



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**DISFUNCION DIASTÓLICA DEL VENTRÍCULO
IZQUIERDO DETECTADA MEDIANTE TECNICA DE
DOPPLER TISULAR PULSADO EN PACIENTES CON
MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA ATENDIDOS EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**



TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

PRESENTADO POR:

DR. FERNANDO ALCANTARA RODRIGUEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA

CARDIOLOGIA PEDIATRICA

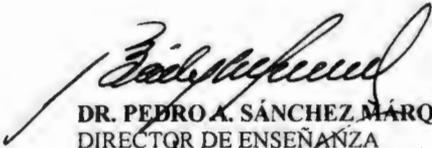
TUTOR DE TESIS: DRA. LAURA CAMACHO REYES

MÉXICO, D. F.

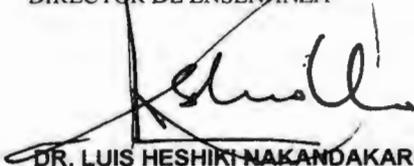
2005



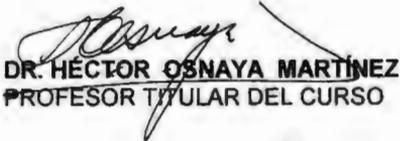
**DISFUNCION DIASTÓLICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO
DETECTADA MEDIANTE TECNICA DE DOPPLER TISULAR
PULSADO EN PACIENTES CON MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA
ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**



DR. PEBRO A. SÁNCHEZ MÁRQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DE DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA DE PRE Y POSTGRADO



DR. HÉCTOR OSNAYA MARTÍNEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DRA. LAURA CAMACHO REYES
TUTOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

**A mi esposa Erika
y a mi hijo Samuel:**

Por el tiempo que les tomé prestado para
Lograr una más de mis metas.

**A los pacientes del servicio
de Cardiología del INP:**

Por la oportunidad de aprender que
ofrecen todos los días.

A mi tutor de Tesis:

Por su desinteresada colaboración
Para la elaboración de este trabajo

INDICE

1. RESUMEN.....	5
2. SUMMARY.....	6
3. INTRODUCCION.....	7
a) Miocardiopatía Hipertrófica, generalidades.....	7
b) Doppler tisular pulsado.....	10
c) DTI en miocardiopatías.....	12
d) DTI en Miocardiopatía Hipertrófica.....	12
e) DTI en edad pediátrica.....	13
f) Miocardiopatía Hipertrófica en el INP.....	13
g) Justificación.....	13
h) Objetivos.....	14
4. MATERIAL Y METODOS.....	14
5. RESULTADOS.....	16
6. DISCUSION.....	17
7. CONCLUSIONES.....	18
8. BIBLIOGRAFIA.....	19
9. ANEXOS.....	21

RESUMEN

DISFUNCION DIASTÓLICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO DETECTADA MEDIANTE TECNICA DE DOPPLER TISULAR PULSADO EN PACIENTES CON MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

Dr. Fernando Alcántara Rodríguez *, Dra. Laura Camacho Reyes**

* Residente V año de cardiología Pediátrica, ** Cardiólogo Ecocardiografista adscrito al servicio de cardiología.

La Miocardiopatía Hipertrofica (MCH) es una enfermedad genética del miocardio en la que existen mutaciones de los genes que codifican las proteínas del sarcómero, provocando desarreglo de las fibras miocárdicas y que finalmente se expresa por una hipertrofia compensadora del miocardio. Este desarreglo provoca un aumento de la rigidez en las paredes de los ventrículos, que aumenta las presiones de llenado ventricular, provocando disfunción diastólica. Esta disfunción es independiente del grado de Hipertrofia y se presenta en forma temprana, incluso en pacientes con genotipo para la enfermedad pero sin manifestaciones de hipertrofia. Se ha observado que en niños la disfunción diastólica es precoz y se relaciona con un curso clínico desfavorable.

En el Instituto Nacional de Pediatría (INP) existe una cohorte dinámica de pacientes con Miocardiopatía hipertrofica a quienes se les ha evaluado para detectar factores de riesgo de muerte súbita, no obstante no se ha evaluado la función diastólica.

El Doppler tisular (DTI por sus siglas en inglés) es una técnica no invasiva de Ecocardiografía donde se registran las velocidades del miocardio durante el ciclo cardiaco. Estas mediciones son independientes de la precarga, lo que ofrece gran ventaja respecto al Doppler de flujos convencional. Diversos estudios han demostrado la eficacia del DTI para determinar la función diastólica en diversas condiciones fisiológicas y patológicas, e incluso para detectar casos subclínicos de MCH. La técnica más usada es el Doppler tisular pulsado del anillo mitral.

OBJETIVOS. Evaluar La función diastólica mediante Doppler tisular, en la cohorte de pacientes con diagnóstico de Miocardiopatía hipertrofica, en el servicio de cardiología del Instituto Nacional de Pediatría.

MATERIAL Y METODOS. Se realizó registro ecocardiografico con técnica Doppler tisular pulsado a 8 pacientes de la cohorte de Miocardiopatía Hipertrofica en el INP utilizando cuatro puntos en el anillo mitral. (Lateral, septal, anterior y posterior) Se identificaron las ondas sistólica (S) protodiastólica (Ea) telediastólica (Aa), además de las relaciones Ea/Aa y E/Ea

Los resultados obtenidos fueron comparados con los parámetros de normalidad referidos en la bibliografía. Para establecer la relación entre los valores obtenidos y los referidos como normales se utilizó prueba T de Student, con intervalo de confianza de 95%.

RESULTADOS. Se encontró función sistólica normal en todos los casos. La función diastólica evaluada por Doppler tisular estuvo alterada en todos los pacientes, con disminución de la velocidad del pico Ea, (9.98 ± 0.82 cm. /seg. a <0.00025) Incremento en la velocidad del pico Aa (8.87 ± 0.60 , a <0.00025) y disminución de la relación Ea/Aa (1.12 ± 0.08 , a <0.00025)

CONCLUSIONES. Fue posible detectar disfunción diastólica en todos los pacientes. Los parámetros con mayor significancia estadística para detectar Disfunción diastólica del ventriculo izquierdo en este grupo de pacientes son la velocidad Ea menor de 12.85 ± 1.18 , La velocidad Aa mayor de 6.14 ± 0.67 y la relación Ea/Aa menor de 2.37 ± 0.32 .

Palabras clave: Miocardiopatía Hipertrofica, disfunción diastólica, Doppler tisular

SUMMARY

DIASTOLIC DYSFUNCTION OF THE LEFT VENTRICLE DETECTED BY PULSED DOPPLER TISSUE IMAGING IN PATIENT WITH HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY IN THE NATIONAL INSTITUTE OF PEDIATRICS

Dr. Fernando Alcántara Rodríguez *, Dra. Laura Camacho Reyes**

* Resident V year of Paediatric cardiology, ** Paediatric Cardiologist, Echocardiographer, Service of cardiology. INP

The Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM) it is a genetic illness of the myocardium in which they exist mutations of the genes that code the proteins of the sarcómero, causing disorder of the myocardic fibers and that finally it is expressed by a compensatory hypertrophy of the myocardium. This disorder causes an increase of the rigidity in the walls of the ventricles that it increases the pressures of having filled ventricular, causing diastolic dysfunction. This dysfunction is independent of the grade of Hypertrophy and it is presented in early form, even in patient with genotype for the illness but without hypertrophy manifestations. It has been observed that in children the diastolic dysfunction is precocious and is related with an unfavourable clinical course.

In the National Institute of Paediatrics (INP) a dynamic cohort of patient with Hypertrophic Cardiomyopathy exists to who have been evaluated to detect factors of risk of sudden death, nevertheless the diastolic function has not been evaluated.

The Doppler Tissue Imaging (DTI) it is a non invasive technique of Echocardiography where they register the speeds of the myocardium during the heart cycle. These measurements are independent of the preload, what offers great advantage regarding the Doppler conventional flows. Diverse studies have demonstrated the effectiveness of the DTI to determine the diastolic function under diverse physiologic and pathological conditions, and even to detect sub clinic cases of HCM. The used technique is the Pulsed Doppler tissue imaging of the mitral ring.

OBJECTIVES. To evaluate the diastolic function of left ventricle by DTI, in the cohort of patient with Hypertrophic Cardiomyopathy, in the service of cardiology of the National Institute of Paediatrics.

MATERIAL AND METHODS. Echocardiography registry with DTI was made to 8 patients of the cohort of Hypertrophic Cardiomyopathy in the INP using four points in the mitral ring. (Lateral, septal, anterior and posterior) waves were identified the systolic (S) protodiastolic (Ea) telediastolic (Aa), besides the relationships Ea/Aa and E/Ea

The obtained results were compared with the parameters of normality referred in the literature. To establish the relationship among the obtained values and those referred as normal T Student test was used, with confidence interval of 95%

RESULTS. Normal systolic function was found in all cases. Diastolic function evaluated by Doppler tissue imaging was abnormal in all cases, with diminution of Ea velocity, (9.98 ± 0.82 cm./sec. $a < 0.00025$) Increase of Aa velocity (8.87 ± 0.60 , $a < 0.00025$) and diminution of Ea/Aa ratio (1.12 ± 0.08 , $a < 0.00025$)

CONCLUSIONS. Was possible detect diastolic dysfunction in al cases. Parameters with statistic significance for detect diastolic dysfunction of left ventricle in this patients was Ea velocity $< 12.85 \pm 1.18$, Aa velocity $> 6.14 \pm 0.67$ and Ea/Aa ratio $< 2.37 \pm 0.32$.

Keywords: Hypertrophic Cardiomyopathy, Diastolic dysfunction, Doppler Tissue Imaging.

INTRODUCCION:

MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA: GENERALIDADES.

La miocardiopatía hipertrófica es una afección cardíaca con base genética y manifestaciones heterogéneas, caracterizada por alteraciones estructurales del sarcómero y que finalmente se expresa como hipertrofia del músculo cardíaco, en ausencia de enfermedad intra o extra cardíaca capaz de producirla. A menudo no hay síntomas o son mínimos y la enfermedad se detecta solo por Ecocardiografía o estudio angiográfico. (1,2)

Fue descrita por primera vez en 1958 por Teare. (1) Es una enfermedad predominantemente no obstructiva con una prevalencia en adultos del 0.1 al 0.2 %. Se desconoce su prevalencia en niños. Ocurre con igual frecuencia en ambos géneros y no tiene distinción de raza. (2,3)

La Miocardiopatía hipertrófica es la enfermedad cardiovascular hereditaria más común con una prevalencia de 1 en 500. (4)

Tiene un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia variable en aproximadamente el 50% de los casos, en el resto se debe probablemente a mutaciones espontáneas. Se estima que el 30% de los casos se debe a mutaciones del gen que codifica, la cadena pesada de la beta miosina del cromosoma 14, 15% a mutaciones del gen de la troponina T cardíaca en el cromosoma 1, menos del 3% a genes de la tropomiosina alfa del cromosoma 15 y el resto a mutaciones de otros genes de los cromosomas 7,11 y otros no identificados. En los niños se ha observado esta afección relacionada con otras alteraciones genéticas, como el síndrome de Noonan, mitocondriopatías y errores del metabolismo. (2,5)

La Miocardiopatía hipertrófica tiene gran variabilidad en su expresión clínica, anatomopatológica e incluso ecocardiográfica, lo que le confiere una particular complejidad e incluso es motivo de controversias terapéuticas. (6)

Histológicamente se caracteriza por hipertrofia asimétrica del miocardio que incluso puede involucrar varios segmentos. La masa miocárdica es habitualmente 3 veces mayor que en sujetos sanos. (1)

La arquitectura del miocardio ventricular izquierdo está desorganizada y se compone de cardiomiocitos hipertróficos con múltiples conexiones intercelulares, formas bizarras y con alineamiento caótico en ángulos oblicuos y perpendiculares, a diferencia del alineamiento paralelo en corazones normales. (1,2)

Las alteraciones histológicas producen hipertrofia del ventrículo izquierdo y a veces también del derecho, que no se justifican por las condiciones de carga; es progresiva y al parecer compensatoria debido al desarreglo de las fibras miocárdicas. (1,6)

Se observa un aumento en cantidad del tejido conectivo que probablemente sea el sustrato arritmogénico en estos casos. (2)

Las arterias coronarias y sus ramas se encuentran también engrosadas y con disminución de su luz, lo que, conjuntamente con el aumento de la masa miocárdica, provoca una reserva coronaria disminuida. (2)

El desarreglo de las fibras miocárdicas, la hipertrofia de las mismas y el incremento en la cantidad de tejido conectivo en el miocardio ventricular izquierdo provocan disminución de la distensibilidad, incremento en la presión de llenado ventricular y disminución del volumen intraventricular; que eventualmente llevan a la falla cardíaca izquierda y se manifiestan clínicamente como disnea de esfuerzo.(2,6)

Eventualmente el miocardio trata de compensar esta nueva situación mediante la hipertrofia, que incrementa la fracción de eyección del Ventrículo izquierdo sin incrementar la contractilidad y que en etapas tardías favorece obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo. (TSVI) (1)

La hipertrofia comienza a desarrollarse en etapas tempranas, entre los 5 y 15 años de edad, entre mas temprano se presenta es más extensa y con mayor impacto funcional (6)

Las manifestaciones clínicas son variadas y pueden presentarse a cualquier edad. Pueden cursar asintomáticos con electrocardiograma ligeramente anormal, presentar manifestaciones leves como una mínima disnea y malestares precordiales o tan catastróficos como la muerte súbita. (2,3) La forma sintomática es mas frecuente entre los 30 y 50 años de edad. Algunos casos pueden presentar síntomas incapacitantes.

El síntoma mas frecuente es la disnea, presente en el 90% de los casos, debido en gran parte a la disfunción diastólica. La angina de pecho en el 75%. La fatiga, el presíncope, y el síncope son menos frecuentes. El ejercicio exagera los síntomas.

Puede presentarse el síncope consecutivo a gasto cardíaco disminuido con el esfuerzo, por arritmias cardíacas, activación de baro receptores ventriculares, obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI), disfunción diastólica severa o isquemia miocárdica. (5)

El electrocardiograma puede ser normal hasta en un 15% de los pacientes asintomáticos. Las anomalías más comunes son alteraciones del segmento ST y de la onda T, seguidas en frecuencia por signos de hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI).

El diagnóstico se realiza mediante ecocardiografía bidimensional que muestra un ventrículo izquierdo hipertrófico pero sin dilatación, en ausencia de otras patologías cardiovasculares capaces de producirla. Se puede observar hipertrofia septal asimétrica (definida como relación septum/pared posterior mayor de 1:1.3), con un espesor parietal generalmente mayor de 15mm, aunque puede ser menor. Es frecuente una ecogenicidad anormal del septum interventricular con movimiento septal disminuido. La cavidad ventricular izquierda es de tamaño normal, con movimiento normal o aumentado de la pared posterior. El modo M es el más indicado para identificar movimiento sistólico anterior de la válvula mitral. Además se puede observar prolapso de la válvula mitral y el cierre meso sistólico o reberverancia sistólica de la válvula aórtica. La función sistólica es normal o aumentada. Independientemente del grado de hipertrofia existen varios grados de disfunción diastólica que por si solos son capaces de poner en riesgo la vida. La función diastólica, estimada por el flujo transmitral puede estar disminuida, y la relación E/A se invierte. (2, 3,6)

Se ha postulado que la obstrucción al TSVI se debe al movimiento sistólico anterior de la válvula mitral (SAM). La hipertrofia del tabique estrecha el tracto de salida y la expulsión se acelera, esto genera fuerzas de Venturi que arrastran las valvas anterior o posterior o ambas hacia el septum interventricular. El contacto de la válvula mitral con el tabique obstruye el TSVI en la mitad de la sístole y en la sístole tardía. La distorsión de las valvas mitrales puede producir insuficiencia mitral.

Aunque la ecocardiografía tiene un papel esencial en el diagnóstico de esta enfermedad, tiene limitaciones con implicaciones clínicas importantes, resultantes de la dificultad para evaluar la función miocárdica de manera adecuada con las técnicas habituales, así como los diferentes patrones morfológicos que hacen a esta entidad difícil de diagnosticar. (7)

Esto ha motivado el uso de nuevas técnicas ecocardiográficas encaminadas a evaluar la función ventricular, como es el caso del Doppler tisular pulsado, (6,7)

EL DOPPLER TISULAR PULSADO

El Doppler tisular pulsado (DTI por sus siglas en inglés) es una técnica Doppler que ofrece datos del movimiento de las paredes ventriculares en tiempo real. (8)

El efecto Doppler fue propuesto en 1842 por Cristian Doppler y se refiere al cambio de frecuencia de la onda transmitida y recibida al reflejarse en un objeto en movimiento. (8,9)

Desde su primera descripción, no ha cesado su perfeccionamiento y desarrollo aplicado al estudio del corazón.

Un gran número de investigadores (Baker, Kanaka, Brandestini, Fish, Matsuo, Hatle) sentaron las bases para el uso actual del Doppler en el estudio del flujo sanguíneo.

En la década de los 80 Isaaq en Japón comenzó a utilizar el DTI con fines clínicos en el estudio de la motilidad de la pared del miocardio. Sutherland en 1992 determina la utilidad del DTI para la cuantificación de la contracción y la relajación miocárdica. (8)

Los principios físicos del DTI son similares a los del Doppler convencional solo que se eliminan con los filtros adecuados ecos de estructuras de alta velocidad y poca energía enfocándose a señales de baja frecuencia y alta amplitud.

Se emiten haces ultrasónicos en periodos cortos y a intervalos regulares de tal manera por un pulso emitido se capta solo una muestra de la señal reflejada posterior a un adecuado intervalo de espera. Esto permite mediante la ecuación Doppler conocer la velocidad y la profundidad alcanzada. La información obtenida se presenta en gráficas de velocidad, aceleración y energía, de la cual la más usada es la de velocidad.

El DTI pulsado es el más ampliamente utilizado para evaluar la función miocárdica, ya que aporta información de velocidad, tiempo y dirección del movimiento en la zona de estudio.

El uso del DTI pulsado ha facilitado el análisis cualitativo de la función cardíaca, no obstante no se realiza rutinariamente durante las evaluaciones ecocardiográficas. Es particularmente útil para determinar el acortamiento y

elongamiento longitudinales, que constituyen el mayor evento mecánico en el miocardio sano y se afectan fácilmente en lesiones miocárdicas. (8, 9, 10)

La evaluación conjunta del DTI y el Doppler del flujo transmitral (DFM) son útiles para detectar asincronía entre la motilidad del tejido y el flujo sanguíneo. (10)

El estudio de la función diastólica mediante DTI se basa en su capacidad de poner de manifiesto los diferentes componentes de la diástole, como la velocidad de la onda protodiastólica (E_a) que corresponde a la fase de llenado rápido ventricular y la onda telediastólica (A_a) correspondiente a la contribución de la contracción auricular al llenado ventricular. De igual manera es útil para determinar la duración de la diástasis y del tiempo de relajación isovolumétrica. La principal ventaja respecto al DFM es que no se ve afectado por la precarga, la frecuencia cardíaca o el estado hemodinámico. (8)

La principal dificultad técnica es que las mediciones dependen del ángulo entre el haz de ultrasonido y la estructura estudiada, se prefiere que sean paralelos (para la función longitudinal) y perpendiculares (para la función circunferencial) Las mejores proyecciones para tomar las mediciones son la apical de 4 cámaras y el dos cámaras apical. Otra dificultad técnica es que solo mide las velocidades en un pequeño segmento dado, que puede diferir del resto del miocardio. Este riesgo se minimiza al tomar mediciones en 4 puntos en el anillo mitral y obtener el valor promedio la variabilidad intra e inter observador es aproximadamente del 4.5% y 6% respectivamente. (8, 11, 12)

Los parámetros con mayor significancia estadística para detectar disfunción diastólica son la velocidad de $E_a < 10$ cm. /seg. La relación $E_a/A_a < 1$ y la relación E del DFM/ $E_a > 10$. (11-15)

La medición de la función auricular izquierda es importante en estos pacientes porque contribuye de manera importante al gasto cardíaco en presencia de disfunción diastólica, particularmente en miocardiopatías. Existe adecuada correlación entre los métodos cuantitativos y la medición de A_a para estimar la función auricular izquierda. Un incremento en la velocidad de A_a sugiere disfunción diastólica. (16)

Se ha informado la correlación significativa entre los parámetros de DTI pulsado y valores obtenidos por cateterismo cardíaco, lo que permite inferir dichos valores por un método no invasivo. (17)

DOPPLER TISULAR EN LAS MIOCARDIOPATIAS.

Hay diversos estudios que comprueban la utilidad del DTI para detectar disfunción sistólica y diastólica en miocardiopatías de causa diversa, como la enfermedad de Chagas, (18) Distrofia muscular tipo Duchene, (19) y cardiopatía isquémica (15)

DOPPLER TISULAR EN MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA.

El DTI permite el estudio global de la función ventricular, en especial de la disfunción diastólica como precursora de la disfunción sistólica. De la misma manera puede utilizarse como indicador de la eficacia terapéutica, o bien, puede utilizarse como factor pronóstico de mala evolución.

Varios estudios han demostrado que es posible distinguir entre hipertrofia fisiológica y patológica, en especial, Miocardiopatía Hipertrofica. (8,20)

La función diastólica alterada es común en los pacientes con miocardiopatía hipertrofica, incluso antes de que manifiesten hipertrofia. Varios estudios han confirmado que familiares de pacientes, que sean portadores del genotipo para desarrollar MCH, tienen función diastólica alterada aún siendo asintomáticos. (4, 21,22)

Los hallazgos más significativos en pacientes con miocardiopatía hipertrofica mediante DTI pulsado son un decremento en las velocidades de onda S, Ea, y relación Ea/Aa, incremento en el tiempo de relajación isovolumétrica (IRT) y en la relación E DFM /Ea. (4,21, 22, 23)

DOPPLER TISULAR EN LA EDAD PEDIATRICA.

Se ha utilizado poco esta técnica en niños. Sin embargo no ofrece mayores dificultades técnicas que en adultos. En el estudio de Rychick et al se proponen valores normales de DTI en niños aunque solo se utilizaron dos segmentos del anillo mitral para la medición. (24)

McMahon et al en un estudio prospectivo realizado en niños con Miocardiopatía hipertrofica encontraron el mismo comportamiento que en

pacientes adultos. Se pudo demostrar disfunción diastólica y se encontró que aquellos pacientes con relación E DFM/Ea aumentada, tuvieron una evolución clínica adversa, incluyendo parada cardíaca, Taquicardia ventricular y muerte súbita. (25)

MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA EN EL INP.

En nuestro instituto existe un grupo de pacientes con diagnóstico de Miocardiopatía hipertrófica que forman una cohorte dinámica y en los cuales se han estudiado factores de riesgo para muerte súbita. Se sabe que los pacientes con disfunción diastólica de VI tiene un riesgo de mortalidad 5 a 8 veces más alto que la población sana, (26) sin embargo en nuestra cohorte no se ha estudiado la función diastólica ni se han considerado sus implicaciones como factor de riesgo para mala evolución clínica.

JUSTIFICACION.

Los pocos estudios existentes sobre prevalencia de la MH han sido realizados en los EE.UU. y Japón, sugieren una cifra de aproximadamente 1:500 en la población general.

La disfunción diastólica es una característica común en los pacientes con Miocardiopatía Hipertrófica. En niños, la disfunción diastólica es precoz y se asocia con un curso clínico desfavorable. El Doppler tisular es una manera sencilla y no invasiva de evaluar de manera cualitativa la función diastólica del ventrículo izquierdo que no se ve afectado por la precarga.

En el INP existe equipo ecocardiográfico de alta resolución (Sonos 5500 Hewlett-Packard, Andover, Mass), para detectar las diversas formas de MH, así como el Software necesario para realizar las mediciones de Doppler tisular pulsado, además de personal capacitado para la correcta obtención e interpretación de las mismas.

Existe también una cohorte dinámica de pacientes con miocardiopatía hipertrófica y factores de riesgo para muerte súbita quienes reciben seguimiento ecocardiográfico convencional y no se les ha estudiado la función diastólica.

En el futuro con los resultados de este estudio, podrá añadirse el estudio de la función diastólica a dicha cohorte, para evaluar la capacidad predictiva de La disfunción diastólica como factor de riesgo en el desenlace de la enfermedad. Los pacientes que cumplan la mayoría de edad, se

referirán para seguimiento en el Instituto Nacional de Cardiología. Cada paciente nuevo con este diagnóstico se incluirá en el estudio. Este estudio pasará a ser parte del protocolo de manejo en éstos pacientes, con lo que pretendemos mejorar la supervivencia a largo plazo.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

Evaluar La función diastólica mediante Doppler tisular, en la cohorte de pacientes con diagnóstico de Miocardiopatía hipertrófica, en el servicio de cardiología en el Instituto Nacional de Pediatría.

OBJETIVO ESPECÍFICO.

Identificar a los pacientes con disfunción diastólica en la cohorte de pacientes con Miocardiopatía Hipertrófica en el INP.

MATERIAL Y METODOS:

Se diseñó un estudio observacional, Transversal, prospectivo de tipo cohorte dinámica en el servicio de Cardiología del INP cuyo protocolo fue aprobado por la comisión de investigación y el comité de ética del hospital. Se incluyeron pacientes afectados por Miocardiopatía Hipertrófica, con edades entre 0 y 18 años el periodo comprendido entre Agosto a Diciembre del 2004. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con mala ventana transtorácica que dificultaba obtener las mediciones de Doppler tisular y aquellos con enfermedades subyacentes capaces de producir hipertrofia ventricular izquierda.

TECNICA.

A cada uno de los pacientes incluidos se les realizó, dentro de su programación habitual de control ecocardiográfico anual, medición de las velocidades del anillo mitral mediante Doppler Tisular pulsado siguiendo las directrices de la American society of Echocardiography . Se utilizó el eco cardiógrafo Sonos 5500 (Hewlett-Packard, Andover, Mass) con transductor de Banda ancha con rango de frecuencias de 2.5 a 5 MHz ajustando las ganancias para obtener señales de mayor amplitud y baja frecuencia Se utilizaron filtros para eliminar señales de alta velocidad y baja energía, de tal

manera que solo se obtuvieron señales provenientes de las paredes ventriculares. Se utilizaron las proyecciones apicales de dos y cuatro cámaras para muestrear el anillo mitral en cuatro segmentos, lateral, septal, anterior y posterior. Las mediciones obtenidas se grabaron en cinta magnética y papel fotográfico para su análisis posterior.

Se identificaron en cada segmento la Onda sistólica (S), la onda protodiastólica (Ea) que corresponde a la fase de llenado rápido ventricular y la onda telediastólica (Aa), que corresponde a la contribución de la contracción auricular al llenado ventricular. Se midió su velocidad en centímetros por segundo y se calculó el promedio de las mediciones en los 4 segmentos para obtener un índice global de la función diastólica. Las mediciones se realizaron por el mismo ecocardiografista para evitar la variabilidad ínter observador.

Se consideró disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en aquellos pacientes que cumplieron los siguientes criterios:

- Disminución de la velocidad protodiastólica en el anillo mitral (Ea)
- Aumento de la velocidad telediastólica en el anillo mitral (Aa)
- Disminución de la relación entre velocidad de la onda protodiastólica y velocidad de onda telediastólica en el anillo mitral (Ea/Aa)
- Incremento en la relación entre la onda protodiastólica del Doppler Transmitral y onda protodiastólica del Doppler tisular de anillo mitral. (22,23,24,25)

Los valores Obtenidos fueron comparados con los valores normales referidos en la Bibliografía (11, 12, 17, 24,25, 26)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para las variables cuantitativas como son edad, peso se utilizó estadística descriptiva presentando la información con medidas de tendencia central para distribución normal, y porcentajes para no Gaussiana. Para establecer la relación entre los valores obtenidos y los referidos como normales se utilizó prueba T de Student para comparar dos promedios con varianzas heterogéneas con significancia de 0.05. Se calculo en valor de T para el valor promedio de las velocidades S, Ea, Aa y las relaciones Ea/Aa y E/Ea lo mismo que el valor $T_{Coch.}$ Para cada velocidad. Se consideró una probabilidad estadísticamente significativa cuando $T_{Calc.} \geq T_{Coch.}$ (27,28)

RESULTADOS:

Se analizaron 8 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. La edad promedio fue de 9.75 ± 5.8 años con rango de 1-17 con predominio del sexo femenino en un 75%. Solo 3 pacientes tenían patología asociada, 2 con síndrome hipotónico y sospecha de mitocondriopatía (25%) y uno con síndrome de Noonan (12.5%).

49% de pacientes tuvieron miocardiopatía hipertrófica septal asimétrica, 38% se diagnosticaron como miocardiopatía hipertrófica meso ventricular y solo 13 % con miocardiopatía hipertrófica apical. (Gráfica 2)

Solo se observó obstrucción al tracto de salida en 50% de los casos con gradiente promedio de 40.75 ± 18.6 mmHg

La evaluación con Doppler de flujo transmitral y con eco cardiografía modo M no mostró alteraciones de la función ventricular. (Tabla 1)

Los resultados de las mediciones con Doppler pulsado del anillo mitral en los sujetos de estudio se resumen en la tabla 2.

El Doppler tisular pulsado del anillo mitral mostró una onda sistólica comparable con la de sujetos normales ($a = 0.3015$)

La función diastólica evaluada por Doppler tisular estuvo alterada en todos los pacientes con decremento de la velocidad del pico Ea, (9.98 ± 0.82 cm./seg. $a < 0.0025$) Incremento en la velocidad del pico Aa (8.87 ± 0.60 , $a = < 0.00025$) y disminución de la relación Ea/Aa (1.12 ± 0.08 , $a < 0.00025$)

No hubo diferencia estadísticamente significativa en la relación E/Ea ($a = 0.231$) (ver tabla 4)

DISCUSION:

El Doppler tisular pulsado del anillo mitral ha sido motivo de múltiples estudios, mostrando utilidad en diversas situaciones clínicas, especialmente en las miocardiopatías. (15, 18,19)

En lo que respecta a la miocardiopatía hipertrófica se ha probado ya su utilidad para distinguir entre hipertrofia fisiológica y patológica, (8, 20) detectar pacientes asintomáticos portadores de la enfermedad y para detectar disfunción diastólica de manera temprana en estos pacientes. (4, 21,22)

La técnica para registrar las velocidades del anillo mitral mediante Doppler tisular pulsado no conlleva dificultades especiales y está disponible en nuestra institución

Nuestro estudio mostró que efectivamente la función sistólica en estos pacientes no está alterada, pero si mostró disfunción diastólica del ventrículo izquierdo de grado variable. Las principales alteraciones detectadas fueron la disminución de la velocidad del pico Ea, aumento de velocidad del pico Aa y disminución en la relación Ea/Aa. Que concuerdan con los hallazgos encontrados por Ho et al, y Nagueh (4, 21, 22,25)

En nuestra casuística no fue posible demostrar una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la relación E/Ea, que ha demostrado ser útil en los estudios de Nagueh y cols. (21, 22, 23), es probable el tamaño reducido de la muestra en nuestro estudio sea la causa de estos resultados.

Se ha observado que hay una variabilidad normal de los parámetros del Doppler tisular pulsado en relación con la edad, lo que podría explicar las diferencias en nuestros resultados comparados con los referidos en la literatura (26)

Se desconoce si con el incremento de la edad la función diastólica empeora y esto aumenta el riesgo de muerte súbita, ya que se menciona que los niños diagnosticados antes de los 14 años, tiene un peor pronóstico una vez que inician la adolescencia o la adultez temprana.

El seguimiento a largo plazo, con control anual de la función diastólica mediante Doppler tisular pulsado del anillo mitral puede detectar un nuevo factor de riesgo y en consecuencia puede modificar la estrategia terapéutica en estos pacientes que actualmente se encamina principalmente a evitar la aparición de arritmias.

Es necesario continuar el estudio de esta cohorte, ya que probablemente al ampliar la muestra podrá analizarse si efectivamente la relación E/Ea se modifica en los pacientes con MCH y disfunción diastólica.

La variabilidad de los valores de la función diastólica en relación con la edad ofrece un nuevo campo de estudio, pues es necesario conocer los valores normales del Doppler tisular pulsado en los diferentes grupos etáreos, lo que probablemente incrementará la capacidad de detectar situaciones anormales.

CONCLUSIONES:

En nuestra institución existe el equipo adecuado y el personal capacitado para obtener los registros de Doppler tisular pulsado en este grupo de pacientes.

Los registros Doppler del flujo transmitral no pudieron detectar disfunción diastólica en nuestra cohorte, pero fue posible detectar alteración de la función diastólica en 100% de los pacientes con Miocardiopatía Hipertrófica utilizando la técnica de Doppler tisular pulsado del anillo mitral.

Los parámetros con mayor significancia estadística para detectar Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en este grupo de pacientes son la velocidad Ea menor de 12.85 ± 1.18 , La velocidad Aa mayor de 6.14 ± 0.67 y la relación Ea/Aa menor de 2.37 ± 0.32 .

Es necesario continuar el estudio de esta cohorte con un mayor número de pacientes para determinar si la relación E/Ea tiene alguna utilidad para detectar disfunción diastólica en estos pacientes.

El seguimiento a largo plazo permitirá conocer si la disfunción diastólica constituye uno más de los factores de riesgo para mala evolución, incluyendo la muerte súbita, en este grupo de pacientes.



BIBLIOGRAFIA

1. - Neutze JM, Calda AL, Gentles TL, Wilson NJ. "Hypertrophic Cardiomyopathy" En: Pediatric Cardiovascular medicine. Moller JH, Hoffman JIE, editores. 2000. Ed Churchill Livingstone. PP 536-540
2. - Maron BJ. Hypertrophic Cardiomyopathy. A systematic Review. Jama 2002; 287:1308-1320.
3. - Maron BJ. Hypertrophic Cardiomyopathy. Circulation 2002; 106: 2419-21
- 4.- HO CY, Sweitzer NK, McDonough BM, Maron BJ, Casey SA, Seidman JG et al. Assessment of diastolic function with Doppler Tissue Imaging to predict Genotype in preclinical Hypertrophic Cardiomyopathy. Circulation 2002; 105: 2992-97
- 5.- Burgos A, Stella M, González G, Vega C. Miocardiopatía Hipertrófica: Revisión. Revista de Postgrado de la Cátedra Vía Medicina No 106- Julio/2001.Pagina:13-18.
6. - Pereiro G, Pasca AJ, Masuda I, Cárdenas R, Lastiri H. Miocardiopatía hipertrófica. Papel actual de la Ecocardiografía. Rev Fed Arg Cardiol 2003; 32: 66-83.

- 7.- Cardim N. Doppler Tecidual Pulsado; Contribuicoes para o estado de Doentes com Miocardiopatia Hipertrofica. Rev Port Cardiol 2004;23: 303-06.
8. - Almeria C, Rodrigo JL Matany I, Herrera D, Zamorano JL. Doppler Tisular. Monocardio 2001; 3: 62-80.
9. - D'Hooge J, Weidemann F, Barrios L. Doppler Tisular: Principios físicos y aplicación clínica. Argent Cardiol 2002; 70: 143-151.
10. - Guron WC, Hartford M, Persson A, Herlitz J, Telle D, Cadahl K. Timing of regional left ventricular lengthening by Pulsed Tissue Doppler. J Am soc Echocardiogr 2004; 17:307-312.
- 11.- Alam M, Wardell J, Anderson E, Samad BA, Nordlander R. Characteristics of mitral and tricuspid annular velocities determined by Pulsed wave Doppler Tissue Imaging in healthy subjects. J Am soc Echocardiogr 1999; 12: 618-628.
12. - Nikitin NP, Klaus KA, Witte MRCP, Simon DR, Thackray MRCP, De silva R et al. Longitudinal Ventricular Function: Normal values of atrioventricular annular and myocardial velocities measured with quantitative two-dimensional color Doppler Tissue Imaging. J Am soc Echocardiogr 2003; 16: 906-21.
13. - Nague SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler tissue imaging: a non invasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. J Am coll Cardiol. 1997; 30:1527-33.
- 14.- Iglesias GI, Rodriguez GMA, Delgado FS, Garrote CC, Sastre IM, Corral FF. Doppler tisular del anillo mitral en pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda. Análisis de la función diastólica. Rev Esp Cardiol 2000; 53: 1195-1200.
15. - Inza JM, Escudero EM, Ronderos R. ECO Doppler tisular en la cardiopatía isquémica. Su utilidad clínica en la detección y análisis de la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. Rev Fed Arg Cardiol 2003; 32: 235-243.
16. - Khankirawatana B, Khankirawatana S, Peterson B, Mahorous H, Parter TR. Peak atrial systolic mitral annular velocity by Doppler Tissue reliably predicts left atrial systolic function. J Am soc Echocardiogr 2004; 17: 353-60.
- 17.- Border WL, Michelfelder EC, Glascock BJ, Witt SA, Spicer RL et al. Color M Mode and Doppler Tissue evaluation of diastolic function in children: Simultaneous correlation with Invasive Indices. J Am soc Echocardiogr 2003; 16: 988-94.
- 18.- Migliore RA, Adaniya ME, Tamagusuku H, Lafuente A. Utilidad del Doppler Tisular Pulsado en la valoración de la función diastólica en la enfermedad de Chagas. Arch Cardiol Mex 2004; 74: 31-38.
- 19.- Mori K, Edagawa T, Inoue M, Nii M, Nakagawa R, Takehara Y et al. Peak negative myocardial velocity gradient and wall-thickening velocity during early diastole are non invasive parameters of left ventricular diastolic function in patients with Duchene's progressive muscular dystrophy. J Am soc Echocardiogr 2004; 17: 322-329.
20. - Cardim N, Oliveira AG, Longo S, Ferreira T, Pereira A, Palma RR et al. Doppler Tissue Imaging: Regional myocardial function in Hypertrophic Cardiomyopathy and in athlete's heart. J Am soc Echocardiogr 2003; 16: 223-232.
- 21.- Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW et al. Tissue Doppler Imaging Consistently Detects Myocardial abnormalities in patient with Hypertrophic Cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. Circulation 2001; 104: 128-130.

22. - Nagueh SF, McFalls J, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW et al. Tissue Doppler Imaging predicts the development of Hypertrophic Cardiomyopathy in subjects with sub clinical disease. *Circulation* 2003; 108: 395-348.

23.- Nuñez J, Zamorano JL, Peres De Isla L, Palomenque C, almería C, Rodrigo JL et al. Differences in regional systolic and diastolic function by Doppler tissue Imaging in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy and Hypertrophy caused by hypertension. *J Am soc Echocardiogr* 2004; 17: 717-22.

24. - Rychic J, Tian ZY. Quantitative Assessment of myocardial tissue velocities in normal children with Doppler Tissue Imaging. *Am J cardiol* 1996; 77: 1254-57

25.- McMahon CJ, Nagueh SF, Pignatelli RH, Denfield SW, Dreyer WJ. Price JF, Clunie S et al. Characterization of left ventricular diastolic function by Tissue Doppler Imaging and clinical Status in children with Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 109: 1756-62.

26.- Duarte PM, Castro I, Hatem D, Haertel JC, Feier F, Pandolfo F. Changes in the parameters of Left Ventricular Diastolic Function according to age on Tissue Doppler Imaging. *Arch Bras Cardiol* 2004; 83: 466-69.

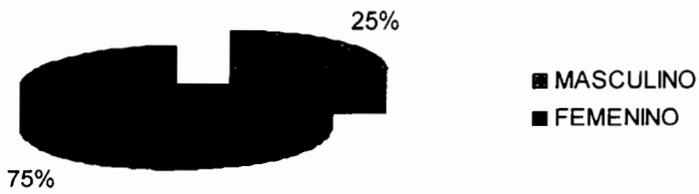
27.- Méndez RI, Namihira GD, Moreno AL, Sosa de Martínez C. Análisis estadístico en: *El Protocolo de Investigación. Lineamientos para su elaboración y análisis. 2ª ed. México: Trillas 1990 (reimp 2001) Pág. 146-148.*

28.- Infante GS, Zárate LGP. *Métodos Estadísticos. Un enfoque interdisciplinario. 2ª ed. México. Trillas 1990 (reimp 2000) 643 pág.*

INE
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACION

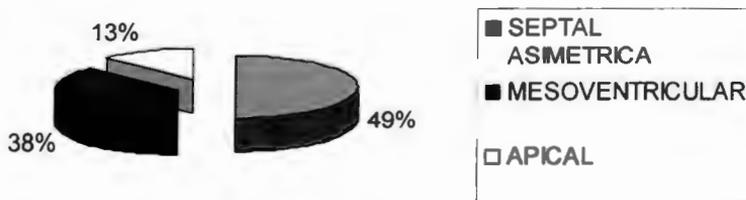
ANEXOS

ANEXO 1



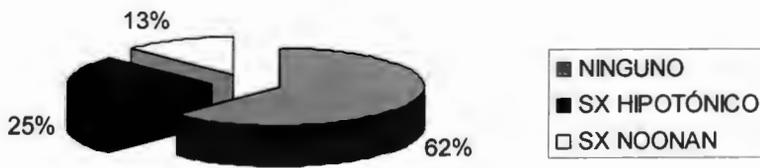
GRAFICA 1 DISTRIBUCION POR GÉNERO

ANEXO 2



GRAFICA 2 TIPO DE MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA

ANEXO 3



GRAFICA 3 PATOLOGÍAS CONCOMITANTES

ANEXO 4

TABLA 1 CARACTERISTICAS ECOCARDIOGRAFICAS DE LOS PACIENTES CON MIOCARDIOPATIA HIPERTRÓFICA

PARAMETRO	PROMEDIO + DE
Edad (años)	9.75 + 5.9
Fracción de eyección VI (%)	73 + 17
Fracción de acortamiento (%)	38 + 13
Espesor del septum IV (mm)	21 + 8.5
Espesor pared posterior VI (mm)	12 + 7.7
Masa VI (gr. /M ²)	165 + 87.5
Velocidad E (cm. /seg.)	94.6 + 32.6
Velocidad A (cm. /seg.)	82.5 + 34
Relación E/A	1.14 + 0.21
Pendiente E (cm. /seg.)	440.5 + 159
Índice de Tei	0.47 + .15
ICT (milisegundos)	68 + 24.6
IRT (milisegundos)	71 + 24.3

VI = Ventriculo izquierdo. E = flujo protodiastólico., A = Flujo telediastólico.

ICT = Tiempo de contracción isométrica. IRT Tiempo de relajación isovolumétrica.

ANEXO 5

TABLA 2. HALLAZGOS ECOCARDIOGRAFICOS CON TECNICA DE DOPPLER TISULAR PULSADO DEL ANILLO MITRAL

POSICION	Onda S	Onda Ea	Onda Aa	Rel. E/A	Rel. E/Ea
Lateral	8.91+-1.68	11.12+-2.6	10.16+-2.97	1.21+-0.41	8.6+-2.66
Septal	6.92+-1.1	8.5+-1.86	7.73+-0.92	1.11+-0.28	11.22+-3.6
anterior	7.98+-2.09	9.87+-3.42	9.42+-1.78	1.06+-0.37	10.43+-4.48
Posterior	8.26+-2.62	10.47+-2.43	8.48+-2.12	1.26+-0.24	9.01+-2.31
promedio	8.01+-0.57	9.98+-0.82	8.87+-0.6	1.12+-0.08	8.84+-1.51

Los valores están dados en promedio y desviación estándar.

ANEXO 6

TABLA 3. VALORES NORMALES DEL DOPPLER TISULAR PULSADO EN 4 PUNTOS DE ANILLO MITRAL

POSICION	Onda S	Onda Ea	Onda Aa	Rel. Ea/Aa	Rel. E/Ea
Lateral	9.75±2.3	15.93±4.21	6.7±2.65	2.3±0.7	8.95±2.05
Septal	7.9±2.1	11.48±2.95	6.74±2.2	1.8±0.24	1035±0.78
Anterior	8.17±2.44	13.45±3.65	7±2.4	2.09±.43	7.7±3
Posterior	5.92±0.2	10.6±1.54	4.13±0.52	3.3± 0.14	
Promedio	7.9±0.78	12.85±1.18	6.14±0.67	2.37±0.32	9.26±0.7

ANEXO 7

TABLA 4. VALORES DE T CALC Y T COCHRANE PARA LAS DIFERENTES MEDICIONES DE DOPPLER TISULAR PULSADO DEL ANILLO MITRAL

Onda	Resultado promedio	Valor normal	T Calculada	T Cochrane	a
S	8.01±-0.57	7.09±-0.78	0.5434	1.8735	0.3015
Ea	9.98±-0.82	12.85±-1.18	9.5253	1.8755	<0.00025
Aa	8.87±-0.6	6.14±-0.67	12.569	1.8853	<0.00025
Ea/Aa	1.12±-0.08	2.37±-0.32	13.7211	1.8674	<0.00025
E/Ea	8.84±-1.51	9.26±-0.7	0.7780	1.8548	0.231

ANEXO 8

CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	FECHA PROGRAMADA	FECHA DE REALIZACION
Elaboración del Protocolo	01 al 30 de julio del 2004	01 al 30 de julio del 2004
Autorización por el comité Local de Investigación	01 al 15 de agosto 2004.	17 de septiembre 2004
Recolección de la información	15 de agosto al 10 de Septiembre 2004.	15 de agosto al 16 de febrero del 2005
Análisis e interpretación de resultados	10 de septiembre al 15 de septiembre 2004	02 al 14 de marzo 2005
Elaboración del informe final	15 al 20 de septiembre 2004.	15 al 17 de marzo 2005
Publicación	20 al 25 de septiembre 2004	22 AL 25 de marzo 2005

ANEXO 9

DISFUNCION DIASTÓLICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO DETECTADA MEDIANTE DOPPLER TISULAR PULSADO EN PACIENTES CON MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.

HOJA DE CAPTACION DE DATOS

Registro: TEL.....
 Nombre: Patología agregada
 Edad:
 Sexo:
 Lugar de Residencia:
 Síntomas:

BIDIMENSIONAL.

Tipo de Miocardiopatía Hipertrófica. _____ Con o sin
 obstrucción _____ Gradiente en caso de obstrucción _____

MODO M

Fracción de eyección. _____ F. Acortamiento _____
 Espesor de Septum _____ Espesor de la pared posterior _____
 Masa de Ventrículo izquierdo _____ gr. M2

DOPPLER TRANS MITRAL

Velocidad Pico E _____ Velocidad Pico A _____ Relación E/A _____ Pendiente de
 Desaceleración Pico E _____

DOPPLER PULSADO ANILLO MITRAL

POSICION	ONDA S	ONDA Ea	ONDA Aa	REL. Ea/Aa	REL. E/Ea
LATERAL					
SEPTAL					
ANTERIOR					
POSTERIOR					
PROMEDIO					

ANEXO 10

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por este conducto doy autorización para que mi hijo (a)

_____ con expediente numero _____, quien padece Miocardiopatía Hipertrófica participe en un estudio sobre " Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo detectada mediante Doppler Tisular pulsado en pacientes con miocardiopatía hipertrófica en el Instituto nacional de pediatría".

Se me ha informado que existe disfunción diastólica del VI en esta enfermedad y que en algunos casos se ha asociado a un curso clínico desfavorable. Esta alteración puede ser detectada mediante ecocardiografía, que constituye un método inocuo para el paciente con lo cual se pueden tomar decisiones de manejo.

El estudio consiste en realizar un Ecocardiograma (ultrasonido del corazón), con este medir el grosor del corazón, y la velocidad del movimiento de sus paredes entendiendo que los riesgos relacionados con el procedimiento son nulos.

Confidencialidad de la información:

Cualquier información obtenida de este estudio, en la cual mi hijo sea identificado, será disponible sólo con su autorización. Al firmar este consentimiento sin embargo, permite a los médicos disponer de sus registros para los comités Institucionales y Gubernamentales, si la información obtenida de este programa es publicada, no será identificado por nombre.

Para responder preguntas y notificación de la información debo consultar con la Dra. Laura Camacho Reyes y el Dr. Fernando Alcántara Rodríguez, quienes son responsables del estudio y de quienes he recibido la información y las respuestas a todas sus preguntas antes de participar en este estudio.

Se me informó que la participación en este estudio es voluntaria y soy libre de rehusar mi consentimiento para participar en este estudio, sin pérdida de beneficios, penalizaciones o interferencia en el futuro tratamiento mi hijo.

Este programa ha sido revisado y aprobado por el comité de investigación y ética Institucional

Firma de consentimiento:

Estoy de acuerdo en que mi hijo participe en este protocolo.

Nombre _____ Firma _____ Fecha _____

Testigo _____ Firma _____

Médico Responsable _____ Firma _____

