

## EL ROL DE LA IMAGEN POR ECOCARDIOGRAFIA Y PRUEBAS ENZIMATICAS PARA LA DETECCION TEMPRANA DE CARDITOXICIDAD POR ANTRACICLINAS

Mayra del Rocío Varas Díaz <sup>1</sup>

Lourdes Montserrat Villón León <sup>2</sup>

Dr. Antonio Francisco Alejandro Poveda Capobianco <sup>3</sup>

Dr. Jorge Alberto Coronel Jimenez <sup>4</sup>

1.- Egresada de la Carrera de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, UCSG.

2.- Egresada de la Carrera de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, UCSG.

3.- Jefe del Servicio de Cardiología del Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo

4.- Médico Tratante del Servicio de Oncología del Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo

**Resumen:** La miocardiopatía como resultado de quimioterapia con antraciclinas, logra tener un gran impacto en la calidad de vida y supervivencia de los pacientes con cáncer. El enfoque actual no se concentra solamente en la actividad tumoral sino en la detección temprana en estadios subclínicos de la cardiotoxicidad en la población afectada. Entre los estándares de monitoreo de función cardíaca que actualmente se utilizan están los biomarcadores cardioespecíficos en particular la troponina T (TT) y la reacción de la cadena de polimerasa (PCR) cuantitativo, en conjunto con las mediciones de fracción de acortamiento (Fa) y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por ecocardiografía.

**OBJETIVOS:** establecer la utilidad de la ecocardiografía y pruebas enzimáticas cuantitativas en la detección temprana de cambios anatómicos y funcionales cardiovasculares por el uso de antraciclinas.

**METODOS:** de 269 pacientes derivados del servicio de oncología del hospital regional del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social Teodoro Maldonado Carbo en quienes se demostró neoplasia maligna y que fueron sometidos a terapia con antraciclinas 94 fueron incluidos en el estudio. Las mediciones de la FEVI y la Fa en ecocardiografía bidimensional; TT y el PCR cuantitativo fueron valoradas en al menos dos ocasiones luego de los ciclos de quimioterapia. Se consideraron anormales: Fa < 25% y FEVI < 55%, al igual que los niveles de troponina T > 0.03 ng/ml y PCR cuantitativa > 0.0999 mg/dl.

**RESULTADOS:** De 269 pacientes, 43 fueron incluidos por cumplir todos los requisitos de ingreso y seguimiento, en 5 pacientes se evidenció reducción significativa de la Fa y FEVI demostrando de esta manera cardiotoxicidad; sin evidenciarse cambios significativos en el PCR y TT.

**Palabras Clave:**

Ecocardiografía  
Biomarcadores  
Cardiotoxicidad  
Antraciclinas

**Abstract:** Cardiomyopathy resulting from anthracycline chemotherapy, does have a major impact on quality of life and survival of patients diagnosed with cancer. The current approach focuses not only on tumor related activity, but also on early-stage detection of subclinical cardiotoxicity in the affected population. Among currently used standards for monitoring cardiac function are cardiospecific biomarkers including troponin T and quantitative PCR, in conjunction with AF and EF measurements by echocardiography. **OBJECTIVES:** To establish the utility of echocardiography and quantitative enzyme essays in the early detection of cardiovascular anatomic and functional changes caused by the use of anthracyclines. **METHODS:** 269 patients referred to the oncology department of the Regional Ecuadorian Social Security Institute Hospital Teodoro Maldonado Carbo in whom malignancy was demonstrated and underwent therapy with anthracyclines, 94 were included in the study. Measurements of left ventricular ejection fraction (LVEF) and fractional shortening in two-dimensional echocardiography, troponin T and quantitative PCR were measured at least 2 times after chemotherapy. An AF <25% and an EF <55% were considered abnormal, levels of troponin T > to 0.03 ng/ml and quantitative PCR > to 0.999 mg/dl. **RESULTS:** Of 269 patients, 43 that matched the inclusion criteria were included, and attended for monitoring, in 5 patients a significant reduction in AF and EF was observed demonstrating cardiotoxicity by echocardiographic study, though, no evidence of significant changes in PCR where found, in contrast to TT which showed greater sensitivity.

**Key words:**

Echocardiography  
Biomarkers  
Cardiotoxicity  
Anthracyclines

## INTRODUCCIÓN.-

Varios medicamentos antineoplásicos pueden causar cardiotoxicidad, unos por acción directa y otros por la preexistencia de cardiopatía (1, 2). La clase más comunmente asociada a esta patología son los antibióticos antraciclínicos derivados del *Streptomyces peucetius*, incluyendo doxorubicina, daunorubicina, idarubicina, y epirubicina. Es de especial importancia el daño cardíaco (26 -30%) que llega a producirse por su administración. Esquemas terapéuticos de infusión rápida están asociados con un elevado pico de concentración sérica que producen mayor riesgo de cardiotoxicidad (3,4). En combinación con ciclofosfamida que es un agente alquilante en dosis de 300 mg/m<sup>2</sup> también incrementan el riesgo de cardiotoxicidad.

Varias hipótesis sobre el origen de la cardiotoxicidad coinciden en que la droga se une a la cardiolipina presente en la membrana mitocondrial interna e interrumpe la síntesis de adenosín trifosfato; este complejo antraciclina-cardiolipina fomenta la transferencia de electrones a través de los radicales libres, los peróxidos resultantes alteran la membrana mitocondrial y provocan agotamiento del glutatión peroxidasa de vital importancia para los miocitos que carecen de catalasa. El complejo hierro-antraciclina rompe el retículo sarcoplásmico y altera el transporte de calcio (5). En el desarrollo de la toxicidad cardíaca está relacionada con la acumulación de dosis; en la que más de 500 mg/m<sup>2</sup> causarían cardiotoxicidad hasta en el 30% de los pacientes, aunque ciertos pacientes desarrollan cardiotoxicidad con dosis menores a 100 mg/m<sup>2</sup> y otros tolerando dosis de 1000 mg/m<sup>2</sup> sin demostrar compromiso cardíaco (6). Aunque la miocardiopatía asociada a antraciclinas puede desarrollarse incluso hasta una década después del último esquema de tratamiento. La insuficiencia cardíaca (IC) aparece con una mediana de tres meses a partir de la última dosis de antraciclina. Los factores de riesgo predictores de cardiotoxicidad, aparte de aquellos inherentes a la administración de antraciclinas han sido identificados incluyendo: edades extremas (menos de 4 años y más de 60 años de edad), hipertensión significativa, género femenino y mal nutrición (7). Aunque no se ha aprobado definitivamente, los factores de riesgo cardiovasculares como diabetes y taquismo, estos también parecen incrementar el riesgo sin importar el tipo de cáncer (8).

La presentación clínica de la cardiotoxicidad se puede presentar de tres formas:

- A- Toxicidad aguda: poco frecuente, se manifiesta como taquicardia sinusal, supraventricular, extrasístoles ventriculares, miopericarditis, alteraciones agudas en el ECG, IC diastólica o sistólica y muerte súbita.

- B- Miocardiopatía subaguda: aparece usualmente entre los 3 a 8 meses posteriores a la última dosis y en forma de IC por miocardiopatía dilatada.
- C- Miocardiopatía tardía o crónica: se presenta luego de 5 o más años de finalizado el tratamiento, como una miocardiopatía dilatada difícil de diferenciar de las otras etiologías y signos de IC (9).

Las manifestaciones clínicas fueron basadas en los Criterios de Framingham de IC (10)( tabla 1). Las arritmias asociadas consisten en taquicardia o fibrilación ventricular, bloqueo cardíaco y ocasionalmente muerte súbita, empleándose para su detección varios métodos tanto invasivos como no invasivos entre ellos: la biopsia endomiocárdica, la ventriculografía con radioisótopos y la ecocardiografía convencional pero con baja especificidad y sensibilidad(4)(11). La detección temprana es limitada por su naturaleza subclínica, siendo el objetivo del presente estudio su detección mediante ecocardiografía valorando la FEVI y la Fa, TT y PCR cuantitativo (6)(7). Se ha propuesto que la disfunción cardíaca resultante de la administración de quimioterapéuticos puede clasificarse en: la disfunción cardíaca relacionada a quimioterapia, inducida por antraciclinas (CRCD) tipo1; y disfunción cardíaca relacionada a quimioterapia, inducida por trastuzumab (coadyuvante biológico) (CRCD) tipo2 (12).

La evaluación de la FEVI en ecocardiografía 2D es un parámetro clave utilizado para identificar y monitorear la cardiotoxicidad. La FEVI ha sido validada en comparación a una variedad de estándares de referencia (13), esta provee un valor numérico que hace posible la comparación con resultados previos. Es una medida de la función sistólica, por lo tanto no puede detectar alteraciones regionales sutiles y está influenciada por las condiciones variables de pre y postcarga, los rangos normles se consideran entre 56 y 78%, por debajo de 54% se acepta generalmente que la FEVI está disminuida (13,14); se considera que los pacientes con FEVI normal tienen una Fa mayor de 25%, valores inferiores a 25% obligan a pensar en disfunción ventricular pero no cuantifica el grado de la disfunción.En el caso específico de las antraciclinas, una vez que se haya demostrado la reducción en la FEVI, el deterioro funcional procede rápidamente (15,16,17).

La medida de los marcadores biológicos cardio-específicos pueden ser una herramienta diagnóstica válida para la identificación temprana, evaluación y monitoreo de la cardiotoxicidad. Este abordaje es mínimamente invasivo, de bajo costo en comparación al ecocardiograma, y puede ser fácilmente reproducido. Las troponinas cardíacas han sido definidas como marcadores bilógicos de elección para evaluar el

daño miocárdico y son el criterio estándar para el diagnóstico del evento agudo miocárdico (16,18). En el presente artículo se evaluará los marcadores bioquímicos en comparación con la ecocardiografía para predecir un deterioro futuro del corazón.

## **MATERIALES Y METODOS.-**

Se escogió 269 pacientes en los cuales el criterios de inclusión fue: ser pacientes derivados del servicio de oncología del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS) hospital regional Dr. Teodoro Maldonado Carbo, en quienes se demostró neoplasia maligna, y, en su esquema terapéutico se usa antraciclínicos con o sin coadyuvantes biológicos, quienes hayan firmado el consentimiento informado para poder ser incluidos en el estudio y su criterios de exclusión es todo aquel paciente sin diagnóstico anatomopatológico de neoplasia maligna, sin que en su esquema terapéutico este incluido los antraciclínicos o coadyuvantes biológicos y aquellos no aceptaren firmar el consentimiento informado.

Se ha realizado un estudio mixto (retrospectivo y prospectivo), controlado y ciego simple, Se evaluaran pacientes provenientes del servicio de Oncología del Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo, que se desarrollará desde el 1 de enero hasta el 31 de septiembre del 2011. Para ingresar al estudio, el paciente firmó el consentimiento informado y los criterios de inclusión fueron: diagnóstico de neoplasia y que en su esquema de tratamiento esté incluido los antraciclínicos, y los de exclusión fueron: aquellos casos que no aceptaron enrolarse, no usaron en su esquema antraciclínicos. El análisis estadístico de los datos serán analizados con la hoja de cálculo para análisis univariado.

Las variables escogidas para la realización de este estudio son: FEVI y Fa por ecocardiografía, Troponina T y PCR cuantitativo. Se practicaron dos ecocardiogramas y tomas de muestras serológicas.

## **RESULTADOS.-**

De 269 pacientes que se receptaron, solo 43 pacientes cumplieron con el protocolo de estudio lográndose evidenciar desarrollo de insuficiencia cardíaca durante el tratamiento únicamente en 5 de ellos, datos que en este estudio expresamos como cardiotoxicidad, por la disminución de 15 puntos porcentuales por debajo del rango normal de la FEVI y Fa, sin modificación significativa de TT y el PCR.

## DISCUSIÓN.-

Solo 43 pacientes acudieron a una nueva valoración ecocardiográfica y de biomarcadores, en donde 5 (11.6%) (Gráfico 1) fueron pacientes de sexo femenino mayores de 40 años diagnosticadas con cáncer de mama, en estos pacientes fueron aplicados los criterios de Framingham (tabla 1) comprobándose el desarrollo de IC causada por cardiotoxicidad ocasionada por antraciclinas. En estos pacientes se logró demostrar alteraciones ecocardiográficas más no así en los valores de TT y PCR.

El desarrollo de la toxicidad cardíaca está relacionada con la acumulación de dosis; en la que más de 500 mg/m<sup>2</sup> causarían cardiotoxicidad hasta en el 30% de los pacientes (insuficiencia cardíaca- IC), aún así ciertos pacientes desarrollan cardiotoxicidad con dosis menores a 100 mg/m<sup>2</sup> y otros tolerando dosis de 1000 mg/m<sup>2</sup> sin demostrar compromiso cardíaco (3). Aunque la miocardiopatía asociada a antraciclinas puede desarrollarse incluso hasta una década después del último ciclo de tratamiento. La insuficiencia cardíaca aparece con una mediana de tres meses a partir de la última dosis de antraciclina. En nuestro estudio en los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad las dosis fueron hasta 750mg/m<sup>2</sup> o a su vez fueron dosificados con dosis de 80mg/m<sup>2</sup> teniendo como promedio una dosis de 460mg/m<sup>2</sup> pudiendo corroborar que la dosis de hecho tiene un papel importante en el desarrollo de cardiotoxicidad (tabla 2).

La determinación para señalar que un paciente presenta cardiotoxicidad en nuestro estudio se realizó mediante pruebas diagnósticas tales como ecocardiografía y biomarcadores. En lo que corresponde a ecocardiografía los valores normales de la Fa es > 25% y la FEVI es >55%. Algunos autores indican que una disminución de 15 puntos porcentuales del valor normal se considera como insuficiencia cardíaca (13) reflejándose en el estudio como cardiotoxicidad (gráfico 2).

El PCR cuantitativo es un biomarcador general para la inflamación y la infección, por ello, puede ser usada para determinar el riesgo de estar padeciendo un infarto agudo de miocardio. Debido a que el PCR puede elevarse por muchas causas, no es una prueba específica. El hallazgo de una cifra superior a 2.4 mg/dl duplica el riesgo de sufrir un evento coronario que con un nivel inferior a 1 mg/dl; por tanto; a pesar de no ser específica, puede orientar el diagnóstico y establecer el riesgo. En el estudio se pudo determinar que la PCR no resulto ser sensible ni específica para la determinación de cardiotoxicidad (gráfico 3).

La TT no demostró mayor significancia en este estudio. Se pudo demostrar que el incremento de las Troponinas no fue ni más sensible ni específico en relación a los estudios ecocardiográficos.

## **CONCLUSION.-**

Se comprobó que la ecocardiografía continua siendo el gold standard para la determinación de cardiotoxicidad, los biomarcadores usados no demostraron ser útiles.

## **RECOMENDACIONES.-**

Se debe continuar con el estudio y se recomienda realizar una valoración cardiológica a los pacientes diagnosticados con neoplásia maligna antes de realizarse quimioterapia.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Bryant J, Picot J, Baxter L, Levitt G, Sullivan I, Clegg A. Eur J Cancer., Use of cardiac markers to assess the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review, 2007 Sep;43(13):1959-66.
2. Andrew L. Smith, Wendy M. Book,. Effect of Noncardiac Drugs, Electricity, Poisons, and Radiation on the Heart, Hurst's The Heart 12th edition, McGraw-Hill; 2008 Chapter 93,p. 193-213.
3. Apro M, Bernard-Marty C, Brain EG, Batist G, Erdkamp F, Krzemieniecki K, Leonard R, Lluch A, Monfardini S, Ryberg M, Soubeyran P, Wedding U, Anthracycline cardiotoxicity in the elderly cancer patient, Institut Multidisciplinaire d'Oncologie, Clinique de Genolier, Genolier, Switzerland. Ann Oncol. 2011 Feb;22(2):257-67.
4. Canessa García, José. et al. Evaluación de la toxicidad miocárdica por drogas. Alasbimn Journal Abril 2004. Article N° AJ24-6.6(24).
5. ClaraPérez, Ma Antónia Agustí, PilarTornos, Cardiotoxicidad tardía inducida por antraciclinas, Med Clin(Barc), 2009;133(8):311–313,.
6. Zhang J, Clegg A. Braunwald, Tratado de Cardiología, Séptima Edición; Elsevier, 2006, Vol 2, p. 75, 606, 2122-2124,.
7. Stoodley PW, et al. The potential role of echocardiographic strain imaging for evaluating cardiotoxicity due to cancer therapy. Heart Lung Circulation 2010, 284-7.
8. The development of a predictive model to estimate cardiotoxic risk for patients with metastático breast cancer receiving anthracyclines. Breast Cancer Res Treat 2008;107(3):443-50.
9. Alfredo D'Ortencio, Alfredo Navigante, INSUFICIENCIA CARDIACA, Silver Horse srl; 2006, Vol 1, Nº 1, p.1850- 1044.
10. Ho KL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D: The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. J Am Coll Cardiol 22 (Suppl A):6<sup>a</sup>, 1993.
11. Bryant J, Picot J, Baxter L, Levitt G, Sullivan I, Clegg A. Eur J Cancer., Use of cardiac markers to assess the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review, 2007 Sep;43(13):1959-66.
12. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction time to recognize a new entity. Clin Oncol 2005;23(13):2900-2.
13. Kennedy JW, et al: Quantitative Angiography: I. The normal left ventricle in man. Circulation 34 :272,1966.
14. Shiina A, Tajik AJ: Prognostic significance of regional wall motion abnormality in patients with prior myocardial infarction: a prospective correlative study of two-dimensional echocardiography and angiography. Mayo Clin. Proc. 1986; 61:254-62.
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 Ecocardiogr* 2008; 21(12):1283-9.
16. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pelikka 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(12):1440-63.
  17. McGowan JH, Cleland JG. Reliability of reporting Left ventricular systolic function by echocardiography: a systematic review of 3 methods. *Am Heart J* 2003; 146(3): 388-97.
  18. O'Brien PJ: Cardiac troponin is the most effective translational safety biomarker for myocardial injury in cardiotoxicity. *Toxicology* 2008; 245:206-218.

**ANEXOS.-**

**TABLAS:**

**TABLA 1.-**

<b>CRITERIOS DE FRAMINGHAM DE INSUFICIENCIA CARDIACA</b>	
<b>Criterios Mayores</b>	<b>Criterios Menores</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disnea paroxística nocturna</li> <li>• Distensión de las venas del cuello</li> <li>• Estertores</li> <li>• Cardiomegalia radiográfica</li> <li>• Edema agudo de pulmón</li> <li>• Galope S<sub>3</sub></li> <li>• Presión venosa central aumentada &gt; 16 cm H<sub>2</sub>O.</li> <li>• Tiempo de circulación ≥ 25 s</li> <li>• Reflujo hepatoyugular</li> <li>• Edema pulmonar congestión visceral o cardiomegalia en la autopsia.</li> <li>• Pérdida de peso ≥ 4,5 kg en 5 días, en respuesta al tratamiento de la insuficiencia cardíaca.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema maleolares bilaterales</li> <li>• Tos nocturna</li> <li>• Disnea con el ejercicio ordinario</li> <li>• Hepatomegalia</li> <li>• Derrame pleural</li> <li>• Disminución de la capacidad vital en un tercio del valor máximo registrado.</li> <li>• Taquicardia ( frecuencia ≥ 120 latidos/min).</li> </ul>

\*El diagnóstico de insuficiencia cardíaca requirió la presencia simultánea de dos criterios mayores o de uno mayor y dos menores. Los criterios menores sólo se consideraron aceptables si no eran atribuibles a otros procesos médicos (10) tomado de Braunwald Tratado de Cardiología Séptima Edición.

TABLA 2.-

PACIENTES CON CARDITOXICIDAD								
Pacientes	Sexo	Edad (años)	Tipo de Ca	Dosis Total(mg/m <sup>2</sup> )	Ecocardiografía Basal		Ecocardiografía de control	
					FEVI%	FA%	FEVI%	FA%
1	F	63	Mama	310	57,6	30,1	33,5	15,8
2	F	58	Mama	720	69,5	38,4	34	16,4
3	F	54	Mama	440	65,7	36,0	30,5	14,3
4	F	64	Mama	80	60,2	32,9	40	19,3
5	F	51	Mama	750	55,2	30,1	35	18
Promedio		58		460	61,64	33,5	34,6	16,76
Rango		51 – 64			55,2 - 69,5	26,1 - 38,4	30,5 - 40	14,3 - 19,3
Valores de Referencia					> 55%	>25%	> 55%	>25%

Ca: Cáncer; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FA: Fracción de acortamiento

**GRAFICOS:**

**GRAFICO 1.-**



GRAFICO 2.-

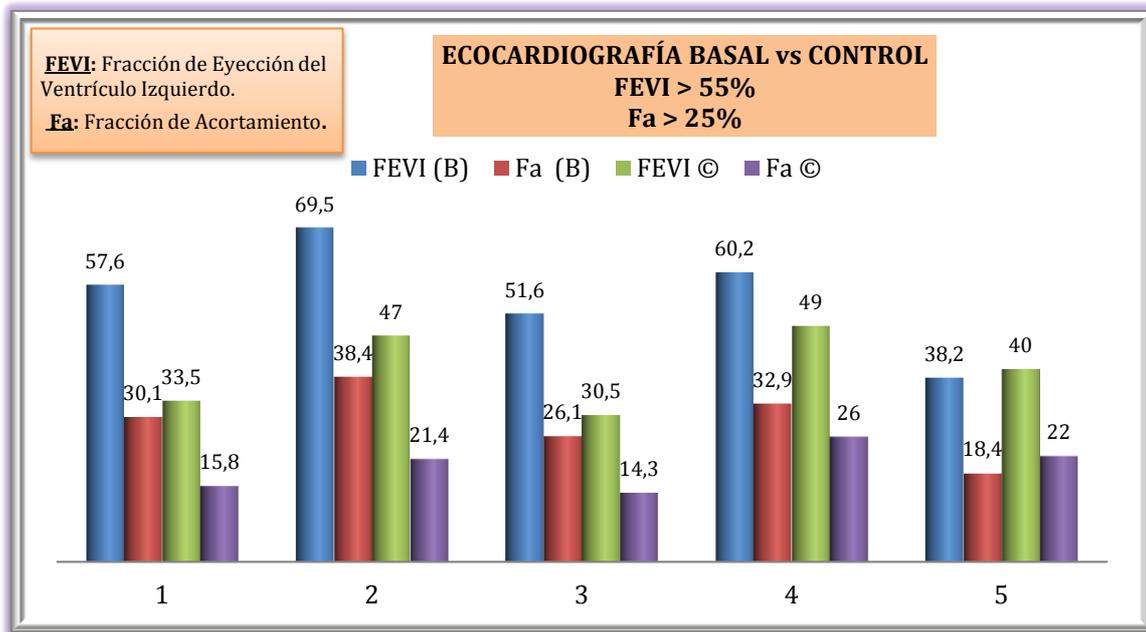


GRAFICO 3.-

