

Integración de marcadores humorales, ecocardiograma Doppler convencional y *strain* bidimensional sistólico en la detección de toxicidad miocárdica secundaria a la quimioterapia*

Serum Markers, Conventional Doppler Echocardiography and Two-dimensional Systolic Strain in the Diagnosis of Chemotherapy-Induced Myocardial Toxicity

SERGIO BARATTA^{MTSAC}, MARIO A. DAMIANO, MARÍA L. MARCHESI, JOSÉ I. TRUCCO, MANGLIO M. RIZZO, FLAVIA BERNOK, DEMIÁN CHEJTMAN, DANIEL OLANO, MERCEDES ROJAS, ALEJANDRO HITTA^{MTSAC}

Recibido: 11/12/2012
Aceptado: 14/01/2013

Dirección para separatas:
Dr. Sergio Baratta
J. D. Perón 1500
(1629) Derqui
Provincia de Buenos Aires
e-mail:
sbaratta@cas.austral.edu.ar

RESUMEN

Introducción

La disfunción ventricular izquierda es una complicación grave del tratamiento antineoplásico, con impacto desfavorable en la evolución clínica futura. El diagnóstico precoz de cardiotoxicidad en pacientes que reciben quimioterapia podría ser de utilidad para definir una estrategia de prevención del deterioro de la función ventricular.

Objetivo

Analizar la utilidad de marcadores humorales [troponina T (TnT), BNP y NT-proBNP] y del *strain* bidimensional sistólico longitudinal (SBL) y radial (SBR) para la detección de disfunción ventricular sistólica en pacientes tratados con quimioterapia cardiotoxica.

Material y métodos

Se incluyeron forma prospectiva 36 pacientes, edad promedio (\pm DE) de 47 ± 16 años (42% hombres), con enfermedad neoplásica con masa miocárdica normal y fracción de eyección $\geq 55\%$ tratados con agentes antineoplásicos. Se efectuaron dosajes de marcadores humorales y ecocardiograma basales y al 2°, 3°, 4° y 6° mes posterior al inicio del tratamiento oncológico. Se consideró punto final (PF) a los 6 meses a la caída de la fracción de eyección según consenso internacional.

Resultados

Alcanzaron el PF 7 pacientes (19,4%). Se observaron los siguientes predictores relacionados con el PF: NT-proBNP 4° mes [PF positivo (G1) 152 ± 42 pg/ml vs. PF negativo (G2) 61 ± 38 pg/ml; $p < 0,001$], BNP 4° mes (G1 41 ± 12 pg/ml vs. G2 26 ± 11 pg/ml; $p < 0,01$), SBL 3° mes (G1 $-16,3 \pm 2,4\%$ vs. G2 $-19,6 \pm 2,02\%$; $p < 0,01$) y 4° mes (G1 $-15,9 \pm 1,77\%$ vs. G2 $-19,9 \pm 2,2\%$; $p < 0,001$) y SBR 4° mes (G1 $46,4 \pm 2,4\%$ vs. G2 $52 \pm 3,4\%$; $p < 0,001$).

Conclusiones

El dosaje de péptidos natriuréticos y la medición del *strain* bidimensional sistólico longitudinal y radial fueron de utilidad para predecir disfunción sistólica ventricular de grado leve en pacientes tratados con quimioterapia.

REV ARGENT CARDIOL 2013;81:151-158. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v81.i2.2300>

Palabras clave >

Strain - Quimioterapia - Cardiotoxicidad

Abreviaturas >

BNP	Péptido natriurético cerebral	NT-proBNP	Fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral
FAM	Fracción de acortamiento mesoparietal	PF	Punto final
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	SBL	<i>Strain</i> bidimensional longitudinal
G1	Grupo 1 (cardiotoxicidad +)	SBR	<i>Strain</i> bidimensional radial
G2	Grupo 2 (cardiotoxicidad -)	TnT	Troponina T

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO: <http://dx.doi.org/10.7775.rac.es.v81.i2.2497> Rev Argent Cardiol 2013;81:108-109

* Trabajo ganador del Premio Orías

Servicio de Cardiología y Medicina Interna, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Austral

^{MTSAC} Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

INTRODUCCIÓN

La disfunción ventricular izquierda es una complicación grave del tratamiento quimioterápico con impacto desfavorable en la evolución clínica futura. Asimismo, las mejores opciones terapéuticas empleadas en el abordaje del paciente con diagnóstico de cáncer determinan un creciente aumento en el número de sobrevivientes que padecerán las consecuencias del daño estructural miocárdico. (1)

Existen numerosas publicaciones que describen la incidencia de lesión miocárdica evaluada por un parámetro de bomba como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). (2-4) Si bien la biopsia es una metodología sensible, su naturaleza invasiva dificulta su indicación sistemática. (5)

Hasta el momento, los estudios clínicos sobre predictores bioquímicos son limitados. (4, 5) Muchos sugieren que la troponina (TnT) es un marcador temprano de lesión miocárdica en pacientes que reciben terapia cardiotoxica. (6-9) Asimismo, en algunos estudios se ha analizado el valor de los péptidos natriuréticos como predictores de disfunción ventricular con resultados dispares. (10-12)

La FEVI es un parámetro de función de bomba insuficiente en la detección de modificaciones leves en la función del ventrículo izquierdo. Nuestra hipótesis es que alteraciones mínimas de la deformación miocárdica como manifestación de la lesión miocárdica podrían ser detectadas antes de la reducción de la FEVI.

El presente trabajo se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la relación entre las modificaciones del *strain* bidimensional y la FEVI durante el tratamiento quimioterápico y de determinar si las mediciones seriadas precoces ecocardiográficas de deformación miocárdica y biomarcadores [TnT cuantitativa, péptido natriurético cerebral (BNP), fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP)] podrían predecir cardiotoxicidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron forma prospectiva 36 pacientes, edad promedio (\pm desviación estándar) 47 ± 16 años (42% hombres), con enfermedad neoplásica con masa miocárdica normal y fracción de eyección $\geq 55\%$ sin antecedentes cardiovasculares, con ritmo sinusal, tratados con agentes antineoplásicos con potencial efecto cardiotoxico. Todos los pacientes cumplieron con el proceso del consentimiento informado y el estudio fue aprobado por el Comité de Investigación institucional.

En el momento basal y al 2°, 3°, 4° y 6° mes posterior al inicio del tratamiento oncológico se efectuaron control clínico, dosaje de marcadores humorales (TnT, BNP, NT-proBNP) y ecocardiograma Doppler.

Los criterios de exclusión fueron: edad < 18 años, enfermedad cardiovascular, creatinina $> 1,5$ mg/dl, enfermedad hepática, FEVI $< 55\%$, ventana ultrasónica inadecuada, bloqueo de rama izquierda.

Se consideró punto final (PF) como parámetro de cardiotoxicidad a los 6 meses a la disfunción sistólica definida como caída de 5 puntos de la FEVI con un valor $< 55\%$ en pacientes sintomáticos o descenso de 10 puntos con un valor de FEVI $< 55\%$ en pacientes asintomáticos. (13)

Determinaciones bioquímicas

Las muestras de sangre venosas se almacenaron a 70°C y los resultados se mantuvieron ciegos a los investigadores hasta la finalización del estudio.

La concentración de NT-proBNP se determinó por inmunoensayo (Elecys 2010, Roche Diagnostics), con un rango de análisis de entre 5 y 35.000 pg/ml (coeficiente de variación total del método: 3%).

La concentración de BNP se efectuó a través de inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas CEMIA Architect, Abbott Diagnostic.

Los niveles de TnT se midieron por inmunoensayo de tercera generación (Elecys 2010, Roche Diagnostics); intervalo de medición: 0,01-25,00 ng/ml, coeficiente de variación total del método: 7,65%.

El análisis fue efectuado por personal técnico que desconocía las características de los pacientes.

Análisis ecocardiográfico

Se utilizó un ecocardiógrafo Vivid 7 (General Electric) con transductor de 3,5 MHz y la estación de trabajo EchoPACS para análisis *off-line* por dos operadores independientes. Se tomaron tres ciclos cardíacos. El ecocardiograma se realizó siguiendo la técnica estándar. (14) La FEVI fue calculada por un solo operador por el método de Simpson a través de la imagen de 2 y 4 cámaras desde el ápex. El resto de las mediciones fueron realizadas por otro operador ciego al resultado de la FEVI. Ambos lectores desconocían el tratamiento oncológico recibido y la secuencia de estudio. Se calculó la fracción de acortamiento mesoparietal (FAM) mediante la fórmula de Shimizu y colaboradores. (15)

Se almacenó un *cineloop* en Doppler tisular color bidimensional (tasa de cuadros [*frame rate*] > 100), realizando Doppler tisular pulsado *off-line* para evaluar el comportamiento sistólico regional promediando a nivel del anillo lateral y septal mitral.

Para determinar la deformación miocárdica sistólica (*strain* bidimensional) se utilizó la técnica de *speckle tracking* en eje corto paraesternal a nivel de los músculos papilares (*strain* radial, promedio de 6 segmentos) y mediante las vistas de 4 y 2 cámaras apicales (*strain* longitudinal). El *strain* bidimensional longitudinal (SBL) se determinó como el promedio de la deformación del segmento basal y medio de la cara anterior, inferior, septal y lateral. La simplificación del *strain* longitudinal obedeció a que 10 pacientes tuvieron cirugía en la mama izquierda, aspecto que dificultó la obtención de las vistas apicales convencionales. Se digitalizó la imagen con una tasa de cuadros > 50 /segundo, que se adecuó al 80% de la frecuencia cardíaca. (16)

Análisis estadístico

La variabilidad intraobservador e interobservador del cálculo del *strain* bidimensional se determinó mediante el análisis del error de la media \pm desviación estándar. La variabilidad intraobservador e interobservador en valores absolutos fue de $0,20 \pm 1,1\%$ y $0,6 \pm 1,4\%$ para el *strain* longitudinal y de $3,2 \pm 6,6\%$ y $3,4 \pm 7,1\%$ para el *strain* radial, respectivamente.

Las variables discretas se expresaron como frecuencias y porcentajes y las variables continuas, como media y sus respectivas desviaciones estándar. En variables cualitativas se buscó la presencia de asociación a través de la prueba de chi cuadrado con corrección de Yates o la prueba exacta de Fisher. Para las variables continuas independientes se aplicaron la prueba de la *t* de Student para datos no apareados o la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon según correspondiera. Para evaluar el comportamiento de las variables continuas apareadas se utilizó la prueba de ANOVA para muestras repetidas. Los puntos de corte para el cálculo de sensibilidad y

especificidad se determinaron mediante una curva ROC. Se consideró significativa una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 36 pacientes, de los cuales 7 (19,4%) presentaron criterios de cardiotoxicidad. Se excluyeron 4 pacientes por inadecuada calidad del estudio. No se observaron diferencias en las variables basales (Tabla 1). En relación con el tipo de tumor y el tratamiento recibido, se observó mayor indicación y mayor dosis de adriamicina en los que desarrollaron el PF primario (Tabla 2).

En el seguimiento longitudinal se observaron diferencias significativas en el aumento del volumen de fin de diástole, caída de la FEVI, del *strain* sistólica radial y del longitudinal y aumento de NT-proBNP (Tabla 3).

No hubo diferencias en ninguna de las variables clínicas o ecocardiográficas ni en los biomarcadores al inicio del tratamiento. El comportamiento de los parámetros volumétricos, función ventricular sistólica, diastólica, deformación miocárdica y marcadores según presencia de cardiotoxicidad se muestra en la Tabla 4. El dosaje de marcadores serológicos en el seguimiento solo detectó diferencias significativas entre el G1 (cardiotoxicidad +) y el G2 (cardiotoxicidad -) en el nivel de NT-proBNP en el 4° mes (G1 152 ± 42 pg/ml vs. G2 61 ± 38 pg/ml; $p < 0,001$), NT-proBNP en el 6° mes (G1 159 ± 53 pg/ml vs. G2 62 ± 38 pg/ml; $p < 0,001$), BNP

en el 4° mes (G1 41 ± 12 pg/ml vs. G2 26 ± 11 pg/ml; $p < 0,01$), BNP en el 6° mes (G1 52 ± 20 pg/ml vs. G2 25 ± 11 pg/ml; $p < 0,001$). Para la detección de disfunción sistólica al 6° mes, un punto de corte de NT-proBNP al 4° mes de 97 pg/ml tuvo una sensibilidad del 85% y una especificidad del 86% (área bajo la curva 0,95, IC 0,88-1,03, *likelihood ratio* positivo 6,2 y negativo 0,17) y un punto de corte de BNP al 4° mes de 31 pg/ml tuvo una sensibilidad del 86% y una especificidad del 79% (área bajo la curva 0,83, IC 0,64-1,01, *likelihood ratio* positivo 4,1 y negativo 0,18).

El porcentaje de deformación en el seguimiento detectó diferencias significativas entre el G1 y el G2 a nivel longitudinal en el 3.º mes (G1 $-6,3 \pm 2,4\%$ vs. G2 $-9,6 \pm 2,02\%$; $p < 0,01$), en el 4° mes (G1 $-15,9 \pm 1,77\%$ vs. G2 $-19,9 \pm 2,2\%$; $p < 0,001$) y en el 6° mes (G1 $-5,3 \pm 1,5\%$ vs. G2 $-20 \pm 2,04\%$; $p < 0,001$) y a nivel radial en el 4.º mes (G1 $46,4 \pm 2,4\%$ vs. G2 $52 \pm 3,4\%$; $p < 0,001$) y en el 6° mes (G1 $44 \pm 4,5\%$ vs. G2 $51 \pm 3,1\%$; $p < 0,001$). Para la detección de disfunción sistólica al 6° mes, un punto de corte de reducción del SBL $\geq 15\%$ al 3.º mes tuvo una sensibilidad del 86% y una especificidad del 86% (*likelihood ratio* positivo 6,21 y negativo 0,17), un punto de corte de reducción del SBR $\geq 10\%$ al 4° mes tuvo una sensibilidad del 86% y una especificidad del 69% (*likelihood ratio* positivo 2,76 y negativo 0,21) y la combinación de ambos al 4° mes tuvo una sensibilidad del 71% y una especificidad del 97% (*likelihood ratio* positivo 21 y negativo 0,3).

Tabla 1. Características basales de los pacientes

Variables	Cardiotoxicidad		Valor de p
	Presente (n = 7, 19,4%)	Ausente (n = 29, 80,6%)	
Edad (años)	53 \pm 14	45 \pm 16	0,23
Sexo masculino	4 (57,1)	11 (37,9)	0,36
Frecuencia cardíaca (latidos/minuto)	67 \pm 8	68 \pm 16	0,92
Presión arterial sistólica (mm Hg)	120 \pm 5	117 \pm 28	0,78
Presión arterial diastólica (mm Hg)	68 \pm 8	68 \pm 17	0,95
Superficie corporal (m ²)	1,81 \pm 0,05	1,78 \pm 0,11	0,65
Talla (metros)	1,71 \pm 0,09	1,65 \pm 0,07	0,06
Tratamiento previo con quimioterapia cardiotoxicidad	1 (14,3)	8 (28)	0,47
Tratamiento previo con radioterapia	1 (14,3)	5 (17,2)	0,85
Factores de riesgo cardíaco			
Diabetes mellitus	0 (0)	2 (6,9)	1
Hipertensión arterial (> 140/90 mm Hg)	1 (14,3)	8 (28)	0,47
Tabaquismo	4 (57,1)	11 (37,9)	0,4
Hipercolesterolemia (> 200 mg/dl)	0 (0)	7 (24,1)	0,3
Tratamiento antihipertensivo			
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina	0 (0)	7 (24,1)	0,3
Bloqueantes cálcicos	1 (14,3)	1 (3,4)	0,9

Los datos están expresados como media \pm desviación estándar o como número (porcentaje).

DISCUSIÓN

La FEVI es un potente predictor clínico de evolución alejada en pacientes sobrevivientes del tratamiento quimioterápico y ha sido el parámetro utilizado habi-

tualmente para evaluar la función sistólica ventricular cardíaca al inicio del tratamiento y posteriormente. (17) La monitorización periódica de la función ventricular es fundamental para la detección temprana de disfunción del ventrículo izquierdo y la ecocardiografía constituye el método de elección para la monitorización secuencial, aunque en la población adulta la guía de la American Heart Association no especifica el método, los umbrales ni los intervalos de tiempo. (18-20)

Siete pacientes (19,4%) presentaron en el seguimiento criterios de cardiotoxicidad en ausencia de síntomas, con una prevalencia similar a la referida en otros trabajos que solo incluyeron a los pacientes tratados con drogas antraciclínicas y trastuzumab. (4-6)

En nuestro trabajo, en una población con patología oncológica de diferentes etiologías y tratadas con drogas con efectos cardiotóxicos, la reducción de la deformación miocárdica, el incremento del BNP y del NT-proBNP y la relación E/e' durante un seguimiento temprano intensivo detectaron disfunción ventricular izquierda previo a la aparición de alteraciones volumétricas y reducción de los índices de *performance* y función.

En un modelo murino de daño miocárdico por antraciclínicos, la reducción del *strain rate* como marcador relacionado con la contractilidad predijo la caída tardía de la FEVI y la mortalidad. (21) En un trabajo publicado por Sawaya y colaboradores (n = 43) sobre pacientes tratados con antraciclínicos/trastuzumab, la reducción del SBL a los 3 meses y la detección de troponina I ultrasensible a los 3 meses fueron variables

Tabla 2. Descripción del tratamiento oncológico

Órgano de origen	Cardiotoxicidad	
	Presente (n = 7, 19,4%)	Ausente (n = 29, 80,6%)
Mama	2 (28,6)	14 (48,6)
Linfoma/leucemia	3 (42,9)	8 (28)
Otros	2 (28,6)	7 (24)
Tratamiento quimioterápico		
Doxorrubicina (adriamicina)	7 (100)	14 (48,3)*
Dosis (mg/m ²)	294 ± 122	102 ± 124*
Trastuzumab	2 (28,6)	6 (20,7)
Mitoxantrona	0 (0)	1 (3,4)
Platinos	2 (28,6)	7 (24)
Ciclofosfamida	5 (71,4)	10 (34,5)
Citaravina	0 (0)	1 (3,4)
5'fluorouracilo	0 (0)	5 (17,2)
Taxanos	3 (42,9)	10 (34,5)
Etopósido	1 (14,3)	0 (0)
Vincristina	2 (28,6)	0 (0)
Bezacicumab	0 (0)	1 (3,4)
Bleomicina	0 (0)	5 (17,2)

* p < 0,05.

Tabla 3. Descripción de las características clínicas, ecocardiográficas y de los biomarcadores en los 36 pacientes, antes y después del inicio del tratamiento quimioterápico

VARIABLES	Basal	2º mes	3º mes	4º mes	6º mes	Valor de p
Volumen de fin de diástole (ml)	81 ± 17	85 ± 14	82 ± 15	87 ± 14	87 ± 14,3	< 0,05
FEVI	65 ± 7	64 ± 5	63,5 ± 5,1	64,5 ± 5,6	64 ± 5,5	< 0,05
FAM/estrés circunferencial	18,83 ± 0,77	16,78 ± 0,53	16,69 ± 0,54	16,73 ± 1,23	16,77 ± 1,09	ns
Strain radial (%)	53,1 ± 4	52,6 ± 3	53 ± 2,9	50 ± 3,9	49,9 ± 4	< 0,001
Strain longitudinal (%)	-20,3 ± 2,7	-19,8 ± 2,2	-18,9 ± 2,5	19 ± 2,6	19 ± 2,7	< 0,005
Aurícula izquierda (ml/m ²)	26 ± 4	27 ± 5,6	27,1 ± 3,8	27 ± 4,9	28,3 ± 6,8	ns
Velocidad E mitral (m/seg)	0,81 ± 0,17	0,80 ± 0,17	0,77 ± 0,16	0,78 ± 0,18	0,82 ± 0,19	ns
Relación E/A mitral	1,5 ± 0,4	1,48 ± 0,46	1,44 ± 0,45	1,43 ± 0,46	1,4 ± 0,48	ns
Tiempo de desaceleración onda E (seg)	221 ± 39	236 ± 41	234 ± 40	228 ± 40	229 ± 40	ns
Velocidad onda s anillo mitral (cm/seg)	13,3 ± 5,7	11 ± 2,3	10,5 ± 2,4	10,7 ± 2,2	10,8 ± 2,2	ns
Velocidad onda e anillo mitral (cm/seg)	13 ± 2,4	11,9 ± 2,4	11,5 ± 2,7	11,2 ± 2,2	11 ± 2,3	ns
Relación E/e'	6,9 ± 1,9	7,1 ± 2,6	7,4 ± 3,2	7,1 ± 3,2	7,6 ± 2	ns
BNP (pg/ml)	23 ± 9	22 ± 10	34 ± 38	31 ± 20	28 ± 16	0,06
NT-proBNP (pg/ml)	53 ± 20	54 ± 22	58 ± 32	81 ± 71	79 ± 66	< 0,05
TnT (µg/ml)	0,012 ± 0,005	0,019 ± 0,048	0,012 ± 0,006	0,0119 ± 0,005	0,0111 ± 0,003	ns

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. FAM: Fracción de acortamiento mesoparietal. BNP: Péptido natriurético cerebral. NT-proBNP: Fracción aminoterminal del propeptido natriurético cerebral. TnT: Troponina T.

Tabla 4. Comportamiento de los parámetros de función ventricular sistólica, diastólica y biomarcadores según presencia de cardiotoxicidad

Variables	Basal	3 ^{er} mes	4 ^o mes	6 ^o mes
Fracción de eyección				
Cardiotoxicidad +	64 ± 2	61 ± 2	61 ± 1,4	51,7 ± 2
Cardiotoxicidad –	63 ± 6	64 ± 4,7	64 ± 4	63 ± 3,6
Valor de p	ns	ns	ns	0,0001
Volumen de fin de diástole				
Cardiotoxicidad +	77 ± 21	75 ± 22	87 ± 19	87 ± 19
Cardiotoxicidad –	83 ± 15	84 ± 13	87 ± 13	87 ± 13,4
Valor de p	ns	ns	ns	ns
Volumen de fin de sístole				
Cardiotoxicidad +	28 ± 7	29,6 ± 9	36,9 ± 9	41,9 ± 9,1
Cardiotoxicidad –	30 ± 8	30 ± 5,6	31 ± 6,2	32 ± 6
Valor de p	ns	ns	ns	0,001
FAM				
Cardiotoxicidad +	17,1 ± 2,4	16,8 ± 2,7	17,8 ± 4,2	15 ± 2
Cardiotoxicidad –	18,5 ± 2,8	17,5 ± 2,4	16,9 ± 2,5	17,2 ± 2,5
Valor de p	ns	ns	ns	0,01
FAM/estrés circunferencial				
Cardiotoxicidad +	16,8 ± 0,24	16,6 ± 0,5	16,8 ± 0,91	16 ± 0,64
Cardiotoxicidad –	16,8 ± 0,85	16,7 ± 0,6	16,7 ± 1,3	17,2 ± 1,2
Valor de p	ns	ns	ns	0,01
Relación E/e'				
Cardiotoxicidad +	7,6 ± 7,6	10 ± 5,9	9 ± 1,6	8,9 ± 2,7
Cardiotoxicidad –	6,8 ± 1,8	6,7 ± 1,6	6,7 ± 1,7	6,6 ± 1,3
Valor de p	ns	0,005	0,03	0,04
Strain longitudinal				
Cardiotoxicidad +	-20,4 ± 3	-16,3 ± 2,4	-15,9 ± 1,7	-15 ± 1
Cardiotoxicidad –	-20,2 ± 2,7	-19,6 ± 2	-19,9 ± 1,9	-20,3 ± 2
Valor de p	ns	0,001	0,0001	0,0001
Strain radial				
Cardiotoxicidad +	54 ± 2	51 ± 4	46 ± 2	44 ± 4
Cardiotoxicidad –	53 ± 4	53 ± 3	52 ± 3	51 ± 3
Valor de p	ns	ns	0,001	0,001
BNP				
Cardiotoxicidad +	23 ± 6	37 ± 36	41 ± 12	51 ± 13
Cardiotoxicidad –	23 ± 10	24 ± 18	26 ± 11	25 ± 11
Valor de p	ns	ns	0,001	0,001
NT-proBNP				
Cardiotoxicidad +	55 ± 14	82 ± 35	152 ± 42	159 ± 53
Cardiotoxicidad –	47,5 ± 17	64 ± 34	61 ± 38	62 ± 38
Valor de p	ns	ns	0,001	0,001

FAM: Fracción de acortamiento mesoparietal. BNP: Péptido natriurético cerebral. NT-proBNP: Fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral.

predictoras independientes de cardiotoxicidad definida con los mismos criterios utilizados en nuestro trabajo. La FEVI, los parámetros de la función diastólica y el NT-proBNP no predijeron la cardiotoxicidad. (10) Asimismo, Ganame y colaboradores y Jurcut y colaboradores observaron reducción del *strain* sistólico pico longitudinal y radial durante la terapéutica con antraciclínicos, (22, 23) a diferencia de Hare y colaboradores

(24) que no hallaron reducción del *strain* miocárdico posteriormente a la terapéutica con trastuzumab.

Stoodley y colaboradores (25) analizaron el comportamiento del *strain* sistólico pico longitudinal, circunferencial y radial una semana pretratamiento y postratamiento y observaron reducción del *strain* longitudinal global (reducción > 10%: 48% de los pacientes) y regional y del *strain* radial global (reduc-

ción > 10%: 59% de los pacientes) y regional en forma más precoz. En el congreso de la American Society of Echocardiography (2012), Pignatelli y colaboradores (n = 313) confirmaron el valor del SBL definido por una desviación ± 2 en el puntaje Z ajustado por edad para predecir disfunción ventricular en una población pediátrica tratada con quimioterapia. (26)

En otros contextos clínicos se ha comunicado la reducción del *strain* longitudinal global en pacientes con fracción de eyección conservada. (27-29) Uno de los principales hallazgos de nuestro trabajo sugiere que el SBL es más sensible que la FEVI para detectar cambios precoces en la función ventricular, incluso en relación con parámetros de función ajustados por estrés (FAM/estrés circunferencial) e incremento de volúmenes. Asimismo, y en forma semejante al trabajo de Stoodley y colaboradores, (25) su aparición precede a los cambios del *strain* global radial.

La anatomía del ventrículo izquierdo es una estructura compleja compuesta de tres capas musculares clasificadas no como grupos musculares diferentes, sino acorde a la orientación predominante de los miocitos. La FEVI mide la función global del ventrículo izquierdo pero es incapaz de analizar la capa afectada. En este sentido, el *strain* bidimensional puede analizar no solo la afectación regional, sino también el comportamiento de las fibras subendocárdicas, mesocárdicas y epicárdicas y, a diferencia del *strain* determinado por Doppler tisular, permite utilizar una tasa de cuadros baja, con alta reproducibilidad y sin dependencia del ángulo. (30, 31)

La aparición más precoz de la alteración del *strain* bidimensional sistólico longitudinal y su menor variabilidad en la medición con respecto al *strain* radial favorecen su utilización para la monitorización de la cardiotoxicidad. Recientemente, Fallah-Rad y colaboradores comunicaron una reducción significativa del *strain* longitudinal y radial luego del tratamiento con antraciclina en pacientes tratados trastuzumab que desarrollaron cardiotoxicidad. (32) Tsai y colaboradores observaron reducción del SBL sin modificaciones del *strain* circunferencial y de la FEVI en sobrevivientes de cáncer tratados con antraciclina y/o radioterapia. (33) En otra experiencia de Ho y colaboradores se observó reducción del *strain* longitudinal en un grupo de pacientes tratados con antraciclina y en un subgrupo que recibió trastuzumab. (34)

Cardinale y colaboradores (8) detectaron elevación de la troponina I en el 33% luego del tratamiento con dosis altas de antraciclina, aunque en otros trabajos más actuales se evidenciaron una tasa menor de elevación de troponina y ausencia de valor predictivo para caída de la FEVI. (9, 35) En nuestro trabajo, el dosaje de troponina T cuantitativa no predijo la caída de la FEVI, a diferencia de la publicación de Sawaya y colaboradores, (10) que mediante el empleo de troponina I ultrasensible observaron su elevación en el 28% de los casos a los 3 meses y predijo caída en la fracción de

eyección en dos tercios de los pacientes. Quizá las nuevas troponinas ultrasensibles sensibilicen la detección del daño miocárdico precoz y otorguen valor aditivo en la evaluación de la cardiotoxicidad.

Numerosos trabajos analizaron el compromiso precoz de la función diastólica posterior al tratamiento quimioterápico. (36, 37) En un estudio que incluyó 26 pacientes con leucemia aguda tratados con antraciclina se observó aparición precoz de alteraciones de la función diastólica previo a la caída de la FEVI. (38) Stoddard y colaboradores hallaron prolongación del tiempo de relajación isovolumétrica luego de 3 semanas de dosis acumulativa de doxorubicina previo al desarrollo de disfunción sistólica. (39) Stoodley y colaboradores (40) comunicaron que la alteración del *strain rate* diastólico precoz se correlaciona con la caída del SBL postratamiento oncológico y con la caída de la FEVI, aunque el único predictor independiente de cardiotoxicidad fue el *strain* bidimensional. Observamos reducción secuencial de la onda "e" tisular del anillo mitral y relación E/e' aumentada en el grupo que presentó cardiotoxicidad. El valor del NT-proBNP al 4.º mes y el del BNP al 4.º mes fueron predictores de reducción posterior de la FEVI. Los valores de elevación de los biomarcadores y la elevación de la relación E/e' son menores que los observados en pacientes con insuficiencia cardíaca y podrían representar incrementos incipientes en pacientes con disfunción sistólica leve. En una población sin daño miocárdico expresado por troponina cuantitativa resulta especulativo el mecanismo por el cual se observa alteración del *strain* bidimensional, con aumento de los péptidos natriuréticos y de la relación E/e'. Este comportamiento se contradice con el observado por el grupo de Sawaya y colaboradores, que refieren la presencia de troponina como marcador predictivo de disfunción del ventrículo izquierdo, con reducción secuencial de la onda E tisular, sin cambios en la relación E/e' tisular ni del NT-proBNP.

La presencia de una reducción de una deformación miocárdica calculada por SBL > 15% al 3.º mes y un nivel de NT-proBNP al 4.º mes > 97 pg/ml identificó al 100% de los pacientes con cardiotoxicidad.

Limitaciones

El estudio incluyó un número limitado de pacientes, semejante al de las series internacionales, provenientes de un solo centro. El seguimiento fue de 6 meses; se requiere un seguimiento más prolongado para evidenciar el valor predictivo de eventos clínicos tardíos. La sensibilidad y la especificidad deberían ser reproducidas en estudios prospectivos de mayores dimensiones. La utilización de troponina cuantitativa no ultrasensible podría haber subestimado el valor predictivo del daño miocárdico mínimo. El compromiso de la ventana apical en pacientes con cirugía de mama izquierda limitó la utilización del *strain* bidimensional en todos los segmentos miocárdicos del ventrículo izquierdo.

CONCLUSIONES

La medición de *strain* bidimensional sistólico longitudinal y radial y de los péptidos natriuréticos fueron de utilidad para predecir disfunción sistólica ventricular de grado leve en pacientes tratados con quimioterapia con potencial efecto cardiotoxico. La identificación precoz de daño miocárdico no significa suspender el tratamiento, pero podría ser de utilidad en la selección de una medicación cardioprotectora, una monitorización más intensiva o quizá una modificación del esquema terapéutico.

ABSTRACT

Serum Markers, Conventional Doppler Echocardiography and Two-dimensional Strain in the Diagnosis of Chemotherapy-Induced Myocardial Toxicity

Background

Left ventricular dysfunction is a serious complication of antineoplastic treatment with unfavorable impact in future clinical outcome. Early diagnosis of cardiotoxicity in patients receiving chemotherapy might be useful to define a strategy for the prevention of ventricular function impairment.

Objective

The aim of this study was to analyze the usefulness of serum markers [troponin T (TnT), BNP and NT-proBNP] and two-dimensional longitudinal (LS) and radial (RS) strain to detect ventricular systolic dysfunction in patients treated with cardiotoxic chemotherapy.

Methods

Thirty six patients [average age (\pm SD) 47 ± 16 years, 42% men], with neoplastic disease with normal myocardial mass and left ventricular ejection fraction (LVEF) $\geq 55\%$ receiving chemotherapy treatment, were prospectively included. Assessment of serum markers and echocardiography were performed before chemotherapy and at 2, 3, 4 and 6 months after onset of cancer treatment. The 6-month cardiotoxicity endpoint (EP) was defined as reduced LVEF according to international consensus.

Results

Seven patients reached the EP (19.4%). Endpoint predictors were: NT-proBNP at 4 months (positive EP (G1): 152 ± 42 pg/ml vs. negative EP (G2) 61 ± 38 pg/ml; $p < 0.001$), BNP at 4 months (G1 41 ± 12 pg/ml vs. G2 26 ± 11 pg/ml; $p < 0.01$), two-dimensional LS at 3 months (G1 $-16.3 \pm 2.4\%$ vs. G2 $19.6 \pm 2.02\%$; $p < 0.01$) and 4 months (G1 $-15.9 \pm 1.77\%$ vs. G2 $19.9 \pm 2.2\%$; $p < 0.001$), and two-dimensional RS at 4 months (G1 $46.4 \pm 2.4\%$ vs. G2 $52 \pm 3.4\%$; $p < 0.001$).

Conclusions

Natriuretic peptides and two-dimensional LS and RS were useful to predict mild ventricular systolic dysfunction in chemotherapy-treated patients.

Key words > Strain Imaging - Chemotherapy - Cardiotoxicity

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004;109:3122-31. <http://doi.org/d8dv7m>
2. 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. <http://doi.org/cqfwm>
3. Herman EH, Zhang J, Lipshultz SE, Rifai N, Chadwick D, Takeda K, et al. Correlation between serum levels of cardiac troponin-T and the severity of the chronic cardiomyopathy induced by doxorubicin. *J Clin Oncol* 1999;17:2237-43.
4. Bengala C, Zamagni C, Pedrazzoli P, Matteucci P, Ballestrero A, Da Prada G, et al. Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) Group. Cardiac toxicity of trastuzumab in metastatic breast cancer patients previously treated with high-dose chemotherapy: a retrospective study. *Br J Cancer* 2006;94:1016-20. <http://doi.org/dbjxq>
5. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation* 2007;116:2216-33. <http://doi.org/cpkbhp>
6. Ta Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE Jr, Ewer M, Keefe D, Shannon RP, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005;23:7811-9. <http://doi.org/cvx9hz>
7. Kelly H, Kimmick G, Dees EC, Collichio F, Gatti L, Sawyer L, et al. Response and cardiac toxicity of trastuzumab given in conjunction with weekly paclitaxel after doxorubicin/cyclophosphamide. *Clin Breast Cancer* 2006;7:237-43.
8. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004;109:2749-54. <http://doi.org/fjkcd2>
9. Dodos F, Halbsguth T, Erdmann E, Hoppe UC. Usefulness of myocardial performance index and biochemical markers for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults. *Clin Res Cardiol* 2008;97:318-26. <http://doi.org/bfv5jt>
10. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol* 2011;107:1375-80. <http://doi.org/b4szxp>
11. Urbanova D, Urban L, Danova K, Simkova I. Natriuretic peptides: biochemical markers of anthracycline cardiac toxicity? *Oncol Res* 2008;17:51-8.
12. Feola M, Garrone O, Occelli M, Francini A, Biggi A, Visconti G, et al. Cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy in breast carcinoma: effects of left ventricular ejection fraction, troponin I and brain natriuretic peptide. *Int J Cardiol* 2011;148:194-8. <http://doi.org/bc6jrp>
13. Martin M, Esteva FJ, Alba E, Khandheria B, Perez-Isla L, Garcia Saenz JA, et al. Minimizing cardiotoxicity while optimizing treatment efficacy with trastuzumab: review and expert recommendations. *Oncologist* 2009;14:1-11. <http://doi.org/dwmhwv>
14. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63. <http://doi.org/b92m9w>
15. Shimizu G, Zile MR, Blaustein AS, Gaasch WH. Left ventricular chamber filling and midwall fiber lengthening in patients with

left ventricular hypertrophy: overestimation of fiber velocities by conventional midwall measurements. *Circulation* 1985;71:266-72. <http://doi.org/bw83fh>

16. Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun JP, Hoffmann R, Lysyansky P, et al. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:80-4. <http://doi.org/dbxbnx>

17. Jannazzo A, Hoffman J, Lutz M. Monitoring of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Pharmacother* 2008;42:99-104. <http://doi.org/fd8btx>

18. Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS, Chandrasekharan A, Gutheil J, Guthrie T, et al. Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:1444-54.

19. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J, Sager P, D'Souza A, Manatunga A, et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. Seven-year experience using serial radionuclide angiography. *Am J Med* 1987;82:1109-18.

20. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure): Developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: Endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;112:e154-235. <http://doi.org/cd7mzm>

21. Neilan TG, Jassal DS, Perez-Sanz TM, Raher MJ, Pradhan AD, Buys ES, et al. Tissue Doppler imaging predicts left ventricular dysfunction and mortality in a murine model of cardiac injury. *Eur Heart J* 2006;27:1868-75. <http://doi.org/dpbm9k>

22. Ganame J, Claus P, Eyskens B, Uyttendaele A, Renard M, D'Hooge J, et al. Acute cardiac functional and morphological changes after anthracycline infusions in children. *Am J Cardiol* 2007;99:974-7. <http://doi.org/cdtpw4>

23. Jurcut R, Wildiers H, Ganame J, D'Hooge J, De Backer J, Denys H, et al. Strain rate imaging detects early cardiac effects of pegylated liposomal doxorubicin as adjuvant therapy in elderly patients with breast cancer. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:1283-9. <http://doi.org/b28wwz>

24. 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;158:294-301. <http://doi.org/cnzgxc>

25. Stoodley PW, Richards DA, Hui R. Two-dimensional myocardial strain imaging detects changes in left ventricular systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:945-52. <http://doi.org/bsr39t>

26. Pignatelli R, Srinivasam C, Xu A, et al. Abnormal myocardial strain and preserved ejection fraction in children at risk for chemotherapy-related (Abstract, 23rd Annual Scientific Sessions, 30th June-3rd July).

27. Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Turschner O, Voelker W, et al. Improvement of cardiac function during enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: a prospective

strain rate imaging study. *Circulation* 2003;108:1299-301. <http://doi.org/cq4npg>

28. Koyama J, Davidoff R, Falk RH. Longitudinal myocardial velocity gradient derived from pulsed Doppler tissue imaging in AL amyloidosis: a sensitive indicator of systolic and diastolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:36-44. <http://doi.org/cnzw5r>

29. Serri K, Reant P, Lafitte M, Berhouet M, Le Bouffos V, Roudaut R, et al. Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain: application in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1175-81. <http://doi.org/cpsrzm>

30. Anderson RH, Ho SY, Redmann K, Sanchez-Quintana D, Lunkenheimer PP. The anatomical arrangement of the myocardial cells making up the ventricular mass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:517-25. <http://doi.org/d68hdp>

31. Argyle RA, Ray SG. Stress and strain: double trouble or useful tool? *Eur J Echocardiogr* 2009;10:716-22. <http://doi.org/ffvb9x>

32. Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, Lytwyn M, Bohonis S, Fang T, et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2263-70. <http://doi.org/crp56f>

33. Tsai HR, Gjesdal O, Wethal T, Haugaa KH, Fossa A, Fossa SD, et al. Left ventricular function assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma treated by mediastinal radiotherapy with or without anthracycline therapy. *Am J Cardiol* 2011;107:472-7. <http://doi.org/fqq7nx>

34. Ho E, Brown A, Barrett P, Morgan RB, King G, Kennedy MJ, et al. Subclinical anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in the long-term follow-up of asymptomatic breast cancer survivors: a speckle tracking echocardiographic study. *Heart* 2010;96:701-7. <http://doi.org/bjfrzt>

35. Nisticò C, Bria E, Cuppone F, Fornier M, Sperduti I, Carpino A, et al. Weekly epirubicin and paclitaxel with granulocyte colony-stimulating factor support in previously untreated metastatic breast cancer patients: a phase II study. *Anticancer Drugs* 2007;18:687-92. <http://doi.org/fpcgzc>

36. Marchandise B, Schroeder E, Bosly A, Doyen C, Weynants P, Kremer R, et al. Early detection of doxorubicin cardiotoxicity: interest of Doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling dynamics. *Am Heart J* 1989;118:92-8. <http://doi.org/bwhfpc>

37. Nagy AC, Tolnay E, Nagykalnai T, Forster T. Cardiotoxicity of anthracycline in young breast cancer female patients: the possibility of detection of early cardiotoxicity by TDI. *Neoplasma* 2006;53:511-7.

38. Pudil R, Horacek JM, Strasova A, et al. Monitoring of the very early changes of left ventricular diastolic function in patients with acute leukemia treated with anthracyclines. *Exp Oncol* 2008;30:160-2.

39. Stoddard MF, Seeger J, Liddell NE, Hadley TJ, Sullivan DM, Kupersmith J. Prolongation of isovolumetric relaxation time as assessed by Doppler echocardiography predicts doxorubicin-induced systolic dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:62-9. <http://doi.org/fk8f5k>

40. Stoodley PW, Richards DA, Boyd A, Hui R, Harnett PR, Meikle SR, et al. Altered left ventricular longitudinal diastolic function correlates with reduced systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:228-34. <http://doi.org/ksz>