

Aplicación de la Ecocardiografía en la Detección Temprana de Cardiotoxicidad por Quimioterapia

Rafael Carlos Castilla Fassio¹ y José María Del Castillo²

Hospital Alcívar,¹ Guayaquil - Ecuador; Escola de Ecografia de Pernambuco – ECOPE,² Recife, PE – Brasil

Resumen

La cardiotoxicidad producida por agentes quimioterápicos, principalmente los usados para tratar cáncer de mama, presenta significativa incidencia, necesitando muchas veces tratamiento específico y/u obligando a la reducción o suspensión del tratamiento quimioterápico. La cardiotoxicidad se caracteriza por provocar daño celular, reversible o no, que conduce a la insuficiencia cardíaca. Los principales indicadores de estas alteraciones pueden ser detectados por la ecocardiografía convencional, por medio de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y por las técnicas que evalúan la deformación miocárdica, como el strain longitudinal global, hoy considerados marcadores esenciales para este análisis. Se analiza la cardiotoxicidad producida por antraciclinas, anticuerpos monoclonales y su asociación, mostrando esta última alarmante incidencia, principalmente en pacientes añosas.

Descripción de la Cardiotoxicidad

A lo largo de las tres últimas décadas, la incidencia de nuevos casos de cáncer ha mostrado tendencia a disminuir, con incremento además en la supervivencia de los pacientes. No son una excepción a esto las malignidades de la mama, consideradas la mayor causa de muerte en mujeres, incluidas las pacientes de origen hispano residentes en USA, con caída de la tasa de mortalidad en la década del 2003 al 2012, a razón de 1,3% por año.¹ Esto ha sido posible gracias a la difusión de la técnica de autoexamen, aplicación de las diferentes formas de diagnóstico por imágenes, el apoyo de los medios de comunicación² y la implementación de tratamientos efectivos.

Desafortunadamente, las diferentes formas de quimioterapia, con o sin radioterapia concomitante, pueden ser causa de efectos no deseados, situación que al afectar al aparato cardiovascular se conoce como CARDIOTOXICIDAD (CT).³ El desarrollo de insuficiencia cardíaca es una forma establecida de CT, y las drogas que pueden causarla se utilizan

con mucha frecuencia en el tratamiento de las neoplasias de mama. Aunque el consenso ASE/EACI sugirió definir esta afectación como disfunción cardíaca relacionada a terapéutica anticancerosa (CTRCD)⁴ en la presente revisión conservaremos el término CT.

Las antraciclinas

Las antraciclinas utilizadas desde la década de los 60, tienen un conocido potencial de afectación miocárdica. Se utilizó en aquel tiempo para monitoreo de CT, la biopsia endomiocárdica (BE), en base al conocimiento de cambios ultra estructurales (complejos de Topoisomerasa-11Beta, que llevan a alteraciones en la transcripción del ADN y como consecuencia alteraciones mitocondriales, con formación de Radicales Libres de Oxígeno "ROS"⁵ e histopatológicos (perdida de miofibrillas y degeneración vacuolar, con inicial preservación de la arquitectura mitocondrial, y luego su degeneración junto con la muerte del miocito), estableciéndose una escala de afectación desde 0 (normal) a 3 (daño celular difuso).⁶

Años después, el carácter invasivo de la BE llevo a la búsqueda de procedimientos menos cruentos para la detección precoz de CT, siempre en base a la comparación con la BE como "estándar de oro", empleándose la determinación seriada de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en estos pacientes, primero utilizando radioisótopos y posteriormente ecocardiografía. Esto permitió dos hallazgos fundamentales para el posterior desarrollo de mejores estrategias de protección cardíaca: el primero fue que mientras mayor era la dosis de antraciclina utilizada, mayor era posibilidad de aparición y gravedad de la insuficiencia cardíaca, y el segundo fue que los cambios estructurales siempre preceden a la aparición de sintomatología y disminución de la FEVI.⁷

Los oncogenes y los anticuerpos monoclonales

El posterior descubrimiento de los oncogenes (genes normales que al sufrir mutaciones debido a herencia o a exposición a sustancias del medio ambiente, pueden producir cáncer⁸ y específicamente del receptor transmembrana HER2 (familia de los receptores del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano, que al ser sobreexpresado por la amplificación del gen ERBB2, tendrá la potencialidad de estimular procesos celulares oncogénicos, por lo que los tumores HER2 positivos tienen una evolución clínica especialmente agresiva,⁹) motivó el desarrollo de una nueva línea de terapia específica en base a anticuerpos monoclonales como el Trastuzumab, con resultados muy favorables, aunque también con el potencial desarrollo de insuficiencia cardíaca, pero en este caso con ausencia de cambios ultraestructurales definidos hasta el

Palabras clave

Ecocardiografía; Neoplasias/quimioterapia; Cardiotoxicidad; Insuficiencia Cardíaca.

Correspondencia: Rafael Carlos Castilla Fassio •
Centro Médico Alcívar número 4, Coronel 2207, Guayaquil, Ecuador.
E-mail: castillarafael4@gmail.com
Artículo recibido el 11/10/2016; revisado el 30/10/2016;
aceptado el 30/11/2016.

DOI: 10.5935/2318-8219.20170004

Artículo de Revisión

momento, ausencia de relación dosis/toxicidad y con mayor potencial de reversibilidad.¹⁰

Esto llevo a establecer dos grandes tipos de disfunción miocárdica causada por quimioterápicos: la Tipo I, característica de las antraciclinas (Doxorubicina) y la Tipo II, relacionada a los anticuerpos monoclonales, como el Trastuzumab.⁴

Los estudios sobre Cardiotoxicidad

El seguimiento a largo plazo de las pacientes con cáncer de mama ha podido determinar la alarmante incidencia de CT, superior a lo estimado en estudios clínicos controlados. En una cohorte retrospectiva de 12.500 pacientes, se encontró desarrollo de insuficiencia cardíaca clínica en 5 años en 4,3% (3,5% a 5,0%) de pacientes en terapia con antraciclinas, 12,1% (5,3% a 18,3%) con Trastuzumab y 20,1% (14,0% a 25,6%) en la combinación de ambos.¹¹

Al analizarse, en otra publicación, una población de 45.500 pacientes, exclusivamente de mayor edad (76 años +/- 6 años), el seguimiento de 3 años revelo 41,9% de incidencia de insuficiencia cardíaca con el uso de la combinación de las dos drogas, estableciéndose que la CT es mucho más frecuente en pacientes añosas.¹²

La fracción de eyección del VI

Durante muchos años, el cálculo de la fracción de eyección con ecocardiografía bidimensional, método biplanar de Simpson (Figura 1), fue la principal herramienta para el seguimiento de las pacientes sometidas a quimioterapia con los agentes mencionados.

El consenso liderado por Juan Carlos Plana,⁴ luego de revisar las principales bases de datos al respecto, adopto el límite inferior normal de 53%, considerándose como CT la disminución de la FEVI en más de 10% por debajo del valor inferior normal mencionado. Esta situación deberá ser confirmada en dos a tres semanas, en forma ideal por el mismo operador y en el mismo equipo. La CT sería REVERSIBLE, si el seguimiento muestra recuperación a menos del 5% del valor basal, PARCIALMENTE REVERSIBLE si la recuperación es de más del 10% de su registro más bajo, pero permaneciendo más del 5% bajo el valor basal, e IRREVERSIBLE si la recuperación es menor al 10% de su registro más bajo, y permaneciendo más de 5% bajo el valor basal. Se denomina INDETERMINADA cuando el paciente no está disponible para su reevaluación.⁴

La implementación de la técnica tridimensional (ETT3D) para obtener la FEVI, demostró su mejor reproductibilidad en el seguimiento secuencial, comparable con la obtenida con resonancia magnética cardíaca (RMN), superando a la ecocardiografía bidimensional con o sin contraste (Figura 2).¹³

En este contexto, existen publicaciones recientes que sugieren cambios tempranos en la función auricular izquierda en pacientes que desarrollan CT, demostrables con ETT3D.¹⁴

La deformidad miocárdica

Los trabajos de Torrent-Guasp permitieron evidenciar al miocardio ventricular como una banda helicoidal única enrollada en sí misma y anclada en los anillos aórtico y pulmonar, permitiendo una contracción extraordinariamente eficiente, con disposición de fibras en el endocardio casi

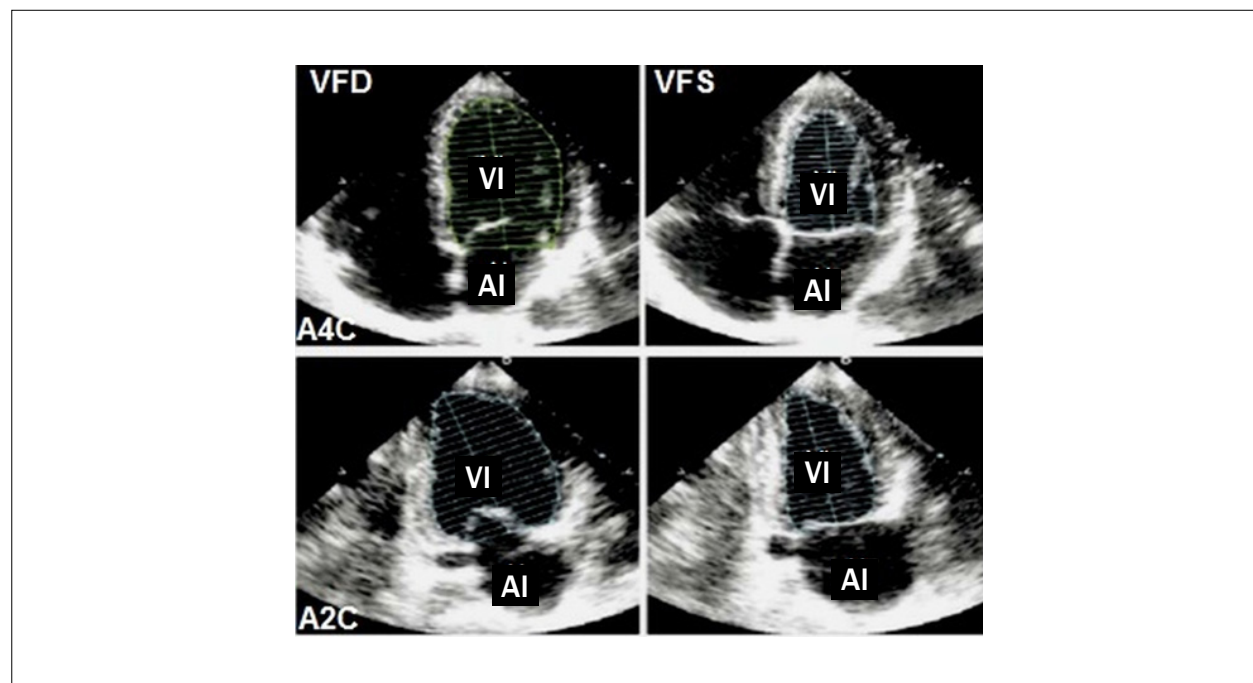


Figura 1 – Cálculo de FEVI por el método de Simpson. VFD: volumen de final de diástole; VFS: volumen de final de sístole; A4C: apical de cuatro cámaras; A2C: apical de dos cámaras; VI: ventrículo izquierdo; AI: aurícula izquierda.

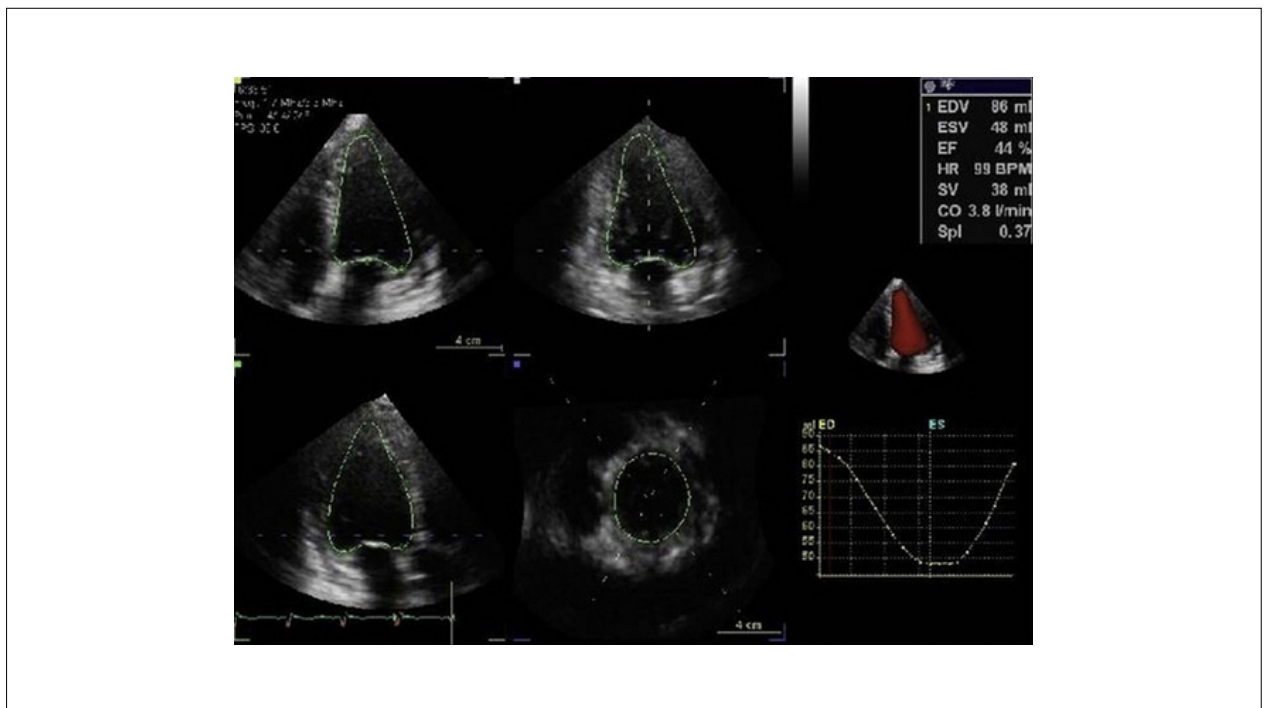


Figura 2 – Cálculo de FEVI con ETT3D.

paralelas a la pared, perpendiculares a dicha pared en el epicardio, y variable orientación en el espesor del miocardio intermedio.¹³ El complementar este modelo anatómico con las propiedades inherentes al miocardio, especialmente su INCOMPRESIBILIDAD (el tejido cardíaco cambia de forma pero no de volumen), motivó la investigación y desarrollo del Strain (deformidad), como una nueva técnica ecocardiográfica, cuya descripción detallada escapa a los fines de esta revisión. Baste decir que desde su implementación como ayuda diagnóstica en variadas patologías cardíacas se han hecho importantes progresos, al principio con Doppler tisular y desde hace pocos años con Speckle Tracking, el cual ha demostrado reproducibilidad interobservador menor al 4 % e intraobservador menor al 6 %, ¹⁶ estableciéndose valores de normalidad que varían según la marca de equipo que se utilice, el cual no debe cambiarse en el seguimiento de determinado paciente.¹⁷

En el campo de la CT, se han podido demostrar cambios tempranos en los valores de deformidad global del ventrículo izquierdo en pacientes sometidas a QT tanto con Antraciclina como con Trastuzumab, los cuales preceden los obtenidos por ecocardiografía convencional bidimensional y ETT3D.¹⁸ Diversas publicaciones han establecido la fortaleza del Strain Global Longitudinal (SGL) con mayor valor predictivo de CT, solo o combinado con biomarcadores, estableciéndose un punto de corte para SGL de -19,7% (CI 95% 20,4% a 18,9%), con mayor sensibilidad para una reducción del SGL (AUC 0,84; $p < 0,001$ con reducción de 11% (95% CI, 8,3% -14,6%) con respecto a los valores basales establecidos antes de la QT (Figura 3).¹⁹⁻²¹

El Consenso ASE/EACVI⁴ y recientemente el Documento de Posición de la Sociedad Europea de Cardiología²² concuerdan

en que la caída de más del 15 % del valor basal en el SGL, sin presencia de FEVI alterada, es sugestiva de disfunción ventricular subclínica, requiriendo la referencia inmediata del paciente al servicio de cardiología. Cuando la disminución es menor al 8%, no se considera que existe disfunción y puede continuarse el seguimiento (Figura 4), los exámenes deben ser seriados y en el mismo equipo.

La utilidad del estudio de deformidad en estos pacientes ha sido demostrado también a largo plazo, en el seguimiento de sobrevivientes a malignidades en la infancia que recibieron QT con antraciclina con o sin radioterapia hasta 48 años después del tratamiento, encontrándose solo 5,8% pacientes con FEVI (calculada por ETT3D) menor a 50 %, aunque 28 % de pacientes con FEVI superior a 50 % mostraron SGL sugestivo de disfunción subclínica del ventrículo izquierdo. Esta mayor prevalencia de GLS alterado estuvo relacionada al tipo de tratamiento administrado (combinación de Antraciclina con o sin Trastuzumab o Radioterapia), y pudo identificar un grupo de pacientes con alto riesgo de mala evolución, que potencialmente se beneficiarían con tratamiento.²³

Conclusión

Debido al diagnóstico precoz propiciado por los métodos de imagen, la divulgación de las técnicas de autoexamen y la utilización de tratamientos más eficientes, la mortalidad por cáncer en general, de mama en particular, viene disminuyendo progresivamente.

La ecocardiografía, por su accesibilidad, bajo costo y reproductibilidad, cumple un importante papel en la detección de la CT producida por agentes quimioterápicos.

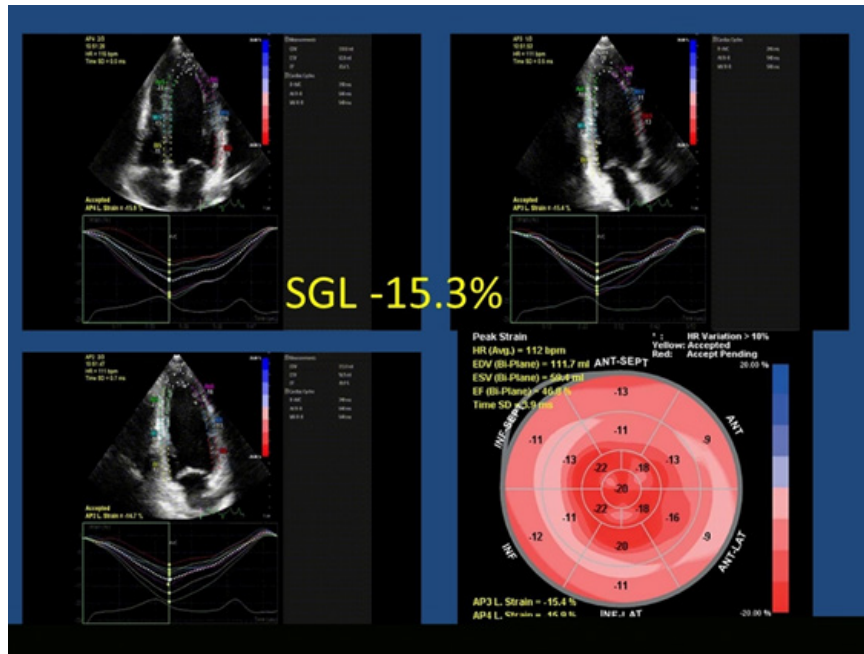


Figura 3 – SGL reducido en paciente de 48 años, con FEVI de 55%, 18 meses después de culminar tratamiento con antraciclinas.

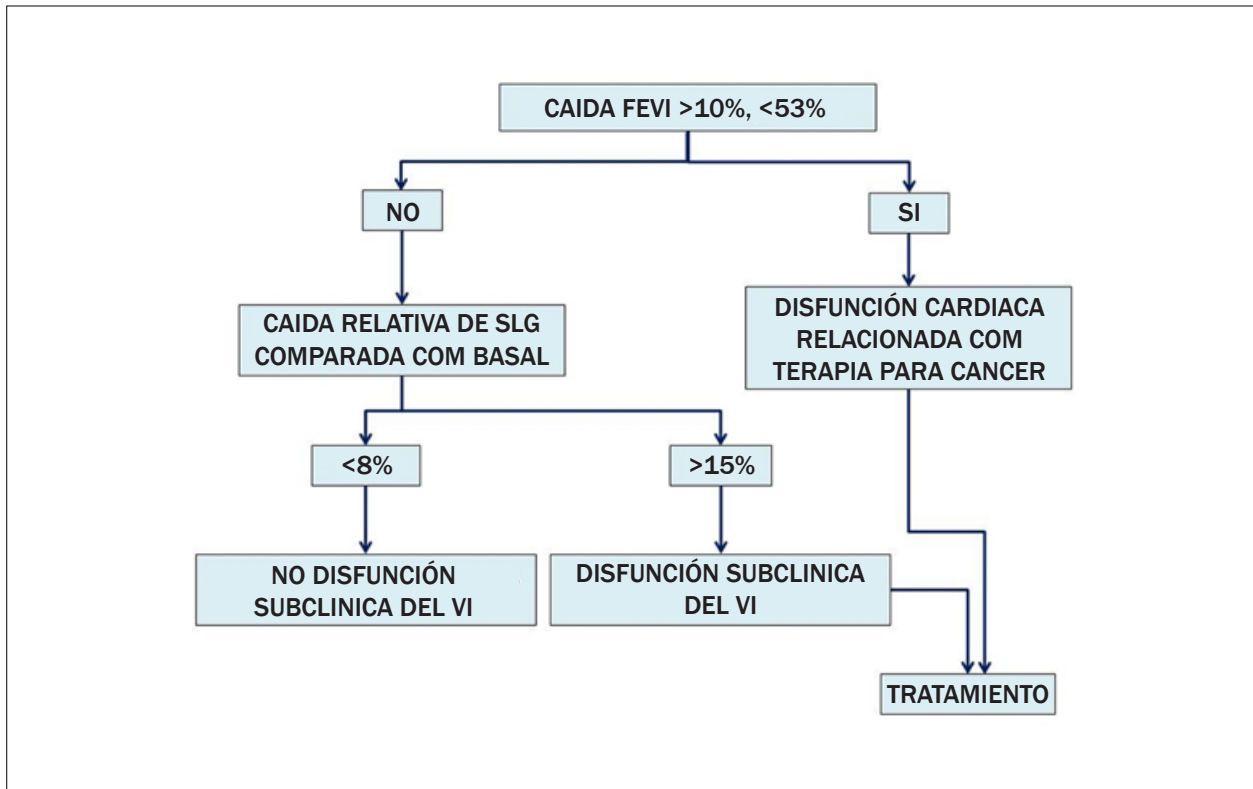


Figura 4 – Detección de disfunción subclínica del ventrículo izquierdo durante y después de quimioterapia, partiendo de un examen basal antes de empezar el tratamiento.

Cuando se utiliza el strain longitudinal global, que mide la deformidad miocárdica, puede detectarse la disfunción subclínica del VI, dato de gran importancia para iniciar el tratamiento precoz del daño miocárdico y reducir o suspender el tratamiento con quimioterápicos. Por este motivo, este método es recomendado en las actuales directrices.

Las antraciclinas, ampliamente utilizadas para el tratamiento de las neoplasias mamarias, pueden producir, en un número significativo de pacientes, lesiones miocárdicas permanentes, caracterizadas por necrosis de los miocitos. Los anticuerpos monoclonales, a su vez, producen alteraciones miocárdicas menos graves, en gran parte reversibles. Es importante destacar que la asociación de antraciclinas y anticuerpos monoclonales pueden provocar CT con una incidencia mayor del 40%, principalmente en pacientes añosas.

La mortalidad por cáncer seguramente continuará disminuyendo y los efectos deletéreos de los quimioterápicos, entre los cuales es muy importante la cardiotoxicidad, también serán gradualmente reducidos por los progresos en la investigación y elaboración de nuevos fármacos.

Referencias

1. U.S. Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 1999–2013 Incidence and mortality web-based report. Atlanta (US): Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, and National Cancer Institute; 2016.[Accessed in 2016 June 10]. Available from: www.cdc.gov/uses
2. Unitt C, Montazeri K, Tolaney S, Moslehi J. Breast cancer chemotherapy and your heart. *Circulation*. 2014 June 23;129:e680-e682.
3. Plana JC. La quimioterapia y el corazón. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64(5):409-15.
4. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014; 27(9):911-39.
5. Zhang S, Liu S, Bawa KT, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin induced cardiotoxicity. *Nat Med*. 2012; 18(11):1639-42.
6. Chlebowski RT. Adriamycin cardiotoxicity: a review. *West J Med*. 1979; 131(5):364-8.
7. Ewer MS, Ali MK, Mackay B, Wallace S, Valdivieso M, Legha SS, et al. A comparison of cardiac biopsy grades and ejection fraction estimations in patients receiving Adriamycin. *J Clin Oncol*. 1984; 2(2):112-7.
8. Diccionario del Cáncer. Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU. [Accessed in 2016 June 10]. Available from: www.cancer.gov/espanol.
9. Slamon DL, Clark GM, Wong SC, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of her-2/neu oncogene. *Science*. 1987; 235(4785):177-82.
10. Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, Guardino AE. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol*. 2007; 25(23):3525-33.
11. Aiello EJ, Wellman R, Feigelson HS, Onitilo A, Freedman AN, Delate T, et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after Anthracycline and Trastuzumab treatment. A retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104(17):1293-305.
12. Chen J, Long JB, Hurria A, Owusu C, Steingart RM, Gross CP. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant Trastuzumab therapy for breast cancer. *Am Coll Cardiol*. 2012; 60(24):2504-12.
13. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popovic ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(1):77-84.
14. Shi J, Guo Y, Cheng L, Song F, Shu X. Early change in left atrial function in patients treated with anthracyclines assessed by real-time three-dimensional echocardiography. *Sci Rep*. 2016 May 5;6:25512.
15. Torrent Guasp F. Macroscopic structure of the ventricular myocardium. *Rev Esp Cardiol*. 1980; 33(3):265-87.
16. Cheng S, Larson MG, McCabe EL, Osypiuk E, Lehman BT, Stanchev P, et al. Reproducibility of speckle-tracking-based strain measures of left ventricular function in a community-based study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013; 26(11):1258-66.
17. Takigiku K, Takeuchi M, Izumi C, Yuda S, Sakata K, Ohte N, et al. Normal Range of Left Ventricular 2-dimensional strain: Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) Study. *Circ J*. 2012; 76(11):2623-32.
18. 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; 107:1375-80.
19. Sawaya H, Sebag IA, Plana JA, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with Anthracyclines, Taxanes, and Trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012; 5(5):596-603.
20. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim K, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy – A systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(25 Pt A): 2751-68.
21. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of Trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013; 26(5):493-8.
22. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-801.
23. Armstrong GT, Joshi VM, Ness K, Marwick TH, Zhang N, Srivastava D, et al. Comprehensive echocardiographic detection of treatment-related cardiac dysfunction in adult survivors of childhood cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(23):2511-22.

Contribución de los autores

Concepción y diseño de la investigación: Castilla RC; Obtención de datos: Castilla RC; Análisis e interpretación de los datos: Castilla RC; Redacción del manuscrito: Castilla RC; Revisión crítica del manuscrito respecto al contenido intelectual importante: Castilla RC, Del Castillo JM.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiamiento

El presente estudio no tuvo fuentes de financiamiento externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de posgrado.