

Puesta al día: Enfermedades sistémicas y corazón (IV)

La quimioterapia y el corazón

Juan C. Plana*

Section of Imaging, Department of Cardiovascular Medicine, The Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, and Department of Cardiology, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, Estados Unidos

Historia del artículo:

On-line el 13 de abril de 2011

Palabras clave:

Cardiotoxicidad

Antraciclinas

Trastuzumab

Keywords:

Cardiotoxicity

Anthracyclins

Trastuzumab

RESUMEN

Las mejoras que se han producido en la detección y el tratamiento del cáncer han dado origen a una nueva cohorte de pacientes que alcanzan una supervivencia suficiente para que puedan aparecer complicaciones cardíacas derivadas del tratamiento del cáncer. La ecografía tridimensional ha sido validada como la modalidad ecográfica que aporta mayor exactitud al cálculo de la fracción de eyección, en comparación con la resonancia magnética, que es el patrón de referencia actual a este respecto, y ello hace que sea el método de elección para la evaluación inicial y el seguimiento de los pacientes tratados con quimioterapia.

Si no se dispone de ecocardiografía tridimensional o si la calidad de las imágenes es insuficiente, el uso de contraste ecográfico puede ser útil para definir el límite endocárdico e identificar el vértice cardíaco verdadero, con lo que se mejora la capacidad del evaluador para calcular con exactitud los volúmenes y la fracción de eyección.

El *strain* bidimensional parece prometedor como instrumento para identificar anomalías en la mecánica miocárdica en una fase muy temprana de la cardiotoxicidad y permite predecir una posterior disfunción sistólica manifiesta. Este parámetro puede ser útil en la detección de los pacientes tratados con quimioterapia que pueden obtener beneficio con el empleo de otra alternativa terapéutica, con lo que se reduciría la incidencia de la cardiotoxicidad y la morbimortalidad asociada a ella.

© 2010 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Chemotherapy and the Heart

ABSTRACT

The improvements in cancer detection and therapy have created a new cohort of patients who will experience sufficient survival to develop the cardiac complications of the cancer therapy. Three-dimensional echocardiography has been validated as the ultrasound modality with the best accuracy for the calculation of ejection fraction when compared to magnetic resonance imaging, the current gold standard, making it the tool of choice, when available, for the initial evaluation and follow up of the patient receiving chemotherapy.

If three-dimensional echocardiography is not available, or if the quality of the images is inadequate, the use of ultrasound contrast can be useful for the definition of the endocardial border and identification of the true apex of the heart, enhancing the ability of the interpreter to accurately calculate volumes and ejection fraction.

Two-dimensional strain appears promising as a tool to identify abnormalities in myocardial mechanics very early on during cardiotoxicity, allowing the prediction of later overt systolic dysfunction. This parameter may be useful in the detection of chemotherapy treated patients who could benefit from alternate therapies, thereby decreasing the incidence of cardiotoxicity and its associated morbidity and mortality.

Full English text available from: www.revvespcardiol.org

© 2010 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

INTRODUCCIÓN

En la última década se han producido avances muy notables en el tratamiento del cáncer. La introducción de las terapias dirigidas ha aumentado las tasas de cura y de remisión en algunos cánceres. En

otros, el cáncer se ha convertido en una enfermedad crónica. El resultado neto es el surgimiento de una cohorte de pacientes cuya supervivencia será suficiente para que puedan producirse efectos secundarios cardíacos de las terapias utilizadas. Lamentablemente, el abundante conocimiento obtenido sobre las vías bioquímicas involucradas en el tratamiento dirigido del cáncer no se ha visto acompañado de un conocimiento paralelo de las consecuencias cardíacas de su modulación. En este artículo se utiliza el tratamiento del cáncer de mama como plataforma para ilustrar los conocimientos actuales sobre los mecanismos de la cardiotoxicidad, los

* Autor para correspondencia: Section of Imaging, Department of Cardiovascular Medicine, The Cleveland Clinic, 9500 Euclid Avenue / J 1-5, Cleveland, Ohio 44195, Estados Unidos.

Correo electrónico: planaj@ccf.org (J.C. Plana).

Abreviaturas

FE: fracción de eyección
FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda
RMC: resonancia magnética cardíaca
RT3DE: ecocardiografía tridimensional en tiempo real
VI: ventrículo izquierdo

métodos convencionales para su evaluación, y las nuevas estrategias utilizadas para su detección precoz.

CÁNCER DE MAMA: QUIMIOTERAPIA Y CARDIOTOXICIDAD

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en la mujer en los Estados Unidos. La probabilidad de sufrir cáncer de mama invasivo durante la vida de una mujer es de aproximadamente 1/7, con una mortalidad de alrededor de 1/33¹. Dado que los tratamientos y la supervivencia han mejorado, en la actualidad hay más de 2,2 millones de mujeres sobrevivientes de cáncer de mama en Estados Unidos². La supervivencia prolongada permite que la toxicidad cardíaca pueda ser el principal factor determinante de su calidad de vida y, en algunos casos, de una muerte prematura³. De hecho, una mujer con cáncer de mama diagnosticado en estadio temprano, tiene mayor probabilidad de fallecer por afección cardíaca que por el propio cáncer⁴. Diversas terapias utilizadas en el cáncer de mama son cardiotóxicas⁵ (tabla 1).

MECANISMOS DE LA TOXICIDAD

Antraciclínas

Las antraciclínas han salvado las vidas de muchas víctimas del cáncer durante los 50 años transcurridos desde su descubrimiento. Sin embargo, una limitación importante de su uso es la cardiotoxicidad limitante de la dosis. Clásicamente, nuestro conocimiento del mecanismo de la toxicidad de las antraciclínas se ha centrado en el papel de las especies moleculares de oxígeno reactivo. Más recientemente, estos conocimientos se han ampliado para incluir el papel de la topoisomerasas 2. En las células de los mamíferos hay dos isoenzimas de la topoisomerasa 2: Top2 α y Top2 β ⁶. Está claramente establecido que la actividad antitumoral de la doxorubicina se produce a través de la formación de un complejo ternario de Top2 α -doxorubicina-ADN⁷. Se cree que la gran eficacia de la doxorubicina se debe a una expresión alta de la Top2 α en las células cancerosas. A diferencia de la Top2 α , que solamente se expresa en células en fase de proliferación y en

células tumorales, la Top2 β se expresa en el corazón del adulto. Recientemente, Lyu et al han demostrado que el dexrazoxano antagoniza la lesión del ADN inducida por la doxorubicina a través de una interferencia en la acción de la Top2 β , que podría involucrar a la Top2 β en la cardiotoxicidad de la doxorubicina⁸. La cardiotoxicidad de las antraciclínas, que son una piedra angular en el tratamiento del cáncer de mama, es bien conocida, y se describe una incidencia global de insuficiencia cardíaca sintomática de entre el 2,2 y el 5,1%⁹. Las curvas elaboradas por Von Hoff, al igual que las basadas en nuestra experiencia en el MD Anderson, tenían un aspecto plano mientras la paciente recibía una dosis inferior a 450 mg/m². En consecuencia, los médicos se sentían seguros al administrar dosis menores de 450 mg/m². Sin embargo, estudios recientes obtenidos en modelos animales indican que la toxicidad no se produce tal como se pensaba anteriormente. Neilan et al elaboraron un modelo agudo y crónico de toxicidad. En el modelo agudo, había una apoptosis detectable mínima en la situación basal. Sin embargo, se observó evidencia de un aumento de 75 veces en la apoptosis de células cardíacas tan sólo 24 h después de una sola inyección de 20 mg/kg de doxorubicina¹⁰. El conocimiento actual sobre la miocardiopatía inducida por antraciclínas indica una pérdida de miocitos cardíacos dependiente de la dosis y secundaria a apoptosis y necrosis. Siguiendo el modelo biomecánico de la insuficiencia cardíaca, la fracción de eyección (FE) disminuye como resultado del remodelado del ventrículo izquierdo (VI).

La miocardiopatía inducida por antraciclínas se ha asociado a un pronóstico especialmente desfavorable, con una mortalidad a 2 años de hasta un 60%¹¹.

Trastuzumab

La amplificación del gen HER2/Neu (ErbB2) constituye una modificación fundamental en un subgrupo de cánceres de mama muy agresivos. El trastuzumab (Herceptin[®]) es un anticuerpo monoclonal humanizado, dirigido contra la proteína HER2. El desarrollo de este anticuerpo como terapia adyuvante para los cánceres de mama tempranos HER2-positivos constituye uno de los ejemplos más gratificantes y potentes de medicina traslacional existentes hasta la fecha. Una serie de estudios a gran escala han demostrado de manera concluyente que el trastuzumab puede reducir sustancialmente el riesgo de recurrencia y de muerte temprana en las mujeres con cáncer de mama HER2-positivo. La insuficiencia cardíaca sintomática, se da en hasta un 4% de los casos tratados con el anticuerpo. En un 10% de los casos se produce una reducción asintomática de la función cardíaca¹².

Quimioterapia combinada

El trastuzumab aumenta la cardiotoxicidad de las antraciclínas. Se observa disfunción del VI en un 19-32% de los pacientes en los estudios en que se utiliza trastuzumab tras quimioterapia basada en antraciclínas¹³. Los estudios realizados en modelos de ratones mutantes han documentado un papel esencial del gen *ErbB2* en el corazón embrionario y posnatal. La inducción de las vías de estrés cardíaco, mediante sobrecarga hemodinámica o mediante la cardiotoxicidad de las antraciclínas, fomenta la aparición de disfunción ventricular izquierda en los ratones con una deficiencia de proteína ErbB2. La explicación de la toxicidad es el papel fundamental que desempeñan los receptores heterodiméricos ErbB2-ErbB4 en el desencadenamiento de las vías de supervivencia miocitaria que son necesarias durante la activación de las señales de estrés agudo. La pérdida de las vías que llevan a la supervivencia después del tratamiento con trastuzumab puede conducir a una pérdida irreversible de miocitos cardíacos durante la exposición a

Tabla 1
Toxicidad de los agentes de quimioterapia

Agente	Toxicidad más frecuente
Fluorouracilo	Isquemia e infarto de miocardio
Antraciclínas	Miocardiopatía, miopericarditis, arritmias
Cisplatino	Hipertensión
Ciclofosfamida	Insuficiencia cardíaca, miopericarditis, arritmias
Taxanos	Insuficiencia cardíaca, isquemia, arritmias
Metotrexato	Isquemia, arritmias
Trastuzumab	Insuficiencia cardíaca
Tamoxifeno	Trombosis venosa
Radioterapia	Cardiopatía restrictiva, aterosclerosis acelerada, derrame pericárdico

las antraciclinas. Este razonamiento concuerda con las observaciones clínicas, que indican que el trastuzumab aumenta también el riesgo de efectos secundarios cardíacos en los pacientes que presentan ya una cardiopatía, y en los que cabe suponer que las señales de estrés cardíaco estén ya activadas¹².

EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD CARDIACA SEGUNDARIA A QUIMIOTERAPIA

La fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) es un potente factor predictivo de la evolución clínica y ha sido la variable utilizada históricamente para evaluar la función sistólica cardíaca en la situación basal y durante la quimioterapia. La determinación de la FEVI se realiza a menudo mediante ecocardiografía o con la técnica de ventriculografía isotópica con adquisición sincronizada múltiple (MUGA)¹⁴.

Ecocardiografía bidimensional

La ecocardiografía tiene la ventaja de ser un método no invasivo que no involucra el uso de radiación. Además de proporcionar la FEVI, aporta información adicional sobre la morfología cardíaca, el tamaño de las cámaras y la función valvular y diastólica¹⁵. Sin embargo, la determinación de la FEVI plantea dificultades en relación con la calidad de la imagen, las presunciones sobre la geometría del VI, la dependencia de la carga y la pericia en la técnica¹⁶. En consecuencia, los intervalos de confianza del 95% para los valores medidos de FEVI son de $\pm 11\%$, con lo que no pueden detectarse cambios sutiles de la función del VI. Además, la variabilidad del observador y entre observadores son mayores que las existentes con la gammagrafía MUGA (el 8,8 frente al 6,8% para la ecocardiografía bidimensional)¹⁷.

Ventriculografía isotópica con adquisición sincronizada múltiple

La determinación de la FEVI mediante MUGA tiene la ventaja de tener menor variabilidad entre observadores ($< 5\%$ ¹⁸) y de no utilizar modelización geométrica. Los inconvenientes del uso de MUGA son la exposición a la radiactividad, y que la información que puede obtenerse sobre la estructura cardíaca y la función diastólica es limitada.

Resonancia magnética

La resonancia magnética cardíaca (RMC) se considera el patrón de referencia para la evaluación de los volúmenes, la masa y la FE del VI. Su elevada reproducibilidad, el hecho de que no requiera supuestos geométricos y la facilidad de delimitación del endocardio respecto a la trabeculación hacen que esta técnica sea especialmente atractiva para la evaluación de la función del VI. Sin embargo, su escasa disponibilidad y su elevado costo limitan un uso sistemático de este método¹⁵.

EVALUACIÓN DE LA CARDIOTOXICIDAD EN EL LABORATORIO DE ECOCARDIOGRAFÍA

La monitorización secuencial de la función cardíaca durante la quimioterapia es de capital importancia para la detección precoz de la disfunción del VI. Actualmente disponemos de guías para la monitorización de la cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia en los niños tratados con antraciclinas¹⁹. En la población adulta, la *American Heart Association* recomienda una monitorización

estrecha de la función cardíaca durante el tratamiento con antraciclinas, aunque no especifica los métodos, los umbrales o los intervalos que deben usarse durante este seguimiento²⁰. En los pacientes tratados con antraciclinas, la ecocardiografía ha sido el método preferido de monitorización de la función cardíaca²¹⁻²⁵.

Definición de la cardiotoxicidad

La cardiotoxicidad se ha definido con el empleo de diversas clasificaciones. Las guías recientes proponen que una reducción de la FEVI $> 5\%$ hasta llegar a un valor $< 55\%$ junto con síntomas de insuficiencia cardíaca o una reducción asintomática de la FEVI $> 10\%$ hasta llegar a un valor de $< 55\%$ constituyen cardiotoxicidad²⁶.

Aunque la FEVI es el parámetro que se monitoriza con mayor frecuencia durante la quimioterapia, su valor pronóstico en esa población específica es todavía controvertido. En un estudio de 28 pacientes con linfoma no hodgkiniano tratados con doxorubicina, Nousiainen et al²⁷ describieron una reducción significativa de la FEVI a dosis acumulativas bajas que precedía la posterior aparición de cardiotoxicidad. En cambio, en un estudio de 120 pacientes con cáncer de mama que fueron objeto de seguimiento antes, durante y 3 años después del tratamiento con epirubicina, la monitorización de la FEVI no pareció mostrar una correlación con la posterior aparición de cardiotoxicidad²⁸. Sin embargo, Alexander et al²⁹ demostraron su utilidad en la evaluación secuencial de la FEVI en la práctica clínica.

Mejora de la determinación de la fracción de eyección ventricular izquierda con nuevas técnicas

Han aparecido nuevas técnicas que permiten mejorar la exactitud en el cálculo de la FE.

Ecocardiografía con contraste

La ecocardiografía con contraste define el límite endocárdico mejor que la ecocardiografía sin contraste y, en comparación con esta, numerosos estudios de un solo centro o multicéntricos han mostrado una mejor coincidencia y una reducción de las variabilidades del observador y entre observadores en cuanto a los volúmenes del VI y la FEVI medidos utilizando los actuales patrones de referencia. Las guías de la *American Society of Echocardiography* establecen que la subestimación de los volúmenes cardíacos con la ecocardiografía puede resolverse casi por completo cuando se emplean medios de contraste³⁰.

Ecocardiografía tridimensional

El cálculo de la FE con el empleo de ecocardiografía bidimensional tiene importantes limitaciones, a causa de los modelos geométricos que no tienen en cuenta la arquitectura del corazón enfermo y se ven intensamente afectados por la perspectiva de la imagen. La ecocardiografía tridimensional en tiempo real (RT3DE) ha surgido como solución a estos problemas. La capacidad de captar el volumen completo del VI permite una identificación exacta del vertice verdadero del corazón. A continuación, un algoritmo basado en la detección del límite endocárdico permite una cuantificación directa de los volúmenes del VI sin un trazado multiplanar ni una modelización geométrica.

Jacobs et al compararon la ecocardiografía bidimensional y tridimensional con la RMC en cuanto a su capacidad de calcular con exactitud el volumen telediastólico (VTD), el volumen telesistólico (VTS) y la FE. Las determinaciones de los volúmenes del VI realizadas mediante RT3DE presentaron una alta correlación con

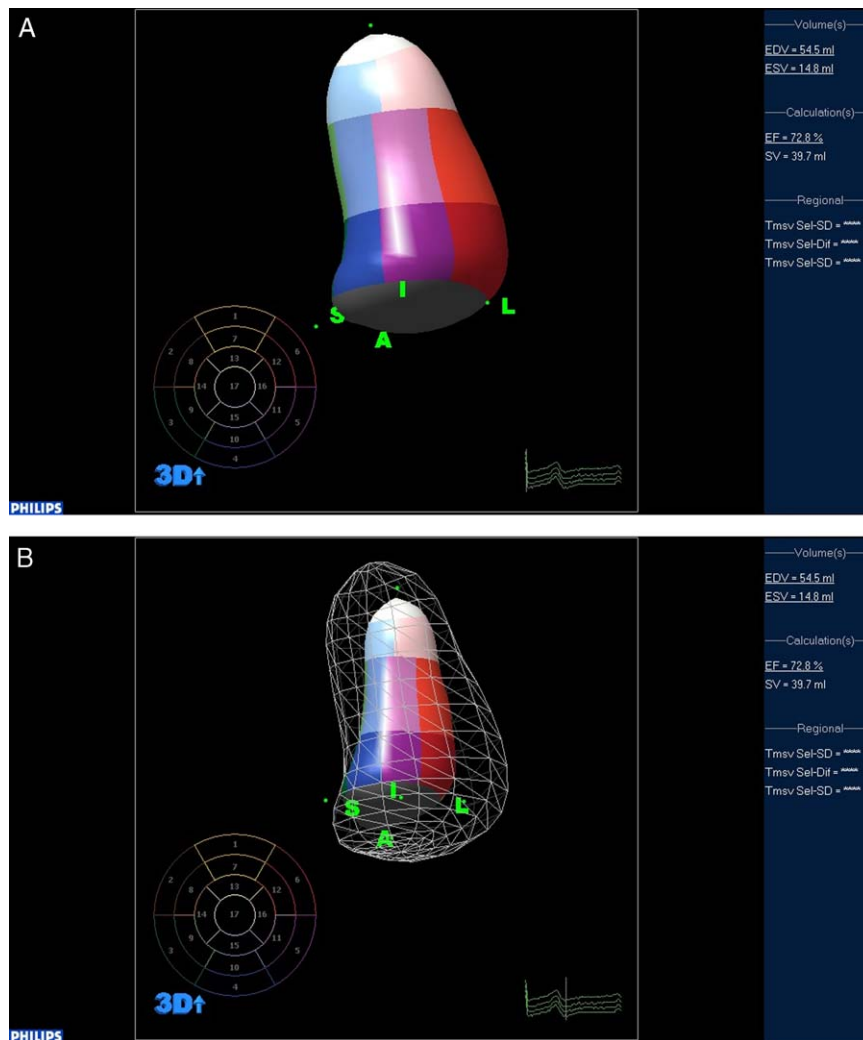


Figura 1. Cálculo de los volúmenes y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mediante ecocardiografía tridimensional. A: imagen telediastólica. B: imagen telesistólica.

los valores obtenidos en las imágenes de RMC ($r = 0,96$, $r = 0,97$ y $r = 0,93$ para el VTD, el VTS y la FE respectivamente)³¹ (fig. 1). La determinación del volumen del VI y el cálculo de la FEVI mediante la RT3DE constituyen un método rápido, exacto, reproducible y mejor que los métodos bidimensionales convencionales. Los pequeños sesgos negativos en el cálculo de los volúmenes y la FEVI, en comparación con la RMC, deberán reducirse a medida que se adquiera más experiencia con esta técnica y se aprenda a delimitar el endocardio por debajo de las trabeculaciones, y no sobre ellas³².

Ecocardiografía tridimensional con contraste

Más recientemente, se ha utilizado el contraste para mejorar las imágenes de RT3DE. Se ha observado que el contraste no sólo mejora la exactitud y la reproducibilidad de las determinaciones de volúmenes del VI en los pacientes con mala calidad de las imágenes, sino que también mejora la evaluación del movimiento de la pared regional a partir de las series de datos de RT3DE. Con el uso de un desencadenamiento dual selectivo para reducir al mínimo la destrucción de las burbujas por la energía ecográfica, el contraste aumenta la exactitud del análisis de la función regional del VI basado en la RT3DE en comparación con la referencia de RMC

y mejora su reproducibilidad a niveles similares a los observados en los pacientes con imágenes de calidad óptima³³.

Implicaciones de una fracción de eyección más exacta

La mejora de la exactitud y la reproducibilidad de las determinaciones de volúmenes del VI y de la FEVI con el empleo de la RT3DE es de vital importancia en los pacientes tratados con quimioterapia, puesto que la toma de decisiones clínicas se basa por completo en esas determinaciones. En el estudio mencionado anteriormente de Jacobs et al, se obtuvo evidencia de un límite de coincidencia más amplio para las determinaciones de VTD, VTS y FEVI con la ecocardiografía bidimensional transtorácica (2DTTE) (el 29, el 24 y el 9,5%, respectivamente) en comparación con la RT3DE (el 17, el 16 y el 6,4%)³¹. Esto significa que cuando se emplea la 2DTTE, puede haber un error en el cálculo de la FE de 9,5 puntos.

El tratamiento con antraciclina se interrumpe si los pacientes presentan una reducción sintomática de más de un 5% en la FE, hasta llegar a un valor inferior al 55% o una reducción asintomática de más del 10% de su FE inicial. El error de cálculo de la FE con la 2DTTE puede llevar a que el oncólogo tome la decisión de suspender el régimen de tratamiento basado en antraciclina preocupado por la posible toxicidad en un paciente que de hecho

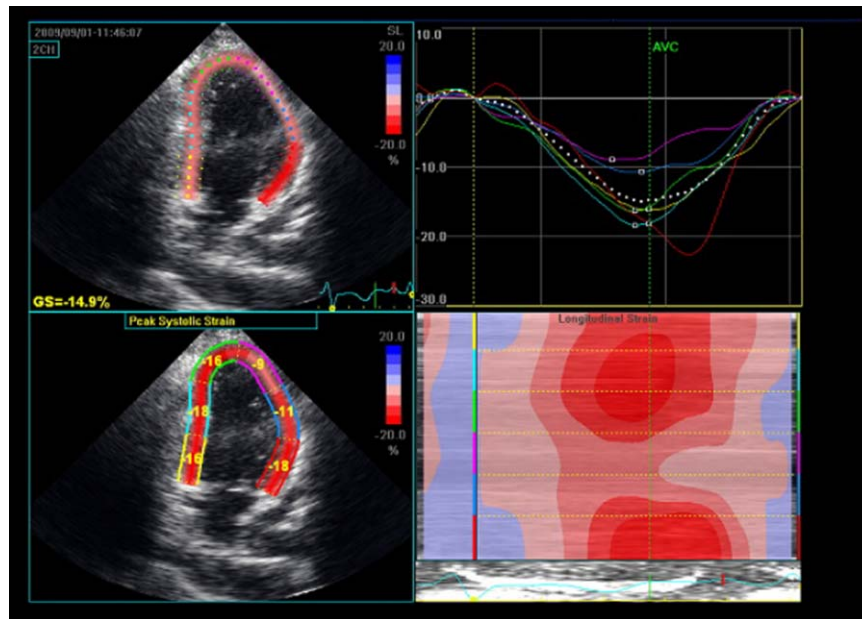


Figura 2. *Strain* basal bidimensional en un paciente con una miocardiopatía inducida por antraciclinas. Los segmentos medio y apical de la pared anterior muestran un *strain* regional anormal.

no la sufre, y en el que el error en el cálculo de la FE se debe únicamente a las limitaciones inherentes a la técnica utilizada.

Diástole y cardiotoxicidad

En la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia, como ocurre en otros trastornos cardiacos (como la miocardiopatía isquémica³⁴⁻³⁷), las alteraciones de la función diastólica pueden preceder a la disfunción sistólica. Las anomalías de los parámetros diastólicos parecen corresponder a un signo temprano de disfunción del VI en los pacientes tratados con quimioterapia³⁸⁻⁴⁰. En un estudio de 26 pacientes con leucemia aguda tratados con 2-6 ciclos de quimioterapia basada en antraciclinas, las alteraciones de la función diastólica aparecieron muy tempranamente tras el inicio de la quimioterapia, con una reducción significativa del cociente E/A y una prolongación del tiempo de desaceleración y de relajación isovolumétrica antes de que disminuyera la FEVI⁴¹. Stoddard et al⁴² evaluaron prospectivamente a 26 pacientes antes de iniciar la administración de quimioterapia (doxorubicina) y 3 semanas después del empleo de dosis acumulativas. Estos autores observaron una prolongación del tiempo de relajación isovolumétrica que precedía a una reducción significativa de la FEVI. Estos estudios refuerzan el valor predictivo de los índices diastólicos para la posterior aparición de cardiotoxicidad.

Ecocardiografía de estrés y cardiotoxicidad

Se ha estudiado el empleo de las pruebas de estrés por esfuerzo o farmacológico como posible forma de hacer que se manifieste una disfunción subclínica del VI. En 31 pacientes con cáncer estudiados antes, durante y 6 meses después de la quimioterapia, el empleo de dosis bajas de dobutamina no aportó un mayor valor para la detección precoz de la cardiotoxicidad^{43,44}. Sin embargo, en 26 pacientes tratados con dosis altas de antraciclinas y que no presentaban síntomas de disfunción cardiaca, el empleo de dosis altas de dobutamina reveló una modificación del acortamiento fraccional y del cociente E/A transmitral⁴⁵. La ecocardiografía de esfuerzo permite hacer que se ponga de manifiesto una disfunción

cardiaca subclínica, como han demostrado Jarfelt et al⁴⁶ en 23 adultos jóvenes. Estos pacientes habían sobrevivido a una leucemia linfoblástica aguda, habían recibido tratamiento con antraciclinas antes del inicio de la pubertad y fueron objeto de un seguimiento durante una mediana de 21 años tras la remisión. De los 23 pacientes, 10 presentaron una reducción de la FEVI con el esfuerzo; no se observó una reducción de la FEVI en ninguno de los controles.

Strain basal bidimensional

El *strain* bidimensional (2DS) es una técnica cuantitativa automática para la medición de la función del eje longitudinal global a partir de imágenes de escala de grises. La deformación tisular longitudinal se evalúa fotograma a fotograma mediante la evaluación del desplazamiento con la técnica de *speckle tracking* a lo largo de todo el ciclo cardiaco (figs. 2 y 3). El *strain* longitudinal

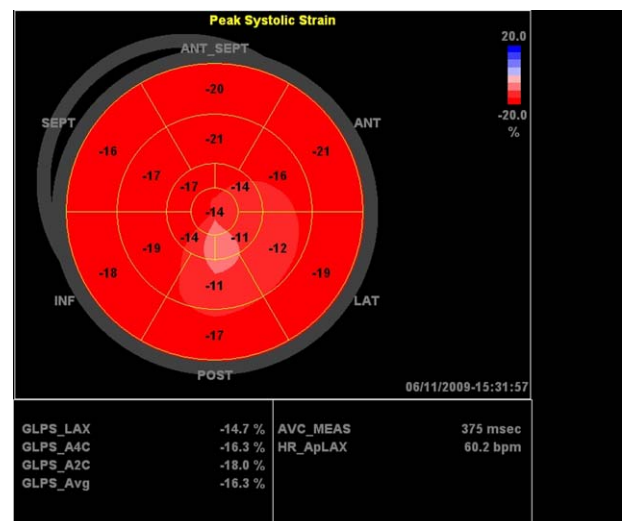


Figura 3. Mapa polar del paciente con una miocardiopatía inducida por antraciclinas al que se hace referencia en la figura 2.

global (GLS) se calcula a partir de la media de 18 segmentos cardiacos. La técnica de 2DS es más robusta que la del *strain* derivado del Doppler tisular, no se ve afectada por una dependencia del ángulo y es más fácil de calcular. Los estudios que se indican a continuación aportan evidencia de la superioridad del *strain* basal bidimensional respecto a la FEVI en la evaluación del paciente tratado con quimioterapia.

1. *Strain frente a fracción de eyección en el pronóstico de la mortalidad por todas las causas en la población general.* Stanton et al han publicado recientemente un estudio en el se compara el GLS con la FEVI en cuanto a la predicción de la mortalidad por todas las causas en la población general. Los autores concluyen que el GLS es superior a la FEVI o la puntuación de movimiento de la pared como predictor de los resultados y puede convertirse en el método óptimo para la valoración de la función global del VI¹⁶.
2. *Strain como nuevo factor pronóstico en la insuficiencia cardiaca aguda.* El estudio publicado por Cho et al llega a la conclusión de que el *strain* es un potente predictor de los eventos cardiacos y parece ser mejor que la FEVI como parámetro para evaluar a los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda⁴⁷.
3. *Fiabilidad de la técnica.* Marwick et al han publicado un breve informe sobre los valores normales del GLS y su fiabilidad, tras evaluar a 242 pacientes. Se midió la variabilidad entre observadores (comparación entre centros) en 253 segmentos. La diferencia media en las mediciones fue de 0,24 puntos porcentuales. En un total de 38 pacientes se realizaron pruebas sucesivas en un periodo de 1 h; la variabilidad de prueba-repetición no mostró ningún sesgo sistemático, y los intervalos de confianza del 95% fueron de entre el -9,6 y el +9,7%⁴⁸.
4. *Strain rate y detección precoz de la cardiotoxicidad.* Marwick evaluó si los cambios en la deformación tisular, evaluados mediante el *strain* y el *strain rate* (SR) miocárdicos, permitían identificar la disfunción del VI antes que los parámetros ecográficos convencionales en pacientes tratados con trastuzumab. El estudio de 152 ecocardiografías secuenciales de 35 mujeres mostró reducciones significativas del SR en las imágenes de Doppler tisular ($p < 0,05$), el 2D-SR ($p < 0,001$) y el 2D-SR radial ($p < 0,001$). De las 18 pacientes con una reducción del SR longitudinal, 3 presentaron una reducción simultánea de la FE $\geq 10\%$ y otras 2 mostraron una reducción durante los 20 meses de seguimiento⁴⁹.
5. *Strain longitudinal global y detección precoz de la cardiotoxicidad.* En este segundo estudio, nuestro grupo, en colaboración con el laboratorio de ecocardiografía del Massachusetts General Hospital y otros, intentó determinar si las mediciones ecocardiográficas sensibles y los biomarcadores permitían predecir la disfunción cardiaca más tardía en 43 pacientes tratados con quimioterapia. Las determinaciones realizadas incluyeron la FEVI, el *strain* longitudinal y radial miocárdico sistólico máximo, marcadores ecocardiográficos de la función diastólica, la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) y la troponina I cardiaca (cTnI). El 21% (9 pacientes) sufrió cardiotoxicidad (1 a los 3 meses y 8 a los 6 meses). La reducción del *strain* longitudinal entre la situación basal y la evaluación realizada los 3 meses y la troponina detectable a los 3 meses fueron factores predictivos de carácter independiente respecto a la aparición de cardiotoxicidad a los 6 meses. La FEVI, los parámetros de la función diastólica y el NT-proBNP no predijeron la cardiotoxicidad⁵⁰.
6. *Strain radial.* Recientemente, Jurcutt et al⁵¹ han demostrado que los parámetros de la deformación miocárdica, que incluían el *strain* y el SR longitudinal y radial, permitían detectar alteraciones sutiles de la función del VI longitudinal y radial

tras 6 ciclos de tratamiento con doxorubicina liposomal pegilada en 16 pacientes ancianas con cáncer de mama. Las dimensiones del VI, la FE y la velocidad miocárdica sistólica no se modificaron durante el seguimiento.

El autor propuso que una anomalía en el *strain* radial podía ser la manifestación más temprana de la toxicidad expresada en la población estudiada.

CONFLICTO DE INTERESES

El Dr. Plana ha recibido apoyo para investigación clínica de General Electric y ha participado en actividades de formación patrocinadas por esta compañía.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review 1975-2007. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/index.html
2. Cancer survivorship—United States, 1971-2001. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004;53:526-9.
3. Mann DL, Krone RJ. Cardiac disease in cancer patients: An overview. Prog Cardiovasc Dis. 2010;53:80-7.
4. Hanrahan EO, Gonzalez-Angulo AM, Giordano SH, Rouzier R, Broglio KR, Hortobagyi GN, et al. Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a,bN0M0 breast carcinoma. J Clin Oncol. 2007;25:4952-60.
5. Jones LW, Haykowsky MJ, Swartz JJ, Douglas PS, Mackey JR. Early breast cancer therapy and cardiovascular injury. J Am Coll Cardiol. 2007;50:1435-41.
6. Wang JC. Cellular roles of DNA topoisomerases: A molecular perspective. Nat Rev Mol Cell Biol. 2002;3:430-40.
7. Tewey KM, Rowe TC, Yang L, Halligan BD, Liu LF. Adriamycin-induced DNA damage mediated by mammalian DNA topoisomerase II. Science. 1984;226:466-8.
8. Lyu YL, Kerrigan JE, Lin CP, Azarova AM, Tsai YC, Ban Y, et al. Topoisomerase II β -mediated DNA double-strand breaks: Implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. Science. 2007;67:8839-46.
9. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis Jr HL, Von Hoff AL, Rozenzweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. Ann Intern Med. 1979;91:710-7.
10. Neilan TG, Jassal DS, Pérez-Sanz TM, Raheer 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.
11. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. N Engl J Med. 2000;342:1077-84.
12. Chien KR. Herceptin and the heart—a molecular modifier of cardiac failure. N Engl J Med. 2006;354:789-90.
13. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against her2 for metastatic breast cancer that overexpresses her2. N Engl J Med. 2001;344:783-92.
14. Jannazzo A, Hoffman J, Lutz M. Monitoring of anthracycline-induced cardiotoxicity. Ann Pharmacother. 2008;42:99-104.
15. Jurcut R, Wildiers H, Ganame J, D'Hooge J, Paridaens R, Voigt JU. Detection and monitoring of cardiotoxicity—what does modern cardiology offer? Support Care Cancer. 2008;16:437-45.
16. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain; comparison with ejection fraction and wall motion scoring index. Circ Cardiovasc imaging. 2009;2:356-64.
17. 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.
18. Skrypnik JV, Bailey D, Cosgriff PS, Fleming JS, Houston AS, Jarritt PH, et al. UK audit of left ventricular ejection fraction estimation from equilibrium ekg gated blood pool images. Nucl Med Commun. 2005;26:205-15.
19. Steinherz LJ, Graham T, Hurwitz R, Sondheimer HM, Schwartz RG, Shaffer EM, 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.
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.

21. 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.
22. Ng R, Better N, Green MD. Anticancer agents and cardiotoxicity. *Semin Oncol.* 2006;33:2–14.
23. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Weisberg S, York M, Spicer D, et al. Cardiotoxicity with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15:1318–32.
24. 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.
25. Harris L, Batist G, Belt R, Rovira D, Navari R, Azarnia N, et al. Liposome-encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma. *Cancer.* 2002;94:25–36.
26. Seidman AD, Fornier MN, Esteve FJ, Tan L, Kaptain S, Bach A, et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by her2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol.* 2001;19:2587–95.
27. Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E, Hartikainen J. Early decline in left ventricular ejection fraction predicts doxorubicin cardiotoxicity in lymphoma patients. *Br J Cancer.* 2002;86:1697–700.
28. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: A prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol.* 2002;13:699–709.
29. Alexander J, Dainiak N, Berger HJ, Goldman L, Johnstone D, Reduto L, et al. Serial assessment of doxorubicin cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiography. *N Engl J Med.* 1979;300:278–83.
30. Mulvagh SL, Rakowski H, Vannan MA, Abdelmoneim SS, Becher H, Bierig SM, et al. American Society of Echocardiography consensus statement on the clinical applications of ultrasonic contrast agents in echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:1179–201.
31. Jacobs LD, Salgo IS, Goonewardena S, Weinert L, Coon P, Bardo D, et al. Rapid online quantification of left ventricular volume from real-time three-dimensional echocardiographic data. *Eur Heart J.* 2006;27:460–8.
32. Mor-Avi V, Sugeng L, Lang RM. Real-time 3-dimensional echocardiography: An integral component of the routine echocardiographic examination in adult patients? *Circulation.* 2009;119:314–29.
33. Corsi C, Coon P, Goonewardena S, Weinert L, Sugeng L, Polonsky TS, et al. Quantification of regional left ventricular wall motion from real-time 3-dimensional echocardiography in patients with poor acoustic windows: Effects of contrast enhancement tested against cardiac magnetic resonance. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19:886–93.
34. Moller JE, Sondergaard E, Poulsen SH, Egstrup K. Pseudonormal and restrictive filling patterns predict left ventricular dilation and cardiac death after a first myocardial infarction: A serial color m-mode doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1841–6.
35. Moller JE, Pellikka PA, Hillis GS, Oh JK. Prognostic importance of diastolic function and filling pressure in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 2006;114:438–44.
36. Moller JE, Whalley GA, Dini FL, Doughty RN, Gamble GD, Klein AL, et al. Independent prognostic importance of a restrictive left ventricular filling pattern after myocardial infarction: An individual patient meta-analysis: Meta-analysis research group in echocardiography acute myocardial infarction. *Circulation.* 2008;117:2591–8.
37. Nijland F, Kamp O, Karreman AJ, Van Eenige MJ, Visser CA. Prognostic implications of restrictive left ventricular filling in acute myocardial infarction: A serial Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1618–24.
38. 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.
39. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure —abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med.* 2004;350:1953–9.
40. 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.
41. Pudil R, Horacek JM, Strasova A, Jebavy L, Vojacek J. 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.
42. 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.
43. Bountiokos M, Doorduijn JK, Roelandt JR, Vourvouri EC, Bax JJ, Schinkel AF, et al. Repetitive dobutamine stress echocardiography for the prediction of anthracycline cardiotoxicity. *Eur J Echocardiogr.* 2003;4:300–5.
44. Cottin Y, L'Huillier I, Casasnovas O, Geoffroy C, Caillot D, Zeller M, et al. Dobutamine stress echocardiography identifies anthracycline cardiotoxicity. *Eur J Echocardiogr.* 2000;1:180–3.
45. Hamada H, Ohkubo T, Maeda M, Ogawa S. Evaluation of cardiac reserved function by high-dose dobutamine-stress echocardiography in asymptomatic anthracycline-treated survivors of childhood cancer. *Pediatr Int.* 2006;48:313–20.
46. Jarfelt M, Kujacic V, Holmgren D, Bjarnason R, Lanngren B. Exercise echocardiography reveals subclinical cardiac dysfunction in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;49:835–40.
47. Cho GY, Marwick TH, Kim HS, Kim MK, Hong KS, Oh DJ. Global 2-dimensional strain as a new prognosticator in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:618–24.
48. 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.
49. 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.
50. Sawaya HSI, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, Carver J, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy treated patients; an echocardiographic and biomarker study. American Society of Echocardiography 2010 Scientific Sessions; June 13, 2010; San Diego, CA. Abstract P1-42. Disponible en: <http://www.asecho.org/files/EAC2010.PDF>
51. 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.