

## ¿Deben modificarse las guías de seguimiento cardiológico de pacientes en tratamiento oncológico utilizando otros parámetros en reemplazo de la fracción de eyección?

*Should We Modify Follow-up Recommendations for Cardiac Follow-up of Patients During Oncologic Treatment Using Other Parameters in Replacement of LVEF?*

### Agonista

JOSÉ BANCHS<sup>1</sup>, MD, FACC, FASE

Desde la descripción inicial de las alteraciones cardíacas causadas por el tratamiento con quimioterapia ha habido una evolución progresiva y bien documentada de distintos métodos para detectar evidencias de disfunción cardíaca. El interés fundamental no ha sido solo su identificación, sino también, en lo posible, su prevención.

Este objetivo está bien ejemplificado en la historia reciente, en particular en el caso de toxicidad por adriamicina. (1, 2) Uno de los primeros métodos sugeridos para el seguimiento de la toxicidad de este agente (1974) fue la implementación de una combinación de ECG más radiografía de tórax, juntamente con fonocardiografía y el registro del pulso carotídeo mediante fotografías seriadas, para describir el cociente entre el período preeyectivo y el tiempo de eyección del ventrículo izquierdo. (3) Poco después, en 1976, se describió un nuevo método no invasivo que empleaba la esfigmomanometría para registrar el retraso de la onda del pulso. (4) A estos métodos le siguieron rápidamente las imágenes de ultrasonido en un trabajo realizado en una población pediátrica. (5)

Una vez que se afianzaron los estudios de imágenes cardiovasculares hacia fines de los años setenta y principios de los ochenta, en una gran cantidad de artículos se avalaban las distintas modalidades disponibles en esa época. (5-8) Por lo tanto, es lógico suponer que a comienzos de la década de los ochenta la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) fuera reconocida como el método tradicional de evaluación inicial y de seguimiento de la función ventricular durante la administración de quimioterapia potencialmente cardiotóxica.

En aquel momento, la modalidad más avanzada y por ende considerada el “patrón oro” para la evaluación no invasiva de la FEVI era la angiografía radioisotópica. Una revisión de la bibliografía de esa época mostrará claramente la ventaja cronológica y de oportunidad de las distintas modalidades de medicina nuclear. La FEVI, medida a través de la ventriculografía con radioisótopos demostró ser sensible, específica y reproducible, así como predictora de toxicidad temprana cuando se medía con estrés. (9) La FEVI como evaluación única de función ventricular fue, por lo tanto y con toda claridad, la verdadera fortaleza de esta técnica de imagen.

Transcurrieron muchos años para que la ecocardiografía, como método de imagen, pudiera igualar en precisión a los estudios nucleares. Recién en 1979 la FEVI por ecocardiografía bidimensional comenzó a presentar resultados comparables a los de las imágenes obtenidas mediante ventriculografía radioisotópica. (10, 11)

La ecocardiografía bidimensional ha evolucionado ampliamente en las dos últimas décadas. El equipamiento disponible ha mejorado en forma significativa con el advenimiento de las imágenes armónicas y los nuevos sistemas que permiten lograr una mejor resolución temporal y espacial. El uso de la segunda armónica, (12) así como la utilización de la ecocardiografía de contraste, (13) aumentó a fines de los años noventa la precisión de las mediciones de la FEVI por ecocardiografía bidimensional hasta un nivel comparable a los estándares previos.

Recientemente, la ecocardiografía tridimensional se ha reconocido como otro método de medición de la

<sup>1</sup> Director of Echocardiography

Assistant Professor, Cardiology Department - University of Texas - MD Anderson Cancer Center Houston

MD Doctor en Medicina

FACC Fellow of the American College of Cardiology

FASE Fellow of the American Society of Echocardiography

FEVI semejante a la resonancia magnética nuclear, considerada una modalidad muy confiable de evaluación. (14) En una publicación muy reciente en pacientes con cáncer de mama tratadas con doxorubicina y trastuzumab, la ecocardiografía tridimensional en tiempo real demostró ser factible, precisa y reproducible como imagen alternativa para la monitorización seriada, en comparación con la **ventriculografía isotópica convencional con adquisición sincronizada múltiple.** (15)

A pesar de la importancia y del valor de este parámetro de función sistólica, la FEVI tiene muchas limitaciones evidentes y nunca ha sido la única medida de función sistólica. Sus limitaciones no solo incluyen la constante preocupación por la calidad de las imágenes, que continúa siendo un problema del método de ultrasonido, sino también las cuestiones técnicas cuando se adquieren las imágenes (latido único, experiencia del operador, etc.). La fracción de eyección es, por ende, simplemente la mejor medida de la cantidad relativa de volumen eyectado durante la sístole.

Expuesto lo anterior, se sabe bien que existen numerosos ejemplos de procesos de enfermedad cardíaca progresiva que entrañan una morbilidad significativa, en los cuales los cambios a nivel tisular o metabólico en etapas tempranas y aun relativamente avanzadas de la enfermedad cursan con una fracción de eyección normal o preservada. La diabetes, la enfermedad coronaria, la amiloidosis, la hipertensión y la disfunción diastólica relacionada con la edad son ejemplos que ilustran este comportamiento.

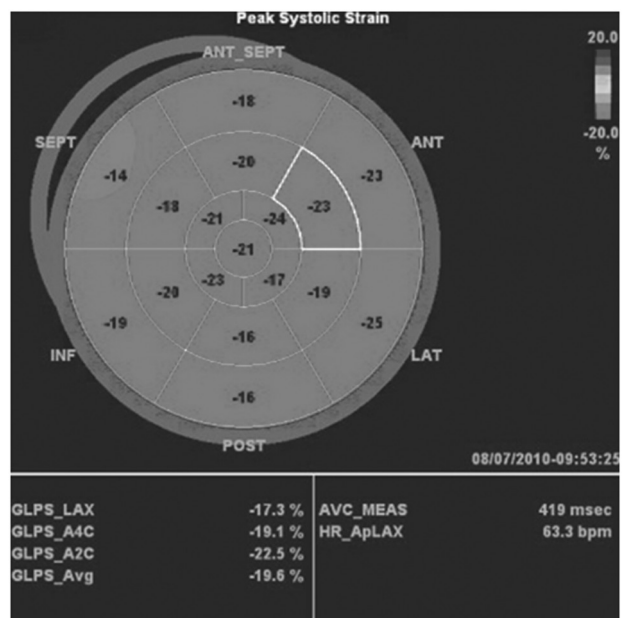
En la actualidad existen nuevos métodos que permiten una evaluación no invasiva y fidedigna de la función sistólica, como la técnica de rastreo de puntos (*speckle tracking*) a través de la ecografía 2D. Esta técnica ha sido de mucha ayuda en la evaluación de algunos de los trastornos antes mencionados. Así, por ejemplo, en un estudio reciente de 114 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con presión arterial controlada y sin antecedentes de enfermedad cardíaca, Ernande y colaboradores, (16) midiendo deformación o *strain* longitudinal, encontraron alteraciones de la deformación sistólica a pesar de una función diastólica normal. Los resultados de este trabajo indican que la disfunción diastólica no debería considerarse el primer marcador de la etapa preclínica de la miocardiopatía diabética, desafiando lo que se había creído por décadas.

Se han publicado numerosos estudios similares en pacientes con cáncer bajo tratamiento con agentes quimioterapéuticos cardiotoxicos, en los cuales el uso de la técnica de rastreo de puntos dentro del campo de la miocardiopatía tóxica ha probado ser sumamente prometedor. Hare y colaboradores (17) fueron los primeros en determinar que los cambios en la deformación del tejido evaluados a través de la deformación y la tasa de deformación o *strain rate*, eran capaces de identificar la disfunción del ventrículo izquierdo antes que la FEVI en mujeres que recibían tratamiento con trastuzumab para el cáncer de mama. Más recientemente, dos trabajos publicados en 2011 han confirmado

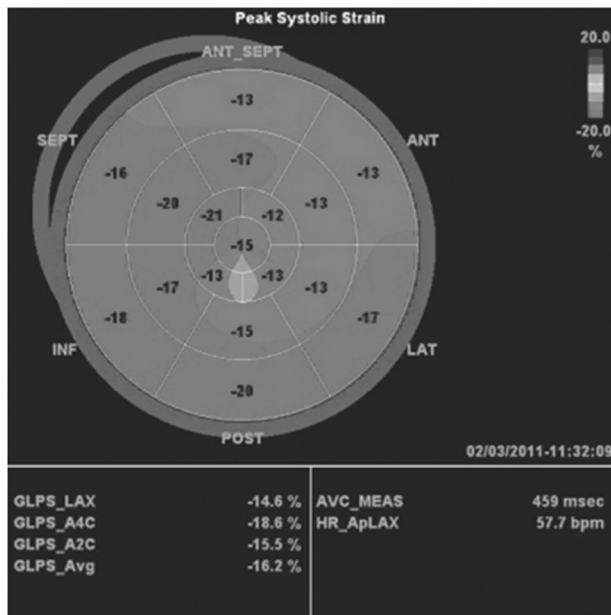
hallazgos similares. Un ejemplo de ello se ilustra en las Figuras 1 y 2.

Un grupo dirigido por la Dra. Scherrer-Crosbie, (18) con la colaboración de otras instituciones, incluida la nuestra, encontró el valor aditivo que aportan las troponinas y las medidas de deformación longitudinal para predecir la presencia de toxicidad cardíaca, definida como una reducción de la FEVI  $\geq 5\%$  a  $< 55\%$  con síntomas de insuficiencia cardíaca o una reducción asintomática de la FEVI  $\geq 10\%$  a  $< 55\%$  en pacientes tratadas con antraciclinas y trastuzumab. En este estudio, las pacientes que mostraron una disminución en las medidas de deformación longitudinal o elevación de la troponina ultrasensible tuvieron un aumento del riesgo de cardiotoxicidad 9 veces mayor a los 6 meses, en comparación con aquellas en las que no hubo variación en ninguno de estos marcadores. Por otra parte, la FEVI por sí sola, los parámetros de función diastólica y la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP) no fueron efectivos en la predicción de cardiotoxicidad.

En un estudio más pequeño, Fallah-Rad y colaboradores (19) refirieron que los índices de velocidad tisular (IVT) derivados de la ecografía Doppler tisular, registrados en la base del anillo mitral lateral, y los parámetros de deformación permitieron la detección



**Fig. 1.** Ejemplo de medición de la deformación longitudinal perteneciente a una paciente de 62 años con cáncer de mama tratada en nuestra institución. Se observa un valor de deformación longitudinal global normal el 7 de agosto de 2010; GLPS = 19,6%, inmediatamente después de cuatro ciclos de fluorouracilo, adriamicina y ciclofosfamida pero antes de herceptina. La paciente estaba recibiendo además lisinopril por hipertensión preexistente. En ese momento, su FEVI evaluada mediante método biplano de discos era del 55%.



**Fig. 2.** La misma paciente de la Figura 1, el 2 de marzo de 2011, a los 6 meses de tratamiento con herceptina presenta un valor disminuido de deformación longitudinal global; GLPS = -16,2%. La FEVI en ese momento también era del 55%. Una ecografía de seguimiento a las 4 semanas mostró una FEVI del 45%.

temprana de disfunción cardíaca subclínica antes que los parámetros ecocardiográficos convencionales en pacientes con cáncer de mama que recibían tratamiento con trastuzumab. En este estudio solo la velocidad sistólica pico (S') fue capaz de identificar a todas las pacientes que desarrollaron miocardiopatía mediada por trastuzumab. El estudio también demostró con resonancia magnética que en las pacientes que desarrollaron miocardiopatía el volumen del ventrículo izquierdo estaba aumentado con una disminución concomitante de la FEVI a los 6 meses de seguimiento y, además, todas tenían captación tardía de la pared lateral del ventrículo izquierdo. Sin embargo, el estudio estuvo limitado por el tamaño de la muestra, ya que 10 de 42 pacientes mostraron cambios tempranos en los IVT y deformación, por lo que los autores recomendaron un estudio en una población más numerosa y con un tiempo de seguimiento mayor. El caso del trastuzumab es particularmente interesante, ya que siempre se creyó que se trataba de un fenómeno reversible y ahora este concepto está cuestionado. (20)

El servicio de cardiología clínica en el MD Anderson Cancer Center reconoce el valor de las medidas de deformación longitudinal para detectar cambios tempranos de disfunción ventricular. Una pérdida del 10% del valor inicial de la deformación longitudinal es una señal de alerta para considerar tratamiento médico con betabloqueantes o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina e iniciar a la vez un seguimiento más estricto en colaboración con el oncólogo.

En resumen, los tratamientos contra el cáncer continúan afrontando el desafío que representa la toxicidad cardíaca. La idea de usar únicamente la FEVI para detectar y seguir la evolución de estos pacientes que en la actualidad pueden sobrevivir por décadas parece ser ahora una situación con posibilidades de ser mejorada. En este sentido, las nuevas tecnologías de imagen como la técnica de rastreo de puntos pueden complementar las evaluaciones tradicionales. Por otra parte, se están investigando nuevas técnicas y métodos aún más prometedores, (21, 22) y somos optimistas en suponer que algunos de ellos brillarán en el futuro.

#### Declaración de conflicto de intereses

El autor declara que no posee conflicto de intereses.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Kobayashi T, Nakayama R, Takatani O, Kimura K. Positive chronotropic and inotropic actions of new antitumor agent adriamycin and its cardiotoxicity- its special references to myocardial contractile force and the change of the transmembrane action potential. *Jpn Circ J* 1972;36:259-65.
2. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973;32:302-14. <http://doi.org/fmth2t>
3. Rinehart JJ, Lewis RP, Balcerzak SP. Adriamycin cardiotoxicity in man. *Ann Intern Med* 1974;81:475-8.
4. Greco FA, Brereton HD, Rodbard D. Noninvasive monitoring of adriamycin cardiotoxicity by "Sphygmo-Recording" of the pulse wave delay (QKd interval). *Cancer Treat Rep* 1976;60:1239-45.
5. Ramos A, Meyer RA, Korfhagen J, Wong KY, Kaplan S. Echocardiographic evaluation of adriamycin cardiotoxicity in children. *Cancer Treat Rep* 1976;60:1281-4.
6. Pauwels EK, Horning SJ, Goris ML. Sequential equilibrium gated radionuclide angiography for the detection of doxorubicin cardiotoxicity. *Radiother Oncol* 1983;1:83-7.
7. McKillop JH, Bristow MR, Goris ML, Billingham ME, Bockmuehl K. Sensitivity and specificity of radionuclide ejection fractions in doxorubicin cardiotoxicity. *Am Heart J* 1983;106(5 Pt 1):1048-56. <http://doi.org/fpq454>
8. Lenzhofer R, Ducezak R, Gumhold G, Graninger W, Moser K, Spitz KH. Noninvasive methods for the early detection of doxorubicin-induced cardiomyopathy. *J Cancer Res Clin Oncol* 1983;106:136-42. <http://doi.org/dmq64j>
9. Alcan KE, Robeson W, Graham MC, Palestro C, Oliver FH, Benua RS. Early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity by stress radionuclide cineangiography in conjunction with Fourier amplitude and phase analysis. *Clin Nucl Med* 1985;10:160-6. <http://doi.org/crxp43>
10. Folland ED, Parisi AF, Moynihan PF, Jones DR, Feldman CL, Tow DE. Assessment of left ventricular ejection fraction and volumes by real time, two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1979;60:760. <http://doi.org/jjf9>
11. Schiller NB, Acquatella H, Ports TA, Drew D, Goerke J, Ringertz H, et al. Left ventricular volume from paired biplane two-dimensional echocardiography. *Circulation* 1979;60:547. <http://doi.org/jgb>
12. Senior R, Soman P, Khattar RS, Lahiri A. Improved endocardial visualization with second harmonic imaging compared with fundamental two-dimensional echocardiographic imaging. *Am Heart J* 1999;138:163-8. <http://doi.org/csh5zq>
13. Hundley WG, Kizilbash AM, Afridi I, Franco F, Peshock RM, Grayburn PA. Administration of an intravenous perfluorocarbon contrast agent improves echocardiographic determination of left ventricular volumes and ejection fraction: comparison with cine

magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:426-32. <http://doi.org/bpw8pr>

14. Chuang ML, Hibberd MG, Salton CJ, Beaudin RA, Riley MF, Parker RA, et al. Importance of imaging method over imaging modality in noninvasive determination of left ventricular volumes and ejection fraction: assessment by two- and three-dimensional echocardiography and magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:477-84. <http://doi.org/fgmhjb>

15. Walker J, Bhullar N, Fallah-Rad N, Lytwyn M, Golian M, Fang T, et al. Role of three-dimensional echocardiography in breast cancer: comparison with two-dimensional echocardiography, multiple-gated acquisition scans, and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2010;28:3429-36. <http://doi.org/dwnxsv>

16. Ernande L, Bergerot C, Rietzschel ER, De Buyzere ML, Thibault H, Pignonblanc PG, et al. Diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus: is it really the first marker of diabetic cardiomyopathy? *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:1268-75.e1

17. 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>

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. <http://doi.org/b4szxp>

19. 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.

20. Telli ML, Hunt SA, Carlson RW, Guardino AE. Trastuzumab-related cardiotoxicity: calling into question the concept of reversibility. *J Clin Oncol* 2007;25:3525-33. <http://doi.org/cr7mqb>

21. Palti Y, Kanter A, Solter E, Schatzberger R, Kronzon I. Pulmonary Doppler signals: a potentially new diagnostic tool. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:940-4. <http://doi.org/c49xzw>

22. Pourmorteza A, Schuleri KH, Herzka DA, Lardo AC, McVeigh ER. A new method for cardiac computed tomography regional function assessment: Stretch Quantifier for Endocardial Engraved Zones (SQUEEZ). *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:243-50. <http://doi.org/jgc>

## Antagonista

NATALIO A. GASTALDELLO<sup>1</sup>

La tasa de supervivencia de los pacientes con diagnóstico de cáncer en las últimas décadas ha mejorado mucho con los avances en la detección precoz y la mayor eficacia de las nuevas opciones terapéuticas. La sobrevida estimada a los 5 años en la década de los setenta era del 50% y actualmente supera el 64%.

Algunas drogas quimioterápicas pueden ser cardiotóxicas e inducir patologías aun graves que complican la evolución. En este grupo deben incluirse las antraciclinas (doxorubicina), los agentes alquilantes (ciclofosfamida), los anticuerpos monoclonales contra receptores de membrana Her-2 (trastuzumab) y los nuevos inhibidores de la tirosina cinasa (lapatinib).

Esto ha dado lugar a que un número cada vez mayor de pacientes (se estiman 10 millones en los Estados Unidos) que han estado expuestos a quimioterapia y se encuentran curados o con su enfermedad oncológica en remisión pueden desarrollar insuficiencia cardíaca que aumente la morbilidad o incluso provoque su muerte.

La cardiotoxicidad puede manifestarse en tres formas: aguda, subaguda y alejada.

En forma aguda, como una miopericarditis, con arritmia y disfunción ventricular izquierda durante la etapa de administración del tratamiento. Esta circunstancia es rara y habitualmente retrograda con la suspensión de la droga.

La forma subaguda ocurre dentro del año de finalizado el tratamiento.

La forma alejada es la que se produce más allá del año de finalizado el tratamiento y es la de mayor incidencia y peor pronóstico. (1)

La necesidad de identificar tempranamente a los pacientes en riesgo de desarrollar cardiotoxicidad cuando aún se encuentran en etapa subclínica ha llevado al desarrollo de recomendaciones para la monitorización de la función cardíaca durante el tratamiento quimioterápico y luego de él. (2, 3)

La mayoría de las recomendaciones se basan en la determinación de la FEVI por medio de ecocardiografía o medicina nuclear.

La FEVI por medio de la ecocardiografía se obtiene habitualmente por el método de Simpson biplano; es un estudio no invasivo e inocuo ya que no utiliza radiación.

El método tiene limitaciones, sobre las cuales no abundaré en detalles ya que seguramente lo hará el colega en posición de agonista; entre ellas se encuentran el cálculo en base a una presunción geométrica del VI, su sensibilidad a la precarga y poscarga y la necesidad de una ventana ultrasónica adecuada para una visualización correcta del borde endocárdico, lo cual puede mejorarse con el uso de contraste y la variabilidad intraobservador e interobservador.

<sup>1</sup> Hospital de Alta Complejidad El Cruce



La utilización de la ecografía tridimensional permite la obtención de los volúmenes ventriculares y la FEVI dejando de lado una presunción geométrica; este método es el que tiene mejor correlación con el patrón oro, la resonancia magnética.

La miocardiopatía por quimioterápicos se define por un deterioro de la función, en general global o a veces más acentuado en el *septum*, que lleva a una caída en la FEVI > 5% hasta un valor < 55% asociado con síntomas de insuficiencia cardíaca o una reducción de la FEVI > 10% hasta un valor < 55% en forma asintomática. (4)

El análisis de cuatro ensayos clínicos que incluyeron más de 13.000 pacientes con cáncer de mama que recibieron tratamiento adyuvante con trastuzumab y que utilizaron la medición de la FEVI para evaluar toxicidad puede emplearse como parámetro de su utilidad en la práctica clínica.

En el estudio HERA, con 5.102 pacientes, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática fue del 2,15% en la rama trastuzumab frente al 0,12% en el grupo control. La insuficiencia cardíaca alcanzó una capacidad funcional III-IV en el 0,6% de los pacientes tratados con trastuzumab.

Una caída significativa de la FEVI en pacientes asintomáticos se observó en el 3% y en el 0,5%, respectivamente. (5) Hubo una muerte de causa cardíaca en el grupo control.

La mayoría de los pacientes con disfunción cardíaca presentó mejoría sintomática y recuperación de la FEVI dentro de los 6 meses de suspendido el trastuzumab y comenzado el tratamiento con IECA y betabloqueantes.

El informe para eventos cardíacos del estudio NSABP B-31 mostró una incidencia del punto final compuesto de IC en CF III-IV o muerte cardíaca de 4,1% en el grupo trastuzumab (todos fueron casos de IC) vs. el 0,8% en el grupo control, en el que se produjo una muerte de causa cardíaca.

En casi la totalidad de los pacientes se observó mejoría sintomática y de la FEVI en el seguimiento a 6 meses.

El trastuzumab debió suspenderse en el 19% de los pacientes, en la mayoría de los casos (14,1%) debido a una caída significativa y asintomática de la FEVI. (6)

En el estudio NCCTG N9831 se halló una incidencia del punto final compuesto de IC en CF III-IV o muerte cardíaca del 2,9% en el grupo trastuzumab, con una muerte atribuible a causa cardíaca en cada grupo.

En el estudio BCIRG 006 se observó una incidencia del 0,8% de IC en CF III-IV.

El porcentaje de pacientes que presentaron una caída significativa de la FEVI en forma asintomática fue del 8,6%, 10% y 18% en cada una de las tres ramas de tratamiento.

No se observaron muertes de causa cardíaca luego de 3 años de seguimiento.

## ALTERNATIVAS A LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN

Con la perspectiva de mejorar la detección de cardiotoxicidad durante la etapa subclínica, se han llevado a cabo diversos estudios con diferentes métodos validados en otras patologías que se comparan y proponen como subrogantes de la FEVI.

El *strain* permite la cuantificación del grado de deformación miocárdica durante la sístole y se expresa como porcentaje de deformación en relación con la longitud original.

Hay dos formas de expresarlo: *strain* como el porcentaje de deformación (%) y *strain rate* como la velocidad de deformación (1/s). (7)

Estas mediciones podrían evaluar cuantitativamente la contractilidad segmentaria.

Se describieron en principio derivadas del Doppler tisular y posteriormente derivadas del eco bidimensional o *speckle tracking*.

La obtención del *strain* y del *strain rate* por medio del método bidimensional también tiene la limitación de necesidad de una buena ventana ultrasónica para la obtención de imágenes adecuadas. En un estudio realizado en 105 pacientes sanos, el 7% debieron ser excluidos por insuficiente calidad de las imágenes, es decir que tuvo una factibilidad del 93% y si bien el cálculo se realiza por medio de un método semiautomático la variabilidad intraobservador e interobservador fue llamativamente elevada (S circunferencial, el 13,42% y el 15,5%; S longitudinal, el 15,96% y el 15,79%; SR circunferencial, el 14,78% y el 13,47%, y SR longitudinal, el 17,9% y el 15,02%). (8)

Más allá de todo, el *strain* 2D aventaja al derivado del Doppler, insume menos tiempo en el cálculo y no se ve tan afectado por el ángulo de ultrasonido, por lo que el *strain* 2D se ha convertido en una poderosa herramienta que nos permite el cálculo de la función sistólica regional y que incluso ha aventajado a la FEVI en el pronóstico de mortalidad en la población general. (9) De modo que no es el método lo que aquí se critica, sino su utilidad clínica en este tipo de población.

En un estudio multicéntrico que incluyó 43 pacientes con cáncer de mama en tratamiento con antraciclina y trastuzumab se evaluaron parámetros ecocardiográficos y dosaje de troponina I y de BNP en forma basal y a los 3 y 6 meses de iniciado el tratamiento.

Nueve pacientes desarrollaron cardiotoxicidad, una a los 3 meses y 8 a los 6 meses. (10)

El cambio en la FEVI entre el estudio basal y el realizado a los 3 meses no mostró una variación significativa, por lo que la FEVI falló en la detección temprana de cardiotoxicidad.

A los 3 meses se observó una caída mayor del 10% en el *strain* pico longitudinal en 14 pacientes, con una sensibilidad del 78%, una especificidad del 79% y un VPP del 50% para la detección de toxicidad a los 6 meses, es decir que solo la mitad de las pacientes que el método identificó con valores alterados desarrollaron toxicidad posteriormente.

Algo similar ocurrió con los valores de troponina I, que se encontraron elevados en 12 pacientes, con una sensibilidad del 67%, una especificidad del 82% y un VPP del 50% para la detección de toxicidad a los 6 meses.

Una combinación de ambos métodos mostró una sensibilidad del 55%, una especificidad del 97% y un VPP del 83% para la detección de toxicidad a los 6 meses. Es decir que pudo detectar a la mitad de las pacientes que sufrieron toxicidad.

En un estudio de corte transversal, 70 mujeres asintomáticas que habían recibido tratamiento quimioterápico con una media de 50 meses previo al reclutamiento, todas con antraciclinas y en el 27% de los casos con el agregado de trastuzumab, se compararon con un grupo control de 50 mujeres sanas. (11)

La FEVI entre ambos grupos no presentó diferencia estadísticamente significativa:  $60,4 \pm 3,1\%$  en el grupo tratamiento *vs.*  $61,7 \pm 3,9\%$  en el grupo control. En cuanto al *strain* global longitudinal obtenido por el método de *speckle tracking*, fue significativamente menor en el grupo tratamiento ( $-18,1 \pm 2,2$  *vs.*  $-19,6 \pm 1,8$ ;  $p = 0,0001$ ) y en el 26% de los casos el valor del *strain* estuvo por debajo del menor obtenido en el grupo control.

El *strain* radial no mostró diferencia entre ambos grupos.

Esta alteración en la función sistólica detectada por medio del *strain* 2D no tuvo ninguna traducción clínica, ya que a casi 6 años de su tratamiento todas las pacientes se encontraban asintomáticas y con dimensiones ventriculares normales y una más que aceptable FEVI.

La variabilidad intraobservador fue del 3,7% y la variabilidad interobservador fue del 4,8%.

Un resultado similar se obtuvo en un estudio de corte transversal en el que se compararon 45 niños tratados con antraciclinas con un grupo control.

Todos los pacientes habían terminado el tratamiento hacía más de un año, no habían tenido signos de disfunción cardíaca y se encontraban asintomáticos con una fracción de acortamiento dentro de lo normal. Sin embargo, mostraron una reducción significativa en el *strain* longitudinal ( $-17,6 \pm 3,0\%$  *vs.*  $-19,0 \pm 2,2\%$ ;  $p = 0,012$ ) y radial ( $40,1 \pm 15,6$  *vs.*  $50 \pm 16,4$ ;  $p = 0,006$ ) respecto del grupo control. (12)

Sai y colaboradores estudiaron la función ventricular comparando 47 pacientes sobrevivientes de linfoma que habían completado el tratamiento 20 años antes de su inclusión con un grupo control de 20 pacientes sanos.

Veintisiete pacientes habían recibido tratamiento con radioterapia más doxorubicina (grupo 1) y otros 20 habían recibido tratamiento con radioterapia solamente o en combinación con drogas no antraciclínicas (grupo 2).

La medición del *strain* 2D longitudinal arrojó valores significativamente menores en los pacientes tratados con antraciclinas en comparación con el grupo 2 ( $-16,1 \pm 1,9$  *vs.*  $17,5 \pm 1,7$ ;  $p < 0,05$ ) y con los pacientes sanos ( $-2,4 \pm 1,7$ ;  $p < 0,001$ ).

La evaluación de la FEVI 2D mostró valores similares en ambos grupos ( $55 \pm 8\%$  *vs.*  $56 \pm 6\%$ ;  $p = 1$ ), pero significativamente menor que en los pacientes sanos ( $62 \pm 5\%$ ;  $p < 0,05$ ). (13)

Hare y colaboradores evaluaron prospectivamente la función ventricular en 35 pacientes con cáncer de mama que recibieron tratamiento con antraciclinas y trastuzumab. (14)

Para ello realizaron 152 estudios ponderados basalmente y luego cada tres meses hasta el año de seguimiento.

Se analizaron la FEVI obtenida por 2D y 3D, el *strain* y el *strain rate* derivado del Doppler y por *speckle tracking*.

Durante el seguimiento, 9 pacientes (26%) tuvieron una caída en la FEVI estimada por 2D y 4 pacientes (11%) mostraron una caída similar en el análisis 3D. Excepto en una de ellas, la FEVI se mantuvo por encima del 50%.

En tanto, 18 pacientes (51%) tuvieron una caída  $> 1$  desviación estándar en el *strain* longitudinal y 13 (37%), una caída similar en el *strain* radial obtenido por 2D. De estas pacientes, 3 mostraron una caída en la FEVI  $> 10\%$ .

Cuando se analizaron 14 de estas pacientes que tuvieron alteración del *strain* longitudinal y en las cuales se pudo extender el seguimiento hasta una media de  $22 \pm 6$  meses, se observó una caída de la FEVI  $> 10\%$  en dos casos (14%).

¿Cuál fue la traducción clínica? Solo 2 pacientes debieron suspender el tratamiento por síntomas compatibles con disfunción cardíaca.

En el primer caso se observó además de la alteración en el *strain* longitudinal y radial una caída de la FEVI de 11 puntos (66% a 55%). En el segundo caso, la caída de la FEVI fue del 60% al 45%.

Nuevamente, ¿cómo pasamos del 51% de anormales que marcó el *strain* longitudinal al 5% que tuvieron afectación clínica?

En un estudio piloto, que incluyó 16 pacientes añosas con cáncer de mama que recibieron tratamiento con doxorubicina liposómica, los autores observaron una reducción significativa en el *strain* y en el *strain rate*, tanto longitudinal como radial, derivado del Doppler.

Sin embargo, no se encontró diferencia significativa en la FEVI luego de los 6 ciclos de tratamiento; tampoco ninguna de las pacientes presentó signos de insuficiencia cardíaca durante el seguimiento. (15)

La administración de doxorubicina en dosis terapéutica se asoció con cambios degenerativos en miocitos obtenidos por biopsia en 27 de 29 pacientes estudiados. (16)

Ewer y colaboradores encontraron en pacientes tratados con adriamicina que de 173 biopsias estudiadas por microscopía electrónica solo 16 no mostraron algún grado de alteración; las alteraciones en la biopsia se correlacionaron con la dosis acumulada de las antraciclinas, mientras que no se encontró relación con la FEVI estimada por ecocardiograma o medicina nuclear. (17)

Debemos considerar de acuerdo con lo que nos muestran los estudios de biopsia endomiocárdica que todos los pacientes expuestos a este tipo de drogas presentan afectación cardíaca, y que aun con dosis tan bajas como 45 mg/m<sup>2</sup> se ha detectado reducción de la masa ventricular y reducción en los valores de nucleótidos medidos en biopsias, lo que implica que no hay dosis con ausencia de cardiotoxicidad. (18, 19)

Esta afectación desencadena mecanismos compensatorios y por alguna razón que aún no comprendemos cabalmente algunos pacientes agotan su reserva contráctil y el daño miocárdico se hace clínicamente evidente.

Si contáramos con un método incruento lo suficientemente sensible, deberíamos detectar la afectación cardíaca de todos los pacientes tratados.

Los métodos que evalúan deformación miocárdica como el *strain* y el *strain rate* muestran algo de esto y ponen de manifiesto la disfunción contráctil que quizá por no superar los mecanismos compensadores aún no se detecta por la caída de la FEVI.

La cuestión es que, como vimos, solo en algunos pacientes esta disfunción contráctil adquiere relevancia clínica.

## COMENTARIOS FINALES

El cardiólogo encargado de la evaluación y el seguimiento de los pacientes tratados con drogas potencialmente cardiotoxícas tiene entre sus funciones la ingrata tarea de sugerirle al oncólogo la suspensión del tratamiento, lo cual implica quizá un punto de inflexión en las posibilidades de pronóstico y sobrevida.

De acuerdo con las recomendaciones actuales, esta decisión se basa en la caída de la FEVI con los resultados ya descriptos.

Supongamos ahora que, promediando el tratamiento, el paciente presenta en su evaluación programada una caída significativa en el *strain* longitudinal global. ¿Qué conducta debe adoptar el cardiólogo?

Sin un punto de corte claro y con una especificidad baja como el 50%, cómo diferenciar si el paciente va a desarrollar cardiotoxicidad relevante que justifique dejarlo sin el beneficio del tratamiento o si va a ser uno de los pacientes que tras varios años de culminado el tratamiento presentan *strain* alterado, pero se encuentran asintomáticos y con FEVI normal.

Por lo tanto, pienso que el *strain* puede ser más sensible y mejor indicador del pronóstico a largo plazo en la población general, pero deja sin respuesta el punto crucial de la indicación de suspensión del tratamiento.

Por ello aún no es tiempo de que reemplace a la FEVI en este punto; futuros trabajos clínicos quizá encuentren el punto de corte adecuado para responder esta cuestión.

Tal vez la indicación precoz de IECA y betabloqueantes en la población con alteración del *strain* pueda mostrar beneficio, lo que también deberá comprobarse en futuros ensayos clínicos.

## Declaración de conflicto de intereses

El autor declara que no posee conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tajer C, Santos D, Chacon R, Antonietti L, Gastaldello N, García Merletti P. Efectos adversos de fármacos comunes usados en cardiología o con cardiotoxicidad potencial. En: Evidencias en Cardiología. 5.ª ed. Editorial Atlante; 2008.
2. Steinherz LJ, Graham T, Hurwitz R, et al. Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: report of the Cardiology Committee of the Childrens Cancer Study Group. *Pediatrics* 1992;89:942-9.
3. Mackey JR, Clemons M, Côté MA, Delgado D, Dent S, Paterson A. Cardiac management during adjuvant trastuzumab therapy: recommendations of the Canadian Trastuzumab Working Group. *Curr Oncol* 2008;15:24-35. <http://doi.org/bkhh6d>
4. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002;20:1215-2. <http://doi.org/fkrfm4>
5. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab associated cardiac adverse effects in the Herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3859-65. <http://doi.org/c6kgcb>
6. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE Jr, Ewer M, Keefe D, 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. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:277-313. <http://doi.org/dkm94m>
8. Rodríguez-Bailóna I, Jiménez-Navarro MF, Pérez-González R, García-Orta R, Morillo-Velardea E, de Teresa-Galván E. Deformación ventricular izquierda en ecocardiografía bidimensional: valores y tiempos en sujetos normales. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:1195-9. <http://doi.org/drxq3h>
9. Stanton T, Leanor R, Marwick TH. Prediction of all cause mortality from global longitudinal speckle strain; comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:356-64. <http://doi.org/dj2gq9>
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;107:1375-80. <http://doi.org/b4szxp>
11. Ho E, Brown A, Barrett P, Morgan RB, King G. 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>
12. Cheung YF, Hong WJ, Chan GC, Wong SJ, Ha SY. Left ventricular myocardial deformation and mechanical dyssynchrony in children with normal ventricular shortening fraction after anthracycline therapy. *Heart* 2010;96:1137-41. <http://doi.org/dr5tb8>
13. Tsai HR, Gjesdal O, Wethal T, Haugaa KH, Fosså A, Fosså 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.
14. 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>
15. 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>

16. Bristow MR, Mason JW, Billingham ME, Daniels JR. Doxorubicin cardiomyopathy: evaluation by phonocardiography, endomyocardial biopsy, and cardiac catheterization. *Ann Intern Med* 1978;88:168-75.

17. 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;2:112-7.

18. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM, Gelber RD, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:2629-36.

19. Unverferth DV, Fertel RH, Talley RL, Magorien RD, Balcerzak SP. The effect of first-dose doxorubicin on the cyclic nucleotide levels of the human myocardium. *Toxicol Applied Pharmacol* 1981;60:151-4. <http://doi.org/dwwq8q>

### RÉPLICA DEL AGONISTA

La estrecha colaboración actual entre el cardiólogo y el oncólogo ha dado lugar al nuevo campo de la “cardiooncología”. Con el avance tecnológico en imagenología, el método que permite definir tempranamente la disfunción mecánica sistólica ha surgido como una herramienta novedosa para detectar la miocardiopatía inducida por quimioterapia. Esta nueva técnica (análisis de la deformación) se ha citado en diversas publicaciones y ha tenido buena recepción por parte de ambas especialidades.

Durante la quimioterapia por lo común surgen cambios subclínicos que no son lo suficientemente importantes como para provocar una caída de la FEVI. Los pacientes actualmente están más informados acerca de las posibilidades farmacológicas y algunos incluso reúnen citas bibliográficas pertinentes. Por ese motivo, en nuestro centro, la discusión de opciones en pacientes susceptibles tiene lugar de acuerdo con una estrecha colaboración entre el oncólogo, el cardiólogo y el paciente.

En caso de detectarse cardiotoxicidad, estas opciones pueden incluir modificaciones en el intervalo de aplicación de la dosis, interrupción del tratamiento y, en el caso de la doxorubicina, el agregado de dexrazoxano o el empleo de regímenes de infusión lenta. El uso concomitante de agentes antirremodelación es otra alternativa razonable en casos seleccionados. No obstante, estos últimos son más oportunos cuando se cuenta con información preclínica que lleva a sospechar un cambio de la función cardíaca.

En los casos en que se use la FEVI como “guía”, técnicamente estamos tratando con un proceso de “duración desconocida”, el cual, en algunos casos, puede ser irreversible.

La oportunidad de ver un evento antes de que produzca una disfunción mensurable debería considerarse preciosa, ya que abre la puerta a una posibilidad que quizá no se presente en otras circunstancias.

La realidad es que existe una revolución en marcha en el tratamiento del paciente con cáncer. No solo hay

una cantidad sin precedentes de agentes anticancerosos en diferentes estadios de aprobación en los Estados Unidos, sino que también existe un verdadero impulso hacia el tratamiento individualizado, principalmente basado en las mutaciones genéticas. Los cambios en farmacología son dinámicos y reales. Esta es una de las muchas razones por la que los médicos cardiólogos necesitan incrementar el trabajo en equipo y mejorar la profundidad de la evaluación cardíaca utilizando métodos más precisos, métodos que superen su dependencia de variables fisiológicas y que tengan valor predictivo.

Dr. José Banchs

### RÉPLICA DEL ANTAGONISTA

Estoy de acuerdo con el Dr. Banchs en que el compromiso del *strain* es precoz y precede a la alteración de la fracción de eyección, por lo que parece racional implementar una terapéutica con enalapril y betabloqueantes, aunque esto aún no esté demostrado por ningún ensayo clínico.

En este sentido podría ser útil que nos planteáramos, en base a la información que nos aportan los estudios en los que se realizó biopsia miocárdica, que muestran daño estructural aun en los que reciben dosis bajas de antraciclina, si este tratamiento no debería instaurarse en todos los pacientes que reciben una terapia con drogas cardiotoxicas o al menos en todos aquellos que lo toleren. De esta manera estaríamos un paso más adelante. Esto se podría evaluar en forma sencilla y económica en ensayos controlados de grandes dimensiones para descartar todo tipo de interferencia con la estrategia central que es el tratamiento del cáncer.

En los estudios disponibles y aquí expuestos se menciona que los pacientes con alteración del *strain* tienen una chance 9 veces mayor de desarrollar insuficiencia cardíaca que aquellos en los que no se observa esa alteración.

Sin embargo, esta alteración del *strain* no siempre presagia la aparición de insuficiencia cardíaca, sino que la probabilidad de padecerla es, en el peor de los casos, del 50% (VPP 50%); la otra mitad de los pacientes, aun cuando presentan alteración en la deformación miocárdica detectada por *strain*, lo superan y mantienen una buena *performance* del corazón como bomba. Este es un dato no menor al momento de tomar la decisión de sugerir la suspensión del tratamiento.

Por lo tanto, creo que, en este escenario y a la luz de las evidencias actuales, la fracción de eyección debe seguir vigente y que no debe ser reemplazada por estas nuevas técnicas, a las que les asignaría un papel aditivo para potenciar nuestra habilidad de diagnóstico precoz.

Dr. Natalio A. Gastaldello