

ARTÍCULOS ORIGINALES

EVALUACIÓN TEMPRANA DE LA FUNCIÓN MIOCÁRDICA POR ECOCARDIOGRAFÍA MEDIANTE SPECKLE TRACKING DE PACIENTES EN TRATAMIENTO CARDIOTÓXICO

Javier Soliz Ortiz*
Sandra Navia Gutierrez**

RESUMEN

Objetivos: Evaluación de la función miocárdica de pacientes que reciben Doxorubicina, terapia restringida por su comorbilidad, por disminución de la fracción de eyección (FE) y fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo (VI).

Material y métodos: Se estudiaron 45 pacientes, todos con FE normal antes del tratamiento. En cada paciente se realizaron tres evaluaciones por ecocardiografía: antes del tratamiento, a los tres y seis meses de iniciado el tratamiento.

Resultados: Edad media 48 años, 60% del sexo masculino. Durante el seguimiento ningún paciente mostró signos de insuficiencia cardiaca.

Los parámetros de ecocardiografía convencional en la evaluación de la función miocárdica no mostraron diferencias significativas con el tratamiento. En contraste a los importantes cambios observados en el strain(S) y strain rate(SR).

Discusión: Los cambios subclínicos, pueden ser detectados tempranamente por 2D strain con Speckle Tracking técnica de alta sensibilidad. Con una reducción significativa en el S y SR. A diferencia de la isquemia miocárdica, todos los niveles se ven afectados por la quimioterapia.

Conclusiones: La función miocárdica del VI de pacientes con cáncer sometidos a tratamiento con Doxorubicina y riesgo de hacer insuficiencia cardiaca, develan que los cambios en la FE del VI fueron imperceptibles para la ecocardiografía convencional. Pero la evaluación de los cambios sutiles e iniciales se detectó por 2D strain con speckle tracking y fueron estadísticamente significativos.

Palabras Clave: Ecocardiografía convencional. 2D strain. Speckle Tracking. Cáncer. Doxorubicina.

ABSTRACT

Objectives: Assessment of myocardial function of patients receiving doxorubicin therapy restricted by its co-morbidity, by decreased ejection fraction (EF) and fractional shortening of the left ventricle (LV).

* Medico Cardiólogo: Hospital General No 8 "Luis Uria de la Oliva" C.N.S. - La Paz

** Medico Pediatra: Centro de Especialidades El Alto C.N.S. - La Paz

Responsable: Dr. Jorge Soliz Ortiz, Hospital Clinic, Barcelona • E-mail: jorgesolizortiz@hotmail.com

Material and Methods: We studied 45 patients, all with normal EF before treatment. In each patient by echocardiography performed three assessments: at baseline, three and six months of starting treatment.

Results: Mean age 48 years old, 60% male. During follow up no patient showed signs of heart failure.

The parameters of conventional echocardiography in evaluating myocardial function showed no significant differences with treatment. In contrast to the significant changes observed in the strain(S) and strain rate(SR).

Discussion: Subclinical changes can be detected early by 2D strain Speckle Tracking technique with high sensitivity. With a significant reduction in the S and SR. Unlike myocardial ischemia, all levels in affected by chemotherapy.

Conclusions: LV myocardial function in cancer patients undergoing treatment and risk doxorubicin to heart failure, reveal that changes in LVEF were invisible to conventional echocardiography. But the assessment initial and subtle changes were detected by 2D strain with speckle tracking and were statistically significant.

Keywords: Echocardiography conventional. 2D strain. Speckle Tracking. Cáncer. Doxorubicin.

INTRODUCCIÓN

La evaluación temprana de la función miocárdica del ventrículo izquierdo, en el tratamiento de la leucemia y su relación con las nuevas terapias ha producido un cambio de concepto que considera al cáncer como una enfermedad tratable en una proporción significativa, que permite abrigar una larga esperanza de vida, aunque éste tratamiento tiene una comorbilidad importante por daño miocárdico irreversible; es de interés de los investigadores disminuir el efecto miocárdico secundario. Las antraciclinas son un importante grupo de agentes para el tratamiento temprano de neoplasias, pero su uso está restringido por su cardiotoxicidad aguda y crónica. Los nuevos agentes antraciclínicos como la Doxorubicina Liposomal Pegilado (Dox-PL), reduce la cardiotoxicidad y mantiene una actividad antitumoral comparable a la doxorubicina convencional.^(1,2)

Los esquemas convencionales de terapia adyuvante con antraciclinas como la ciclofosfamida también están limitados por la cardiotoxicidad. Los ensayos clínicos demuestran que disminuyen la fracción de eyección (FE) y fracción de acortamiento del ventrículo

izquierdo (VI) determinados por Ecocardiografía. Cuando estas alteraciones son detectadas por Ecocardiografía convencional el daño miocárdico puede ser significativo e irreversible,⁽³⁻⁵⁾ por lo que se busca marcadores de mayor sensibilidad.

El objetivo de este estudio es evaluar la sensibilidad de la ecocardiografía bidimensional strain (2D-Strain) para detectar los cambios sutiles e iniciales de la función miocárdica.

En modelos experimentales, han descrito que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y betabloqueadores previenen la liberación de radicales libres, la apoptosis y la aparición de miocardiopatía dilatada en animales tratados con Adriamicina.^(6,7) Pero los grandes ensayos aleatorizados con IECA o betabloqueadores se han realizado en pacientes con disfunción ventricular e insuficiencia cardiaca secundaria a infarto de miocardio o hipertensión arterial, pero ninguno en pacientes con miocardiopatía dilatada secundaria a cardiotóxicos utilizados en la quimioterapia. Recientemente dos estudios, uno con carvedilol y otro con enalapril han mostrado la reducción de los efectos cardiotóxicos disminuyendo y previniendo la disfunción ventricular

respectivamente,^(8,9) ningún estudio multicéntrico ha sido probado hasta ahora con ambos fármacos simultáneamente, y creemos que ésta asociación tiene efectos benéficos aditivos.

La contracción oblicua de las fibras miocárdicas, proceso activo con consumo de energía⁽¹⁰⁻¹²⁾ engloba el Twist y untwisting rate (UR), con repercusión en la curva de llenado ventricular izquierdo del eco-Doppler, en la prolongación del periodo de relajación isovolumétrica, en la disminución de la velocidad protodiastólica E, en el alargamiento del tiempo de desaceleración, en el aumento en la velocidad telediastólica A y en la disminución del cociente E/A.⁽¹⁰⁾

MATERIAL Y MÉTODOS

Fueron incluidos una serie de 51 pacientes consecutivos, recién diagnosticados de leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda (LLA) con quimioterapia intensiva, y pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) por diversas hemopatías malignas, de los que se excluyeron 6 pacientes (por comorbilidad), continuando 45 pacientes, edad media de 48 años en el momento de la inscripción, 18 (40%) del sexo femenino y 27 (60%) del sexo masculino.

Todos los pacientes tenían FE normal antes del inicio del tratamiento. Los principales criterios de inclusión fueron: pacientes adultos (18 y 70 años de edad), recién diagnosticados de LMA, LLA que reciben quimioterapia intensiva, y pacientes con neoplasias hematológicas con criterios para TPH, ritmo sinusal y aceptación de participación en el estudio. Principales criterios de exclusión, enfermedad coronaria, enfermedad valvular, infarto miocárdico en el último año previo a la inscripción, insuficiencia renal con filtrado glomerular menor a 30 ml/minuto, insuficiencia hepática.

Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito,

con protocolo aprobado por el comité de ética del Hospital Clínic de Barcelona España. Los pacientes recibieron 6 ciclos de Dox-PL a dosis de 30mg/m² SC. Las variables principales de valoración, la FE (%) del VI medida por Ecocardiografía por el método Simpson, dimensiones en sístole y diástole del VI (cm), strain (S) (%), strain rate (SR) (1/s), con 3 estudios/paciente, la primera de 1 a 14 días antes de iniciar el tratamiento, la segunda a los 3 meses y la tercera a los 6 meses de iniciado el tratamiento.

La Ecocardiografía se realizó con un equipo Vivid 7, GE Vingmed, Horten Norway y transductor de banda ancha 1.9 - 4 MHz. Las imágenes adquiridas en eje paraesternal (radial y circunferencial) y apical 2, 3 y 4 cámaras (longitudinal).

La función diastólica se evaluó mediante Doppler mitral, con la velocidad máxima de la onda E, A (cm/s), e', a' por Doppler tisular (cm/s), tiempo de desaceleración (ms), tiempo de relajación isovolumétrica (ms), flujo venoso pulmonar (cm/s) y UR (°/s).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Las variables continuas se representan como media, desviación estándar (DS). Los parámetros ecocardiográficos de la función miocárdica del VI, fueron comparados entre los 3 estudios de cada paciente. Una P con un valor inferior a 0.05 fue considerada estadísticamente significativa.

RESULTADOS

Los pacientes fueron reclutados entre abril de 2008 y mayo de 2009, edad media del grupo de 48 ± 13.7 años (23-68 años). Durante el seguimiento ningún paciente mostró signos de insuficiencia cardíaca congestiva. Los electrocardiogramas muestran el mantenimiento en ritmo sinusal y sin cambios en el sistema de conducción.

Los datos clínicos y parámetros ecocardiográficos convencionales de la función miocárdica sistólica y diastólica no mostraron diferencias significativas (Cuadro N° 1), en la FE, fracción de acortamiento, onda E, A, relación E/A mitral y e', a' lateral del anillo mitral, aunque muestra una clara tendencia de prolongación en el UR y el tiempo de desaceleración del flujo transmitral.

Índices de deformación miocárdica:

Se observó cambios estadísticamente significativos en los índices de S y SR longitudinal y radial (Cuadro N° 2, Figuras N° 1 y N° 2). Los cambios de la deformación miocárdica longitudinal en el seguimiento muestran una disminución del strain después de tres ciclos, (S = -16.6% ± 2.3% vs -18.9 % ±

3.6%, p = 0.005); y una mayor disminución después de seis ciclos, (S = -16.0 % ± 2.6% vs basal, p = 0.001). En el SR se observó también un descenso después de tres ciclos, (SR = -1.11 /s-1 ± 0.17/s-1 vs -1.19 /s-1 ± 0.18/s-1, p = 0.03); y después de seis ciclos, (SR = -0.99 /s-1 ± 0.10/s-1 vs basal, p < 0.001), (Figura 3A, 3B).

La deformación miocárdica radial muestra una disminución del strain después de tres ciclos, (S = 31.9% ± 7.3% vs 43.5 % ± 6.6%, p = <0.001); y después de seis ciclos, (S = 26.7 % ± 4.5 % vs basal, p = <0.001). En el SR se observó también un descenso después de tres ciclos, aunque en menor grado (SR = 1.70/s-1 ± 0.22/s-1 vs 1.88/s-1 ± 0.40/s-1, p = 0.067); después de 6 ciclos (SR = 1.44/s-1 ± 0.54/s-1 vs basal, p < 0.083), (Figura 4A, 4B).

CUADRO N° 1
Evolución clínica y medidas ecocardiográficas

Variables	Base	SD	3 meses	SD	6 meses	SD	p
Edad (años)	48	± 13,70					
Sexo:							
Femenino (%)	18 (40)						
Masculino (%)	27 (60)						
Dox-LP	no		3 ciclos		6 ciclos		
Fracción de Eyección (%)	60,50	± 7,30	59,60	± 7,60	59,40	± 6,70	Ns
Dimensión telediastólica VI (cm)	5,06	± 0,47	5,14	± 0,49	5,23	± 0,58	Ns
Dimensión telesistólica VI (cm)	3,28	± 0,34	3,36	± 0,38	3,40	± 0,22	Ns
Untwist Rate (°/s)	106,00	± 45,00	156,00	± 77,00	134,00	± 42,00	Ns
Relación E/A (cm/s)	1,12	± 0,37	1,01	± 0,34	1,08	± 0,38	Ns

VI=Ventrículo izquierdo

CUADRO N° 2
Evolución de la función miocárdica de VI durante el tratamiento con quimioterapia

Variables	Base	SD	3 meses	SD	6 meses	SD
2D Strain longitudinal global de VI (%)	-18,92	± 3,62	-16,62	§ ± 2,35	-15,96	* ± 2,60
2D Strain Rate longitudinal global de VI (1/s)	-1,19	± 0,18	-1,11	* ± 0,17	-0,99	§ ± 0,10
2D Strain Radial (%)	43,55	± 6,59	31,96	‡ ± 7,35	26,71	‡ ± 4,47
2D Strain Rate Radial (1/s)	1,88	± 0,40	1,69	± 0,22	1,44	± 0,54
*p <0,05 en comparación a la línea de base						
§p < 0,01 en comparación a la línea de base						
‡p < 0,001 en comparación a la línea de base						

FIGURA N° 1
Variación del Strain radial y longitudinal en 6 meses de tratamiento

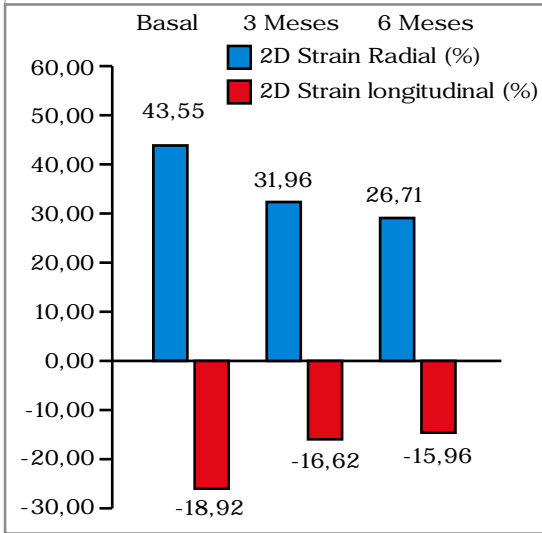
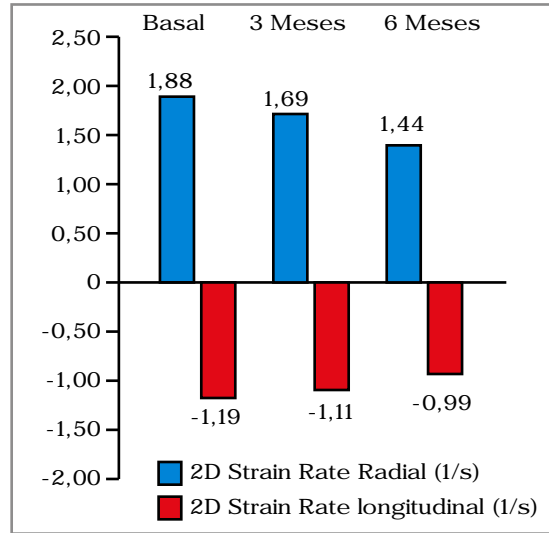


FIGURA N° 2
Variación del Strain Rate radial y longitudinal en 6 meses de tratamiento.



DISCUSIÓN

Este estudio demuestra que los cambios subclínicos de los índices de la función miocárdica, pueden ser detectados tempranamente con la técnica de speckle tracking. Técnica Ecocardiográfica de alta sensibilidad capaz de detectar las alteraciones en los parámetros de deformación miocárdica (S, SR y UR) permitiendo identificar, los cambios sutiles de la deformación miocárdica, aunque exige

de un reto en la adquisición de imágenes adecuadas.

La evaluación de los índices de la deformación miocárdica longitudinal y radial por speckle tracking revela una disminución significativa, después de 3 y 6 ciclos de tratamiento quimioterápico con Dox-PL. Las nuevas formulaciones probaron la viabilidad, tolerancia y eficacia antitumoral de la Dox-PL y adyuvantes que probaron haber reducido la tasa de insuficiencia cardíaca

FIGURA N° 3
Vista apical 4 cámaras, Strain longitudinal con Speckle tracking. Se observa el desplazamiento de las curvas de contracción de los diferentes segmentos normal, antes del tratamiento (A), y anormal con curvas de desplazamiento irregular (aplanadas) posterior al tratamiento con doxorubicina (B).

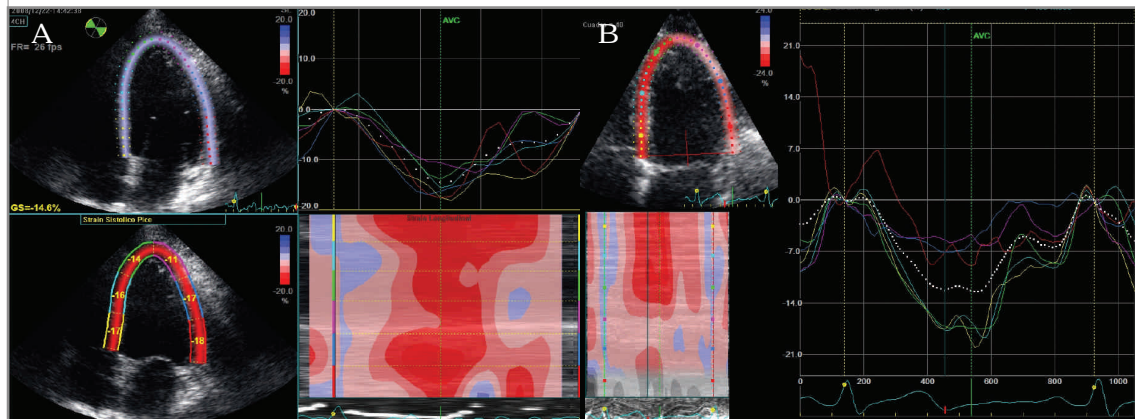
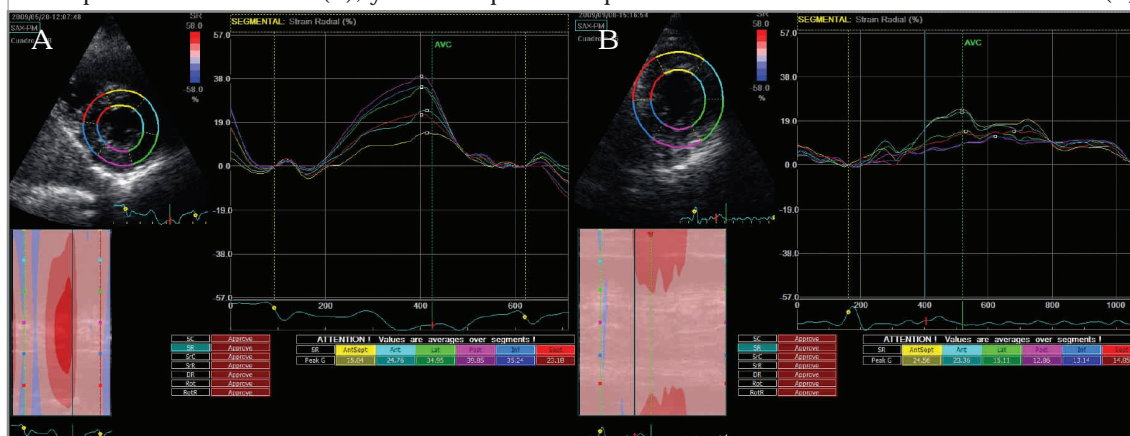


FIGURA N° 4

Vista eje corto de ventrículo izquierdo, se observa Strain radial con Speckle tracking, las curvas de desplazamiento normal (A), y curvas aplanadas posterior al tratamiento con doxorubicina (B).



al evitar las dosis de carga cardiotoxícas.⁽¹³⁻¹⁶⁾ Este estudio revela los cambios subclínicos de la función miocárdica del VI, por dosis acumulada del tratamiento antitumoral⁽¹⁷⁾. El UR que revela una discreta prolongación al final de la sístole y la relajación isovolumétrica por un compromiso del proceso activo de la lazada apexiana.^(10,11,12,18,19)

Parametros de strain y strain rate

La velocidad de deformación radial parece estar influida antes de la velocidad de deformación longitudinal, con una reducción significativa en el S y SR después de 3 ciclos de tratamiento^(2,20) y profundizarse la reducción de la deformación radial y longitudinal en menor grado después de 6 ciclos del tratamiento antitumoral. Esto puede explicarse por el mismo daño de las fibras miocárdicas radiales y longitudinales, porque a diferencia de la isquemia miocárdica todos los niveles se ven afectados por la quimioterapia,⁽²⁰⁾ y podría mitigarse los efectos cardiotoxícos con la instauración de tratamiento de prevención de la disfunción ventricular. Cuando todas las capas de la fibra miocárdica interactúan normalmente, el principal componente resultante de la deformación es el engrosamiento. Así, en un segmento donde todas las capas se ven afectadas de manera similar, el

engrosamiento demora más para reaccionar, evidenciada tempranamente en el S y SR.

Los cambios en la función diastólica (tiempo de desaceleración, reducción de la onda E del flujo mitral, tiempo de relajación isovolumétrica del Doppler tisular) no alcanzó significación estadística, al igual que en otros estudios en ancianos⁽²⁾ en nuestra población con edad media de 48 años, se espera menores cambios atribuido a la edad, y sin revelar cambios dramáticos de insuficiencia cardiaca por cardiotoxicidad de la quimioterapia.

CONCLUSIONES

Nuestros datos develan que la función miocárdica del VI en pacientes con cáncer, sometidos a tratamiento con Dox-PL y riesgo de hacer insuficiencia cardiaca por efectos secundarios, fueron seguidos en los cambios sutiles de la deformación miocárdica por ecocardiografía convencional sin cambios significativos en la FE y dimensiones del VI que se mantuvieron en valores normales. Estos cambios imperceptibles para la ecocardiografía convencional, evaluados por la técnica de speckle tracking una herramienta sensible, reproducible revelan que los cambios tienen significancia estadística en el S y SR.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, Rosso R, Grischke E, Santoro A, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:440-9.
2. 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;21:1283-1289.
3. Pieroni M, Chimenti C, Ricci R, Sale P, Russo MA, Frustaci A. Early detection of Fabry cardiomyopathy by tissue Doppler imaging. *Circulation* 2003;107:1978-84.
4. Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Stork S, Voelker W, et al. The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease. *Eur Heart J* 2005;26:1221-7.
5. Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1996;125:47-58.
6. Al-Shabanah o, Mansour M, El-Kashef H, Al-Bekairi A. Captopril ameliorates myocardial and hematological toxicities induced by andriamycin. *Biochem Mol Biol.Int* 1998;45:419-27.
7. Santos DL, Moreno AJ, Leino RL, et al. Carvedilol protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002;185:218-27.
8. Kalay N, Basar E, Ozdugru I, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2258-62.
9. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-risk chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006;114:2474-81.
10. Sengupta PP, Khandheria BK, Korinek J, Wang J, Jahangir A, Seward JB, et al. Apex-to-base dispersion in regional timing of left ventricular shortening and lengthening. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:163-72.
11. Buckberg GD, Castellá M, Gharib M, Saleh S. Active myocyte shortening during the 'isovolumetric relaxation' phase of diastole is responsible for ventricular suction; 'systolic ventricular filling.' *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;29 Suppl 1:98-106.
12. Cosin J, Hernández A, Tuzón M, Agüero J, Torrent-Guasp F. Estudio experimental de la llamada fase de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(4):392-9
13. Safra T, Muggia F, Jeffers S, Tsao-Wei DD, Groshen S, Lyass O, et al. Pegylated liposomal doxorubicin (Doxil): reduced clinical cardiotoxicity in patients reaching or exceeding cumulative doses of 500 mg/m². *Ann Oncol* 2000;11:1029-33.
14. 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.
15. Judson I, Radford JA, Harris M, Blay JY, van Hoesel Q, le Cesne A, et al. Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/ CAELYX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2001;37:870-7.
16. van Dalen EC, Michiels EMC, Caron HN, Kremer LCM. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;4.
17. Goldberg MA, Antin JH, Guinan EC, Rapoport JM. Cyclophosphamide cardiotoxicity: an analysis of dosing as a risk factor. *Blood* 1986;68:1114-8.
18. Rademakers FE, Buchalter MB, Rogers WJ, Zerhouni EA, Weisfeldt ML, Weiss JL, et al. Dissociation between left ventricular untwisting and filling. Accentuation by catecholamines. *Circulation* 1992;85:1572-81.

19. *Sherif N, Chair C, Thierry G, Paolo M, Jae O, Otto S, et al. Recommendations for the Evaluation of Left*
20. *Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography February 2009.*
21. *Ganame J, Claus P, Uyttebroeck A, Renard M, D'hooge J, Bijmens BH, et al. Myocardial dysfunction late after low dose anthracycline treatment in asymptomatic pediatric patients. J Am Soc Echocardiogr 2007;20:1351-8.*