

El Papel del Ecocardiograma en la Quimioterapia

Angelo Antunes Salgado^{1,2,3,4}, Celso Dias Coelho Filho^{1,2}, Camila Aparecida de Souza Segrégio Reis¹

Hospital Universitário Pedro Ernesto - UERJ¹, Hospital Procardíaco², Instituto Nacional de Cardiologia³, Clínica Amacor⁴, Rio de Janeiro - RJ - Brasil

Resumen

Se trata de una revisión respecto a la importancia del ecocardiograma en la detección precoz de la disfunción cardíaca diastólica y/o sistólica en los pacientes sometidos a la quimioterapia, buscando la evidencia precoz de las alteraciones anatómicas causadas por estos agentes antes de su establecimiento de forma irreversible. Serán abordados tanto los parámetros clásicos en la evaluación sisto-diastólica, como la definición del papel del strain bidimensional en la actualidad.

Introducción

Con el aumento de la sobrevivencia de la población brasileña, y con la masificación de las campañas de detección precoz, hubo un aumento sustancial en la descubierta precoz de diversos tipos de neoplasias¹.

La evolución del tratamiento oncológico, tanto en relación a la quimioterapia como a radioterapia, no disminuyeron la importancia de la monitorización cardiológica de estos pacientes, visto que el potencial cardiotoxico de las drogas usualmente empleadas, como las antraciclinas (doxorubicina, epirrubicina, idarrubicina) y los agentes alquilantes (ciclofosfamida, ifosfamida) son bien conocidos y de carácter potencialmente letal^{1,2}.

La importancia de la detección precoz de la acción cardiotoxica de estas drogas, cuando su suspensión puede aún evitar la deterioración cardíaca y hasta incluso establecer su normalidad, ya es muy bien establecida en la ecocardiografía^{1,3}.

La cardiotoxicidad causada por los quimioterápicos puede ocurrir días después de su infusión, o incluso después de varios años, demostrando la importancia del acompañamiento cardiológico a largo plazo en estos pacientes; pudiendo ser aguda, subaguda o crónica, y caracterizada, sobre todo, por alteraciones electrocardiográficas, miocarditis, pericarditis y aún por disfunción cardíaca².

La cardiotoxicidad depende del tipo de agente infundido (antraciclinas siendo los agentes que ocasionan más disfunción), generalmente ocurriendo más en los extremos de la edad (<4 años y >60 años), en pacientes del sexo femenino, con disfunción cardíaca previa e historia de

irradiación mediastinal asociada. La dosis acumulada del agente quimioterápico tiene relación directa con el grado de lesión cardíaca, siendo más evidente la disfunción con dosis acumulada de antraciclina arriba de 400 mg/m² y en infusión en **bolus**^{2,4}.

La incidencia de cardiotoxicidad causada por la antraciclina varía del 18% al 26%, pudiendo llegar al 36% en pacientes que reciban dosis acumulada arriba de 600 mg/m². En algunos casos la insuficiencia cardíaca puede ocurrir hasta 20 años después de la administración del fármaco⁵.

Más recientemente fue demostrado que un nuevo agente inmunomodulador trastuzumab utilizado para el tratamiento de neoplasia de mama en pacientes con expresión acentuada del receptor del factor del crecimiento epidérmico humano del tipo 2 (HER-2) también puede presentar daños a los cardiomiocitos. A pesar de que el efecto miotóxico es desconocido, presenta la capacidad de revertir la disfunción cardíaca, después de su suspensión, lo que no ocurre con las antraciclinas y agentes alquilantes. Sin embargo, la utilización del trastuzumab en pacientes que ya hicieron uso de antraciclinas previamente, aumenta la incidencia de alteraciones cardíacas^{2,5}.

Los métodos de evaluación de la función cardíaca ventricular pre-quimioterapia más habituales son la ecocardiografía y la ventriculografía radioisotópica. Estos métodos son bastante sensibles en la detección de la cardiotoxicidad. No obstante, sus valores no son intercambiables, o sea, si el análisis inicial fue hecho por el ecocardiograma, la evolución también debe ser hecha a través de este método. La resonancia magnética, considerada estándar oro en el análisis de la función ventricular, también puede ser utilizada. No obstante, su indisponibilidad en el servicio público y su alto costo limitan mucho su utilización⁶.

La ecocardiografía, por lo tanto, se presenta como uno de los exámenes de elección en la evaluación de los pacientes sometidos a quimioterapia con las drogas cardiotoxicas, sobre todo por su practicidad, bajo costo y alta definición. La ecocardiografía puede definir el inicio de la disfunción cardíaca, a través de la fracción de eyección, de la evaluación del índice de desempeño miocárdico y por técnicas más modernas, como el strain, strain rate y el strain bidimensional^{1,6}.

Palabras clave

Ecocardiografía; Quimioterapia; Antineoplásicos; Cardiotoxinas; Disfunción Ventricular.

Evaluación de la cardiotoxicidad por la ecocardiografía

Fracción de eyección

La fracción de eyección es uno de los parámetros más utilizados para la evaluación de la función cardíaca, siendo ampliamente utilizado para identificar y monitorear la

Correspondencia: Angelo Antunes Salgado •

Rua Magalhães Couto, 237, Apt.101, 20735-180, Méier, Rio de Janeiro RJ - Brasil.

E-mail: angeloalsalgado@gmail.com

Artículo recibido el 03/07/2013; aceptado el 14/10/2013.

DOI: 10.5935/2318-8219.20140004

cardiotoxicidad. No obstante, el contraste de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo por el método de Teichholz, se basa apenas en el análisis unidimensional de los movimientos sisto-diastólicos de los segmentos medios de la pared septal y de la pared posterior, no tomando en consideración el estado contráctil de las demás paredes, volviendo el análisis de la fracción de eyección por estos métodos aislados, incompleto y sujeto a críticas^{5,6}.

La utilización del análisis de la fracción de eyección por el método de Simpson resolvió parcialmente este problema, siendo que para su adquisición, es necesario el análisis de los bordes endocárdicos ventriculares, en sístole y diástole, y en dos cortes distintos y perpendiculares entre sí, aumentando la precisión en la obtención de los volúmenes ventriculares, y consecuentemente, de la fracción de eyección. Sin embargo, este cálculo no puede ser realizado en los pacientes en que la definición de los bordes endocárdicos no es posible o no esté nítida. Además de esto, la no obtención de una imagen en que la región apical del ventrículo izquierdo sea bien demostrada puede ocasionar falsos resultados^{5,7}.

Con la introducción de la metodología tridimensional, el análisis de los volúmenes ventriculares y de la fracción de eyección, se volvió mucho más fidedigna y reproducible, presentando excelente correlación con los volúmenes medidos por la resonancia magnética. No obstante, el alto costo de estos equipos y dificultades técnicas para la adquisición y procesamiento de las imágenes, aún limitan considerablemente la utilización de este método⁸.

Antes del inicio de la quimioterapia, valores de la fracción de eyección menores que un 50% son considerados como inadecuados para la administración de drogas con alto poder cardiotoxico, debiendo tener cuidado en la administración de estas drogas y preferir, si es posible, drogas con menos poder cardiotoxico⁹.

Durante la quimioterapia, con el uso de antraciclinas, si hubiera una caída de la fracción de eyección superior al 10% del valor inicial, o sea, de la evaluación pre-tratamiento, se recomienda la reevaluación del uso de aquel quimioterápico específico¹.

No obstante, como los quimioterápicos causan lesiones definitivas, habitualmente no hay normalización de la fracción de eyección después de esta suspensión, y no raro la deterioración funcional generalmente es rápida. A excepción de ciertos agentes antineoplásicos, como los anticuerpos monoclonales, en que la incidencia de disfunción cardíaca es baja (2%), y la suspensión de su administración puede causar reversión de la disfunción ventricular^{1,3}.

Índice de desempeño miocárdico (índice de TEI)

Es definido como la suma del tiempo de contracción isovolumétrica con el tiempo de relajación isovolumétrico dividida por el tiempo de eyección, reflejando la combinación de la función sisto-diastólica cardíaca, y fue relacionado con morbilidad y mortalidad en pacientes con amiloidosis cardíaca, cardiopatía dilatada (idiopática o isquémica), e hipertensión arterial pulmonar primaria. El índice de desempeño miocárdico es fácilmente obtenido, reproducible, independiente de las condiciones de pre y pos cargas, relativamente independiente de la frecuencia cardíaca y no depende de la definición de los

bordes endocárdicos, lo que lo vuelve ideal para el análisis de la función cardíaca en estudios longitudinales. Valores arriba de 0,45 son indicativos de disfunción ventricular⁵.

Este índice puede estar aumentado después de la terapia con antraciclinas, debido al prolongamiento del tiempo de contracción isovolumétrica y acortamiento del tiempo de eyección, incluso en pacientes con dosis cumulativas bajas; siendo que su valor pronóstico en pacientes sometidos a la quimioterapia, aún no fue definido⁸.

Parámetros diastólicos

Alteraciones de los parámetros diastólicos como aumento del tiempo de relajación isovolumétrico del VE, disminución de la velocidad de llenado precoz (velocidad de la onda E) y disminución de la relación E/A pueden ocurrir en vigencia de cardiotoxicidad (Figuras 1 y 2).

Las alteraciones en la función diastólica pueden anteceder las alteraciones sistólicas en la cardiomiopatía inducida por los quimioterápicos. No obstante, los estudios realizados para definir el papel de las alteraciones diastólicas en la quimioterapia son unicéntricos y poco representativos. Además de esto, a pesar de que el Doppler es usado para la evaluación de la relajación y del compliance del VE, su evaluación es sujeta a las condiciones de llenado cardíaco y de la frecuencia cardíaca.

Estudio con 43 pacientes en uso de antraciclina y trastuzumab para terapia de cáncer de mama no demostró la importancia de las alteraciones de los parámetros diastólicos para predecir cardiotoxicidad¹⁰.

En estudio con 26 pacientes, Stoddard et al.¹¹ evidenciaron que el prolongamiento del tiempo de relajación isovolumétrico (TRIV) precedía el desarrollo de la disfunción sistólica en vigencia de terapia con antraciclina; sin embargo el bajo número de pacientes estudiados y la ausencia de estudios prospectivos restringen la utilización definitiva del TRIV en la detección precoz de la cardiomiotoxicidad¹¹.

Todas estas variables diastólicas son altamente influenciados por la pre-carga y pos-carga¹¹. Por lo tanto, estudios mayores y multicéntricos necesitan ser realizados para mejor definir el papel de la disfunción diastólica en la definición de la cardiotoxicidad quimioterápica.

Strain y strain bidimensional

Con la evolución de la ecocardiografía, nuevos procesos de análisis están siendo incorporados al método, siendo aún poco definida a su relevancia pronóstico en el estudio de varias cardiopatías. Entre estos nuevos procedimientos se destaca el strain bidimensional, técnica que demuestra la deformidad del tejido miocárdico en sus variables capas, longitudinal, radial y circunferencial. Este proceso presenta excelente correlación con la resonancia magnética, estándar oro, y tiene la capacidad de demostrar déficit de deformación, en paredes con su contractilidad aún preservada, en la evaluación por otros parámetros ecocardiográficos. Diferentemente del cálculo de la fracción de eyección, la medición del strain no es alterada por la geometría cardíaca, pudiendo aún ser realizada en circunstancias en que los bordes endocárdicos no son bien visualizados y puede estimar tanto la función sistólica como diastólica¹².

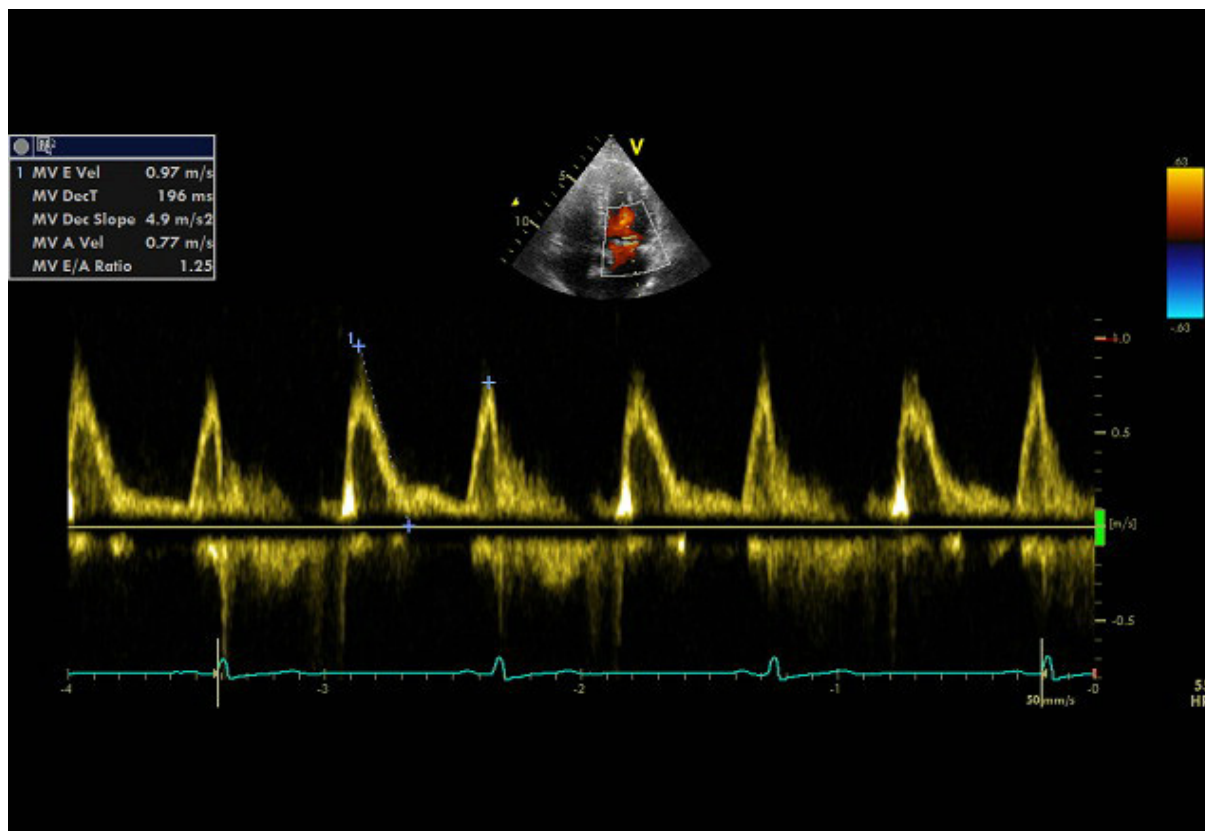


Figura 1 - Paciente en pre-quimioterapia con daunorrubicina. Observe a relación E/A de 1.25 y el TDE de 196 ms.

El *strain* surgió como un método cuantitativo para estimar la función y la contractilidad mediante la evaluación de su deformación. El *strain* es una medida dada en términos porcentuales, relativa a la deformación del segmento estudiado, con relación a su dimensión original^{8,13}.

Es importante recordar que el *strain* es una medida de evaluación de deformación y, como toda deformación, es dependiente de volumen. Además de esto, la obtención del *strain* en diferentes marcas de equipo no posibilita la comparación de sus valores, ya que los fabricantes utilizan algoritmos diferentes para la obtención del valor del *strain*. De tal forma que, para comparación de la alteración de la deformación miocárdica de los pacientes en tratamiento quimioterápico, es esencial que los valores obtenidos sean oriundos del mismo equipo.

Paralelamente el *strain* bidimensional detecta ecos espontáneos intra-miocárdicos (*speckles*) y evalúa el movimiento de estos *speckles* a lo largo del ciclo cardíaco, calculando de esta forma, su deformación. Es un método de rápida y fácil adquisición, presentando menor variabilidad inter e intra observador que el *strain* convencional, además de que, al contrario de este último, es ángulo independiente. El *strain* evalúa apenas la deformación longitudinal, mientras el *strain* bidimensional evalúa también la deformación radial y circunferencial, potenciando la evaluación de la función cardíaca¹².

La evaluación de la deformación miocárdica longitudinal puede ser considerada como un marcador más sensible para detectar la disfunción cardíaca precoz, de que la evaluación de la función contráctil radial (modo M) o global cardíaca (Simpson)⁵.

Sawaya et al.¹⁰ no encontraron correlación de alteración de fracción de eyección o de función diastólicas en la detección precoz de la cardiotoxicidad. En este estudio, englobando 43 pacientes, los factores relacionados con la cardiotoxicidad fueron la caída del *strain* longitudinal global cardíaco y la elevación de troponina I en el 3º mes del estudio. Este estudio indica que esos dos parámetros pueden funcionar como marcadores precoces de toxicidad, y sirven para demostrar si el quimioterápico puede tener su administración continuada de forma segura o no (Figuras 3 y 4). Analizando separadamente el *strain* longitudinal medido en el 3º mes, a su caída > 10% infiere sensibilidad del 78% y especificidad del 79% y valor predictivo negativo del 93% para demostrar cardiotoxicidad en el 6º mes pos inicio del tratamiento. Alteraciones de la fracción de eyección o de la función diastólica en el 3º mes no demostraron precocidad en el diagnóstico de disfunción cardíaca¹⁰.

Park et al.¹⁴ con evaluación de 13 niños sometidos a la quimioterapia con antraciclina también demostró caída en el *strain* radial y longitudinal después de la primera dosis, mientras la caída en la fracción de eyección ocurrió apenas después de la segunda sesión de quimioterapia, demostrando

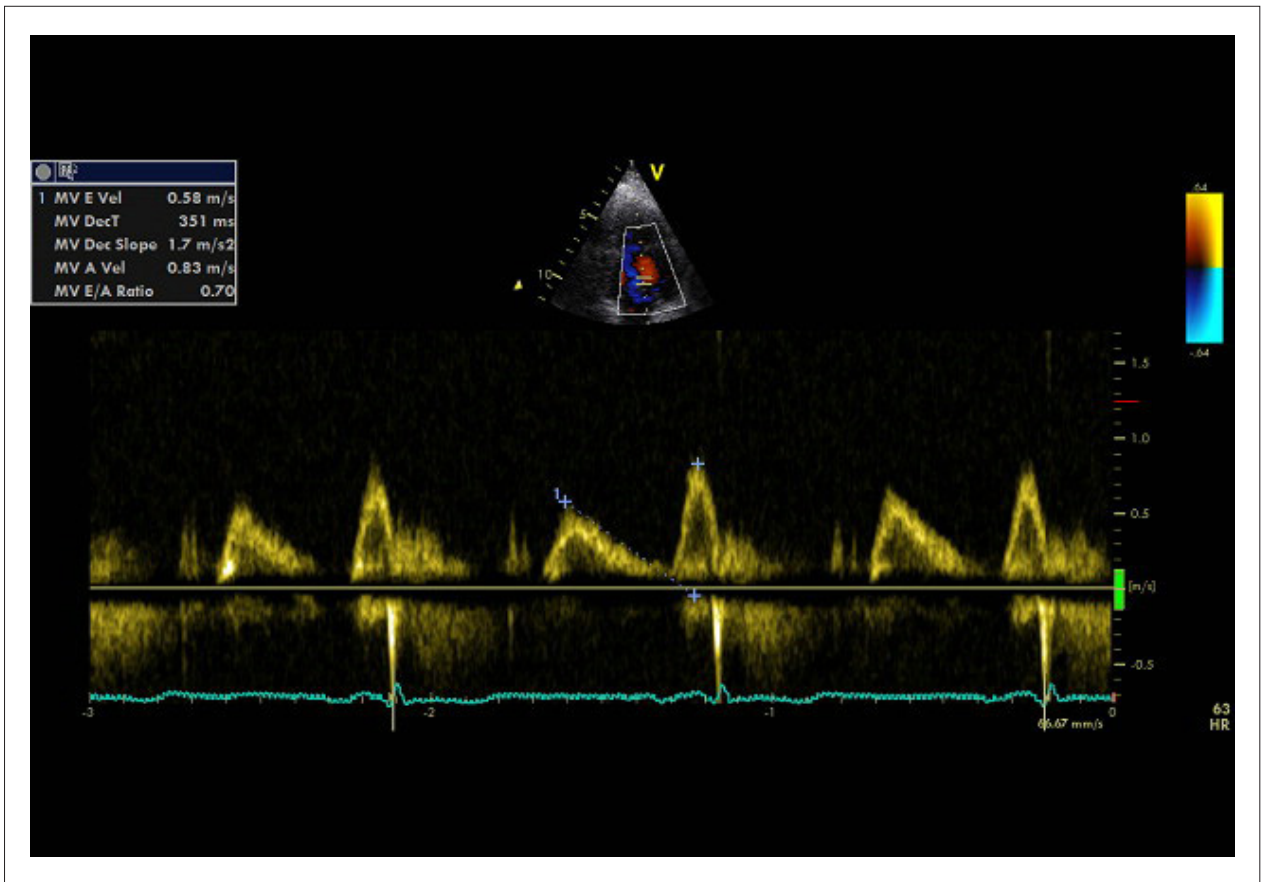


Figura 2 - Mismo paciente de la figura 1 después de 3 meses de tratamiento. A pesar de la mantención de la fracción de eyección, hubo empeoramiento de los parámetros diastólicos, con relación E/A de 0.7 y el TDE de 351ms. Después de 2 meses, evolucionó con disfunción sistólica, con indicativo de cardiotoxicidad.

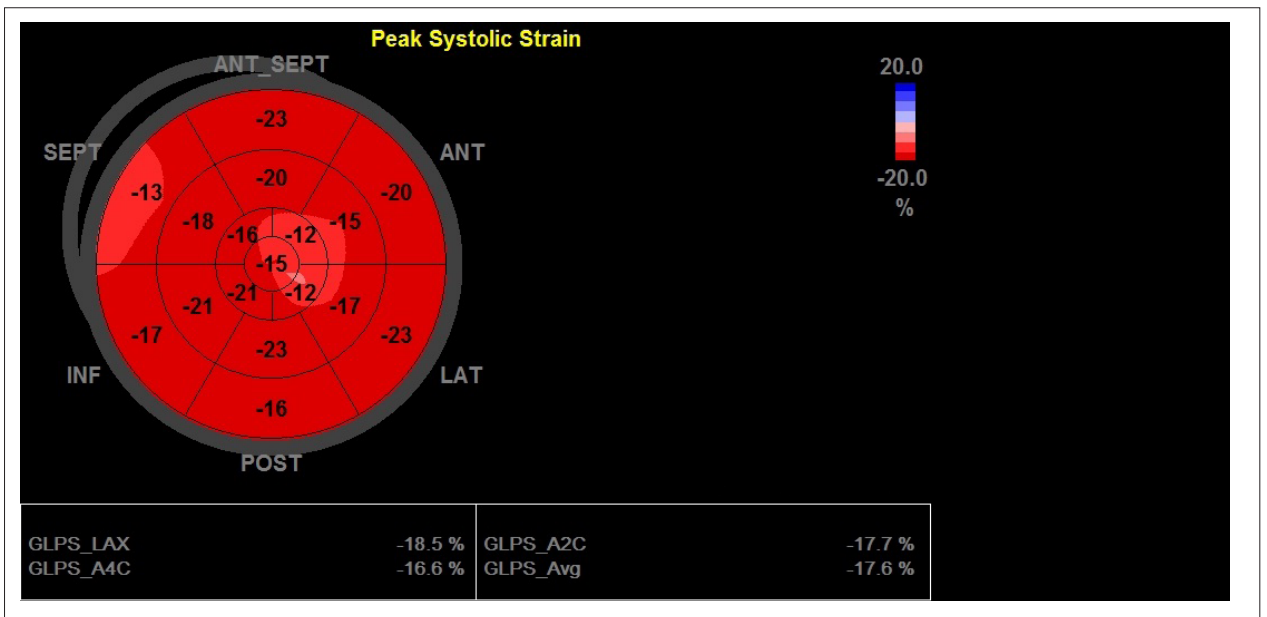


Figura 3 - Strain bidimensional longitudinal en pre-quimioterapia con daunorrubicina. Observe deformación miocárdica homogénea, con valor global promedio de -17.6%.

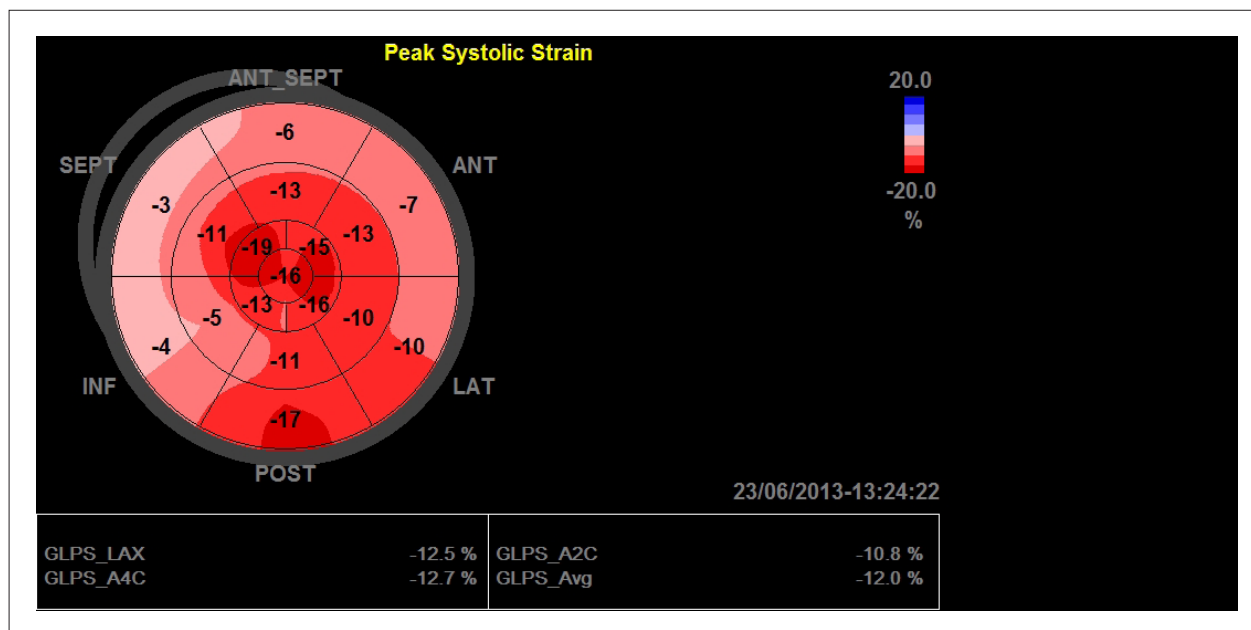


Figura 4 - Strain bidimensional longitudinal después de 6 meses de quimioterapia en el mismo paciente de la figura anterior. Observe deformación miocárdica heterogénea, más preservada en segmentos apicales, con caída mayor que el 10% del valor global promedio en relación al basal (-12%).

la precocidad de las alteraciones de deformación en relación las alteraciones de contractilidad clásicas. Hubo también aumento del tiempo de relajación isovolumétrico del VE y disminución de la amplitud del flujo diastólico mitral precoz (onda E)¹⁴.

En otro estudio, en que 35 pacientes con neoplasia de mama fueron tratados con trastuzumab, 18 pacientes (51%) presentaron reducción significativa del strain longitudinal, demostrando disfunción miocárdica subclínica, antes incluso de la caída de la fracción de eyección.¹⁵

A pesar de los estudios promisorios, el real papel del strain bidimensional en el auxilio de la detección de la disfunción cardíaca está para ser definido, necesitando aún de estudios más amplios y multicéntricos.

Conclusión

La fracción de eyección y a fracción de encortamiento del VE son importantes parámetros predictores de morbilidad

y mortalidad en pacientes en uso de quimioterápicos cardiotoxicos y aún deben ser utilizados como marcadores de cardiotoxicidad, según directrices actuales. La caída de la fracción de eyección aún funciona como parámetro de excelencia para la detección de cardiotoxicidad por los quimioterápicos, con caídas mayores del 10% como indicador de la interrupción en la administración de este fármaco. Sin embargo, a cambio de estos parámetros durante el tratamiento, así como las alteraciones de los diámetros del VE, masa ventricular y espesor de pared, son hallazgos más tardíos en el curso de la terapéutica y, no raro, aparecen apenas cuando las lesiones miocárdicas ya son irreversibles. La presencia de marcadores precoces de la disfunción, como el strain y strain bidimensional, pueden ser herramientas útiles para la detección subclínica de esta disfunción miocárdica, pudiendo servir de alerta para posible interrupción precoz de la terapia o cambio por drogas menos cardiotoxicas¹⁶.

Referencias

1. Kalil Filho R, Hajjar LA, Bacal F, Hoff P, Diz Mdel P, Galas FRB, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2011; 96(2 supl.1):1-52.
2. Geiger S, Lange V, Suhl P, Heinemann V, Stemmler HJ. Anticancertherapy induced cardiotoxicity: review of the literature. *Anticancer Drugs.* 2010;21(6):578-90.
3. Karanth NV, Roy A, Joseph M, de Pasquale C, Karapetis C, Koczwara B. Utility of prechemotherapyechocardiographical assessment of cardiac abnormalities. *Support Care Cancer.* 2011;19(12):2021-6.
4. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol.* 2010; 7(10):564-75.
5. Eidem BW. Identification of anthracycline cardiotoxicity:leftventricular ejection fraction is not enough. *JAm Soc Echocardiogr.* 2008;21(12):1290-2.
6. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz para Indicações e utilização da ecocardiografia na prática clínica *Arq. Bras. Cardiol.* 2004; 82 (suppl.2):11-34.
7. Ewer MS, Lenihan DJ. Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity: is our ear really to the ground? *J ClinOncol.* 2008;26(8):1201-3.
8. Jassal DS, Han SY, Hans C, Shharma A, Fang T, Ahmadie R. Utility of tissue Doppler and strain rate imaging in the early detection of trastuzumab and anthracycline mediated cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(4):418-24.
9. Wu AH. Cardiotoxic drugs: clinical monitoring and decision making. *Heart.* 2008;94(11):1503-9.
10. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol.* 2011; 107(9):1375-80.
11. Stoddard MF, Seeger J, Liddell NE, Hadley TJ, Sullivan DM, Kypeersmith J.. Prolongation of isovolumetric relaxation time as assessed by Doppler echocardiography predicts doxorubicin-Induced systolic dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 30 (1):62-9.
12. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of All-Cause Mortality From Global Longitudinal Speckle Strain. *Circ Cardiovasc Imaging.*2009;2(3):356-64.
13. Sawaya H, Plana JC, Schreer- Crosbie M.. Newest echocardiographic techniques for the detection of cardiotoxicity and heart failure during chemotherapy. *Heart Fail Clin.* 2011; 7(3):313-21.
14. Park JH, Kim YH, Hyun MC, Kim HS. Cardiac functional evaluation using vector velocity imaging after chemotherapy including anthracyclines in children with cancer. *Korean Circ J.* 2009;39(9):352-8.
15. Hare JL, Brown JK, Leano R, Jenkins C, Woodward N, Marwick TH. Use of myocardial deformation imaging todetect preclinical myocardial dysfunction before conventional measures in patients undergoing breast cancer treatment with trastuzumab. *Am Heart J.* 2009;158(2):294-301.
16. Porea TJ, Dreyer ZE, Bricker JT, Mahoney DH Jr. Evaluation of left ventricular function in asymptomatic children about to undergo anthracycline-based chemotherapy for acute leukemia: an outcome study. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2001;23(7):420-3.

Artículo de Revisión
