

Detección precoz de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas

Dr. Geoffrey Chibuzor Nwuruku, Dr. Juan A. Prohías Martínez, Dra. Ángela M. Castro Arca, Dr. Oyantay Mérida Álvarez, Dr. Joel Brooks Tamayo y Dr. Ricardo A. García Hernández 

Servicio de Cardiología. Hospital "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 21 de noviembre de 2013

Aceptado: 07 de enero de 2014

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

DTI: Doppler tisular

E: strain

FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo

PAI: presión de la aurícula izquierda

SR: strain rate

Versiones On-Line:

Español - Inglés

 RA García Hernández
Hospital Hermanos Ameijeiras
San Lázaro 701, e/ Belascoáin y
Marqués González.
Centro Habana 10300.
La Habana, Cuba. Correo electrónico:
ramador@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El cáncer es la enfermedad más temible conocida por la humanidad. La cardiotoxicidad, es una complicación del tratamiento antineoplásico, la cual puede ser detectada precozmente mediante ecocardiograma.

Objetivo: Identificar las variables ecocardiográficas relacionadas con la aparición de cardiotoxicidad por antraciclinas.

Método: Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, de corte longitudinal con todos los pacientes que ingresaron en el servicio de Hematología del Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", durante el período comprendido entre enero de 2010 hasta enero de 2012. Fueron estudiados 28 pacientes, los cuales recibieron quimioterapia con antraciclinas. La información general de cada paciente, así como la inherente al ecocardiograma transtorácico, fue obtenida durante el ingreso hospitalario, al mes, a los 6 y a los 12 meses.

Resultados: El 69,3 % de los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad eran mayores de 45 años y existió un predominio del sexo masculino (76,9 %). El 56,8 % presentó cardiotoxicidad a dosis menor de 550 mg/m² (p=0.032). Los valores del strain rate/E* en los pacientes que presentaron cardiotoxicidad, se redujeron significativamente al mes [0.8638/0.2 (p= 0.043) y 13.77/4.1 (p=0.031)]; mientras que la FEVI, permaneció normal [54,6±4 (p=0.036)]. En relación al volumen/presión de la aurícula izquierda, existió un incremento en los valores de referencia (21,13 ± 5,08 ml y 10,91 ± 0,57 mmHg), aunque sin significación estadística (p=0.217 y p=0.728).

Conclusiones: Para el diagnóstico precoz de cardiotoxicidad la técnica de strain rate/E ha sido útil.

Palabras clave: Cardiotoxicidad, Antraciclinas, Ecocardiograma, Strain rate

Early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity

ABSTRACT

Introduction: Cancer is the most dreaded disease known to mankind. Cardiotoxicity is a complication of antineoplastic treatment, which can be detected early by echocardiogram.

Objective: To identify echocardiographic variables related to the occurrence of cardiotoxicity by anthracycline.

Method: A descriptive, prospective and longitudinal study was conducted with all pa-

tients admitted to the Hematology Department of Hermanos Ameijeiras Surgical Clinical Hospital, from January 2010 to January 2012. 28 patients who received chemotherapy with anthracyclines were studied. The general information of each patient, as well as the information concerning the transthoracic echocardiogram, was obtained during hospitalization, at one, 6 and 12 months.

Results: 69.3% of patients who developed cardiotoxicity were older than 45 years and there was a predominance of males (76.9%). 56.8% had cardiotoxicity at a dose lower than 550 mg/m² ($p = 0.032$). Strain rate/ ϵ values in patients who developed cardiotoxicity were significantly reduced at one month [0.8638/0.2 ($p = 0.043$) and 13.77/4.1 ($p = 0.031$)]; while LVEF remained normal [54.6 ± 4 ($p = 0.036$)]. Regarding volume/pressure of the left atrium, there was an increase in the reference values (21.13 ± 5.08 ml and 10.91 ± 0.57 mmHg), although without statistical significance ($p = 0.217$ and $p = 0.728$).

Conclusions: Strain rate/ ϵ technique has been helpful for early diagnosis of cardiotoxicity.

Key words: Cardiotoxicity, Anthracyclines, Echocardiography, Strain rate

INTRODUCCIÓN

El cáncer es la enfermedad más temible conocida por la humanidad. Algunas complicaciones surgen más por la terapia que por la enfermedad *per se*. Sin embargo, no debe haber dudas en cuanto a la relación riesgo/beneficio en el tratamiento antineoplásico¹. Entre las terapias antineoplásicas, las antraciclinas son las mejores estudiadas y constituyen las más empleadas en el tratamiento de muchas neoplasias de tipo hematológico². El factor más importante que limita el uso de estas drogas es la cardiotoxicidad, que está definida como la reducción de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) mayor de 10 % de su valor límite normal de 55 %. Esta definición, se utiliza como criterio estricto de suspensión del tratamiento³.

La cardiotoxicidad puede ser aguda (durante la administración del fármaco o inmediatamente después), precoz (desde días hasta 12 meses posterior a su administración) o tardía (más de 12 meses)⁴. La forma aguda ocurre en menos del 1 % de los pacientes y es, generalmente identificada por la presencia de hipotensión, taquicardia, arritmias, pericarditis y disminución de la contractilidad miocárdica. No se requiere seguimiento cardíaco durante esta etapa, pues es transitoria y usualmente reversible⁵. Otros autores han coincidido en que la toxicidad precoz, es claramente dosis dependiente^{6,7}; sin embargo, existen otros factores de riesgo como la administración intravenosa, dosis única elevada, radioterapia previa sobre el mediastino, uso concomitante de otro fármaco cardiotoxico, sexo femenino, edades extremas de la vida y el daño miocárdico subclínico preexistente⁸⁻¹⁰.

A partir de la gran utilidad que nos aporta la ecocardiografía, se diseñó el presente estudio con el objetivo de evaluar, mediante ecocardiografía, las alteraciones cardiovasculares que aparecen con el empleo de antraciclinas; así como determinar la relación entre la dosis acumulativa de quimioterapia y la aparición de cardiotoxicidad por estos fármacos.

MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, de corte longitudinal, con los 28 pacientes que ingresaron en el servicio de Hematología del Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", durante el período comprendido entre enero de 2010 hasta enero de 2012. A todos se les solicitó el consentimiento informado escrito. Los criterios de inclusión fueron: edad mayor de 18 años, diagnóstico de linfoma (Hodgkin y no Hodgkin) o leucemia mieloide aguda, y tratamiento con fármacos antineoplásicos de tipo adriamicina o rubidomicina, exclusivamente.

La información general de cada paciente, así como la inherente al ecocardiograma transtorácico, fue obtenida durante el ingreso hospitalario, al mes, a los 6 y a los 12 meses.

A todos los pacientes, se les realizó ecocardiograma transtorácico con equipo Philips iE33, se les examinó el corazón a partir de las proyecciones convencionales (eje paraesternal corto y largo, y vistas apicales en 2, 4 y 5 cámaras). La FEVI, fue medida a partir de las vistas apicales con el empleo del método de área-longitud. El volumen auricular izquierdo se obtuvo mediante el método área-longitud modificado al final de la sístole

ventricular, justo antes de la apertura de la válvula mitral desde dos vistas ortogonales apicales (2 y 4 cámaras, respectivamente). Para el registro del flujo-grama mitral y la obtención de la velocidad pico de la onda E, se utilizó el Doppler pulsado en vista apical (4 cámaras). El registro espectral mitral se obtuvo a una velocidad de barrido de 100 mm/s. Desde la misma proyección, se activó el Doppler tisular (DTI) y a nivel del anillo mitral medial se obtuvo la E'. Posteriormente, se procedió a estimar la presión de la aurícula izquierda (PAI) mediante la fórmula $PAI = [1,24(E/E') + 1,91]$. Para el *strain* (ϵ) y *strain rate* (SR)*, se mantuvo activado el DTI color con el volumen muestra colocado en el *septum* medio-apical, luego de adquirir al menos 3 ciclos (con óptima señal electrocardiográfica), se colocó una línea M virtual en el espesor de la pared, y se reajustó su anchura para evitar el registro del volumen sanguíneo y de ese modo, optimizar la relación señal-ruido.

Para cumplir los objetivos propuestos, se resumió la información, y se introdujo en una base de datos creada en el programa SPSS versión 16.0, para ello se utilizó el por ciento como medida de resumen para datos cualitativos, y el promedio y desviación estándar para variables cuantitativas. Se empleó la prueba exacta de Fisher para evaluar la asociación entre variables cualitativas en relación a la presencia de cardiotoxicidad; al considerar el tamaño de la muestra, se empleó la prueba de Mann Whitney para la comparación de los promedios. Se tuvo en cuenta el nivel de significación estadística, y se estableció como significativo el 95 % de probabilidad asociada, es decir, $p < 0.05$.

Los resultados, que se compararon con autores nacionales y extranjeros, se muestran en tablas y gráficos.

RESULTADOS

La **tabla 1** muestra que el 69,3 % de los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad (9/13), eran mayores de 45 años, y 10 (76,9 %), eran del sexo masculino.

El 53,8 % de estos presentó cardiotoxicidad a dosis menor de 550 mg/m² (**Tabla 2**).

En la **tabla 3** se observa la relación del SR, ϵ y la FEVI, en relación a la cardiotoxicidad. Nótese que tras la administración de un ciclo de antraciclinas, los valo-

Tabla 1. Relación entre la edad el sexo y la cardiotoxicidad por antraciclinas.

| Grupos de edad (años) y sexo | Sin Cardiotoxicidad | | Con Cardiotoxicidad | |
|------------------------------|---------------------|------|---------------------|------|
| | Nº | % | Nº | % |
| Menores de 45 | 5 | 33,3 | 4 | 30,7 |
| Mayores de 45 | 10 | 66,7 | 9 | 69,3 |
| Femenino | 7 | 46,7 | 3 | 23,1 |
| Masculino | 8 | 53,3 | 10 | 76,9 |
| Total | 15 | 100 | 13 | 100 |

Fuente: Hoja de Recolección de datos.

Tabla 2. Relación entre la dosis de antraciclinas y la cardiotoxicidad.

| Dosis Acumulativas | Sin Cardiotoxicidad | | Con Cardiotoxicidad | | p |
|--------------------------------|---------------------|------|---------------------|------|-------|
| | Nº | % | Nº | % | |
| Menor de 550 mg/m ² | 2 | 13,3 | 7 | 53,8 | 0.032 |
| Mayor de 550 mg/m ² | 13 | 86,7 | 6 | 46,2 | 0.716 |
| Total | 15 | 100 | 13 | 100 | |

Fuente: Hoja de Recolección de datos.
 $p < 0.05$

Tabla 3. Relación entre variables ecocardiográficas y cardiotoxicidad.

| Variables | Cardiotoxicidad | | p |
|------------------------------|----------------------|----------------------|-------|
| | No Media \pm DE | Sí Media \pm DE | |
| Strain rate | | | |
| Basal (ingreso) | 1,2567 \pm 0,7 | 1,1933 \pm 0,6 | 0.140 |
| 1 mes | 1,4193 \pm 0,9 | 0,8638 \pm 0,2 | 0.043 |
| 6 meses | 1,1933 \pm 0,6 | 0,8792 \pm 0,3 | 0.132 |
| 12 meses | 1,3087 \pm 0,71 | 0,7400 \pm 0,24 | 0.260 |
| ϵ | | | |
| Basal (ingreso) | 24,73 \pm 13,1 | 22,92 \pm 3,0 | 0.500 |
| 1 mes | 21,13 \pm 20,2 | 13,77 \pm 4,1 | 0.031 |
| 6 meses | 20,33 \pm 17,7 | 14,88 \pm 3,2 | 0.119 |
| 12 meses | 22,48 \pm 12,6 | 14,24 \pm 3,2 | 0.979 |
| FEVI | | | |
| Basal (ingreso) | 55 \pm 4 | 50 \pm 8 | 0.150 |
| 1 mes | 52,5 \pm 5 | 54,6 \pm 4 | 0.036 |
| 6 meses | 53,4 \pm 5 | 53,8 \pm 6 | 0.413 |
| 12 meses | 56,8 \pm 5 | 52,7 \pm 6 | 0.715 |

Fuente: Hoja de Recolección de datos
 $p < 0.05$

res medios del SR y ϵ se redujeron significativamente al mes [$0,8638 \pm 0,2$ ($p=0.043$) y $13,77 \pm 4,1$ ($p=0.031$), respectivamente], mientras que la FEVI permaneció dentro de los límites normales [$54,6 \pm 4$ ($p=0.036$)].

En los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad (Tabla 4), existió un discreto aumento en los valores de volumen ($21,13 \pm 8,0$ ml) y presión ($10,91 \pm 2,0$ mmHg) de la AI. Aunque no se evidenciaron diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 4. Relación entre volumen/presión de la aurícula izquierda.

| Aurícula izquierda | Cardiotoxicidad | | p |
|--------------------|-----------------|-----------------|-------|
| | No | Sí | |
| | Media \pm DE | Media \pm DE | |
| Volumen | | | |
| Basal (ingreso) | 19,97 \pm 6,7 | 21,13 \pm 8,0 | 0.601 |
| 1 mes | 22,51 \pm 6,2 | 25,45 \pm 7,4 | 0.165 |
| 6 meses | 23,65 \pm 5,3 | 25,56 \pm 6,6 | 0.095 |
| 12 meses | 23,71 \pm 5,0 | 26,21 \pm 6,8 | 0.217 |
| Presión | | | |
| Basal (ingreso) | 10,67 \pm 1,7 | 10,91 \pm 2,0 | 0.438 |
| 1 mes | 11,27 \pm 3,1 | 12,66 \pm 2,7 | 0.940 |
| 6 meses | 11,43 \pm 1,8 | 12,01 \pm 1,2 | 0.735 |
| 12 meses | 11,30 \pm 1,0 | 11,48 \pm 1,6 | 0.728 |

Fuente: Hoja de Recolección de datos
 $p > 0.05$

DISCUSIÓN

En esta investigación se encontró que los pacientes más susceptibles para desarrollar cardiotoxicidad fueron los mayores de 45 años y del sexo masculino. Tal resultado contrasta con el encontrado por Grenier *et al.*¹¹, donde los pacientes menores de 18 años fueron más propensos a desarrollar este tipo de complicación. Sin embargo, otro autor¹² plantea que en edades extremas (menores de 18 y mayores de 65 años), aparece mayor vulnerabilidad para desarrollar cardiotoxicidad, pues consideran que los miocitos de los pacientes jóvenes son más susceptibles los fármacos antineoplásicos, así como en el caso de los pacientes adultos, el daño miocárdico subclínico preexistente.

El riesgo de cardiotoxicidad clínica se incrementa con dosis acumulativas de antraciclinas. Existen estudios¹³ que han registrado su aparición con dosis acu-

mulativa menor de 400 mg/m², y otro informe¹⁴, señala, que la incidencia de cardiotoxicidad se aproxima al 30 % con dosis acumulativa de 500 mg/m². Nuestros resultados concuerdan con la literatura revisada, aunque llama la atención, el elevado porcentaje de casos (53,8 %) que desarrolló esta complicación, lo que probablemente pudo estar influenciado por el tamaño muestral, el mayor número de pacientes que recibieron dosis acumulativa menor a 500 mg/m², además de la variabilidad individual.

Existen autores que plantean que la mecánica longitudinal del ventrículo izquierdo depende predominantemente del subendocardio, que es más vulnerable y sensible a la presencia de enfermedad miocárdica^{6,15, 16}. Por otro lado, la disminución de la distensibilidad conlleva a alteraciones en la relajación longitudinal, lo que produce un retardo progresivo de la torsión ventricular, que altera la función diastólica y eleva las presiones de llenado ventricular, en una fase en que la FEVI se mantiene normal⁶. Esta situación promueve el empleo de otras técnicas ecocardiográficas para identificar precozmente la aparición de cardiotoxicidad^{6,15, 16}. Basado en ello, otros autores, han demostrado que existe una reducción significativa del SR y ϵ , con dosis acumulativas muy bajas de fármacos antineoplásicos, en tanto otras variables ecocardiográficas, como la FEVI y el Doppler mitral, permanecen invariables¹⁷. Nuestros resultados coinciden con la literatura revisada, donde existió una reducción del SR/ ϵ , siendo muy significativo, después de finalizado un ciclo de tratamiento de antraciclinas. Por lo anteriormente comentado se debe señalar, que las técnicas de SR/ ϵ , podrían alertarnos sobre la presencia de una disfunción ventricular subyacente, asociada a la quimioterapia, a pesar de una FEVI conservada¹⁸.

El discreto aumento (no significativo) del volumen y la presión de la AI se debe a que cuando la aurícula se vacía hacia un ventrículo rígido (por el incremento de su presión telediastólica), ambos parámetros se incrementan para mantener un adecuado volumen eyectivo, debido a que durante la diástole ventricular, la AI queda expuesta directamente a las presiones del ventrículo izquierdo: indicador de la duración y gravedad de la disfunción diastólica¹⁹.

Se piensa que la suspensión de la quimioterapia, después del diagnóstico de cardiotoxicidad, aunado al tratamiento médico, pudo haber influido en la ausencia de relación entre el volumen de la AI y la presencia de cardiotoxicidad. De igual modo, los valores de pre-

sión en la AI no fueron significativos. Probablemente en esto influyeron las manipulaciones terapéuticas que se realizaron a algunos pacientes, una vez diagnosticada la cardiotoxicidad, lo cual pudo ocasionar la reducción notable de la precarga y las presiones de llenado en sentido general²⁰.

CONCLUSIONES

Las técnicas de SR/É fueron útiles para el diagnóstico precoz de cardiotoxicidad.

RECOMENDACIONES

Es necesario realizar otros estudios con mayor número de pacientes. Se considera que el criterio para la detección precoz de cardiotoxicidad, no debe circunscribirse solo a la reducción de la FEVI (mayor de 10 %), sino que debe tomarse en cuenta el empleo de otras herramientas ecocardiográficas (É/SR), en aras de promover una valoración integral del paciente.

Nota del Editor

* **Strain**, y **strain rate** son palabras del idioma inglés, cuyo significado, en el contexto de la ecocardiografía, es **deformación miocárdica** y **deformación miocárdica en el tiempo**, respectivamente (tomado de: <http://www.echobasics.de/strain-cas.html>).

CorSalud ha decidido utilizarlas en su idioma original debido a la alta frecuencia de uso en cardiología y porque considera que no es razonable sustituirlas por otros términos que quizás no expresen con claridad las características de este tipo de variable ecocardiográfica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, *et al.* Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(3):213-20.
- Takemura G, Fujiwara H. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from the cardiotoxic mechanisms to management. *Prog Cardiovasc Dis.* 2007;49(5):330-52.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, *et al.* Focused update incorporated into the ACC/AHA guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(15):e1-e90.
- Minotti G, Salvatorrelli E, Menna P. Pharmacological foundations of cardio-oncology. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010;334(1):2-8.
- Yeh ET, Bickford CL, Pharm D BC. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis and management. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(24):2231-47.
- Eidem BS. Identification of anthracycline cardiotoxicity: left ventricular ejection fraction is not enough. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(12):1290-2.
- Von DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozencweig M, *et al.* Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1979;91(5):710-7.
- Gharib MI, Burnett AK. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: current practice and prospects of prophylaxis. *Eur J Heart Fail.* 2002;4(3):235-42.
- Monsuez JJ, Charniot JC, Vighat N, Artigou JY. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiology.* 2010;144(1):3-15.
- Lyu YL, Kerrigan JE, Lin CP, Azarova AM, Tsai YC, Ban Y, *et al.* Topoisomerase II beta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res.* 2007;67(18):8839-46.
- Grenier MA, Lipshultz SE. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Semin Oncol.* 1998;25(4 Suppl 10):72-85.
- Lipshultz SE, Alvarez JA, Scully RE. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart.* 2008;94(4):525-33.
- Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer.* 2003;97:2869-79.
- Schimmel KJ, Richel DJ, Van den Brink RB, Guchelaar HJ. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev.* 2004;30(2):181-91.
- Mercuro G, Cadeddu C, Piras E, Dessì M, Madeddu C, Deidda M, *et al.* Early epirubicin myocardial dysfunction revealed by serial Doppler echocardiography. Correlation with inflammatory and oxidative stress markers. *Oncologist.* 2007;1(9):1124-33.
- Altena R, Perik PJ, van Veldhuisen DJ, de Vries EG,

- Gietema JA. Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection. *Lancet Oncol.* 2009;10(4):391-9.
17. Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun JP, Hoffmann R, Lysyansky P, *et al.* Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckel-tracking echocardiography: Definition of normal range. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2(1):80-4.
18. Hare JL, Brown JK, Leano R, Jenkins C, Woodward N, Marwick TH. Use of myocardial deformation imaging to detect preclinical myocardial dysfunction before conventional measures in patients undergoing breast cancer treatment with trastuzumab. *Am Heart J.* 2009;158(2):294-301.
19. Pritchett AM, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Rodeheffer RJ, Bailey KR, Redfield MM. Left atrial volume as an index of left atrial size: a population based study. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(6):1036-43.
20. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, *et al.* Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *J Am Coll Cardiol.* 2011;107(9):1375-80.