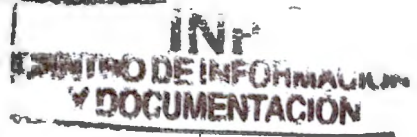


**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA  
SECRETARIA DE SALUD**



**UTILIDAD DEL INDICE "TEI" EN LA DETECCIÓN TEMPRANA  
DE CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS**

**REVISION CUALITATIVA DE LA LITERATURA**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
CARDIOLOGIA PEDIATRICA**

**PRESENTA:  
DRA. FABIOLA PÉREZ JUÁREZ**

*MÉXICO, DISTRITO FEDERAL. 2007*



**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**  
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

**UTILIDAD DEL INDICE “TEI” EN LA DETECCIÓN TEMPRANA DE  
CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS**

**REVISION CUALITATIVA DE LA LITERATURA**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE**

**CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA**

**DRA. FABIOLA PÉREZ JUÁREZ**

**TUTOR: DRA. LAURA CAMACHO REYES**

**CO-TUTOR: DR. HÉCTOR OSNAYA MARTÍNEZ**

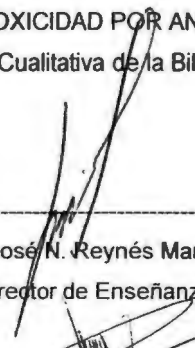
**ASESOR**

**METODOLÓGICO: M EN C IGNACIO MORA MAGAÑA**

**MÉXICO**

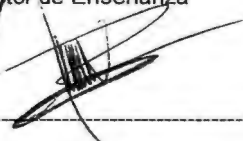
**MMVII**

UTILIDAD DEL INDICE TEI EN LA DETECCION TEMPRANA DE  
CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS  
Revisión Cualitativa de la Bibliografía



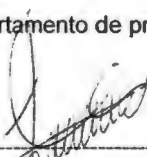
---

Dr. José N. Reynés Manzur  
Director de Enseñanza



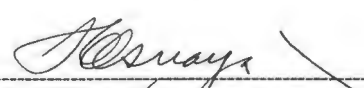
---

Dra. Mirella Vázquez Rivera  
Jefe del departamento de pre y posgrado



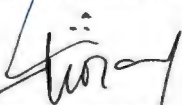
---

Dra. Laura Camacho Reyes  
Tutor del trabajo de tesis  
Medico adscrito al servicio de Cardiología



---

Dr. Héctor Osnaya Martínez  
Co-tutor del trabajo de tesis  
Profesor titular del curso de Cardiología



---

Dr. Ignacio Mora Magaña  
Revisor metodológico del trabajo de tesis  
División de Investigación

## INDICE

RESUMEN.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
JUSTIFICACION.....	7
ANTECEDENTES.....	9
OBJETIVOS.....	17
CRITERIOS PAR LA VALORACION DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISION.....	18
ESTRATEGIA DE BUSQUEDA PARA LA IDENTIFICACION DE LOS ESTUDIOS.....	19
METODOS DE LA REVISION.....	20
DESCRIPCION DE LOS ESTUDIOS.....	21
CALIDAD METODOLOGICA.....	22
RESULTADOS.....	23
DISCUSION.....	25
POTENCIAL CONFLICTO DE INTERES.....	26
REFERENCIAS.....	27
ANEXOS.....	31

## DEDICATORIA

Le doy gracias a **Dios** por haberme dado una **familia** maravillosa, que son el pilar de mi vida y que los quiero mucho. Por que sin su apoyo, sus sonrisas en tiempos difíciles, sus consejos, palmadas en la espalda, palabras de ánimo y su tiempo invertido en mi no hubiera podido culminar mi meta.

Estoy convencida que cuando quieres algo, todo el universo conspira para que realices tu deseo. Y que incluso un camino sinuoso, difícil, nos puede conducir a la meta si no lo abandonamos hasta el final, pero también estoy convencida que sin el apoyo de mi familia y mis seres queridos no lo hubiera logrado.

Agradezco a los **médicos** que me inspiraron, aquellos que piensan que el mundo está en las manos de la gente capaz de ver las transformaciones del presente, de la gente que tiene coraje para cumplir sus sueños.

Y sobretodo, agradezco a mis pacientes, mis **niñitos** que siempre nos enseñan que las cosas mas simples de la vida son las mas extraordinarias, y que nos demuestran a diario su vitalidad y fortaleza ante la adversidad y que por ellos vale la pena continuar superándose.

# **UTILIDAD DEL INDICE “TEI” EN LA DETECCIÓN TEMPRANA DE CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS. Revisión Cualitativa de la literatura.**

Dra. Fabiola Pérez Juárez\*, Dra. Laura Camacho Reyes\*\*, Dr. Héctor Osnaya Martínez\*\*\*, Dr. Ignacio Mora Magaña\*\*\*\*.

\*Medico Residente de Cardiología Pediátrica INP (Tesis). \*\* Adscrito al servicio de Cardiología INP (Tutor de tesis). \*\*\*Jefe del servicio de Cardiología Pediátrica (Co-autor de tesis). \*\*\*\* Jefe Departamento de Metodología de Investigación INP (Asesor de metodología).

## **Antecedentes**

Las antraciclinas son los agentes quimioterapeúticos más eficaces en el tratamiento de gran cantidad de neoplasias en niños. Sin embargo su uso se ha limitado debido a la cardiotoxicidad dosis-dependiente. Con la finalidad de detectar en forma oportuna datos de cardiotoxicidad se han implementado nuevas técnicas de imagen ecocardiográfica.

## **Objetivos**

El objetivo de esta revisión fue evaluar la utilidad de una nueva técnica de imagen ecocardiográfica (Índice Tei) para detectar en forma temprana el daño cardíaco en los niños con cáncer tratados con antraciclinas.

## **Estrategia de la búsqueda**

Se hicieron búsquedas en las bases de datos de MEDLINE, PUBMED, The Cochrane Library, MDConsult. Además de búsquedas en manuales, listas de referencias, resúmenes de congresos nacionales e internacionales de Cardiología y Oncología Pediátrica y tesis, en los últimos 15 años.

## **Criterios de Selección**

Ensayos clínicos controlados aleatorios, en los cuales se determinó la utilidad de la nueva técnica de evaluación ecocardiográfica (Índice Tei) y se comparó con las técnicas ecocardiográficas convencionales, en pacientes con cáncer que recibieron antraciclinas.

## **Recopilación y análisis de datos**

Se realizó selección de estudios, evaluación de la calidad y extracción de datos.

## **Resultados Principales**

Se identificaron ensayos clínicos aleatorizados para comprobar la utilidad del índice Tei en pacientes con cáncer que recibieron antraciclinas. Los estudios incluidos demostraron que los pacientes asintomáticos que reciben dosis moderadas de antraciclinas presentan un daño miocárdico subclínico. Donde el índice Tei es una herramienta útil en la detección temprana de cardiotoxicidad, demostrándose correlación significativa con la dosis acumulada moderada de antraciclina (250 mg/m<sup>2</sup>) mientras que no se encontraron alteraciones con los parámetros convencionales en la etapa subclínica. Con limitaciones metodológicas ya que la cantidad de estudios era poca y no se encontraron meta-análisis. La mayoría de los pacientes eran niños. Solo se realizó medición del índice Tei con una sola dosis acumulada.

Con estos resultados se sugiere que el índice Tei puede ser una herramienta de gran utilidad en la detección temprana de cardiotoxicidad por antraciclinas. Sin embargo se necesitan investigaciones en pacientes pediátricos para el desarrollo de futuros protocolos que incluyan mediciones seriadas a diferentes dosis para evaluar el valor del Índice Tei en la detección temprana de cardiotoxicidad por antraciclinas y su importancia pronóstica.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

P	I	C	O
Pacientes con cáncer de 0 a 18 años.	Que son tratados con antraciclinas	Que son evaluados con un nuevo método ecocardiográfico (índice Tei) además de los métodos convencionales.	Detectar en forma temprana datos de cardiotoxicidad secundaria a antraciclinas.

## JUSTIFICACION

El numero de niños con cáncer tratados con antraciclinas en el servicio de oncología en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) esta aumentando. El tratamiento con antraciclinas se ha asociado con daño miocárdico irreversible, llevado al paciente a Insuficiencia Cardiaca durante o al finalizar su tratamiento por lo que su uso se ha limitado.

Las antraciclinas son los agentes quimioterapeuticos mas eficaces en el tratamiento de gran cantidad de neoplasias en niños. Sin embargo su uso se ha limitado debido a la cardiotoxicidad dosis-dependiente. Con la finalidad de detectar en forma oportuna datos de cardiotoxicidad se han implementado nuevas técnicas de imagen ecocardiográfica.

Siendo fundamental la aplicación de estas técnicas para los pacientes con cáncer en el INP, y evitar en nuestros pacientes el aumento en la morbi-mortalidad debida a problemas cardiovasculares (como son disfunción ventricular, insuficiencia



cardiaca congestiva, muerte cardiaca secundaria a fallo de bomba o arritmias, aterosclerosis temprana), evitando así complicaciones medias tardías y fatales. Actualmente en el Instituto Nacional de Pediatría existe discusión acerca del tiempo en el que se deben monitorizar a los pacientes que reciben antraciclinas y que presentan riesgo de cardiotoxicidad, además con los métodos convencionales de evaluación ecocardiográfica es muy difícil evaluar el curso clínico y caracterizar de forma completa la función ventricular diastólica de estos pacientes. Por lo que con el método planteado podremos detectar disfunción ventricular en forma temprana y completa; siendo esta nueva herramienta de gran utilidad para el servicio de oncología y cardiología facilitando el tratamiento preventivo, un adecuado control en la administración del medicamento y para implementar un protocolo de estudio cardiológico en todos los pacientes con cáncer que reciben antraciclinas.

## ANTECEDENTES

Las antraciclinas, son agentes citotóxicos (o antineoplásicos) potentes que se utilizan para el tratamiento de una gran diversidad de cánceres (sólidos o hematológicos), sin embargo su uso se ha limitado debido al alto riesgo de cardiotoxicidad relacionado sobre todo a la dosis acumulada. <sup>1</sup>

El daño miocárdico se ha observado con una dosis acumulada tan baja como 200mg/m<sup>2</sup>. Algunos estudios mostraron que aproximadamente 65% de los niños sobrevivientes a leucemia desarrollaron anomalías cardíacas. <sup>2</sup>

Los antracíclicos afectan el músculo cardíaco resultando en cardiomiopatía, donde el tipo y grado de miocardiopatía depende de algunos factores de riesgo como son dosis acumulativa alta de antracíclicos, uso de dosis altas de antracíclicos, la edad, género femenino, radioterapia asociada <sup>3</sup>, raza negra, presencia de trisomía 21 <sup>4</sup>.

Pudiendo desarrollar miocardiopatía restrictiva o dilatada. Así mismo la cardiotoxicidad temprana, que es la que ocurre dentro del primer año de tratamiento es el factor de riesgo más importante para desarrollar cardiotoxicidad tardía. <sup>1</sup>

La cardiotoxicidad se puede manifestar como alteración en la contractilidad ventricular izquierda, incremento en la precarga, adelgazamiento de la pared ventricular izquierda, disminución del grosor de la pared ventricular izquierda y de la masa ventricular, lo cual es un indicativo de disminución del músculo cardíaco y disminución de la contractilidad ventricular izquierda<sup>1</sup>.

La disfunción ventricular progresiva en pacientes que sobrevivieron a cáncer representa un grave problema terapéutico, los antracíclicos inducen la pérdida de miocitos que conlleva a una hipertrofia ventricular inadecuada, que produce un

incremento en la precarga, deterioro de la contractilidad miocárdica culminando en falla cardíaca de ahí la necesidad de prevenir la cardiotoxicidad en el niño con cáncer recién diagnosticado y modificar su curso progresivo en el paciente sobreviviente al cáncer<sup>5,6</sup>. Y particularmente en los niños en quienes la esperanza de vida es larga después de haberse curado del cáncer<sup>7</sup>.

En la actualidad el número de niños con cáncer tratados con antraciclinas en el servicio de oncología en el INP está aumentando. El uso de antraciclinas para los diferentes tipos de cáncer se ha limitado debido al alto riesgo de cardiotoxicidad por lo que el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos para detectar en forma temprana datos de cardiotoxicidad es fundamental.

El tratamiento con antraciclinas se ha asociado con daño miocárdico irreversible, llevado al paciente a Insuficiencia Cardíaca durante o al finalizar el tratamiento en un gran porcentaje de pacientes, donde la severidad es proporcional a la dosis acumulada del medicamento recibido.

Los problemas de cardiotoxicidad tardía en niños con cáncer se han vuelto cada vez más relevantes. Encontrándose en estos pacientes un aumento en la morbi-mortalidad debida a problemas cardiovasculares (como son disfunción ventricular, insuficiencia cardíaca congestiva, muerte cardíaca secundaria a fallo de bomba o arritmias, aterosclerosis temprana)<sup>8</sup>.

La disfunción ventricular progresiva en pacientes que sobrevivieron a cáncer representa un grave problema terapéutico de ahí la necesidad de prevenir la cardiotoxicidad en el niño con cáncer recién diagnosticado y modificar su curso progresivo en el paciente sobreviviente al cáncer, particularmente en los niños en quienes la esperanza de vida es larga después de haberse curado del cáncer<sup>8</sup>.

Actualmente se utilizan parámetros convencionales como son la fracción de eyección y acortamiento para el seguimiento de estos pacientes pero se ha visto

que estos métodos no son del todo útiles ya que detectan datos de cardiotoxicidad en una etapa tardía.

Con los métodos convencionales de evaluación ecocardiográfica en pacientes con cáncer que reciben tratamiento con antraciclinas es muy difícil evaluar el curso clínico y se caracteriza de forma incompleta la función ventricular diastólica de estos pacientes<sup>9</sup>.

En base a la fisiopatología de la cardiotoxicidad por antraciclinas, donde ocurre inicialmente disfunción diastólica y posteriormente disfunción sistólica ventricular precediendo a la falla cardiaca irreversible, surge este nuevo método mediante el cual se detecta disfunción diastólica inicial, por lo que este podría ser útil para la detección de daño miocárdico temprano, en una etapa subclínica, facilitando así el tratamiento preventivo y optimizando el tratamiento de los niños con cáncer<sup>9,10</sup>.

Este nuevo método útil para la detección de disfunción diastólica es el índice Tei, siendo este un método factible, no invasivo, fácil de obtener, reproducible y no costoso.

Este nuevo índice puede reflejar la disfunción ventricular temprana, implicaciones pronósticas y puede incrementar el valor predictivo comparado con los métodos tradicionales.

Las alteraciones ecocardiográficas son proporcionales a la dosis acumulativa total y se ha comprobado que la función ventricular izquierda se deteriora de forma notable cuando ésta excede de 450 mg/m<sup>2</sup><sup>11</sup>.

En general, cuando se instaura el cuadro clínico completo se observan alteraciones importantes de la función ventricular, con disminución de la fracción de eyección y de la velocidad de acortamiento circunferencial.

Las cámaras cardiacas están muy dilatadas, con hipocinesia del septum interventricular y de la pared libre del ventrículo izquierdo<sup>11</sup>.

Para la evaluación del daño miocárdico existen varias técnicas disponibles. El examen físico y la radiografía de tórax no son útiles en etapas precoces, por lo que no tienen un papel real. Entre las técnicas actuales, se encuentran el electrocardiograma de Reposo, la Ventriculografía Radioisotópica con glóbulos rojos marcados con tecnecio 99m, Ecocardiografía Bidimensional de superficie, Biopsia endomiocárdica, Anticuerpos Antimiosina marcados con Indio 111. Cuantificación de receptores Adrenérgicos con meta-yodo-bencil-guanidina (MIBG) marcado con Iodo 123 y Marcadores Bioquímicos Plasmáticos. Para la mayoría de los estudios antes mencionados muchas veces no se tiene la disponibilidad por el alto costo.

La ecocardiografía también se ha usado en la evaluación clínica y en el seguimiento de estos pacientes, sin embargo, su mayor dependencia del operador y mayor variabilidad en las mediciones de parámetros de función ventricular han dificultado su uso, especialmente, en el estudio de evolución seriado. El cálculo de fracción de eyección ventricular izquierda tiene una correlación aceptable con los estudios radioisotópicos y angiográficos<sup>13</sup>. Entre sus ventajas, puede mencionarse mayor disponibilidad y menor costo y no producir radiación ionizante, se ha preferido su uso en población pediátrica<sup>14</sup>.

Existen algunas guías de monitorización de cardiotoxicidad de antraciclinas en niños similares a las desarrolladas para adultos<sup>15</sup>.

- I- Determinación basal de función sistólica de ventrículo izquierdo con ecografía.
- II- Repetir estudio al alcanzar 300 mg/m<sup>2</sup> y antes del siguiente ciclo.
- III- Repetir estudio antes de cada nuevo ciclo al superar 300 mg/m<sup>2</sup>.

- IV- Sobre 400 mg/m<sup>2</sup> de dosis alcanzada efectuar ecografía y ventriculografía radiosotópica antes de cada nuevo ciclo
- V- Control posterior al fin de la quimioterapia
  - a. Ecografía a los 3, 6 y 12 meses. Ventriculografía opcional a los 12 meses
  - b. Si la función ventricular es normal, controlar cada 2 años
  - c. Si la función ventricular es anormal, control según evolución
  - d. Electrocardiografía continua de 24 hrs cada 5 años
  - e. Se considera presencia de cardiotoxicidad si se observa disminución de la fracción de acortamiento determinada por ecografía:
    - 1. Disminución en 10% absoluto
    - 2. Valor menor a 29%

Tei y colaboradores propusieron un nuevo índice Doppler, también llamado índice de función miocárdica (IMP siglas en ingles de index myocardial performance)<sup>16</sup>. A diferencia del método común en modo bidimensional en el que se obtiene la fracción de eyección, fracción de acortamiento y en el que depende de la geometría ventricular este índice combina parámetros sistólico y diastólico por lo que puede ser el método más usado para el diagnóstico de disfunción cardiaca global que usando el modo bidimensional e índices sistólico y diastólico por separado. Este índice puede valorar la reserva cardiaca y detecta tempranamente disfunción miocárdica<sup>17</sup>.

El índice de Tei ha mostrado correlación clínica con los hallazgos de insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, en trasplante cardiaco, y amiloidosis<sup>32,33,34</sup>.

El índice de Tei se obtiene midiendo el intervalo entre 2 flujos diastólicos mitrales consecutivos por Doppler y el flujo de salida aórtico. La distancia entre 2 flujos mitrales consecutivos esta compuesta por el tiempo de contracción isovolumétrico (ICT), tiempo de relajación isovolumétrico (IRT), y tiempo de eyección (ET)<sup>18,19</sup>.

Este método ha sido usado anteriormente para correlacionar la severidad con la clínica de pacientes adultos y pediátricos con cardiopatías congénitas o adquiridas. Las investigaciones demuestran que el índice de Tei varía significativamente con la edad principalmente cuando se obtiene en edades mayores entre los 60-80 años<sup>20</sup>.

Con el Doppler pulsado transmitral, el intervalo entre el flujo mitral final y el flujo mitral inicial se determina con la letra ("a"). Con el Doppler pulsado transtorácico, el intervalo de tiempo desde el inicio del flujo aórtico hasta el final del flujo aórtico se determina con la letra ("b" o LVET: tiempo de eyección del ventrículo izquierdo). El índice de Tei (IMP) se puede calcular por lo tanto:  $IMP = (a - b)/b^{22}$ .

La disfunción sistólica da lugar a una prolongación de la preeyección (tiempo de contracción isovolumétrico; ICT) y a un acortamiento del tiempo de eyección (LVET). Tanto la disfunción sistólica como la diastólica dan lugar a una alteración en la relajación miocárdica, lo que prolonga el periodo de relajación (tiempo de relajación isovolumétrico; IRT)<sup>23</sup>.

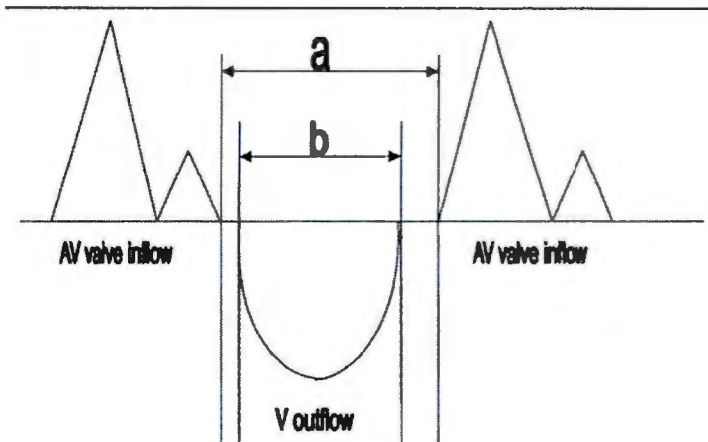


Fig.1

$$\text{IMP} = \frac{\text{ICT} + \text{IRT}}{\text{LV ET}}$$

La monitorización secuencial de la función cardiaca en pacientes bajo tratamiento con quimioterapia contribuye a la identificación subclínica de cardiotoxicidad. Tal efecto cardiotoxico está relacionado con la dosis total acumulada; el riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva en niños ha sido reportada cuando la dosis total acumulada supera los 550 mg por metro cuadrado de superficie corporal<sup>23,24,25</sup>.

Existen pocas publicaciones de los efectos de antracíclicos a dosis moderadas sobre la función miocárdica en niños tratados con neoplasias malignas. Recientemente, un nuevo método Doppler que valora el índice de función miocárdica ventricular izquierda que combina intervalos de tiempo sistólico y diastólico conocido como índice de Tei<sup>26,27</sup>.

El índice de Tei se correlaciona significativamente con la dosis acumulada de antraciclina según algunos estudios realizados en adultos principalmente y también en niños.



Algunos han observado diferencias en el índice de Tei en los pacientes que reciben dosis de moderadas a altas de antracilinas<sup>25</sup>.

Algunos autores toman como dosis bajas la antracilinas  $<200$  mg/m<sup>2</sup>, como dosis moderada  $\geq 200$  mg/m<sup>2</sup> a  $<400$  mg/m<sup>2</sup> y como dosis alta  $\geq 400$  mg/m<sup>2</sup> <sup>26</sup>. La mayoría de los pacientes después de que se les administran dosis altas de antracíclicos tienen un índice de Tei anormal viéndose alterado principalmente el tiempo de acortamiento en la medición hecha por Doppler bidimensional<sup>27</sup>.

Como se ha comentado, este índice al conjugar función sistólica y diastólica ventricular resulta ser el método ideal para valorar la función miocárdica global. La detección temprana de anomalías miocárdicas podría ayudar a identificar pacientes mayormente susceptibles a desarrollar cardiomiopatía después del tratamiento con antracilinas en etapas subclínicas<sup>27</sup>.

El índice de Tei en la edad pediátrica se ha utilizado poco en niños. Sin embargo no ofrece mayores dificultades técnicas, diversos estudios demuestran que la utilidad de este índice es la misma que en adultos. Se pudo demostrar disfunción diastólica como precursora de la disfunción sistólica. De la misma manera puede utilizarse como indicador de la toxicidad cardíaca por antracilinas o bien como factor pronóstico de mala evolución<sup>29</sup>.

Los valores tanto del IMP, ICT e IRT varían de acuerdo a cada década de la vida sobre todo en los extremos de la edad por lo que se debe individualizar cada valor según la edad del paciente<sup>30</sup>.

Este índice al conjugar función sistólica y diastólica ventricular resulta ser el método ideal para valorar la función miocárdica global. La detección temprana de anomalías miocárdicas podría ayudar a identificar pacientes mayormente susceptibles a desarrollar cardiomiopatía después del tratamiento con antracilinas en etapas subclínicas.

## OBJETIVOS

### **1. Objetivo Primario:**

- a. Evaluar la utilidad de este nuevo método diagnóstico (Índice Tei) de acuerdo a la dosis acumulada de antraciclinas (0 hasta 400 mg) en niños con cáncer para la detección temprana de cardiotoxicidad.

### **2. Objetivos Secundario:**

- a. Evaluar como el uso de antraciclinas pueden alterar el Índice Tei de acuerdo a la dosis acumulada recibida.
- b. Comparar la utilidad del nuevo índice con la evaluación convencional ecocardiográfica y evaluar la utilidad de ambos métodos.
- c. Determinar si el índice Tei puede ser un predictor importante de morbimortalidad por cardiotoxicidad en los pacientes con cáncer que recibieron antraciclinas.

## **CRITERIOS PARA LA VALORACION DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISION**

### **Tipos de estudios**

Ensayos clínicos controlados que evaluaban la utilidad del índice Tei para detectar daño miocárdico temprano en pacientes con cáncer que recibieron antraciclinas.

### **Tipos de participantes**

Pacientes con cáncer (niños y adultos) que recibieron quimioterapia con antraciclinas.

### **Tipos de intervención**

Ecocardiogramas seriados convencionales (basal, postratamiento de acuerdo a dosis acumulada de antraciclinas) junto con la nueva evaluación ecocardiográfica.

### **Tipos de medidas de resultado**

#### **Resultados Primarios**

- Insuficiencia cardiaca clínica y subclínica (definiciones: insuficiencia cardiaca como la definen los autores; insuficiencia cardiaca subclínica definida como anomalías en la función cardiaca en una fase temprana, previo al daño cardiaco irreversible).

#### **Resultados Secundarios**

- Porcentaje de detección temprana de disfunción ventricular (definida como alteración de la función inicialmente diastólica previo al daño miocárdico irreversible y posteriormente sistólica o en etapa avanzada)
- Supervivencia
- Calidad de vida
- Morbi-mortalidad
- Muerte cardiaca secundaria a fallo de bomba o arritmias.

## **ESTRATEGIA DE BUSQUEDA PARA LA IDENTIFICACION DE LOS ESTUDIOS**

Se hicieron búsquedas en las bases de datos de MEDLINE, PUBMED, EMBASE, The Cochrane Library, MDConsult. Además de búsquedas en manuales, listas de referencias, resúmenes de congresos nacionales e internacionales de Cardiología y Oncología Pediátrica y tesis.

1. Para el índice Tei, se usaron las siguientes estrategias de búsqueda: Tei index OR Tei OR Myocardial performance index.
2. Para las antraciclinas: anthracyclines OR antibiotic OR anthracycline OR doxorubicin OR adriamycin OR daunorubicin OR epirubicin.
3. La estrategia de búsqueda según el manual de revisores.

Limites: Se limitó a humanos, idiomas inglés, español, francés, italiano y japonés. El gradiente científico de los artículos se clasificó de acuerdo al nivel de evidencia.

## **METODOS DE LA REVISION**

### **Identificación de estudios:**

Después de realizar la estrategia de búsqueda se identificaron los estudios que cumplían con los criterios de inclusión.

### **Evaluación de la calidad de los estudios incluidos:**

Se realizó el cribaje del título y resumen de cada cita identificada con la estrategia de búsqueda, para valorar si era elegible. Se obtuvo el texto completo de cada estudio posiblemente elegible y se tradujeron los estudios cuando fue necesario. Se evaluó cada artículo de forma independiente para determinar si el estudio era elegible incluyendo los criterios de selección por dos revisores.

### **Extracción de datos:**

Dos revisores extrajeron los datos de las características de los participantes (edad, estadio de la enfermedad, edad al diagnóstico, patología agregada, enfermedades asociadas como síndrome de Down), de las intervenciones (dosis acumulada de antraciclina, dosis inicial alta, otro tratamiento alternativo como radioterapia) y resultados (insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular).

## DESCRIPCION DE LOS ESTUDIOS

Después de realizar las búsquedas en Cochrane Library, Medline, Embase, Pubmed se incluyó un total de 7 artículos que cumplieron con todos los criterios para considerar los estudios para esta revisión.

No se obtuvo información adicional a partir de la búsqueda en resúmenes de congresos y listas de referencias de artículos de revisión y tesis.

Se excluyeron 18 artículos por que no eran ensayos clínicos aleatorios, estudios en animales o no presentaban insuficiencia cardiaca como resultado, se evaluaba la utilidad del índice Tei pero en pacientes sin cáncer y por lo tanto sin tratamiento con antraciclinas.

Dos estudios incluyeron pacientes adultos, cuatro estudios incluyeron niños y uno incluyó niños y adultos. En todos los estudios los pacientes se trataron con antraciclinas (doxorubicina o daunorrubicina). Tres estudios especificaron tumores malignos sólidos y hematológicos; y en los otros 4 estudios solo se especifican tumores malignos. En ninguno de los estudios quedo totalmente claro el estadio de la enfermedad, edad al diagnostico, si tenían patología agregada, enfermedades asociadas como síndrome de Down, las intervenciones asociadas (radioterapia) y la dosis inicial. Ningún estudio mostró diferencia significativa en relación a la edad, frecuencia cardiaca, peso, índice de masa corporal (IMC) y presión arterial en los grupos que recibían antraciclinas y el grupo control con el índice Tei.

Un estudio no mostró alteración en el índice Tei en relación a la dosis baja acumulada de antraciclina. Mientras que 6 estudios mostraron una diferencia significativa en el Índice Tei en pacientes que recibían dosis moderada de antraciclinas. En todos los estudios no hubo diferencia significativa con los métodos convencionales en ambos grupos.

## CALIDAD METODOLÓGICA

Se incluyeron 25 estudios en esta revisión: con niveles de evidencia.

I (Fuerte), 5 Metaanálisis

II (Adecuada), 14 ensayos clínicos aleatorizados

IV (Buena-regular), 0 ensayos clínicos no aleatorizados

VI (Regular) 6 estudio longitudinal,

VII (Regular) 0 de casos y controles,

VIII (Pobre), 0 series de casos y 0 reportes de caso,<sup>i</sup>

Teniendo un nivel de evidencia en conjunto adecuado clasificados según la escala de Jovell.

En los estudios clínicos incluidos, en cuatro de los siete se aplicó un método adecuado de asignación al azar. Los otros tres estudios no especificaron el método de asignación al azar.

## RESULTADOS

De los 25 estudios, los años de publicación van de 1996 al 2006, con el intervalo de realización y la publicación de 1 a 3 años. Los países donde se realizaron fueron: Gran Bretaña, Turquía, USA, Japón, Holanda, Dinamarca, Italia, Francia y Republica Checa.

Cuatro ensayos fueron en pacientes pediátricos y tres en pacientes adultos.

El tamaño de la muestra fue muy variable con el menor de 23 pacientes (Belham) y el mayor de 155 pacientes (Elbl).

Cuatrocientos pacientes pediátricos se asignaron al azar y recibieron dosis acumulada moderada de antraciclina (240 mg/m<sup>2</sup>). En la mayoría de los estudios (4 de 7) los pacientes eran niños.

Se demostró que los niños asintomáticos tratados con dosis moderadas de antraciclinas presentan daño miocárdico subclínico.

Los métodos convencionales (fracción de eyección y fracción de acortamiento) dependen del la geometría ventricular, de la frecuencia cardiaca, la precarga y la presión arterial por lo que no son indicadores útiles. Mientras que el índice Tei no se modifico por estos factores.

Tres estudios demostraron claramente que el índice Tei esta anormal en niños asintomáticos que recibieron dosis moderadas de antraciclinas, no así con los métodos convencionales.

Todos los estudios mostraron que este nuevo método no invasivo (Índice Tei) es en forma constante un buen indicador del daño cardiovascular temprano, lo que asume una gran relevancia clínica, no así con los métodos convencionales.



Se pudieron obtener datos de insuficiencia cardiaca clínica en 3 estudios. Encontrándose un porcentaje de 3% de insuficiencia cardiaca.

Ningún estudio mostró datos de supervivencia y calidad de vida. En un estudio se informó disminución de la morbimortalidad secundaria a cardiotoxicidad por antraciclinas pero en adultos.

## DISCUSION

El daño cardíaco secundario a la quimioterapia con antraciclinas es un problema serio y reduce la calidad de vida e incluso puede ocasionar desenlaces fatales. Cuando se produce un daño cardíaco durante el tratamiento, se reduce la eficacia de la quimioterapia, además de que aumenta el riesgo de presentar insuficiencia cardíaca crónica, daño miocárdico irreversible y muerte cardíaca. Esta es la primera revisión que evalúa la utilidad del índice TEi (nuevo método diagnóstico) en la detección temprana de cardiotoxicidad por antraciclinas.

La mayoría de los estudios con limitaciones metodológicas, sin poderse detectar el sesgo. El número de estudios es muy limitado. Y el tamaño de la muestra en algunos estudios era muy pequeña. Por lo que actualmente no puede establecerse una conclusión definitiva. La calidad de los estudios fue variable.

Sin embargo este estudio mostró que los niños asintomático tratados con dosis moderadas de antraciclinas presentan daño miocárdico subclínico

Este nuevo método no invasivo (Índice Tei) fue en forma constante un buen indicador del daño cardiovascular temprano, lo que asume una gran relevancia clínica, e incrementa el valor de este índice.

Con los métodos convencionales no se encontró alteración cuando se reciben dosis moderadas en niños asintomáticos, lo cual demuestra que estos parámetros no son útiles en la evaluación temprana de cardiotoxicidad

La detección temprana de anormalidades en el miocardio nos podrá ayudar a identificar a los pacientes que pudieran desarrollar en una etapa tardía cardiomiopatía después del tratamiento con antraciclinas.

Esta revisión nos permite aseverar que se requieren mas investigaciones sobre el Índice Tei para el desarrollo de futuros protocolos quimioterapeuticos, que incluyan mediciones seriadas a diferentes dosis acumulada para evaluar el valor del Índice Tei en la detección de cardiotoxicidad por antraciclinas, su importancia pronostica y poder establecer cual es la cifra de mayor riesgo para desarrollar daño cardiaco.

### **POTENCIAL CONFLICTO DE INTERES**

Ninguno.

1. Wilhelmsen LK, Bryman I, Wilhelmsen L. Cardiac malformations and hypertension but not metabolic risk factors are common in Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4166-70.
2. Belham M, Kruger A, Path FRC. The Tei Index Identifies a Differential Effect on Left and Right Ventricular Function with Low dose Anthracycline Chemotherapy. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19:206-210.
3. Ôcal D, Oguz D, Karademir S, Birgen D. Myocardial Performance Index Combining Systolic and Diastolic Myocardial Performance in Doxorubicin-Treated Patients and its correlation to conventional Echo/Doppler Indices. *Pediatr Cardiol* 2002; 23:522-527.
4. McMahon CJ, Nagueh SF, Eapen RS, Dreyer WJ, Towbin JA, Pignatelli RH. Echocardiographic predictors of adverse clinical events in children with dilated cardiomyopathy: a prospective clinical study. *Heart* 2004;24:322-45.
5. Elbl L, Hrstkova H, Chaloupka V. The late consequences of anthracycline treatment on left ventricular function after treatment for childhood cancer. *Eur J Pediatr* 2003; 162(10):690-6.
6. Dorup I, Levitt G, Sullivan I, Sorensen. Prospective longitudinal assessment of late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: the role of diastolic function. *Heart* 2004;90 (10):1214-16.
7. Yeh E, Tong A, Lenihan D, Yusuf S. Cardiovascular complications of cancer therapy:Diagnosis, pathogenesis and management. *Circulation* 2004;109(25):3122-31.
8. Jensen B V, Skovsgaard T, Nielsen S. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann of Oncol* 2002;13(5):699-09.
9. Nelson MA, Frishman WH, Seiter K. Cardiovascular considerations with anthracycline use in patients with cancer. *Heart* 2001;3(3):157-68.

10. Hashimoto I, Ichida F, Miura M, Okabe T. Automatic border detection identifies subclinical anthracycline cardiotoxicity in children with malignancy. *Circulation* 1999;99(18):2367-70.
11. Bu'lock FA, Mott MG, Oakhill A, Martin R. Early identification of anthracycline cardiomyopathy: possibilities and implications. *Arch of Dis in Child* 1996;75(5):416-22.
12. Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *Ann of Intern Med* 1996;125(1):47-58.
13. Bu'lock FA, Mott MG, Oakhill A, Martin R. Left ventricular diastolic function after anthracycline chemotherapy in childhood; relation with systolic function, symptoms, and pathophysiology. *British Heart Jour* 1995;73(4):340-350.
14. Eidem BW, Sapp BG, Suarez CR, Cetta F. Usefulness of the myocardial performance index for early detection of anthracycline therapy. *Am J Cardiol* 2001;87:1120-22.
15. Isshi M, Tsutsumi T, Himeno W. Sequential evaluation of left ventricular myocardial performance in children after anthracycline therapy. *Am J Cardiol* 2000;86:1279-81.
16. Tei C. New non invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol* 1995;26:135-6.
17. Dujardin KS, Tei C, Yeo TC, Hodge DO. Prognostic value of a Doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic-dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;82:1071-76.
18. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO. Doppler echocardiographic index for assesment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9:838-47.
19. Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Non-invasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:169-78.
20. Iarussi D, Galderisi M, Ratti G. Left ventricular systolic and diastolic function after anthracycline chemotherapy in children. *Clin Cardiol* 2001;24: 663-669.

21. Massida B, Fenu MA, Ionta MT, Tronci M. Early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity: a non invasive hemodynamic study. *Anticancer Res* 1997;17:663-668.
22. Tjeerdsma MT, Meinardi WT, A van der Graaf MP. Early detection of anthracycline induced cardiotoxicity in asymptomatic patients with normal left ventricular systolic function:autonomic versus echocardiographic variables. *Heart* 1999;81:419-23.
23. Spencer. Tei index in the evaluation of left ventricular systolic. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17:351.
24. Ishii M, Eto G, Tei C, Tsutsumi T. Quantification of the global right Ventricular Function in Children with Normal Heart and Congenital Heart Disease:A right ventricular myocardial performance index. *Pediatr Cardiol* 2000; 21:416-421.
25. Steinhers L, Graham T, Hurwitz R, Sondheimer H. Guidelines for Cardiac Monitoring of Children During and after anthracycline therapy:report of cardiology committee of the childrens cancer study group. *Pediatrics* 1992;89(5):942-48.
26. Steven JL. Effect of heart rate and preload on Index of myocardial performance in the normal and abnormal left ventricle. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:133-41.
27. Grenier MA, Lipshultz SE. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Sem Oncol* 1998;25:72-85.
28. Lipshultz S. Exposure fo anthracyclines during childhood causes cardiac injury. *Sem Oncol* 2006;33:S8-14.
29. Iarussi D, Indolfi P, Casale F, Martino V. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity in children with cancer:strategies for prevention and management. *Paediatr Drugs* 2005;7(2) 67-76.
30. Elliot P. Pathogenesis of cardiotoxicity induced by anthracyclines. *Semin Oncol* 2006;33:S2-7.
31. Iarussi D, Indolfi P, Galderisi M. Cardiac toxicity after anthracycline chemotherapy in childhood. *Herz* 2000;25:676-88.

32. Krischer JP, Epstein S, Cuthbertson DD. Clinical cardiotoxicity following anthracline treatment for childhood cancer:the pediatric oncology group experience. *J Clin Oncol* 1997;15:1544-52.
33. Iarussi D, Indolfi O, Casale F. Recent advances in prevention of anthracycline cardiotoxicity in childhood. *Curr Med Chem* 2001;8:1649-60.
34. Van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LCM. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Review*.

## ANEXO 1

### CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

<b>Autores</b> <b>Año</b> <b>Publicación</b> <b>Año</b> <b>Realización</b> <b>País</b>	<b>Diseño de estudio</b>  <b>Grado de Evidencia</b>	<b>Características de los pacientes y tamaño de la muestra</b>	<b>Intervención y dosis de antraciclina</b>	<b>Métodos</b>	<b>Resultados (Insuficiencia cardiaca, disfunción ventricular)</b>	<b>Notas</b>
Belham 2006 2005 Gran Bretaña	Ensayo clínico aleatorio II (Buena)	Niños y adultos Edad 48+-20 23 pacientes	Dosis baja de antraciclina (20-125mg/m <sup>2</sup> )	Índice Tei medido: Antes y después de la dosis	No hay impacto en el Índice Tei a bajas dosis.	Muy pocos pacientes NO compararon con métodos convencionales Solo se realizó la medición a una sola dosis del medicamento. No hubo relación con la dosis acumulada
B.Ocal 2002 2001 Turquía	Ensayo clínico aleatorio II (Buena)	Niños 108+-55 meses 35 pacientes	Dosis acumulada de antraciclina 219+-144 mg/m <sup>2</sup> . Duración de tratamiento 11+-10 meses. Se compararon con niños control	Índice Tei medido Antes y después de la dosis.	Hubo correlación con la dosis acumulada. Valor predictivo positivo del Índice Tei en relación con la detección de insuficiencia cardiaca y disfunción ventricular temprana cuando el paciente se encuentra asintomático	Se compararon con niños control No se realizó evaluación a diferentes dosis



<b>Autores</b> <b>Año</b> <b>Publicación</b> <b>Año</b> <b>Realización</b> <b>País</b>	<b>Diseño de estudio</b>  <b>Grado de Evidencia</b>	<b>Características de los pacientes y tamaño de la muestra</b>	<b>Intervención</b>	<b>Métodos</b>	<b>Resultados</b>	<b>Notas</b>
Spencer 2004 2003 USA	Ensayo clínico Aleatorio (II Buena)	Adultos 50 pacientes	Dosis de antraciclina 200 mg/m <sup>2</sup>	Índice Tei medido: Antes y después de una dosis de medicamento	Tei indicador independiente de la FC y TA de disfunción ventricular temprana	Se debe ajustar el índice de acuerdo a la edad del paciente ya que se detecta variabilidad.
Hashimoto 1999 1999 Japón	Ensayo clínico aleatorio (II Buena)	Niños 0.7 a 17 años 34 pacientes	Dosis de antraciclina 26-1100 mg/m <sup>2</sup> Se compararon con niños control	Índice Tei y métodos convencionales medidos: Antes y después de la dosis	Un método útil y sensitivo en la evaluación subclínica de cardiotoxicidad.	No se midieron a diferentes dosis.
Eibl 2003 2003 Republica Checa	Ensayo clínico aleatorio. (II Buena)	Niños y adultos Edades 15+4.9 años 155 pacientes	Edad al diagnóstico 8 años. Seguimiento por 7 años. Dosis acumulada de 250 +-130 mg/m <sup>2</sup> . Grupo control	Tei index medido antes y después de la dosis de 250 mg/m <sup>2</sup> Medición con métodos convencionales	0.64% desarrollo Insuficiencia cardíaca Se encontró correlación clínica entre la dosis acumulada y los indicadores de función sistólica (índice Tei) EN un periodo de 6 años después de la Quimioterapia con antraciclinas solo 7% desarrollo cardiotoxicidad, y falla cardíaca solo 1 paciente.	
Ishii 2000 2000 Japón	Ensayo clínico aleatorio (II Buena)	Niños 65 pacientes	Adriamicina en 2 grupos <200 mg/m <sup>2</sup> >200 mg/m <sup>2</sup>	Índice Tei y parámetros convencionales: Basal, dosis menor de 200 y mayor de 200 mg/m <sup>2</sup>	Método sensible, fácil en la detección de cardiotoxicidad subclínica, Se requieren más investigaciones, para designar futuros protocolos de QT.	

Dorup 2004 2003 Dinamarca y Londres	Ensayo clínico aleatorio (II Buena)	Niños 120 pacientes	Dosis de 303 mg/m2 Grupo control	Índice Tei y parámetros convencionales: Antes del medicamento y una sola medición a los 300 mg/m2	Utilidad de detectar inicialmente disfunción diastólica. O falla ventricular temprana.	Solo se realizo una medición. Solo pacientes con LAL
--	---	------------------------	-------------------------------------	---	---	--

## CARACTERISTICAS DE LOS ESTUDIOS EXCLUIDOS

<b>Autores</b>  <b>Año Publicación</b>  <b>Año Realización</b>  <b>País</b>	<b>Diseño de estudio</b>  <b>Grado de Evidencia</b>	<b>Características de los pacientes y tamaño de la muestra</b>	<b>Intervención</b>	<b>Métodos</b>	<b>Resultados</b>	<b>Notas</b>
Cacciapuoti 2004 2003 Italia	Ensayo clínico Aleatorio (II Buena)	Adultos 74 px	Se estudia en pacientes con antecedente de infarto agudo de miocardio	Medición Índice Tei y parámetros convencionales después del infarto	Detecta disfunción sistólica ventricular en una etapa TEMPRANA.	
Dujardin 1998 1997 USA	Ensayo clínico Aleatorio (II Buena)	Adultos 65 pacientes	Con cardiomiopatía dilatada	Índice Tei	Este índice refleja severidad de la enfermedad, incremento el valor predictivo y pronóstico.	
Jensen 2002 2001 Dinamarca	Ensayo clínico aleatorio (II Buena)	Adultos 120 pacientes	Cáncer de mama Antraciclinas dosis de 850-1000 mg/m2	SOLO método convencional	10-15% desarrollaron ICC con mortalidad de 50% a los 2 años Se detecto con muy poca eficacia el daño cardiaco, se recomienda revisar nuevas técnicas o recomendaciones. Para evitar el daño irreversible	
Nelson 2001 2000 USA	Metanálisis (I Fuerte)	Niños. No mencionan número de estudios.	Cáncer con antraciclinas no mencionan dosis de antraciclinas	Índice Tei	Se redujo la incidencia de disfunción cardiaca crónica.	

<b>Autores</b> <b>Año</b> <b>Publicación</b> <b>Año</b> <b>Realización</b> <b>País</b>	<b>Diseño de estudio</b>  <b>Grado de Evidencia</b>	<b>Características de los pacientes y tamaño de la muestra</b>	<b>Intervención</b>	<b>Métodos</b>	<b>Resultados</b>	<b>Notas</b>
Kremer 2001 2001 Holanda	Ensayo clínico Aleatorio (II Buena)	Niños 607 pacientes	Cáncer en tratamiento con antraciclina: Dosis menor de 300 o mayor de 300	Métodos convencionales	Incidencia temprana y tardía de insuficiencia cardiaca (ICC) secundaria a antraciclina. Se realizó seguimiento a 6 años Incidencia acumulada de 2.8% a dosis de 300 mg/m <sup>2</sup> , se asoció con aumento de riesgo en comparación con dosis menores de 300 mg, con RR de 11.8% El riesgo estimado incrementa tiempo después es decir después de 2 años 2% y después de 15 años de 5% De ahí la necesidad de la detección temprana de pacientes en riesgo de ICC secundaria a antraciclina.	

Autores Año Publicación Año Realización País	Diseño de estudio Grado de Evidencia	Características de los pacientes y tamaño de la muestra	Intervención	Métodos	Resultados	Notas
Krischer 1997 1996 USA	Metanálisis (I Fuerte)	Niños 6,493 pacientes	Cáncer con antraciclinas, no mencionan la dosis acumulada	Solo métodos convencionales No utilizan índice Tei.	Cardiotoxicidad 1.6% RR a dosis de 550 mg/m <sup>2</sup> de 5.2. Factores de riesgo para desarrollar insuficiencia cardíaca: sexo femenino, raza negra, trisomía 21, exposición amsacrina, altas dosis iniciales, radioterapia asociada.	Habla de la epidemiología del grupo pediátrico oncológico
Grenier 1998 1997 USA	Estudio longitudinal (VI Regular)	Niños	Cáncer con antraciclinas	Solo métodos convencionales No índice Tei.	Los pacientes presentan en etapa temprana alteración de la contractilidad cardíaca, disminución del grosor de pared ventricular, progresan a falla ventricular e ICC	Habla de epidemiología y factores de riesgo

<b>Autores</b> <b>Año</b> <b>Publicación</b> <b>Año</b> <b>Realización</b> <b>País</b>	<b>Diseño de estudio</b>  <b>Grado de Evidencia</b>	<b>Características de los pacientes y tamaño de la muestra</b>	<b>Intervención</b>	<b>Métodos</b>	<b>Resultados</b>	<b>Notas</b>
Lipshultz 2006 2005 USA	Metanálisis (I Fuerte)	Niños No mencionan estudios incluidos	Cáncer con antraciclinas	Solo métodos convencionales No índice Tei.	Factores de riesgo sexo femenino, raza negra, trisomía 21, exposición a amsacrina, altas dosis iniciales, radioterapia asociada. en etapa temprana alteración de la contractilidad cardiaca, disminución del grosor de pared ventricular, progresan a falla ventricular e ICC, pudiendose prevenir con uso de IECA	Utilizan además de ECO niveles de troponina.
Elliot 2006 2005 Gran Bretaña	Estudio Longitudinal (VI Regular)	Niños	Cáncer con antraciclinas	Solo métodos convencionales No índice Tei.	Daño a dosis de 200 mg/m <sup>2</sup> 65% desarrollaran daño miocárdico.	
Iarussi 2000 1999 Italia	Metanálisis (I Fuerte)	Niños No mencionan estudios incluidos	Cáncer con antraciclinas	Solo métodos convencionales No índice Tei.	Falla cardiaca ocurre en 4.5%, relacionada con daños permanentes en miocardio, Edad y sexo femenino empeoran el pronóstico Se divide en aguda, subaguda, crónica.	Medidas de prevención
McMahon 2006 2005 USA	Ensayo Clínico Aleatorio (II Buena)	Niños 54 pacientes	Con cardiomiopatía dilatada	Índice Tei y métodos convencionales	Métodos convencionales poco sensibles y específicos, índice Tei de gran utilidad	No utilizan antraciclinas.

<b>Autores</b> <b>Año</b> <b>Publicación</b> <b>Año</b> <b>Realización</b> <b>País</b>	<b>Diseño de estudio</b>  <b>Grado de Evidencia</b>	<b>Características de los pacientes y tamaño de la muestra</b>	<b>Intervención</b>	<b>Métodos</b>	<b>Resultados</b>	<b>Notas</b>
Bu'Lock 1996 1995 Francia	Ensayo Clínico Aleatorio (II Buena)	Niños 138 pacientes	Dosis acumulada de: 1-100 100-200 200-300 300-400 Hasta mas de 700	Solo métodos convencionales	Siendo de valor solo la Fracción de acortamiento menor de 30%- Se requieren nuevos métodos de diagnóstico para la evaluación ecocardiografica.	
Steinherz 1992 1991 USA	Estudio longitudinal (VI Regular)	No se mencionan el numero de estudios incluidos	Dosis acumulada no especificada	Solo utilizan parámetros convencionales	Refiere la necesidad de nuevos métodos de detección de disfunción ventricular	No utiliza índice Tei.
Iarussi 2005 2004 Italia	Estudio longitudinal (VI regular)	Niños No menciona el numero de estudios incluidos	Dosis de antraciclina no especificada	Solo métodos convencionales. NO utiliza índice Tei	Habla mas de la prevención con análogos que las estrategias diagnosticas	
Tei 1996 1995 USA	Ensayo clinico aleatorio (II Buena)	Niños y adultos 26 pacientes	Con HAP y grupo control	Índice TEi	Mostró utilidad en la detección de disfunción ventricular temprana, que correlaciona con los síntomas y la sobrevida de los pacientes.	
Edgard 2004 2004 USA	Metanálisis (I Fuerte)	Niños y adultos	Cáncer con antraciclinas	Índice Tei y métodos convencionales	Reducción en el desarrollo de manifestaciones clínicas de cardiotoxicidad. EL índice Tei no se altera por la precarga o poscarga Los métodos convencionales con son sensibles en la detección de etapas preclínicas de daño cardiaco.	

<b>Autores</b> <b>Año</b> <b>Publicación</b> <b>Año</b> <b>Realización</b> <b>País</b>	<b>Diseño de estudio</b>  <b>Grado de Evidencia</b>	<b>Características de los pacientes y tamaño de la muestra</b>	<b>Intervención</b>	<b>Métodos</b>	<b>Resultados</b>	<b>Notas</b>
Kesavan 1996 1995	Metanálisis (I Muy Buena)	Adultos Se revisaron 137 artículos de MEDLINE	No se menciona dosis acumulada de antraciclinas	Métodos convencionales	La detección de daño cardíaco subclínica por los métodos convencionales es subóptima La dosis convencional de antraciclinas usualmente lleva a un daño permanente al miocardio con disminución de la función de reserva Cada vez mas personas que han sobrevivido al cáncer presentan aumento de la morbi-mortalidad secundario al cardiomiopatía por antraciclinas	Limitaciones solo en ingles no describe los criterios de selección de cada artículo.
Lipshultz 2004 2003 USA	Estudio longitudinal (VI regular)	Niños No menciona numero de estudios.	Cáncer con antraciclinas, no se menciona la dosis acumulada	Solo utiliza Métodos convencionales	Se desarrolla en forma mas frecuente problemas de morbimortalidad temprana y la disfunción ventricular asintomática, la ICC, la necesidad de trasplante cardíaco y la muerte cardíaca secundaria al uso de antraciclinas. Así como el riesgo de aterosclerosis.	