancer Pharmacological Treatments at the Turn of the Third Millennium. Frontiers in pharmacology. 2018;9:1300.
9. Rontgen WC. ON A NEW KIND OF RAYS. Science (New York, NY). 1896;3(59):227-31.
10. Kulakowski A. The contribution of Marie Sklodowska-Curie to the development of modern oncology. Analytical and bioanalytical chemistry. 2011;400(6):1583-6.
11. Unknow. Radiólogo-munchhausen. 2017 [Available from: <https://unionrad.ru/?q=news/3026>].
12. Nakayama DK, Bonasso PC. The History of Multimodal Treatment of Wilms' Tumor. The American surgeon. 2016;82(6):487-92.
13. Garcia-Sanchez JE, Garcia E, Merino ML. [100 years of Dr. Ehrlich's magic bullet (1909-2009)]. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. 2010;28(8):521-33.
14. DeVita VT, Jr., Chu E. A history of cancer chemotherapy. Cancer research. 2008;68(21):8643-53.
15. Unknow. Un soldado canadiense sufriendo de quemaduras de gas de mostaza. In: Mustard_gas_burns.jpg, editor. wikipedia1918.
16. Arias M. Gas mostaza: la primera quimioterapia de la historia. 2017 [Available from: <https://arqueologiadelamedicina.com/2017/03/09/gas-mostaza-la-primera-quimioterapia-de-la-historia/>].
17. Monneret C. Premières attaques chimiques. De l'arme chimique à l'arme thérapeutique. Médecine et armées. 2017;45(1):61-4.
18. Miller DR. A tribute to Sidney Farber-- the father of modern chemotherapy. British journal of haematology. 2006;134(1):20-6.
19. Farber S, Diamond LK. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid. The New England journal of medicine. 1948;238(23):787-93.
20. Meyer LM, Miller FR, Rowen MJ, Bock G, Rutzky J. Treatment of acute leukemia with amethopterin (4-amino, 10-methyl pteroyl glutamic acid). Acta haematologica. 1950;4(3):157-67.

21. Grein. *Streptomyces peucetius* 1963 [Leibniz-Institut DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH:[Available from: <https://www.dsmz.de/catalogues/details/culture/DSM-40754.html>].
22. Dimarco A, Gaetani M, Dorigotti L, Soldati M, Bellini O. [EXPERIMENTAL STUDIES OF THE ANTINEOPLASTIC ACTIVITY OF A NEW ANTIBIOTIC, DAUNOMYCIN]. *Tumori*. 1963;49:203-17.
23. Tan C, Tasaka H, Yu KP, Murphy ML, Karnofsky DA. Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease. Clinical evaluation with special reference to childhood leukemia. *Cancer*. 1967;20(3):333-53.
24. McCubrey JA, Abrams SL, Stadelman K, Chappell WH, Lahair M, Ferland RA, et al. Targeting signal transduction pathways to eliminate chemotherapeutic drug resistance and cancer stem cells. *Advances in enzyme regulation*. 2010;50(1):285-307.
25. Navarrete Hurtado S, María Castellanos Mejía A, Chaparro A. Cardiotoxicidad por quimioterapia: Un enfoque práctico para el clínico 2011. 131-43 p.
26. Montor WR, Salas A, Melo FHM. Receptor tyrosine kinases and downstream pathways as druggable targets for cancer treatment: the current arsenal of inhibitors. *Molecular cancer*. 2018;17(1):55.
27. Mendelsohn J, Baselga J. Epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *Seminars in oncology*. 2006;33(4):369-85.
28. Gerber DE. Targeted therapies: a new generation of cancer treatments. *American family physician*. 2008;77(3):311-9.
29. Monsuez JJ, Charniot JC, Vignat N, Artigou JY. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *International journal of cardiology*. 2010;144(1):3-15.
30. Eskens FA. Angiogenesis inhibitors in clinical development; where are we now and where are we going? *British journal of cancer*. 2004;90(1):1-7.
31. English M. *Principles of Chemotherapy* 2010. 123–8 p.
32. de Almeida VL, Leitão A, Barrett Reina LC, C.A M, Luis Donnici C, Paz Lopes MT. Câncer e Agentes Antineoplásicos Ciclo-Celular Específicos e Ciclo-Celular Não Específicos que Interagem com o DNA: uma Introdução. *QuimNova*. 2005;28(1):118-29.
33. Velásquez CA, González M, Berrouet MC, Jaramillo N. Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2016;23(2):104-11.
34. Kucharska W, Negrusz-Kawecka M, Gromkowska M. Cardiotoxicity of oncological treatment in children. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*. 2012;21(3):281-8.
35. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, Chen MH, Constine LS, Dwyer M, et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *The Lancet Oncology*. 2015;16(3):e123-36.
36. Shankar SM, Marina N, Hudson MM, Hodgson DC, Adams MJ, Landier W, et al. Monitoring for cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: report from the Cardiovascular Disease Task Force of the Children's Oncology Group. *Pediatrics*. 2008;121(2):e387-96.
37. Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, Kawashima T, Yasui Y, Leisenring W, et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(29):3673-80.
38. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2016;66(4):309-25.
39. Armenian SH. Improving screening practices in childhood cancer survivors at risk for treatment-related heart failure. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(35):3923-5.

40. Biomarkers in Cardiology - Part 2: In Coronary Heart Disease, Valve Disease and Special Situations. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2015;104(5):337-46.
41. Howlander N, Ries LA, Mariotto AB, Reichman ME, Ruhl J, Cronin KA. Improved estimates of cancer-specific survival rates from population-based data. *Journal of the National Cancer Institute*. 2010;102(20):1584-98.
42. Chow EJ, Chen Y, Kremer LC, Breslow NE, Hudson MM, Armstrong GT, et al. Individual prediction of heart failure among childhood cancer survivors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(5):394-402.
43. Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, Neglia JP, Leisenring W, Robison LL, et al. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(14):2328-38.
44. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(24):2231-47.
45. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *The New England journal of medicine*. 2000;342(15):1077-84.
46. Franco VI, Henkel JM, Miller TL, Lipshultz SE. Cardiovascular effects in childhood cancer survivors treated with anthracyclines. *Cardiology research and practice*. 2011;2011:134679.
47. Dolci A, Dominici R, Cardinale D, Sandri MT, Panteghini M. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use. *American journal of clinical pathology*. 2008;130(5):688-95.
48. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004;109(22):2749-54.
49. Anderson Cancer Center MD. Effectiveness of Using Biomarkers to Detect and Identify Cardiotoxicity and Describe Treatment (PREDICT) 2011 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01032278>].
50. Pizzino F, Vizzari G, Qamar R, Bomzer C, Carerj S, Zito C, et al. Multimodality Imaging in Cardiooncology. *Journal of oncology*. 2015;2015:263950.
51. Tan TC, Scherrer-Crosbie M. Cardiac complications of chemotherapy: role of imaging. *Current treatment options in cardiovascular medicine*. 2014;16(4):296.
52. Schwartz RG, Jain D, Storozynsky E. Traditional and novel methods to assess and prevent chemotherapy-related cardiac dysfunction noninvasively. *Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 2013;20(3):443-64.
53. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(25 Pt A):2751-68.
54. Ganame J, Claus P, Eyskens B, Uyttebroeck A, Renard M, D'Hooge J, et al. Acute cardiac functional and morphological changes after Anthracycline infusions in children. *The American journal of cardiology*. 2007;99(7):974-7.
55. Poterucha JT, Kutty S, Lindquist RK, Li L, Eidem BW. Changes in left ventricular longitudinal strain with anthracycline chemotherapy in adolescents precede subsequent decreased left ventricular ejection fraction. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2012;25(7):733-40.
56. Al-Biltagi M, Abd Rab Elrasoul Tolba O, El-Shanshory MR, Abd El-Aziz El-Shitany N, El-Sayed El-Hawary E. Strain echocardiography in early detection of Doxorubicin-induced left ventricular dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia. *ISRN pediatrics*. 2012;2012:870549.
57. Mavinkurve-Groothuis AM, Marcus KA, Pourier M, Loonen J, Feuth T, Hoogerbrugge PM, et al. Myocardial 2D strain echocardiography and cardiac biomarkers in children during and shortly

after anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukaemia (ALL): a prospective study. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2013;14(6):562-9.

58. Mavinkurve-Groothuis AM, Groot-Loonen J, Marcus KA, Bellersen L, Feuth T, Bokkerink JP, et al. Myocardial strain and strain rate in monitoring subclinical heart failure in asymptomatic long-term survivors of childhood cancer. *Ultrasound in medicine & biology*. 2010;36(11):1783-91.

59. Gupta M, Thaler HT, Friedman D, Steinherz L. Presence of prolonged dispersion of qt intervals in late survivors of childhood anthracycline therapy. *Pediatric hematology and oncology*. 2002;19(8):533-42.

60. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2014;15(10):1063-93.

61. López-Fernández T, Martín A, Santaballa A, Montero A, García R, Mazón P, et al. Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. *Revista española de cardiología*. 2017;70(6):474-86.

62. Akam-Venkata J, Galas J, Aggarwal S. Cardiovascular Evaluation of Children With Malignancies. *Current treatment options in cardiovascular medicine*. 2019;21(3):14.

63. Tuzovic M, Wu PT, Kianmahd S, Nguyen KL. Natural history of myocardial deformation in children, adolescents, and young adults exposed to anthracyclines: Systematic review and meta-analysis. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. 2018;35(7):922-34.

64. Nemeth BT, Varga ZV, Wu WJ, Pacher P. Trastuzumab cardiotoxicity: from clinical trials to experimental studies. *British journal of pharmacology*. 2017;174(21):3727-48.

65. Drug Label for DOXIL- doxorubicin hydrochloride injection, suspension, liposomal. [Available from: <http://daily.med.nlm.nih.gov.ezproxy.hsclib.sunysb.edu/dailymed/drugInfo.cfm?setid=21d9c619-7e94-49e2-ac41-31e9ea96554a%3E>.

66. Dictionary of Cancer Terms. Definition of cardiotoxicity.

67. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE): National Cancer Institute; 2017 [Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_8.5x11.pdf.

68. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21 Suppl 5:v277-82.

69. Henri C, Heinson T, Tardif JC. The Role of Biomarkers in Decreasing Risk of Cardiac Toxicity after Cancer Therapy. *Biomarkers in cancer*. 2016;8(Suppl 2):39-45.

70. *Pediamedicum*. Antraciclina 2015 [Available from: <http://pediamedicum.es/wp-content/farmacos/Antraciclina.pdf>.

71. Sawyer DB, Peng X, Chen B, Pentassuglia L, Lim CC. Mechanisms of anthracycline cardiac injury: can we identify strategies for cardioprotection? *Progress in cardiovascular diseases*. 2010;53(2):105-13.

72. Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D, Ky B, Nohria A, Baer L, et al. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure: Part 1: Definitions, Pathophysiology, Risk Factors, and Imaging. *Circulation Heart failure*. 2016;9(1):e002661.

73. Sawyer DB. Anthracyclines and Heart Failure. *The new england journal of medicine*. 2013;368(12):1154-7.

74. Vejjongsapong P, Yeh ET. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(9):938-45.

75. Van Dyke T. p53 and tumor suppression. *The New England journal of medicine*. 2007;356(1):79-81.

76. Villasmil Camacho J.K., E. E. Evaluación ecocardiográfica de la función ventricular derecha para la detección temprana de la cardiotoxicidad inducida por antraciclina. *Insuficiencia cardiaca*. 2017;12(2):62-90.

-
77. Hamo CE, Bloom MW. Getting to the Heart of the Matter: An Overview of Cardiac Toxicity Related to Cancer Therapy. *Clinical Medicine Insights Cardiology*. 2015;9(Suppl 2):47-51.
78. Grossman W. Diastolic dysfunction and congestive heart failure. *Circulation*. 1990;81(2 Suppl):Iii1-7.
79. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Jr., Von Hoff AL, Rozenzweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Annals of internal medicine*. 1979;91(5):710-7.
80. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97(11):2869-79.
81. Chlebowski RT. Adriamycin (doxorubicin) cardiotoxicity: a review. *The Western journal of medicine*. 1979;131(5):364-8.
82. Tjuljandin SA, Doig RG, Sobol MM, Watson DM, Sheridan WP, Morstyn G, et al. Pharmacokinetics and toxicity of two schedules of high dose epirubicin. *Cancer research*. 1990;50(16):5095-101.
83. Anderlini P, Benjamin RS, Wong FC, Kantarjian HM, Andreeff M, Kornblau SM, et al. Idarubicin cardiotoxicity: a retrospective study in acute myeloid leukemia and myelodysplasia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995;13(11):2827-34.
84. Gonzalez Larriba JL. [Heart diseases caused by cytostatic agents]. *Revista clinica espanola*. 2001;201(2):90-2.
85. Chang HM, Moudgil R, Scarabelli T, Okwuosa TM, Yeh ETH. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 1. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(20):2536-51.
86. E Lipshultz S, Alvarez J, Scully R. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer 2008. 525-33 p.
87. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Civelli M, et al. Response to Letters Regarding Article, "Early Detection of Anthracycline Cardiotoxicity and Improvement With Heart Failure Therapy". *Circulation*. 2016;133(4):e363.
88. Bu'Lock FA, Mott MG, Oakhill A, Martin RP. Early identification of anthracycline cardiomyopathy: possibilities and implications. *Archives of disease in childhood*. 1996;75(5):416-22.
89. Kremer LC, van der Pal HJ, Offringa M, van Dalen EC, Voute PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2002;13(6):819-29.
90. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015;131(22):1981-8.
91. Lipshultz SE, Karnik R, Sambatakos P, Franco VI, Ross SW, Miller TL. Anthracycline-related cardiotoxicity in childhood cancer survivors. *Current opinion in cardiology*. 2014;29(1):103-12.
92. Reborido N, Parma G, Noria S, Schiavone A, Bonelli A, Lluberas R. Strain bidimensional para detección precoz de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo inducida por agentes quimioterápicos. *Revista Uruguaya de Cardiología*. 2016(31):266-76.
93. Pediamecum. Ciclofosfamida 2016 [Available from: <http://pediamecum.es/wp-content/farmacos/Ciclofosfamida.pdf>].
94. Pediamecum. Ifosfamida 2016 [Available from: <http://pediamecum.es/wp-content/farmacos/Ifosfamida.pdf>].
95. Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, Deisseroth A, Ziegler J. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Archives of internal medicine*. 1981;141(6):758-63.
96. Goldberg MA, Antin JH, Guinan EC, Rappaport JM. Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as a risk factor. *Blood*. 1986;68(5):1114-8.

-
97. AEMPS. Ciclofosfamida ficha técnica 2017 [Available from: http://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/33411/33411_ft.pdf].
98. Quezado ZM, Wilson WH, Cunnion RE, Parker MM, Reda D, Bryant G, et al. High-dose ifosfamide is associated with severe, reversible cardiac dysfunction. *Annals of internal medicine*. 1993;118(1):31-6.
99. Kandyliis K, Vassilomanolakis M, Tsoussis S, Efremidis AP. Ifosfamide cardiotoxicity in humans. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 1989;24(6):395-6.
100. Zamorano JL, Lancellotti P, Munoz DR, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. [2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines]. *Kardiologia polska*. 2016;74(11):1193-233.
101. Pediaemecum. Imatinib 2016 [Available from: <http://pediamecum.es/wp-content/farmacos/Imatinib.pdf>].
102. Pediaemecum. Dasatinib 2016 [Available from: <http://pediamecum.es/wp-content/farmacos/Dasatinib.pdf>].
103. Trigg RM, Turner SD. ALK in Neuroblastoma: Biological and Therapeutic Implications. 2018;10(4).
104. Aviles-Vazquez S, Chavez-Gonzalez A, Mayani H. [Tyrosine kinase inhibitors (TKI): a new revolution in the treatment of chronic myeloid leukemia (CML)]. *Gaceta medica de Mexico*. 2013;149(6):646-54.
105. Kim TD, le Coutre P, Schwarz M, Grille P, Levitin M, Fateh-Moghadam S, et al. Clinical cardiac safety profile of nilotinib. *Haematologica*. 2012;97(6):883-9.
106. Turrisi G, Montagnani F, Grotti S, Marinozzi C, Bolognese L, Fiorentini G. Congestive heart failure during imatinib mesylate treatment. *International journal of cardiology*. 2010;145(1):148-50.
107. Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, Iliescu C, Patten R, Beahm C, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nature medicine*. 2006;12(8):908-16.
108. Vademecum. Ceritinib 2018 [Available from: <https://www.vademecum.es/principios-activos-ceritinib-101xe28>].
109. Pediaemecum. Clofarabina 2016 [Available from: <http://pediamecum.es/wp-content/farmacos/Clofarabina.pdf>].
110. Kantarjian H, Gandhi V, Cortes J, Verstovsek S, Du M, Garcia-Manero G, et al. Phase 2 clinical and pharmacologic study of clofarabine in patients with refractory or relapsed acute leukemia. *Blood*. 2003;102(7):2379-86.
111. Cooper SL, Brown PA. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric clinics of North America*. 2015;62(1):61-73.
112. AEMPS. Clofarabina ficha técnica 2017 [Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/82208/82208_ft.pdf].
113. Pediaemecum. Cisplatino 2016 [Available from: <http://pediamecum.es/wp-content/farmacos/Cisplatino.pdf>].
114. Pediaemecum. Etopósido 2016 [Available from: <http://pediamecum.es/wp-content/farmacos/Etoposido.pdf>].
115. AEMPS. Etopósido ficha técnica 2017 [Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62169/FichaTecnica_62169.html.pdf].
116. Pediaemecum. Vincristina 2016 [Available from: <http://pediamecum.es/wp-content/farmacos/Vincristina.pdf>].
117. AEMPS. Vincristina ficha técnica 2016 [Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62378/FichaTecnica_62378.html.pdf].
118. Fernández-Plaza S, Reques Llorente B. Bases del tratamiento del cáncer en Pediatría: principios de la terapia multimodal. *Pediatría integral*. 2016;XX(7):465-74.
119. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, Davin L, et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2013;26(9):1013-32.

120. Donnellan E, Phelan D, McCarthy CP, Collier P, Desai M, Griffin B. Radiation-induced heart disease: A practical guide to diagnosis and management. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2016;83(12):914-22.
121. Larsen RL, Jakacki RI, Vetter VL, Meadows AT, Silber JH, Barber G. Electrocardiographic changes and arrhythmias after cancer therapy in children and young adults. *The American journal of cardiology*. 1992;70(1):73-7.
122. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. [2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac Death. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology]. *Giornale italiano di cardiologia (2006)*. 2016;17(2):108-70.
123. Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff PM, Diz Mdel P, Galas FR, et al. [I Brazilian Guideline for Cardio-Oncology from Sociedade Brasileira de Cardiologia]. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2011;96(2 Suppl 1):1-52.
124. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, et al. [Management of high blood pressure in children and adolescents: Recommendations of the European Society of hypertension]. *Anales de pediatria (Barcelona, Spain : 2003)*. 2010;73(1):51.e1-28.
125. Rodríguez Contreras J., I. GC. Manejo y seguimiento del niño diabético. *Pediatría integral*. 2015;XIX(7):456-66.
126. Dalmau Serra J., Miñana I.V., B. FL. Dislipemias: Ergón S.A.; 2010.
127. Marwick TH. Ejection Fraction Pros and Cons: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(19):2360-79.
128. Sabatier C, Monge I, Maynar J, Ochagavia A. [Assessment of cardiovascular preload and response to volume expansion]. *Med Intensiva*. 2012;36(1):45-55.
129. Greenberg NL, Firstenberg MS, Castro PL, Main M, Travaglini A, Odabashian JA, et al. Doppler-derived myocardial systolic strain rate is a strong index of left ventricular contractility. *Circulation*. 2002;105(1):99-105.
130. Ferferieva V, Van den Bergh A, Claus P, Jasaityte R, Veulemans P, Pellens M, et al. The relative value of strain and strain rate for defining intrinsic myocardial function. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2012;302(1):H188-95.
131. Cikes M, Solomon SD. Beyond ejection fraction: an integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure. *European heart journal*. 2016;37(21):1642-50.
132. Hansen DE, Daughters GT, 2nd, Alderman EL, Ingels NB, Stinson EB, Miller DC. Effect of volume loading, pressure loading, and inotropic stimulation on left ventricular torsion in humans. *Circulation*. 1991;83(4):1315-26.
133. Moon MR, Ingels NB, Jr., Daughters GT, 2nd, Stinson EB, Hansen DE, Miller DC. Alterations in left ventricular twist mechanics with inotropic stimulation and volume loading in human subjects. *Circulation*. 1994;89(1):142-50.
134. Rösner A, Bijnens B, Hansen M, How OJ, Aarsaether E, Müller S, et al. Left ventricular size determines tissue Doppler-derived longitudinal strain and strain rate. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2009;10(2):271-7.
135. Burns AT, La Gerche A, D'Hooge J, MacIsaac AI, Prior DL. Left ventricular strain and strain rate: characterization of the effect of load in human subjects. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2010;11(3):283-9.
136. Holt W, Auffermann W, Wu ST, Parmley WW, Wikman-Coffelt J. Mechanism for depressed cardiac function in left ventricular volume overload. *American heart journal*. 1991;121(2 Pt 1):531-7.
137. Fardet L, Nazareth I, Petersen I. Synthetic Glucocorticoids and Early Variations of Blood Pressure: A Population-Based Cohort Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(7):2777-83.

138. Anand IS, Chandrashekar Y, Ferrari R, Poole-Wilson PA, Harris PC. Pathogenesis of oedema in chronic severe anaemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamic variables, and plasma hormones. *British heart journal*. 1993;70(4):357-62.
139. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(11):1780-6.
140. Caramelo C, Justo S, Gil P. Anemia en la insuficiencia cardiaca: fisiopatología, patogenia, tratamiento e incógnitas. *Revista Española Cardiología*. 2007(8):848-60.
141. Yeste Fernandez D, Carrascosa Lezcano A. Patología del metabolismo del calcio 2011.
142. Linares Torres P, Garcia Diez R, Castanon Lopez C. [Idiopathic hypoparathyroidism presenting as congestive heart failure]. *Revista española de cardiología*. 2001;54(11):1347-8.
143. Bansal B, Bansal M, Bajpai P, Garewal HK. Hypocalcemic cardiomyopathy-different mechanisms in adult and pediatric cases. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(8):2627-32.
144. Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Critical care medicine*. 2007;35(6):1599-608.
145. Shin DG, Kang MK, Seo YB, Choi J, Choi SY, Choi S, et al. Factors associated with abnormal left ventricular ejection fraction (decreased or increased) in patients with sepsis in the intensive care unit. *PloS one*. 2020;15(3):e0229563.
146. Paonessa JR, Brennan T, Pimentel M, Steinhaus D, Feng M, Celi LA. Hyperdynamic left ventricular ejection fraction in the intensive care unit. *Critical care (London, England)*. 2015;19(1):288.
147. Nadal Amat J., Torrent Español M. Urgencias oncológicas: Ergón, S.A.; 2010.
148. Pitarch Flors R. Equivalencias esteroides 2011 [Available from: <https://www.rccc.eu/ppc/calculadoras/corticoides.htm>].
149. Hernández Merino A. Anemias en la infancia y adolescencia. Clasificación y diagnóstico. *Pediatría integral*. 2012;XVI(5):357-65.
150. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(2):107-33.
151. Mallick A, Januzzi JL. Biomarcadores en la insuficiencia cardiaca aguda. *Revista Española Cardiología*. 2015;68(6):514-25.
152. Sharieff GQ, Rao SO. The pediatric ECG. *Emerg Med Clin North Am*. 2006;24(1):195-208, vii-viii.
153. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recomendaciones para la Cuantificación de las Cavidades Cardíacas por Ecocardiografía en Adultos: Actualización de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y de la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015(28):1-39.
154. Chow CM. Left Atrial Volume (Biplane Area-Length Method) 2005-2011 [Available from: <http://www.csecho.ca/wp-content/themes/twentyeleven-csecho/cardiomath/index.php?eqnHD=echo&eqnDisp=lavolbpm>].
155. Loscalzo J, Libby P, MacRae CA. Biología básica del aparato cardiovascular. 19ª ed. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J, editors: McGraw-Hill Education; 2015. 1441 p.
156. Deiros L, Bret M, Rivero N, Rubio D, Gutiérrez-Larraya F. Métodos diagnósticos por imagen en cardiología pediátrica: ecocardiografía. adolescente Cpyccndyd, editor 2015. 83-106 p.
157. Albert DC. Valoración funcional cardiaca en cardiopatías congénitas: cardioatrio.com portal para profesionales en cardiología; [Available from: https://www.cardioatrio.com/images/stories/cursos_cardiologia_pediatica/funcion_cardiaca.pdf].
158. San Roman JA, Candell-Riera J, Arnold R, Sanchez PL, Aguade-Bruix S, Bermejo J, et al. Quantitative analysis of left ventricular function as a tool in clinical research. Theoretical basis and methodology. *Revista española de cardiología*. 2009;62(5):535-51.

159. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2005;18(12):1440-63.
160. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2011;12(3):167-205.
161. Mereles D. echobasics 2004-2018 [Available from: <http://www.echobasics.de/diastole-cas.html>].
162. Eidem BW, McMahon CJ, Cohen RR, Wu J, Finkelshteyn I, Kovalchin JP, et al. Impact of cardiac growth on Doppler tissue imaging velocities: a study in healthy children. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2004;17(3):212-21.
163. Martínez Dolz L, Almenar Bonet L. Técnicas de imagen en la insuficiencia cardiaca. *Revista Española Cardiología*. 2006;6:27-45.
164. Ayuela JM, Gonzalez Vilchez F. Estimación de las presiones de llenado de ventrículo izquierdo por ecocardiografía Doppler en pacientes críticos. *Medicina Intensiva*. 2004;28:20-5.
165. Álvarez I, Ortiz C, Cruz LE. Determinación de los valores del índice de Tei (índice de performance miocárdico) en caninos con insuficiencia cardiaca, evaluados mediante ecocardiografía Doppler. *Revista de Medicina Veterinaria*. 2010:81-94.
166. Bastidas Tirado R, Pinto Concha J. Comparación del índice de performance miocárdico por doppler pulsado de flujo y doppler pulsado tisular. *Revista Peruana de Cardiología* 2007;XXXIII:4-14.
167. Cui W, Roberson DA. Left ventricular Tei index in children: comparison of tissue Doppler imaging, pulsed wave Doppler, and M-mode echocardiography normal values. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2006;19(12):1438-45.
168. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guías para la Evaluación Ecocardiográfica de las Cámaras Derechas en el Adulto: Un Reporte de la Asociación Americana de Ecocardiografía Aprobada por la Asociación Europea de Ecocardiografía, una filial registrada de la Sociedad Europea de Cardiología, y la Sociedad Canadiense de Ecocardiografía. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2010;23:685-713.
169. Núñez-Gil IJ, Rubio MD, Cartón AJ, López-Romero P, Deiros L, García-Guereta L, et al. Determinación de valores normalizados del desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE) en 405 niños y adolescentes españoles. *Revista Española Cardiología*. 2011;64:674-80.
170. Roberson DA, Cui W. Right ventricular Tei index in children: effect of method, age, body surface area, and heart rate. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2007;20(6):764-70.
171. Ishii M, Eto G, Tei C, Tsutsumi T, Hashino K, Sugahara Y, et al. Quantitation of the global right ventricular function in children with normal heart and congenital heart disease: a right ventricular myocardial performance index. *Pediatric cardiology*. 2000;21(5):416-21.
172. Montero J. Anatomía cardiaca. Arquitectura del corazón. Estructura del miocardio y el sistema de conducción cardiaco. Cantabria [Available from: https://grupos.unican.es/apoptosis/corazon/aqruiectura_cardiaca.htm].
173. Kocabay G, Muraru D, Peluso D, Cucchini U, Mihaila S, Padayattil-Jose S, et al. Normal left ventricular mechanics by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. Reference values in healthy adults. *Revista española de cardiología (English ed)*. 2014;67(8):651-8.
174. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the

EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2015;16(1):1-11.

175. Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(7):1313-27.

176. Teske AJ, De Boeck BW, Melman PG, Sieswerda GT, Doevendans PA, Cramer MJ. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. *Cardiovascular ultrasound*. 2007;5:27.

177. Gutierrez L. Doppler tisular y ecocardiografía 3D. Barcelona: XXXI Curso de ecocardiografía y doppler cardíaco. XXIII Jornadas de actualización en imagen cardíaca; 2011.

178. Gorcsan J, 3rd, Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(14):1401-13.

179. Levy PT, Machevsky A, Sanchez AA, Patel MD, Rogal S, Fowler S, et al. Reference Ranges of Left Ventricular Strain Measures by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Society of Echocardiography* : official publication of the American Society of Echocardiography. 2016;29(3):209-25.e6.

180. Notomi Y, Srinath G, Shiota T, Martin-Miklovic MG, Beachler L, Howell K, et al. Maturation and adaptive modulation of left ventricular torsional biomechanics: Doppler tissue imaging observation from infancy to adulthood. *Circulation*. 2006;113(21):2534-41.

181. Bussadori C, Moreo A, Di Donato M, De Chiara B, Negura D, Dall'Aglio E, et al. A new 2D-based method for myocardial velocity strain and strain rate quantification in a normal adult and paediatric population: assessment of reference values. *Cardiovascular ultrasound*. 2009;7:8.

182. Jashari H, Rydberg A, Ibrahim P, Bajraktari G, Kryeziu L, Jashari F, et al. Normal ranges of left ventricular strain in children: a meta-analysis. *Cardiovascular ultrasound*. 2015;13:37.

183. Cheung YF, Li SN, Chan GC, Wong SJ, Ha SY. Left ventricular twisting and untwisting motion in childhood cancer survivors. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. 2011;28(7):738-45.

184. Olaya P, Sánchez J, Osio LF. Strain y strain rate para dummies. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2011;18:340-4.

185. Planos ecocardiográficos [Available from: <https://ecocardio.com/tecnicos-enfermeras/planos-ecocardiograficos>].

186. Gordon Betts J, DeSaix P, Johnson E, Johnson JE, Korol O, Kruse DH, et al. *The Cardiovascular System: The Heart*: OpenStax; 2013.

187. Dos Santos A, Gurfinkel E. Troponinas cardíacas en los síndromes coronarios agudos. *Revista Argentina de Cardiología*. 1999;67(3):391-8.

188. Santaló M, Guindo J, Ordóñez J. Marcadores biológicos de necrosis miocárdica. *Revista española de cardiología*. 2003;56(7):703-20.

189. Escobar D, Suárez A, Ullauri V, Padilla T. Sensibilidad del NT-pro-BNP comparado con la fracción de eyección del ecocardiograma en pacientes con sospecha de insuficiencia cardíaca izquierda sistólica. *Revista Ecuatoriana de Cardiología*. 2016;2(2):1-10.

190. Almenar Bonet L, Martínez-Dolz L. [Natriuretic peptides in heart failure]. *Revista española de cardiología*. 2006;6 Suppl F:15-26.

191. Christenson ES, James T, Agrawal V, Park BH. Use of biomarkers for the assessment of chemotherapy-induced cardiac toxicity. *Clinical biochemistry*. 2015;48(4-5):223-35.

192. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Revista española de cardiología (English ed)*. 2016;69(12):1167.

193. Rusconi PG, Ludwig DA, Ratnasamy C, Mas R, Harmon WG, Colan SD, et al. Serial measurements of serum NT-proBNP as markers of left ventricular systolic function and remodeling in children with heart failure. *American heart journal*. 2010;160(4):776-83.

194. Lin CW, Zeng XL, Jiang SH, Wu T, Wang JP, Zhang JF, et al. Role of the NT-proBNP level in the diagnosis of pediatric heart failure and investigation of novel combined diagnostic criteria. *Experimental and therapeutic medicine*. 2013;6(4):995-9.

195. Peris Bonet R, Pardo Romaguera E, Muñoz López A, Sayas Sánchez N, Valero Poveda S. Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP) 1980-2016: Sociedad Española de Hematología y Oncología pediátricas. Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad. Universitat de València. ; 2017 [Available from: https://www.uv.es/rnti/pdfs/Informe_RETI-SEHOP_1980-2016.pdf].
196. Stary J, Zimmermann M, Campbell M, Castillo L, Dibar E, Donska S, et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(3):174-84.
197. Eckert C, Henze G, Seeger K, Hagedorn N, Mann G, Panzer-Grumayer R, et al. Use of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation based on minimal residual disease response improves outcomes for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia in the intermediate-risk group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(21):2736-42.
198. Badell Serra I. Tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica de Nuevo Diagnóstico (para niños mayores de 1 año y menores de 19 años). Recomendaciones terapéuticas LAL/SEHOP-PETHEMA 2013 2014 [Available from: https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2014/documentos/guias/LAL_SEHOP_PETHEMA_2013.pdf].
199. Aldaz A, Aumente MD, Dapena JL, Bautista FJ. HDMTX en tumores sólidos y hematológicos: Eficacia. Estrategias para la mejora del tratamiento con dosis altas de metotrexato (HDMTX): La farmacocinética clínica como herramienta para la optimización de la eficacia y toxicidad. Madrid2015.
200. Leukemia Treatment Regimens: Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) 2016 [Available from: <https://www.cancertherapyadvisor.com/home/cancer-topics/hematologic-cancers/leukemia-treatment-regimens-acute-lymphoblastic-leukemia-all/>].
201. INE. Defunciones según la Causa de Muerte. Resultados nacionales: Instituto Nacional de Estadística; 2018 [Available from: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=7947>].
202. Ewer MS, Ali MK, Gibbs HR, Swafford J, Graff KL, Cangir A, et al. Cardiac diastolic function in pediatric patients receiving doxorubicin. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 1994;33(6):645-9.
203. Ewer MS, Jaffe N, Ried H, Zietz HA, Benjamin RS. Doxorubicin cardiotoxicity in children: comparison of a consecutive divided daily dose administration schedule with single dose (rapid) infusion administration. *Medical and pediatric oncology*. 1998;31(6):512-5.
204. Kocabas A, Kardelen F, Ertug H, Aldemir-Kocabas B, Tosun O, Yesilipek A, et al. Assessment of early-onset chronic progressive anthracycline cardiotoxicity in children: different response patterns of right and left ventricles. *Pediatric cardiology*. 2014;35(1):82-8.
205. El-Shitany NA, Tolba OA, El-Shanshory MR, El-Hawary EE. Protective effect of carvedilol on adriamycin-induced left ventricular dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of cardiac failure*. 2012;18(8):607-13.
206. Agha H, Shalaby L, Attia W, Abdelmohsen G, Aziz OA, Rahman MY. Early Ventricular Dysfunction After Anthracycline Chemotherapy in Children. *Pediatric cardiology*. 2016;37(3):537-44.
207. Raluca Maniu D, Blag C, Popa G, Bota M, Vlad C, Cainap C, et al. The role of biomarkers and echocardiography in the evaluation of cardiotoxicity risk in children treated for leukemia. *Journal of BUON : official journal of the Balkan Union of Oncology*. 2018;23(7):122-31.
208. Hayakawa H, Komada Y, Hirayama M, Hori H, Ito M, Sakurai M. Plasma levels of natriuretic peptides in relation to doxorubicin-induced cardiotoxicity and cardiac function in children with cancer. *Medical and pediatric oncology*. 2001;37(1):4-9.
209. Erkus B, Demirtas S, Yarpuzlu AA, Can M, Genc Y, Karaca L. Early prediction of anthracycline induced cardiotoxicity. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2007;96(4):506-9.

-
210. Lipshultz SE, Rifai N, Sallan SE, Lipsitz SR, Dalton V, Sacks DB, et al. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation*. 1997;96(8):2641-8.
211. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Lamantia G, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(2):517-22.
212. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Borghini E, Civelli M, Lamantia G, et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2002;13(5):710-5.
213. Cardinale D, Colombo A, Torrissi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(25):3910-6.
214. Sandri MT, Cardinale D, Zorzino L, Passerini R, Lentati P, Martinoni A, et al. Minor increases in plasma troponin I predict decreased left ventricular ejection fraction after high-dose chemotherapy. *Clinical chemistry*. 2003;49(2):248-52.
215. Pichon MF, Cvitkovic F, Hacene K, Delaunay J, Lokiec F, Collignon MA, et al. Drug-induced cardiotoxicity studied by longitudinal B-type natriuretic peptide assays and radionuclide ventriculography. *In vivo (Athens, Greece)*. 2005;19(3):567-76.
216. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *The American journal of cardiology*. 2011;107(9):1375-80.
217. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2012;5(5):596-603.
218. Sung RY, Huang GY, Shing MK, Oppenheimer SJ, Li CK, Li CK, et al. Echocardiographic evaluation of cardiac function in paediatric oncology patients treated with or without anthracycline. *International journal of cardiology*. 1997;60(3):239-48.
219. Kuittinen T, Jantunen E, Vanninen E, Mussalo H, Vuolteenaho O, Ala-Kopsala M, et al. Cardiac effects within 3 months of BEAC high-dose therapy in non-Hodgkin's lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. *European journal of haematology*. 2006;77(2):120-7.
220. Stapleton GE, Stapleton SL, Martinez A, Ayres NA, Kovalchin JP, Bezold LI, et al. Evaluation of longitudinal ventricular function with tissue Doppler echocardiography in children treated with anthracyclines. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2007;20(5):492-7.
221. Bender KS, Shematek JP, Leventhal BG, Kan JS. QT interval prolongation associated with anthracycline cardiotoxicity. *The Journal of pediatrics*. 1984;105(3):442-4.
222. Gilladoga AC, Manuel C, Tan CT, Wollner N, Sternberg SS, Murphy ML. The cardiotoxicity of adriamycin and daunomycin in children. *Cancer*. 1976;37(2 Suppl):1070-8.
223. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *The New England journal of medicine*. 1991;324(12):808-15.
224. Plana JC. [Chemotherapy and the heart]. *Revista espanola de cardiologia*. 2011;64(5):409-15.
225. Bu'Lock FA, Mott MG, Oakhill A, Martin RP. Left ventricular diastolic function after anthracycline chemotherapy in childhood: relation with systolic function, symptoms, and pathophysiology. *British heart journal*. 1995;73(4):340-50.
226. Ganame J, Claus P, Uyttebroeck A, Renard M, D'Hooge J, Bijnens B, et al. Myocardial dysfunction late after low-dose anthracycline treatment in asymptomatic pediatric patients. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2007;20(12):1351-8.

227. Park JH, Kim YH, Hyun MC, Kim HS. Cardiac functional evaluation using vector velocity imaging after chemotherapy including anthracyclines in children with cancer. *Korean circulation journal*. 2009;39(9):352-8.
228. Yagci-Kupeli B, Varan A, Yorgun H, Kaya B, Buyukpamukcu M. Tissue Doppler and myocardial deformation imaging to detect myocardial dysfunction in pediatric cancer patients treated with high doses of anthracyclines. *Asia-Pacific journal of clinical oncology*. 2012;8(4):368-74.
229. Rohde LE, Baldi A, Weber C, Geib G, Mazzotti NG, Fiorentini M, et al. Tei index in adult patients submitted to adriamycin chemotherapy: failure to predict early systolic dysfunction. *Diagnosis of adriamycin cardiotoxicity. The international journal of cardiovascular imaging*. 2007;23(2):185-91.
230. Tanindi A, Demirci U, Tacoy G, Buyukberber S, Alsancak Y, Coskun U, et al. Assessment of right ventricular functions during cancer chemotherapy. *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology*. 2011;12(11):834-40.
231. Grossman W. Diastolic dysfunction in congestive heart failure. *The New England journal of medicine*. 1991;325(22):1557-64.
232. Karakurt C, Koçak G, Ozgen U. Evaluation of the left ventricular function with tissue tracking and tissue Doppler echocardiography in pediatric malignancy survivors after anthracycline therapy. *Echocardiography (Mount Kisco, NY)*. 2008;25(8):880-7.
233. Kapusta L, Groot-Loonen J, Thijssen JM, DeGraaf R, Daniëls O. Regional cardiac wall motion abnormalities during and shortly after anthracyclines therapy. *Medical and pediatric oncology*. 2003;41(5):426-35.
234. Marchandise B, Schroeder E, Bosly A, Doyen C, Weynants P, Kremer R, et al. Early detection of doxorubicin cardiotoxicity: interest of Doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling dynamics. *American heart journal*. 1989;118(1):92-8.
235. Llesuy SF, Milei J, Gonzalez Flecha BS, Boveris A. Myocardial damage induced by doxorubicins: hydroperoxide-initiated chemiluminescence and morphology. *Free Radic Biol Med*. 1990;8(3):259-64.
236. Eidem BW, Sapp BG, Suarez CR, Cetta F. Usefulness of the myocardial performance index for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *The American journal of cardiology*. 2001;87(9):1120-2, a9.
237. Ruggiero A, De Rosa G, Rizzo D, Leo A, Maurizi P, De Nisco A, et al. Myocardial performance index and biochemical markers for early detection of doxorubicin-induced cardiotoxicity in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Int J Clin Oncol*. 2013;18(5):927-33.
238. Cheung YF, Hong WJ, Chan GC, Wong SJ, Ha SY. Left ventricular myocardial deformation and mechanical dyssynchrony in children with normal ventricular shortening fraction after anthracycline therapy. *Heart (British Cardiac Society)*. 2010;96(14):1137-41.
239. Pignatelli RH, Ghazi P, Reddy SC, Thompson P, Cui Q, Castro J, et al. Abnormal Myocardial Strain Indices in Children Receiving Anthracycline Chemotherapy. *Pediatric cardiology*. 2015;36(8):1610-6.
240. Moon TJ, Miyamoto SD, Younoszai AK, Landeck BF. Left ventricular strain and strain rates are decreased in children with normal fractional shortening after exposure to anthracycline chemotherapy. *Cardiology in the young*. 2014;24(5):854-65.
241. Yu W, Li SN, Chan GC, Ha SY, Wong SJ, Cheung YF. Transmural strain and rotation gradient in survivors of childhood cancers. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2013;14(2):175-82.
242. Motoki H, Koyama J, Nakazawa H, Aizawa K, Kasai H, Izawa A, et al. Torsion analysis in the early detection of anthracycline-mediated cardiomyopathy. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2012(13):95-103.
243. Saini J, Rich MW, Lyss AP. Reversibility of severe left ventricular dysfunction due to doxorubicin cardiotoxicity. Report of three cases. *Annals of internal medicine*. 1987;106(6):814-6.
244. Mele D, Rizzo P, Pollina AV, Fiorencis A, Ferrari R. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: role of ultrasound deformation imaging as an aid to early diagnosis. *Ultrasound in medicine & biology*. 2015;41(3):627-43.

245. Jarfelt M, Andersen NH, Hasle H. Is it possible to cure childhood acute myeloid leukaemia without significant cardiotoxicity? *British journal of haematology*. 2016;175(4):577-87.
246. Migrino RQ, Aggarwal D, Konrev E, Brahmabhatt T, Bright M, Kalyanaraman B. Early detection of doxorubicin cardiomyopathy using two-dimensional strain echocardiography. *Ultrasound in medicine & biology*. 2008;34(2):208-14.
247. Lopez-Andrès N, Rossignol P, Iraqi W, Fay R, Nuée J, Ghio S, et al. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial. *European journal of heart failure*. 2012;14(1):74-81.
248. Dazzi H, Kaufmann K, Follath F. Anthracycline-induced acute cardiotoxicity in adults treated for leukaemia. Analysis of the clinico-pathological aspects of documented acute anthracycline-induced cardiotoxicity in patients treated for acute leukaemia at the University Hospital of Zürich, Switzerland, between 1990 and 1996. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2001;12(7):963-6.
249. Kosmala W, Plaksej R, Strotmann JM, Weigel C, Herrmann S, Niemann M, et al. Progression of left ventricular functional abnormalities in hypertensive patients with heart failure: an ultrasonic two-dimensional speckle tracking study. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2008;21(12):1309-17.
250. Rosen BD, Edvardsen T, Lai S, Castillo E, Pan L, Jerosch-Herold M, et al. Left ventricular concentric remodeling is associated with decreased global and regional systolic function: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation*. 2005;112(7):984-91.
251. Perel RD, Slaughter RE, Strugnell WE. Subendocardial late gadolinium enhancement in two patients with anthracycline cardiotoxicity following treatment for Ewing's sarcoma. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2006;8(6):789-91.
252. Lim CC, Zuppinger C, Guo X, Kuster GM, Helmes M, Eppenberger HM, et al. Anthracyclines Induce Calpain-dependent Titin Proteolysis and Necrosis in Cardiomyocytes. *The journal of biological chemistry*. 2004;279:8290-9.
253. Castro-Ferreira R, Fontes-Carvalho R, Falcão-Pires I, F. Leite-Moreira A. Papel de la Titina en la Modulación de la Función Cardíaca y sus Implicaciones Fisiopatológicas. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2011;96(4):332-9.
254. Granzier HL, Irving TC. Passive tension in cardiac muscle: contribution of collagen, titin, microtubules, and intermediate filaments. *Biophysical journal*. 1995;68(3):1027-44.
255. Song F, Kang Y, Zhang C, Xu Y, Shi J, Guo Y, et al. The early variation of left ventricular twisting function in patients with lymphoma received anthracycline therapy assessed by three-dimensional speckle tracking echocardiography. *Cardiology journal*. 2017;24(5):484-94.
256. Kim WJ, Lee BH, Kim YJ, Kang JH, Jung YJ, Song JM, et al. Apical rotation assessed by speckle-tracking echocardiography as an index of global left ventricular contractility. *Circulation Cardiovascular imaging*. 2009;2(2):123-31.
257. Popescu BA, Beladan CC, Calin A, Muraru D, Deleanu D, Rosca M, et al. Left ventricular remodelling and torsional dynamics in dilated cardiomyopathy: reversed apical rotation as a marker of disease severity. *European journal of heart failure*. 2009;11(10):945-51.
258. Prinz C, Faber L, Horstkotte D, Körperich H, Moysich A, Haas N, et al. Evaluation of left ventricular torsion in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology in the young*. 2014;24(2):245-52.
259. Ahmed MI, Desai RV, Gaddam KK, Venkatesh BA, Agarwal S, Inusah S, et al. Relation of torsion and myocardial strains to LV ejection fraction in hypertension. *JACC Cardiovascular imaging*. 2012;5(3):273-81.
260. Di Maria MV, Caracciolo G, Prashker S, Sengupta PP, Banerjee A. Left ventricular rotational mechanics before and after exercise in children. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2014;27(12):1336-43.
261. Aksakal E, Kurt M, Oztürk ME, Tanboğa IH, Kaya A, Nacar T, et al. The effect of incremental endurance exercise training on left ventricular mechanics: a prospective observational

- deformation imaging study. *Anadolu kardiyoloji dergisi : AKD = the Anatolian journal of cardiology*. 2013;13(5):432-8.
262. Hare JL, Brown JK, Leano R, Jenkins C, Woodward N, Marwick TH. Use of myocardial deformation imaging to detect preclinical myocardial dysfunction before conventional measures in patients undergoing breast cancer treatment with trastuzumab. *American heart journal*. 2009;158(2):294-301.
263. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2013;26(5):493-8.
264. Mahjoob MP, Sheikholeslami SA, Dadras M, Mansouri H, Haghi M, Naderian M, et al. Prognostic Value of Cardiac Biomarkers Assessment in Combination with Myocardial 2D Strain Echocardiography for Early Detection of Anthracycline-Related Cardiac Toxicity. *Cardiovascular & hematological disorders drug targets*. 2020;20(1):74-83.
265. Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, Lytwyn M, Bohonis S, Fang T, et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(22):2263-70.
266. Baratta S, Damiano MA, Marchese ML, Trucco JI, Rizzo MM, Bernok F, et al. Serum Markers, Conventional Doppler Echocardiography and Twodimensional Systolic Strain in the Diagnosis of Chemotherapy-Induced Myocardial Toxicity. *Revista Argentina de Cardiología*. 2013(81):139-46.
267. Mornoş C, Petrescu L. Early detection of anthracycline-mediated cardiotoxicity: the value of considering both global longitudinal left ventricular strain and twist. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 2013;91(8):601-7.
268. Tan LL, Lyon AR. Role of Biomarkers in Prediction of Cardiotoxicity During Cancer Treatment. *Current treatment options in cardiovascular medicine*. 2018;20(7):55.
269. Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, Settelmeier S, Al-Rashid F, Rassaf T, et al. Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. *European journal of heart failure*. 2020;22(2):350-61.
270. Missov E, Calzolari C, Davy JM, Leclercq F, Rossi M, Pau B. Cardiac troponin I in patients with hematologic malignancies. *Coronary artery disease*. 1997;8(8-9):537-41.
271. Auner HW, Tinchon C, Linkesch W, Tiran A, Quehenberger F, Link H, et al. Prolonged monitoring of troponin T for the detection of anthracycline cardiotoxicity in adults with hematological malignancies. *Annals of hematology*. 2003;82(4):218-22.
272. Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, Lipsitz SR, Rifai N, Silverman LB, et al. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(10):1042-9.
273. Lee HS, Son CB, Shin SH, Kim YS. Clinical correlation between brain natriuretic peptide and anthracycline-induced cardiac toxicity. *Cancer research and treatment : official journal of Korean Cancer Association*. 2008;40(3):121-6.
274. Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D, Zorzino L, Passerini R, Lentati P, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clinical chemistry*. 2005;51(8):1405-10.
275. Gimeno E, Gomez M, Gonzalez JR, Comin J, Alvarez-Larran A, Sanchez-Gonzalez B, et al. NT-proBNP: a cardiac biomarker to assess prognosis in non-Hodgkin lymphoma. *Leukemia research*. 2011;35(6):715-20.
276. Sherief LM, Kamal AG, Khalek EA, Kamal NM, Soliman AA, Esh AM. Biomarkers and early detection of late onset anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*. 2012;17(3):151-6.

277. Herman EH, Lipshultz SE, Rifai N, Zhang J, Papoian T, Yu ZX, et al. Use of cardiac troponin T levels as an indicator of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cancer research*. 1998;58(2):195-7.
278. Reagan WJ, York M, Berridge B, Schultze E, Walker D, Pettit S. Comparison of cardiac troponin I and T, including the evaluation of an ultrasensitive assay, as indicators of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Toxicol Pathol*. 2013;41(8):1146-58.
279. García de la Villa B, Díaz-Buschmann I, Alfonso Jurado J, García R, Javier Parra F, Medina J, et al. [The value of cardiac troponin I as diagnostic test in the study of chest pain]. *Revista española de cardiología*. 1998;51(2):122-8.
280. Mavinkurve-Groothuis AM, Groot-Loonen J, Bellersen L, Pourier MS, Feuth T, Bökkerink JP, et al. Abnormal NT-pro-BNP levels in asymptomatic long-term survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. *Pediatric blood & cancer*. 2009;52(5):631-6.
281. Group. CsO. Long-term follow-up guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers. 2018 [Available from: http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2018/COG_LTFU_Guidelines_v5.pdf].
282. Ozturk G, Tavil B, Ozguner M, Ginis Z, Erden G, Tunc B, et al. Evaluation of Cardiac Markers in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Clin Lab Anal*. 2015;29(4):259-62.
283. Hu H, Zhang W, Huang D, Yang Q, Li J, Gao Y. Cardiotoxicity of anthracycline (ANT) treatment in children with malignant tumors. *Pediatric hematology and oncology*. 2018;35(2):111-20.
284. Witteles RM. Biomarkers as Predictors of Cardiac Toxicity From Targeted Cancer Therapies. *Journal of cardiac failure*. 2016;22(6):459-64.
285. Mureddu GF, Tarantini L, Agabiti N, Faggiano P, Masson S, Latini R, et al. Evaluation of different strategies for identifying asymptomatic left ventricular dysfunction and pre-clinical (stage B) heart failure in the elderly. Results from 'PREDICTOR', a population based-study in central Italy. *European journal of heart failure*. 2013;15(10):1102-12.
286. Palazzuoli A, Beltrami M, Ruocco G, Pellegrini M, Nuti R. The role of natriuretic peptides for the diagnosis of left ventricular dysfunction. *ScientificWorldJournal*. 2013;2013:784670.
287. Soker M, Kervancioglu M. Plasma concentrations of NT-pro-BNP and cardiac troponin-I in relation to doxorubicin-induced cardiomyopathy and cardiac function in childhood malignancy. *Saudi Med J*. 2005;26(8):1197-202.
288. Lassaletta Atienza A. Leucemias. *Leucemia linfoblástica aguda*. *Pediatría integral*. 2016;XX(6):380-9.
289. Ribera JM, Oriol A, Sanz MA, Tormo M, Fernandez-Abellan P, del Potro E, et al. Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the Programa Espanol de Tratamiento en Hematología pediátrica-based protocol ALL-96. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(11):1843-9.
290. Stackelberg Av. IntReALL SR 2010 International Study for Treatment of Standard Risk Childhood Relapsed ALL 2010 2012 [Available from: https://www.docvadis.fr/files/all/UyA9w6tKNSI8T0_G51rpRg/international_study_relapse_all_int_reall_sr_2010_01_protocol_version_1.8.pdf].
291. Verdeguer A, Couselo J, Fernández-Delgado R, Esquembre C. PROTOCOLO SHOP-LMA-2007 Protocolo de estudio y tratamiento de la leucemia mieloide aguda en pediatría (Grupo de leucemias de las Sociedades Españolas de Hematología y Oncología Pediátricas) 2007 [Available from: http://www.recerca.com/shop/entrar/prot_pdf/LMA2007_PROTOCOLO.pdf].
292. Reinhardt D. Myeloid Leukemia Down Syndrome 2006 (ML DS 2006) for the treatment of Myeloid Leukemia in children with Down Syndrome. International Cooperative Pediatric AML Study Group 2007 [Available from: https://www.skion.nl/workspace/uploads/DS-2006-12_2006-3-ML-2.pdf].
293. Group E-P-S. EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group Recommendations for the Diagnostics and Treatment of children and adolescents with a classical Hodgkin's Lymphoma during the Interim phase between the end of the EuroNet-PHL-C1 Study and

-
- the start of the EuroNetPHL-C2 Study 2013 [Available from: <http://www.anzchog.org/docs/public-resources/euronet-recommendation.pdf?sfvrsn=0>].
294. Patte C, Gross T. Intergroup trial for children or adolescents with B-cell NHL or B-AL: evaluation of rituximab efficacy and safety in high risk patients 2011 [Available from: https://www.skion.nl/workspace/uploads/c1_inter-b-nhl_ritux_2010_v1-1_9_sep_2011.pdf].
295. Pollack IF, Agnihotri S, Broniscer A. Childhood brain tumors: current management, biological insights, and future directions. *Journal of neurosurgery Pediatrics*. 2019;23(3):261-73.
296. Kinder und Jugendliche KF, Augsburg K. EUROPEAN RHABDOID REGISTRY EU-RHAB 2016 [Available from: https://www.kinderkrebsinfo.de/e1676/e9032/e1758/e83294/download84621/EU-RHABProtokollStand08.12.2016_ger.pdf].
297. Ladenstein R, Canete A, Garabenta A. HR-NBL-1.7/SIOPEN 2014 [Available from: http://www.gyermekdaganat.hu/wp-content/uploads/NBL_01_HRNBL1-7-Protocol-R4-randomisation-Juni-2014.pdf].
298. Group IPLTS. SIOPEL 4 Intensified pre-operative chemotherapy and radical surgery for UHIGH RISK HEPATOBLASTOMA 2004 [Available from: https://www.skion.nl/workspace/uploads/siopel_4_protocol_1_3.pdf].
299. Euro Ewing 2012 2017 [Available from: <https://www.birmingham.ac.uk/Documents/college-mds/trials/crctu/ee2012/EE2012-Protocol-version-5.0-02Jun2017.pdf>].
300. McCabe M. International Randomised Controlled Trial of Chemotherapy for the Treatment of Recurrent and Primary Refractory Ewing Sarcoma 2016 [Available from: <https://www.birmingham.ac.uk/Documents/college-mds/trials/crctu/recur/rEECur-Protocol-Version-5.0-03-June-2016.pdf>].
301. Castro-Arechaga S, Ronceros-Salas L, Vega-Centeno S, Moreno M, Soto A. Sobrevida global y libre de enfermedad en una cohorte peruana de pacientes con leucemia linfoblástica aguda. *Rev peru Med exp Salud Publica*. 2018;35:416-24.

COMUNICACIÓN EN CONGRESO NACIONAL

- L. Sabidó, G. Giralt, P. Sol, F. Rosés, S. Gallego, C. Rodrigo, A. Sabaté. Evaluación de nuevas técnicas ecocardiográficas basadas en la deformación miocárdica para la detección precoz de cardiotoxicidad en la terapia del cáncer en la edad pediátrica. Comunicación oral (virtual) en el 13º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías congénitas (Valencia, 2020).
- L. Sabidó. Otros aspectos relevantes en el seguimiento a largo plazo; el riesgo cardiovascular. Comunicación oral (virtual) en el curso retos y oportunidades en el seguimiento a largo plazo del paciente oncohematológico, organizado por los miembros de ERN-EuroBloodnet del Hospital Universitario Vall d'Hebrón (Barcelona, 2021).

PROTOCOLO PEDIÁTRICO CARDIO-ONCOLOGÍA

a) INTRODUCCIÓN

Protocolo local de evaluación cardíaca para la prevención de CT por el tratamiento antineoplásico según el tiempo de exposición del mismo. Definiendo DV- CTOX como una reducción de la FEVI >10 puntos porcentuales (%) respecto al valor basal con FEVI inferior a 53%(60).

Los pacientes hematooncológicos de inclusión son los niños y adolescentes hasta 18 años de reciente diagnóstico o con recaídas o en situación de pretrasplante de M.O. que reciban o hayan recibido tratamiento antineoplásico que induzca IC (antraciclinas, CFM, IFX, inhibidores de la TK de molécula pequeña y clofarabina), así como, RT torácica, craneoespinal o corporal total.

La dosis total acumulada de antraciclinas se calcula mediante la eqv de toxicidad hematológica de DOX (ajustando la dosis de cada antraciclina por un factor); DOX 1,0, DNR 0,83; EPI 0,67; IDA 5,0 y DHAD 4,0.

b) EVALUACIÓN DE CT AGUDA O PROGRESIVA CRÓNICA DE INICIO TEMPRANO

La valoración inicial del paciente hematooncológico pediátrico incluirá (tabla i):

Tabla i Valoración inicial

VALORACIÓN INICIAL
<ul style="list-style-type: none"> - Cuaderno de recogida de datos. - Medida de peso, talla, FC, TA. - ECG basal. - Biomarcadores basales: cTnI y BNP (si recibe antraciclinas). - Ecocardiograma: FEVI, GLS, GCS, GRS.

Frecuencia cardíaca (FC), tensión arterial (TA), electrocardiograma (ECG), subunidad I de la troponina cardíaca (cTnI), péptido natriurético tipo B (BNP), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), *strain* longitudinal global (GLS), *strain* circunferencial global (GCS), *strain* radial global (GRS).

Si los biomarcadores y GLS son normales, y la FEVI >53%, la monitorización del tratamiento antineoplásico incluirá (tabla ii):

Tabla ii Monitorización del tratamiento antineoplásico I

PACIENTE DE MENOR RIESGO DE CT:
--

DOSIS ACUMULADA <250 MG/M2 ANTRACICLINAS (sin inhibidores de la TK, clofarabina o RT torácica/ craneoespinal/ corporal total) + SIN FRCV + SIN CLÍNICA CARDIOLÓGICA + SIN TRATAMIENTO CARDIOTÓXICO PREVIO/ RECAIDA

- cTnI antes de cada ciclo de tratamiento +
 - (a) A los 3 meses, (b) final del tratamiento con antraciclina, (c) a los 12 meses:
- Medida de peso, talla, FC, TA.
- Ecocardiograma: FEVI, GLS, GCS (12 meses), GRS (12 meses).
- ECG (12 meses).
- BNP (12 meses).

PACIENTE DE MAYOR RIESGO DE CT:

DOSIS ACUMULADA \geq 250 MG/M2 ANTRACICLINAS

o <250 MG/M2 y;

+ INHIBIDORES DE LA TK y/o CLOFARABINA y/o RT torácica/ craneoespinal/ corporal total + o FRCV + o CLÍNICA CARDIOLÓGICA + o TRATAMIENTO CARDIOTÓXICO PREVIO/ RECAIDA

- cTnI antes de cada ciclo de tratamiento +
 - (a) **Periódicamente**, (b) a los 3 meses, (c) final del tratamiento con antraciclina, (d) a los 12 meses:
- Medida de peso, talla, FC, TA.
- Ecocardiograma: FEVI, GLS, GCS (12 meses), GRS (12 meses).
- ECG (12 meses).
- BNP (12 meses).

OTROS PACIENTES (TPH con RT corporal total...)

- Seguimiento clínico periódico durante el tratamiento +
 - (a) a los 12 meses:
- Medida de peso, talla, FC, TA.
- Ecocardiograma: FEVI, GLS, GCS (12 meses), GRS (12 meses).
- ECG (12 meses).
- BNP (12 meses).

Cardiotoxicidad (CT), tirosina quinasa (TK), radioterapia (RT), factores de riesgo cardiovascular (FRCV), trasplante de progenitores hemopoyéticos (TPH), frecuencia cardíaca (FC), tensión arterial (TA), electrocardiograma (ECG), subunidad I de la troponina cardíaca (cTnI), péptido natriurético tipo B (BNP), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), *strain* longitudinal global (GLS), *strain* circunferencial global (GCS), *strain* radial global (GRS), miligramo (mg), metro (m).

Según el resultado de la monitorización del tratamiento antineoplásico se procederá (tabla iii):

Tabla iii Monitorización del tratamiento antineoplásico II

SEGUIMIENTO CARDIOLÓGICO NORMAL:
FEVI >53% + GLS sin cambios relevantes (disminución <8%) + cTnI normal
- Continuar el seguimiento cardiológico establecido.
SEGUIMIENTO CARDIOLÓGICO PLUS:
FEVI >53% + FEVI disminución >10% + GLS sin cambios relevantes (disminución 8-15%) y/o cTnI normal
- Repetir estudio cardiológico en 4 semanas.
SEGUIMIENTO CARDIOLÓGICO DAÑO SUBCLÍNICO:
FEVI >53% + GLS cambio relevante (disminución >15%) y/o cTnI elevada
- No modificar tratamiento antineoplásico.
- Valorar tratamiento cardioprotector: IECA...
- Repetir estudio cardiológico en 2 semanas.
SEGUIMIENTO CARDIOLÓGICO DV- CTOX:
FEVI <53% + FEVI disminución >10%
- Tratamiento de la IC según guías de práctica clínica habitual.
- Si FEVI de 40-50%; ajuste del tratamiento antineoplásico valorando riesgo-beneficio para el tratamiento propuesto.
- Si FEVI <40%; evaluar el riesgo-beneficio para el tratamiento propuesto (interrumpir y reevaluar), desaconsejado el uso de drogas cardiotóxicas, en especial, las antraciclina.
- Repetir estudio cardiológico en 2 semanas.

Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), *strain* longitudinal global (GLS), subunidad I de la troponina cardíaca (cTnI), disfunción ventricular secundaria a cardiotóxicos (DV- CTOX), insuficiencia cardíaca (IC).

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS MONITORIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

Cuaderno de recogida de datos (monitorización del tratamiento)	
PACIENTE	
IDENTIFICACIÓN	
109.	_____ Número estudio
110.	_____ Número historia clínica
111.	____ / ____ / ____ Fecha de visita (dd/mm/aaaa)
VARIABLES DEMOGRÁFICAS	

112.	_____	Sexo (1= niño, 2= niña)
113.	___ / ___ / ___	Fecha de nacimiento (dd/mm/aaaa)
114.	_____	Talla (cm)
115.	_____	Peso (Kg)
116.	_____	FRCV previos (0=no, 1=HTA, 2=DM, 3= dislipemia)
VARIABLES DE POTENCIALES CONFUSORES		
117.	_____	Hiperhidratación previa (0=no, 1=si)
118.	_____	Niveles de Hb (g/dl)
119.	_____	Cuenta de leucocitos total (*10 ⁹ /l)
120.	_____	Alteración electrolítica (0=no, 1=hipoCa, 2=hipoMg)
121.	_____	Infección sistémica (0=no, 1=si)
122.	_____	RT (0=no, 1=si)
VARIABLES DE SITUACIÓN CLÍNICA		
123.	_____	FC (lpm)
124.	___ / ___	TAs/ TAd (mmHg)
125.	_____	Sintomatología (0=no, 1=dolor torácico, 2=disnea, 3=palpitaciones, 4=síncope, 5= otros datos sugestivos de IC clínica)
VARIABLES DE PATOLOGÍA ONCOLÓGICA		
126.	_____	Enfermedad hematooncológica (1=LLA, 2=LMA, 3=LH, 4=LNH, 5=LB, 6=HB, 7=SE, 8=OS, 9=RMS, 10=MB, 11=NB, 12=TW, 13=Enfermedades hematológicas pre-TPH).
127.	___ / ___ / ___	Fecha de diagnóstico (dd/mm/aaaa)
128.	_____	Recaída (0=no, 1=si)
129.	___ / ___ / ___	Fecha de recaída (dd/mm/aaaa)
130.	_____	TPH (0=no, 1=si)
131.	___ / ___ / ___	Fecha de TPH (dd/mm/aaaa)
TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO y/o RADIOTERÁPICO		
132.	_____	Agentes quimioterápicos de tipo I (antraciclina) 1=DOX, 2=DNR, 3=EPI, 4=IDA, 5=DHAD
133.	___ / ___ / ___	Fecha de inicio de tratamiento (dd/mm/aaaa)
134.	___ / ___ / ___	Fecha de fin de tratamiento (dd/mm/aaaa)
135.	_____	Dosis acumulada (mg/m ²)
136.	_____	Otros Agentes QT

1=CFM, 2=IFX, 3=Inhibidores TK, 4=Clofarabina, 5=CDDP, 6=VP-16, 7=VCR.

137. ____ / ____ / ____ Fecha de inicio de tratamiento (dd/mm/aaaa)
138. ____ / ____ / ____ Fecha de fin de tratamiento (dd/mm/aaaa)
139. _____ Dosis total administrada (mg/m2)
140. _____ **RT torácica, craneoespinal o corporal** (0=no, 1=si).
141. ____ / ____ / ____ Fecha de inicio de tratamiento (dd/mm/aaaa)
142. ____ / ____ / ____ Fecha de fin de tratamiento (dd/mm/aaaa)
143. _____ Dosis total administrada (Gy)

Factores de riesgo cardiovascular (FRCV), hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), hemoglobina (Hb), calcio (Ca), magnesio (Mg), radioterapia (RT), frecuencia cardiaca (FC), tensión arterial sistólica (TAs), tensión arterial diastólica (TAd), insuficiencia cardiaca (IC), leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), linfoma de Hodgkin (LH), linfoma no Hodgkin (LNH), linfoma de Burkitt (LB), hepatoblastoma (HB), sarcoma de Ewing (SE), osteosarcoma (OS), rabdomiosarcoma (RMS), meduloblastoma (MB), neuroblastoma (NB), tumor de Wilms (TW), trasplante de progenitores hemopoyéticos (TPH), quimioterapia (QT), doxorubicina (DOX), daunorubicina (DNR), epirubicina (EPI), idarubicina (IDA), mitoxantrona (DHAD), ciclofosfamida (CFM), ifosfamida (IFX), tirosina quinasa (TK), cisplatino (CDDP), etopósido (VP-16), vincristina (VCR), latidos por minuto (lpm), milímetro de mercurio (mmHg), centímetro (cm), kilogramo (kg), grays (Gy).

c) EVALUACIÓN DE CT PROGRESIVA CRÓNICA DE INICIO TARDÍO

La valoración a largo plazo del paciente hematooncológico pediátrico incluirá (tabla iv):

Tabla iv Valoración a largo plazo

VALORACIÓN A LARGO PLAZO
- Cuaderno de recogida de datos.
- Medida de peso, talla, FC, TA.
- ECG.
- BNP.
- Ecocardiograma: FEVI, GLS, GCS, GRS.

Frecuencia cardiaca (FC), tensión arterial (TA), electrocardiograma (ECG), péptido natriurético tipo B (BNP), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), *strain* longitudinal global (GLS), *strain* circunferencial global (GCS), *strain* radial global (GRS).

La monitorización de la CT a largo plazo del tratamiento antineoplásico se realizará (tabla v):

Tabla v Monitorización de la CT a largo plazo

- DOSIS ACUMULADA <100 MG/M2 ANTRACICLINAS (CON inhibidores de la TK, clofarabina o RT torácica/ craneoespinal/ corporal total)
- DOSIS ACUMULADA >100 MG/M2 ANTRACICLINAS

- No seguimiento (sólo cuando clínicamente indicado): <100 mg/m² antraciclinas (SIN inhibidores de la TK, clofarabina o RT torácica/ craneoespinal/ corporal total) o RT <15 Gy (sin antraciclinas).

- (a) cada 2 años valoración cardiológica (cada 5 años FEVI, GLS, GCS, GRS).
- (b) anual valoración cardiológica (si antraciclinas ≥ 250 mg/m² o RT ≥ 35 Gy o antraciclinas < 250 mg/m² y RT ≥ 15 Gy o FRCV) (cada 2 años FEVI, GLS, GCS, GRS).
- (c) Valoración cardiológica anómala; hacer FEVI, GLS, GCS, GRS.

Cardiotoxicidad (CT), tirosina quinasa (TK), radioterapia (RT), factores de riesgo cardiovascular (FRCV), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), *strain* longitudinal global (GLS), *strain* circunferencial global (GCS), *strain* radial global (GRS), miligramo (mg), metro (m).

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS A LARGO PLAZO DE LA TERAPIA

Cuaderno de recogida de datos (a largo plazo de la terapia)

PACIENTE

IDENTIFICACIÓN

1. _____ Número estudio
2. _____ Número historia clínica
3. ____ / ____ / ____ **Fecha de visita (dd/mm/aaaa)**

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

4. _____ Sexo (1= niño, 2= niña)
5. ____ / ____ / ____ Fecha de nacimiento (dd/mm/aaaa)
6. _____ Talla (cm)
7. _____ Peso (Kg)
8. _____ FRCV previos (0=no, 1=HTA, 2=DM, 3= displipemia)

VARIABLES DE SITUACIÓN CLÍNICA

9. _____ FC (lpm)
10. ____ / ____ TAs/ TAd (mmHg)
11. _____ Sintomatología (0=no, 1=dolor torácico, 2=disnea, 3=palpitaciones, 4=síncope, 5= otros datos sugestivos de IC clínica)

VARIABLES DE PATOLOGÍA ONCOLÓGICA

12. _____ Enfermedad hematooncológica
- (1=LLA, 2=LMA, 3=LH, 4=LNH, 5=LB, 6=HB, 7=SE, 8=OS, 9=RMS, 10=MB, 11=NB, 12=TW, 13=Enfermedades hematológicas pre-TPH).

13. ____ / ____ / ____ **Fecha de diagnóstico (dd/mm/aaaa)**
 14. _____ **Recaída (0=no, 1=si)**
 15. ____ / ____ / ____ **Fecha de recaída (dd/mm/aaaa)**
 16. _____ **TPH (0=no, 1=si)**
 17. ____ / ____ / ____ **Fecha de TPH (dd/mm/aaaa)**
 18. ____ / ____ / ____ **Fecha de fin de tratamiento (dd/mm/aaaa)**

TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO y/o RADIOTERÁPICO

19. _____ **Agentes quimioterápicos de tipo I (antraciclinas)**
 1=DOX, 2=DNR, 3=EPI, 4=IDA, 5=DHAD
 20. _____ **Dosis acumulada (mg/m²)**
 21. _____ **Otros Agentes QT**
 1=CFM, 2=IFX, 3=Inhibidores TK, 4=Clofarabina, 5=CDDP, 6=VP-16, 7=VCR.
 22. _____ **Dosis total administrada CFM (mg/m²)**
 23. _____ **RT torácica, craneoespinal o corporal (0=no, 1=si).**
 24. _____ **Dosis total administrada (Gy)**

Factores de riesgo cardiovascular (FRCV), hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), frecuencia cardiaca (FC), tensión arterial sistólica (TAs), tensión arterial diastólica (TAd), insuficiencia cardiaca (IC), leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), linfoma de Hodgkin (LH), linfoma no Hodgkin (LNH), linfoma de Burkitt (LB), hepatoblastoma (HB), sarcoma de Ewing (SE), osteosarcoma (OS), rhabdomyosarcoma (RMS), meduloblastoma (MB), neuroblastoma (NB), tumor de Wilms (TW), trasplante de progenitores hemopoyéticos (TPH), quimioterapia (QT), doxorubicina (DOX), daunorubicina (DNR), epirubicina (EPI), idarubicina (IDA), mitoxantrona (DHAD), ciclofosfamida (CFM), ifosfamida (IFX), tirosina quinasa (TK), cisplatino (CDDP), etopósido (VP-16), vincristina (VCR), latidos por minuto (lpm), milímetro de mercurio (mmHg), centímetro (cm), kilogramo (kg), grays (Gy).



Universitat Autònoma de Barcelona
Escola de Doctorat