

# Strain bidimensional para detección precoz de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo inducida por agentes quimioterápicos

Dres. Natalia Reborido, Gabriel Parma, Sofía Noria, Andrea Schiavone, Alba Bonelli, Ricardo Lluberas

## Introducción e importancia del tema

Los avances en el tratamiento del cáncer, la alta tasa de cura y remisión producen el surgimiento de una cohorte de pacientes “supervivientes” en los que se observan efectos adversos cardíacos de las terapias utilizadas. Estos a su vez se convierten en un factor determinante de su calidad de vida posterior llevándolos incluso a la muerte. Para evitar estas lamentables consecuencias debemos enfocarnos en la detección y el tratamiento precoz de la cardiotoxicidad (CT) dado que disminuye el riesgo de eventos clínicos.

## Definición de cardiotoxicidad. Criterios ASECHO 2014

El consenso de este comité define la CT por insuficiencia cardíaca como una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) >10 puntos porcentuales respecto al valor basal o a un valor <53% (valor normal de referencia para ecocardiografía 2D)<sup>(1)</sup>.

Típicamente se clasifican en tipo I y tipo II según agente etiológico (tabla 1).

Un artículo recientemente publicado sobre un estudio llevado a cabo en Milán por Cardinale y colaboradores<sup>(2)</sup> comienza a cambiar la perspectiva de algunos conceptos sobre el comportamiento clínico de la CT por antraciclina.

Plantea que la CT por antraciclina es un continuo (figura 1) y tiene capital importancia el momento diagnóstico: si nos basamos en la presencia de síntomas puede llevar años (la clásicamente catalogada como crónica tardía), si hacemos diagnóstico

por descenso de la FEVI puede llevar meses (crónica precoz), pero si nos basamos en otros parámetros como el strain bidimensional o por dosificación de troponinas podemos hacerlo en horas o días postratamiento (aguda).

Por lo antedicho, la CT aguda/subaguda y crónica no son tres entidades distintas sino tres estadios evolutivos de la misma patología. La insuficiencia cardíaca por QT, fundamentalmente por antraciclina, es frecuentemente resistente al tratamiento si el diagnóstico se realiza en forma tardía. Esto cambia el enfoque hacia la prevención del daño cardíaco manifiesto más que al diagnóstico de CT por criterios clásicos de FEVI. El tratamiento exitoso se basa en la detección precoz de la misma con biomarcadores o técnicas de imagen.

El objetivo de esta revisión es analizar la evidencia acumulada hasta el momento sobre el beneficio del uso de nuevas técnicas de imagen (strain) para el diagnóstico precoz de daño miocárdico por agentes quimioterápicos.

## Evaluación de la cardiotoxicidad secundaria a QT por métodos de imagen clásicos versus nuevos

<i>Criterios clásicos</i>	<i>Criterios nuevos</i>
Evaluación de la función diastólica	Strain
Índice de TEI	Strain rate
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	

### Disfunción diastólica

La disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (VI), al igual que en la cardiopatía isquémica, suele preceder a la disfunción sistólica.

Existen múltiples parámetros ecocardiográficos para evaluar la función diastólica del VI: patrón de llenado mitral (figura 2), Doppler tisular (figura 3), relación E/e', velocidad de propagación (Vp) con modo M color (figura 4), cociente E/Vp.

Independientemente del método utilizado los índices de disfunción diastólica no son útiles en la detección precoz de CT y la evidencia hasta el momento indica que no predicen la evolución a insuficiencia cardíaca<sup>(3)</sup>.

### Índice de rendimiento miocárdico o índice de TEI

Expresa la proporción entre la suma de los tiempos de contracción y relajación isovolumétrica respecto al tiempo de eyección.

Se calcula de la siguiente manera (figura 5):

$$\text{IRM: TST-TE/TE}$$

El índice es normal cuando es menor o igual a 0,40.

Como toma parámetros en ambas fases del ciclo cardíaco es un índice de función sistodiastólica.

Este índice tampoco demostró valor predictivo independiente para CT<sup>(4)</sup>.

### Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

$$\text{FEVI: VDF-VSF/VDF x 100}$$

El método más utilizado para el cálculo de volúmenes ventriculares es la regla de Simpson o de los discos (figura 6). En un plano apical de 2 o 4 cámaras se delimita el borde endocárdico en telesístole y telediástole, posteriormente se divide en una serie de discos de la misma altura y se calcula el volumen de cada uno de ellos. El volumen ventricular proviene de la suma de los volúmenes de cada disco<sup>(5,6)</sup>.

Los valores de referencia, según la American Society of Echocardiography (ASECHO)<sup>(5)</sup> son: normal:  $\geq 52\%$ - $72\%$ , disminución leve:  $41\%$ - $51\%$ , disminución moderada:  $30\%$ - $40\%$ , disminución severa:  $< 30\%$ .

Sin embargo, la determinación de la FEVI mediante ecocardiograma Doppler tiene sus limitantes: cálculo condicionado por calidad de la imagen, se asume geometría del VI, varía según condiciones de carga, variabilidad interobservador, pericia del técnico.

### Abreviaturas

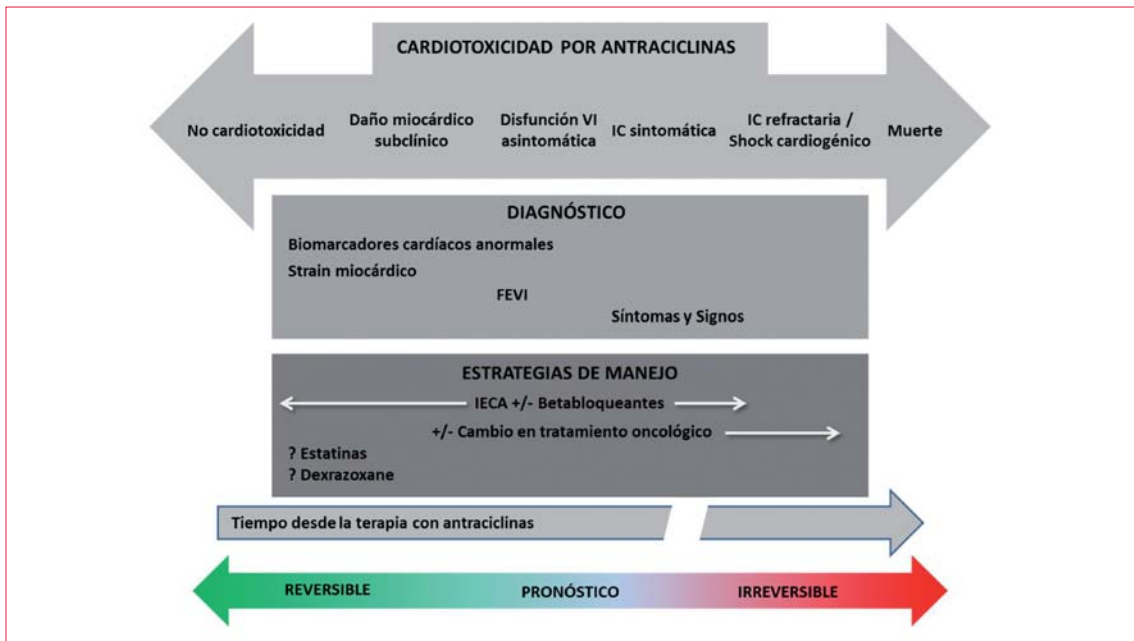
ASECHO	American Society of Echocardiography
CT	Cardiotoxicidad
DT	Doppler tisular
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETT	Ecocardiograma Doppler transtorácico
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
IC	Insuficiencia cardíaca
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IRM	Índice de rendimiento miocárdico
LLA	Leucemia linfocítica aguda
LMA	Leucemia mieloide aguda
NS	No significativa
NT-pro BNP	Fracción N-terminal del BNP
QT	Quimioterapia
SCG	Strain circunferencial global
SLG	Strain longitudinal global
SRG	Strain radial global
ST	Speckle tracking
TE	Tiempo de eyección
Tn	Troponinas
TnI us	Troponina I ultrasensible
TRIV	Tiempo de relajación isovolumétrica
TST	Tiempo sistólico total
TVI	Torsión del ventrículo izquierdo
VDF	Volumen diastólico final
Vp	Velocidad de propagación
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
VSF	Volumen sistólico final

Actualmente contamos con técnicas que permiten mejorar la exactitud en el cálculo de la FEVI: las guías ASECHO señalan que el empleo de medios de contraste disminuye la subestimación del cálculo de volúmenes cardíacos de forma significativa. Otras modalidades de imagen como la ventriculografía isotópica (MUGA) o resonancia magnética (RM) también pueden utilizarse para la evaluación de FEVI. La RM constituye el *gold standard* para el cálculo de volúmenes ventriculares y, por lo tanto,

**Tabla 1.** Características de la CT tipo I y tipo II.

Características del agente	Tipo 1	Tipo 2
	Doxorubicina	Trastuzumab
Evolución clínica y respuesta típica a la terapia antirremodeladora ( $\beta$ -bloqueantes, IECA)	Puede estabilizarse pero el daño subyacente parece ser permanente e irreversible, la recurrencia en meses o años puede estar relacionada a daño cardíaco secuencial	Alta probabilidad de recuperación (a nivel basal o muy cercano) en 2-4 meses luego de la interrupción (reversible)
Efecto según dosis	Acumulativo, dosis dependiente	Dosis independiente
Efecto a la reexposición	Alta probabilidad de recurrencia que es progresiva y puede resultar en insuficiencia cardíaca refractaria o muerte	Creciente evidencia de la relativa seguridad a la reexposición (se necesita información adicional)
Ultraestructura	Vacuolas, desarreglo miofibrilar y necrosis	Disfunción mitocondrial

IECA: inhibidores de la enzima convertora de angiotensina.



**Figura 1.** Estadios de la cardiotoxicidad por antraciclinas. (Modificado de cita 2).

de la FEVI. Las limitantes actuales en nuestro medio para su uso son la disponibilidad y el costo<sup>(5)</sup>.

Independientemente del método utilizado para su medición, la FEVI es un factor pronóstico y es una variable que debe analizarse en todos los pacientes sometidos a tratamientos oncológicos potencialmente cardiotoxícos. Lo correcto es efectuar las medidas en situación basal y luego de la QT en períodos protocolizados.

Desafortunadamente al detectar una caída de la FEVI luego del uso de agentes QT podemos estar llegando tarde para iniciar un tratamiento exitoso.

Esto sugiere la necesidad de desarrollar parámetros más sensibles de disfunción sistólica ventricular.

### Strain y strain rate bidimensional

Haciendo un análisis anatómico del VI vemos que las fibras miocárdicas se orientan en tres direcciones: longitudinal (fibras subendocárdicas), radial (fibras mesocárdicas) y circunferencial (fibras subepicárdicas) (figura 7). La evaluación ecocardiográfica mediante FEVI nos permite el análisis de la función global del VI sin distinción de la capa afectada.

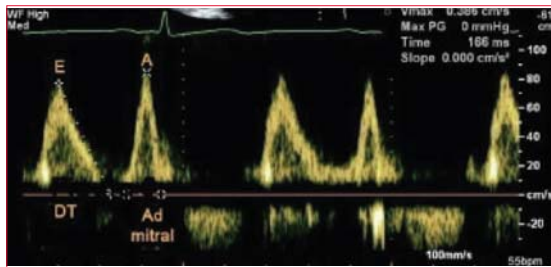


Figura 2

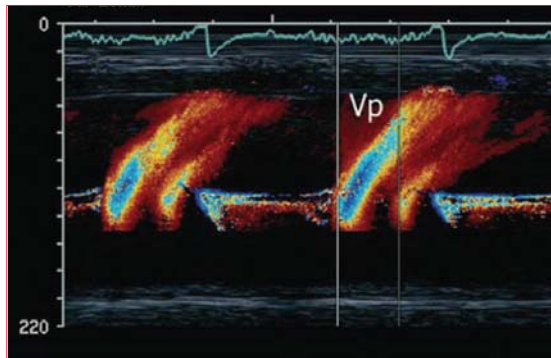


Figura 4

Existen nuevas técnicas ecocardiográficas para evaluar la función de las distintas capas miocárdicas que, a su vez, son menos subjetivas, con mejor resolución y que permiten diferenciar deformación de engrosamiento pasivo. Son la deformación miocárdica (*strain*), la velocidad de deformación miocárdica (*strain rate*) y la torsión.

El strain se define como el cambio normalizado de longitud entre dos puntos (figura 10).

Puede demostrar déficit de deformación en paredes con contractilidad aún preservada en la evaluación por otros parámetros ecocardiográficos y no es necesaria una perfecta definición de bordes endocárdicos para su medición.

Ofrece un valor en términos porcentuales de la deformación del segmento estudiado en relación con su dimensión original (*speckle tracking*, ST) (figura 8) o en relación con el transductor (cálculo por Doppler tisular, DT) (figura 9). La deformación negativa hace referencia al acortamiento de las fibras y la deformación positiva a la elongación de las mismas.

Los valores normales aproximados de deformación sistólica del VI por ST son: longitudinal: -16% a -23%, radial 40%-60%, circunferencial -16%-23%. Con Doppler tisular los valores son levemente superiores<sup>(11)</sup>. Pero cada laboratorio debe establecer sus puntos de corte según el software de trabajo (cada fabricante utiliza algoritmos diferentes).

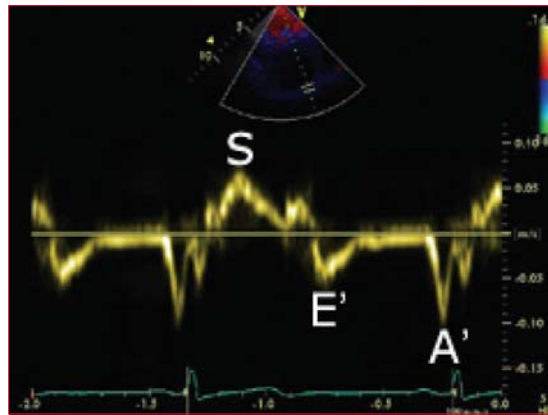


Figura 3

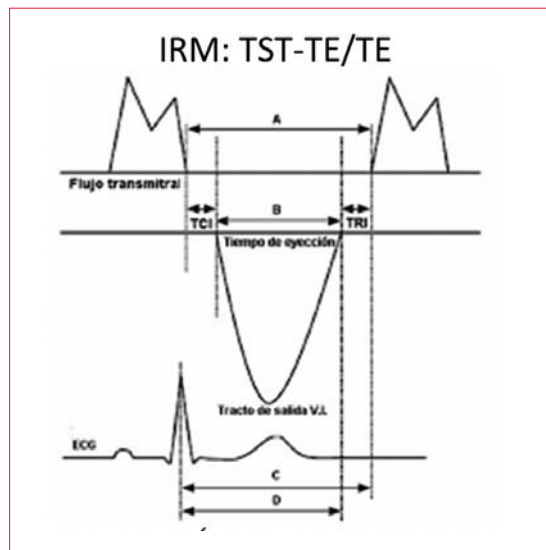


Figura 5. Índice de TEI. (Modificado de cita 22).

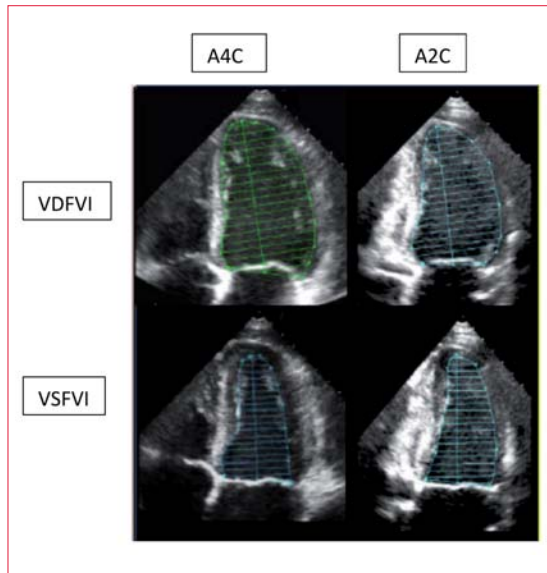
El estudio JUSTICE<sup>(7)</sup> evaluó a tres proveedores (Vivid 7 o Vivid E9, GE Healthcare; iE33, Philips Medical Systems; Artida o Aplio, Toshiba Medical Systems) no logrando un valor estandarizado para todos, por lo cual se establecieron los rangos según el software utilizado. Esto conlleva que para la comparación de valores las mediciones deban hacerse en el mismo equipo.

Existe evidencia de la superioridad del strain respecto a la FEVI para la detección precoz de disfunción sistólica del VI inducida por QT. La tabla 2 lista algunos estudios al respecto que se analizan a continuación.

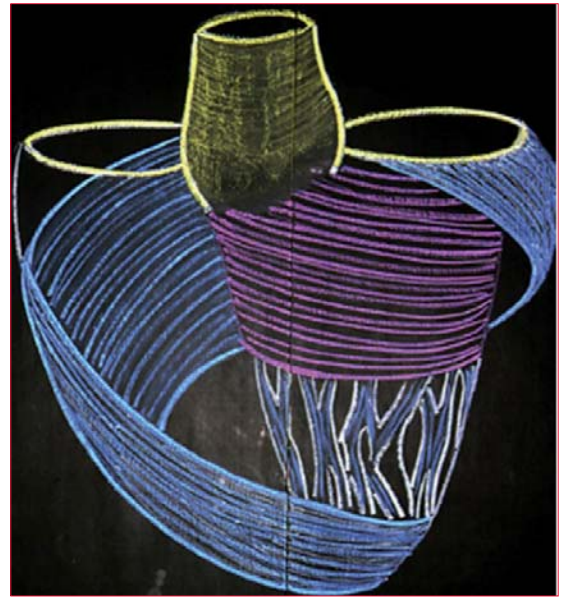
Mornos y colaboradores<sup>(8)</sup> estudiaron una cohorte de 74 pacientes con cáncer de mama, linfoma, LLA, LMA u osteosarcoma que recibieron tratamiento con antraciclina.

Se realizó ecocardiograma Doppler transtorácico (ETT), dosificación de troponinas (Tn) y péptido

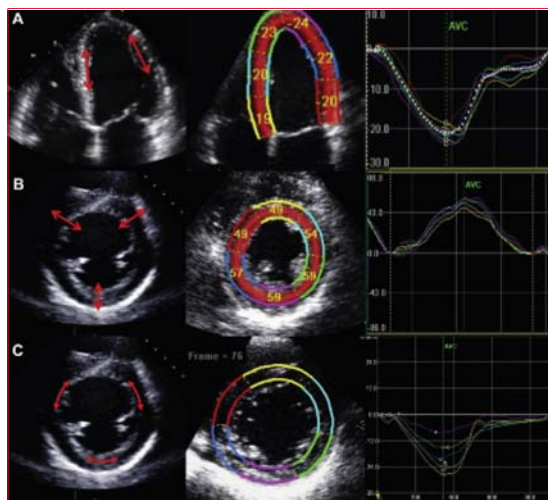




**Figura 6.** VDF: volumen diastólico final; VSF: volumen sistólico final; A4C: apical 4 cámaras; A2C: apical 2 cámaras. (Modificado de referencia 5).



**Figura 7.** Esquema de la disposición de las fibras miocárdicas <sup>(20)</sup>.



**Figura 8.** Medida del strain sistólico pico por técnica de *speckle tracking*. A) *strain* longitudinal global (SLG); B) *strain* radial global (SRG); C) *strain* circunferencial global (SCG)<sup>(18)</sup>.

natriurético antes del inicio de la QT y posteriormente a las 6, 12, 24 y 52 semanas.

A las seis semanas se observó un deterioro en tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV), velocidad sistólica del anillo mitral, SLG, SRG, torsión VI (TVI) y del producto SLG x TVI, así como elevación de las Tn con valores estadísticamente significativos.

Se identificó el producto SLG x TVI como el mayor predictor de CT inducida por antraciclinas (AUC=0,93), seguido por el GLS (0,84).

Sawaya y colaboradores<sup>(9)</sup> en 2011 realizaron un estudio prospectivo multicéntrico de 43 pacientes portadoras de cáncer de mama HER2+, tratadas con

antraciclinas, luego taxanos y trastuzumab, para demostrar si la medición de los siguientes parámetros: FEVI, strain miocárdico, biomarcadores de injuria cardíaca y estrés parietal (Tn y NT-proBNP) obtenidos de forma precoz puede predecir el desarrollo de CT en el curso del tratamiento.

La medición de la FEVI al final del tratamiento con antraciclinas no predijo el desarrollo posterior de CT ( $p=0,075$ ). Se observó un descenso de la FEVI  $>8\%$  en solo 15% de las pacientes que desarrollaron CT en la evolución.

Por el contrario, el SLG máximo medido al final del tratamiento con antraciclinas fue predictivo del desarrollo posterior de CT ( $p=0,0003$ ). Basados en el análisis de la curva ROC, un valor  $<19\%$  al final del tratamiento con antraciclinas pudo detectar pacientes con alto riesgo de desarrollar CT. Se observó un valor de SLG  $<19\%$  en 74% de los pacientes que desarrollaron posteriormente CT. En contraste, 13% de los pacientes con SLG  $\geq 19\%$  al final del tratamiento desarrollaron CT. Una disminución SLG de 10% respecto al valor basal al final del tratamiento también fue predictivo de CT posterior ( $p=0,011$ ). Por último, el SLG al final del tratamiento con antraciclinas predijo disminuciones de la FEVI a  $<50\%$  ( $p < 0,0001$ ) (tabla 3).

Sin embargo, en este estudio ni el SRG ni SCG fueron predictivos de cardiotoxicidad ( $p=0,25$  y  $p=0,67$ , respectivamente).

El valor predictivo de las troponinas se observó solamente cuando existe alteración concomitante del SLG.

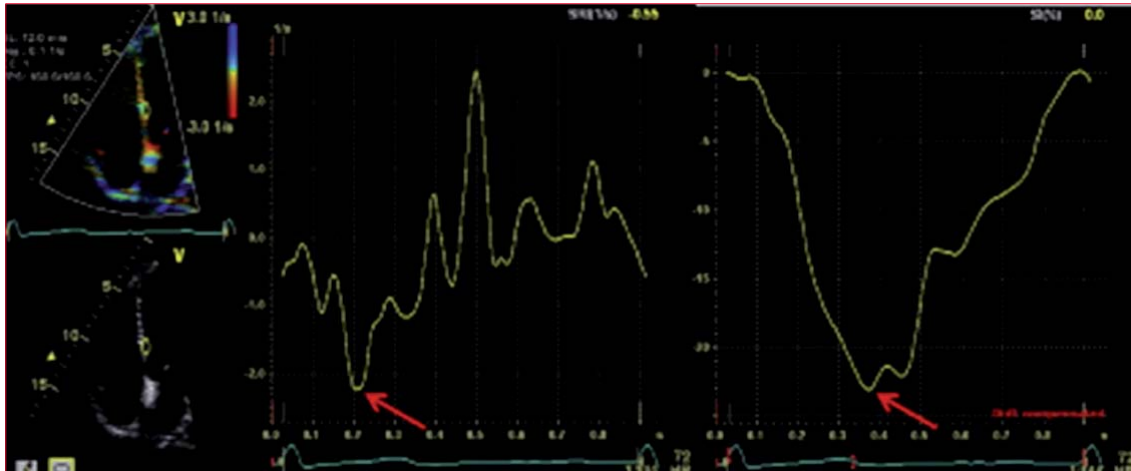


Figura 9. Medida de *strain* por Doppler tisular<sup>(18)</sup>.

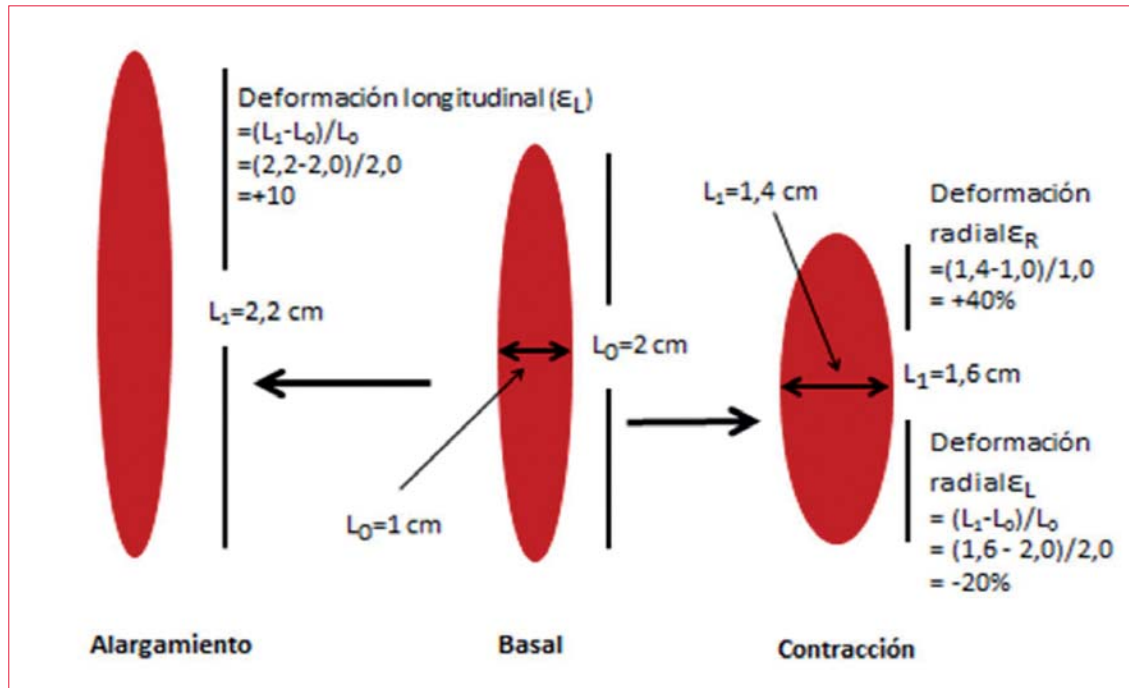


Figura 10. Demostración de la deformación de un segmento miocárdico. Se calcula la deformación longitudinal ( $\epsilon_L$ ) y la deformación radial ( $\epsilon_R$ ). Aceptando una longitud basal de 2 cm, con la contracción disminuye a 1,6 cm, lo que equivale a una deformación longitudinal de -20%. Si se produce alargamiento de la fibra (izquierda) hasta 2,2 cm se calcula una deformación longitudinal de +10%. La deformación radial se calcula perpendicular al eje largo y, en tal caso, el engrosamiento del segmento miocárdico desde 1 cm hasta 1,4 da una deformación radial de +40%. Obsérvese que con la contracción normal se produce un acortamiento longitudinal, pero aumenta la anchura del segmento miocárdico por lo cual la deformación longitudinal es negativa y la deformación radial es positiva. (Modificado de cita 21).

En un estudio similar realizado en 2011 por este mismo equipo (Sawaya y colaboradores)<sup>(10)</sup> sobre una cohorte de 43 pacientes portadoras de cáncer de mama HER 2+ que fueron tratadas con antraciclina y trastuzumab y evaluadas con ETT (FEVI, SLG, SRG) y biomarcadores (Tn y NT- proBNP) previo al inicio del tratamiento, a los 3, 6 y 9 meses se observó que nueve pacientes (21%) desarrollaron CT. La CT se detectó en el primer trimestre en un

paciente (inmediatamente después de antraciclina), mientras que otros ocho pacientes desarrollaron CT en los primeros seis meses. No hubo diferencias en ninguno de los parámetros ecocardiográficos o biomarcadores al inicio del estudio entre los pacientes que no desarrollaron CT. Es importante destacar que la variación de la FEVI desde el inicio hasta los tres meses no fue predictiva de CT posterior ( $p=0,19$ ).

**Tabla 2.** Estudios clínicos utilizando índices de deformación por *speckle tracking* durante y en etapas tempranas del tratamiento oncológico.

Estudio	Método ecocardiográfico	Tipo de cáncer	n	Edad (años)	Tratamiento	Frecuencia de ETT	Pre ETT	Pos ETT	% de CT	Umbral para predecir CT	Proveedor, reproducibilidad
Mornos et al (2013) 234 <sup>(8)</sup>	STE	Mama, linfoma, LLA, LMA, osteosarcoma	74 y 37 controles	51±11	Antraciclina	Pre, pos y 6, 12, 24 y 52 semanas	SLG -213±2,5 % SRG 47,8±5,3 %	SRG 47,8±5,4 % (a las 6 semanas)	13	Variación de SLG 2,8% S 79%, E 73% a las 6 semanas para CT a los 24-52 m	GE, intraobservador para SLG 0,95, interobservador 0,91
Sawaya et al (2011) 153 <sup>(9)</sup>	STE	Mama	43		Doxorrubicina, epirrubicina, trastuzumab, RT 11,6%	Pre antraciclina y a los 3, 6 y 9 meses	SLG -20,2±2,2 % SCG 18±4%	SLG -19,3±2,4 % SCG 15±4%	21	Caída del SLG mayor al 10% a los 3 m. S 78%, E 79% para CT a los 6 m	GE. Error intraobservador (DE) SLG -0,14 (1,1), interobservador 0,5 (1,5%)
Sawaya et al (2012) 160 <sup>(10)</sup>	STE	Mama	81	100	Doxorrubicina, epirrubicina, trastuzumab, RT, 60%	Pre antraciclina, a los 3, 6, 9, 12 y 15 m	SLG -21±2% SRG 53±15% SCG -18±4%	SLG -19±2% SRG 50±17% SCG -16±4% a los 3 m	32	SLG menor a -19% a los 3 m S 74% E 73% para toxicidad subsecuente	GE, misma variabilidad que en estudio previo
Baratta et al (2013) 235 <sup>(11)</sup>	STE	Mama	36	47±16	Doxorrubicina 58% Trastuzumab 22%	Pre y 2, 3, 4 y 6 m	SLG -20,3±2,7 % SRG 53,1±4	SLG -18,9±2,5 % (3 m) SRG 50±3,9% (4 m)	19,4	Caída del SLG mayor a 15% a los 3 m S86%, E86% Caída del SRG mayor a 10% a los 4 m S 86%, E 89%	GE, media (DE) absoluta inter/intra observador SLG 0,6 (1,4%)/0,2 (1%) SRG 3,4 (7,1%)/3,2 (6,6)
Negishi et al (2013) 155 <sup>(12)</sup>	81	Mama	50±11	81	Trastuzumab, doxorrubicina 46%, RT 62%	Pre trastuzumab y 6 y 12 meses después	SLG -20,7±2,6 % SRLG -1,17±0,2 4/s SRLG E 1,36±0,28 /s	SLG -18±2,1 SLGR 1,00±0,15 /s SLGR E 1,20±0,28 (a los 6 m en pacientes que luego presentaron CT)	30	Cambio en SLA mayor a 11% entre el pre-tto y los 6 m S 65%, E 95% o caída del SLG mayor a -20,5% a los 6 m S 96%, E 66% de CT a los 12 m	GE intraobservador ICC (IC 95%) para SLG 0,85 (0,54%-0,96%), SRG-E 0,90 (0,66-0,97/s) interobservador 0,71 (0,23%-0,92%), 0,85 (0,28-0,97/s) 0,87 (0,56-0,97/s)

ST: *speckle tracking*; LLA: leucemia linfocítica aguda; LMA: leucemia mieloide aguda; RT: radioterapia; SLG: strain longitudinal global; SRG: strain radial global; SCG: strain circunferencial global; GE: General Electric.

**Tabla 3.** Valoración de la ecocardiografía y biomarcadores para la predicción de cardiotoxicidad en pacientes tratados con antraciclinas, taxanos y trastuzumab. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y valor predictivo positivo de los predictores de CT<sup>(9)</sup>

Predictores (medidos al final del tratamiento con antraciclinas)	Sensibilidad	Especificidad	VPP
SLG < 19%	17/23 (74%) (0,51-0,90)	40/55 (73%) (0,59-0,84)	17/32 (53%)
TnIus > 30 pg/mL	11/23 (48%) (0,27-0,69)	40/55 (73%) (0,59-0,84)	11/26 (44%)
SLG < 19% and TnI us > 30 pg/mL	8/23 (35%) (0,16-0,57)	51/55 (93%) (0,82-0,98)	8/12 (67%)
SLG < 19% or TnI us > 30 pg/mL	20/23 (87%) (0,66-0,97)	29/55 (53%) (0,39-0,66)	20/46 (43%)

VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo; TnIus: troponina I ultrasensible; SLG: pico sistólico máximo de strain longitudinal global.  
Los intervalos de confianza 95% se indican entre paréntesis.

**Tabla 4.** Valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de los predictores de CT<sup>(10)</sup>

Predictor	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Disminución del 10% SLG	7/9 (78%)	27/34 (79%)	7/14 (50%)	27/29 (93%)
Elevación de TnIus a los 3 m	6/9 (67%)	28/34 (82%)	6/12 (50%)	28/31 (90%)
Disminución del 10% SLG y elevación de TnIus a los 3 m	5/9 (55%)	33/34 (97%)	5/6 (83%)	33/37 (89%)
Disminución del 10% SLG o elevación de TnIus a los 3 m	8/9 (89%)	22/34 (65%)	8/20 (40%)	22/23 (97%)

En contraste, la disminución del SLG y el SRG y la elevación de TnIHS a los tres meses fueron predictores del desarrollo de CT a los seis meses (tabla 4).

Baratta y colaboradores<sup>(11)</sup> realizaron un estudio sobre 36 pacientes portadoras de cáncer de mama que fueron sometidas a tratamiento de QT con drogas potencialmente cardiotoxicas.

Se estudió con ETT (FEVI, GLS, GRS) y dosificación de biomarcadores (Tn y NT-proBNP) previo al inicio del tratamiento, 2, 3, 4 y 6 meses después (tabla 5).

Concluyeron que la dosificación de biomarcadores y la medición de SLG y SR fueron de utilidad para predecir el posterior desarrollo de disfunción sistólica leve en la población estudiada.

Negishi y colaboradores<sup>(12)</sup> estudiaron a 81 pacientes portadoras de cáncer de mama tratadas con trastuzumab o doxorubicina. Se realizó ETT previo al inicio de la QT y a los 6 y 12 meses. Un cambio en el SLG  $\geq$  11% mostró una sensibilidad de 65% y una especificidad de 95% para CT a los 12 meses.

Como se observa en la tabla 2 y también en otros estudios revisados<sup>(13-16)</sup> el n de pacientes en promedio es de 58, lo que puede representar una debilidad de los mismos. Por esta razón citamos a continuación una revisión publicada en JACC en 2014<sup>(18)</sup> so-

bre el uso de strain miocárdico para detección precoz de CT en pacientes sometidos a tratamiento de QT donde se analizaron todos los estudios relativos al tema publicados hasta 2013 en EMBASE y MEDLINE (452 pacientes) que reunieran los siguientes criterios de inclusión: n > 10, uso de deformación miocárdica medida por ETT como método para detección de CT, proporcionar datos de FEVI y drogas utilizadas durante el tratamiento.

Los estudios que databan de más tiempo usaron strain (DT) y los más contemporáneos strain (ST), pero independientemente de las diferencias en las poblaciones estudiadas (edad, tipo de cáncer, técnicas para strain), todos los estudios demostraron que los cambios en la deformación miocárdica precedieron a los cambios de la FEVI y que los mismos aparecieron a dosis de antraciclinas menores que las consideradas en el rango cardiotoxico (<200 mg/m<sup>2</sup>)

Se observó una disminución del SLG entre 9% y 19%. Los datos sobre SRG y SCG no fueron tan contundentes, pero esto se atribuyó a la baja reproducibilidad de las medidas, por lo cual actualmente no se recomiendan para la aplicación clínica de rutina.

### Valor pronóstico

Si bien es importante identificar el daño miocárdico precoz, el valor real reside en la capacidad de prede-



**Tabla 5.** Valores de FEVI, SLG y SRG basal y en el seguimiento(11)

Variables	Basal	3 <sup>er</sup> mes	4 <sup>o</sup> mes	6 <sup>o</sup> mes
<b>Fracción de eyección</b>				
Cardiotoxicidad +	64 ± 2	61 ± 2	64 ± 1,4	51,7 ± 2
Cardiotoxicidad -	63 ± 6	64 ± 4,7	64 ± 4	63 ± 3,6
Valor de p	ns	ns	ns	0,0001
<b>Strain longitudinal</b>				
Cardiotoxicidad +	-20,4 ± 3	-16,3 ± 2,4	-15,9 ± 1,7	-15 ± 1
Cardiotoxicidad -	-20,2 ± 2,7	-19,6 ± 2	-19 ± 1,9	-20,3 ± 2
Valor de p	ns	0,001	0,0001	0,0001
<b>Strain radial</b>				
Cardiotoxicidad +	54 ± 2	51 ± 4	46 ± 2	44 ± 4
Cardiotoxicidad -	53 ± 4	53 ± 3	52 ± 3	51 ± 3
Valor de p	ns	ns	0,001	0,001

cir eventos clínicos relevantes como la caída de la FEVI o la insuficiencia cardíaca manifiesta.

Se evaluaron en total ocho estudios<sup>(8-12,15-17)</sup> (452 pacientes), que incluyen los previamente analizados individualmente. Se observó que la caída precoz del SLG por ST entre un 10% y 15% predijo el desarrollo de CT (definida como caída de la FEVI asintomática/sintomática) con un punto de corte de entre 8,3%-14,6% (IC 95%).

Solo dos estudios no mostraron valor pronóstico para SRG<sup>(10,12)</sup> y ninguno mostró valor pronóstico para SCG.

El producto SLG x TVI mostró valor predictivo incluso mayor que el SLG solo, probablemente debido a que este producto evalúa simultáneamente la disfunción subendocárdica (SLG) y subepicárdica (TVI)<sup>(8)</sup>.

### Conclusiones

En la mayoría de los estudios revisados se concluye que el decremento de parámetros ecocardiográficos de deformación traducen el daño subclínico de los agentes quimioterápicos, y que estas alteraciones preceden al decremento de la FEVI y persisten en el seguimiento.

La disminución del SLG medido por ST entre un 10% y 15% parece ser el mejor predictor de desarrollo de CT.

Como se describe en la literatura las drogas más frecuentemente involucradas fueron las antraciclinas y los anticuerpos monoclonales contra el receptor HER2: trastuzumab; la combinación de ambas aumenta mucho más el riesgo de daño miocárdico.

Dado que los estudios son limitados en cuanto al tamaño de la muestra y la baja prevalencia de la pa-

tología en la población estudiada, su fortaleza puede radicar mayormente en su valor predictivo negativo. De todas formas, la capacidad de los cambios en la deformación miocárdica para predecir CT debe ser evaluada en estudios multicéntricos.

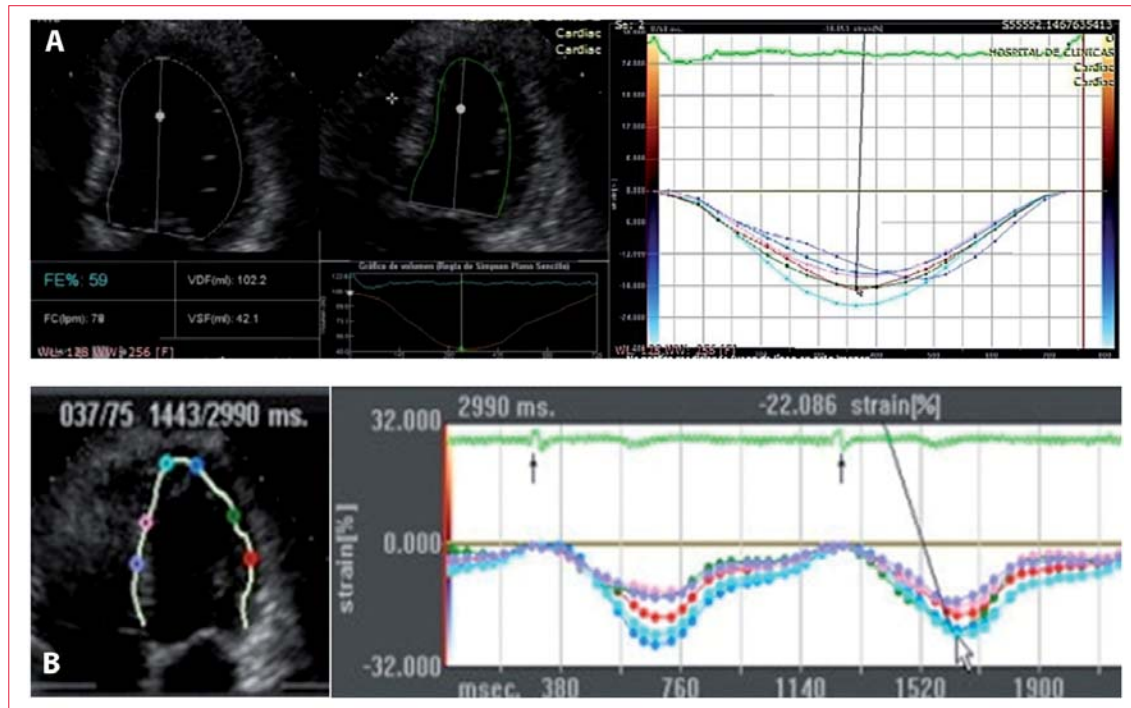
En cuanto a otros parámetros previamente vinculados a la detección precoz de CT, ningún estudio pudo demostrar con valor estadístico que cambios en la función diastólica tengan valor pronóstico para el desarrollo de CT.

### Impacto en las pautas actuales

Es tal el peso de la evidencia analizada que la ASE publicó recientemente el Consenso de expertos sobre la evaluación multimodal por métodos de imagen de pacientes adultos durante y después de la quimioterapia (ASECHO y Asociación Europea de Imagen CV)<sup>(19)</sup>, donde se recomienda para pacientes con potencial CT tipo I realizar ETT con strain al inicio del estudio, al finalizar la QT y a los seis meses de finalizado el tratamiento. En aquellos pacientes con potencial CT tipo II se recomienda ETT con strain cada tres meses durante el tratamiento.

Una disminución del SLG en ambos casos > 15% se considera indicador de disfunción subclínica del VI y es resorte de consulta con cardiólogo para eventual inicio de fármacos cardioprotectores así como posibles modificaciones del esquema terapéutico oncológico (figura 11).

Para finalizar, citaremos las palabras del Dr. J.C. Plana<sup>(19)</sup> sobre la posición actual del strain como técnica de detección precoz de CT y su beneficio en la práctica clínica: “El strain bidimensional parece prometededor como instrumento para identificar anomalías en la mecánica miocárdica en una fase muy temprana de



**Figura 11.** SLG basal de la paciente previo a iniciar tratamiento con trastuzumab -22,6% (A). En la evolución presentó una caída de la FEVI mayor a 10 puntos porcentuales a un valor de 48%. Se suspendió la droga, se inició tratamiento con carvedilol y enalapril a dosis máximas toleradas. Se reevaluó la paciente luego de 10 semanas, presentando una mejoría de la FEVI a valores normales (59%) con un valor de SLG de -18% (B). Siemens Sequoia C 512

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 morbilidad asociada a ella”.

## Bibliografía

1. **Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al.** Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27(9):911-39.
2. **Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, et al.** Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(3):213-20.
3. **Dorup I, Levitt G, Sullivan I, Sorensen K.** Prospective longitudinal assessment of late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: the role of diastolic function. *Heart* 2004;90(10):1214-6.
4. **Rohde LE, Baldi A, Weber C, Geib G, Mazzotting, Fiorentini M, et al.** Teiindex in adult patients submitted to adriamycin chemotherapy: failure to predict early systolic dysfunction. *Diagnosis of adriamycin cardiotoxicity. Int J Cardiovasc Imaging* 2007;23(2):185-91.
5. **Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalpoor J, Armstrong A, Ernande L, et al.** Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28(1):1-39.e14
6. **Comité de Ecocardiografía de la Sociedad Uruguaya de Cardiología.** Consenso uruguayo de función ventricular [consulta 8 Ago 2016]. Montevideo: SUC. Disponible en: [http://www.suc.org.uy/pdf/Consenso\\_Funcion\\_Vent.pdf](http://www.suc.org.uy/pdf/Consenso_Funcion_Vent.pdf)
7. **Tagigiku K, Takeuchi M, Izumi C, Yuda S, Sakata K, Ohte N, et al.** Normal range of left ventricular 2-dimensional strain: Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) study. *Circulation J* 2012;76(11): 2623-32. 10.1253/circj.CJ-12-0264
8. **Mornos C, Petrescu L.** Early detection of anthracycline-mediated cardiotoxicity: the value of considering both global longitudinal left ventricular strain and twist. *Can J Physiol Pharmacol* 2013;91(8):601-7.
9. **Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, et al.** Assessment of echocardiography

- and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5(5):596-603.
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(9):1375-80.
  11. **Baratta S, Damiano M, Marchese M, Trucco J, Rizzo M, Bernok F, et al.** Serum Markers, Conventional Doppler Echocardiography and Two dimensional Systolic Strain in the Diagnosis of Chemotherapy-Induced Myocardial Toxicity. *Rev Argent Cardiol* 2013;81(2):139-46.
  12. **Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH.** Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26(5):493-8.
  13. **Stoodley PW, Richards DAB, Hui R, Boyd A, Harnett PR, Meikle SR, et al.** Two-dimensional myocardial strain imaging detects changes in left ventricular systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2011;12 (12): 945-52; DOI:10.1093/ejecho-card/jer187
  14. **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(9): 1375-80.
  15. **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(22):2263-70.
  16. **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(2):294-301.
  17. **Mavinkurve-Groothuis AM, Marcus KA, Poirier M, Poirier M, Loonen J, Feuth T, et al.** Myocardial 2D strain echocardiography and cardiac biomarkers in children during and shortly after anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukaemia (ALL): a prospective study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14(6):562-9.
  18. **Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH.** Use of Myocardial Strain Imaging by Echocardiography for the Early Detection of Cardiotoxicity in Patients During and After Cancer Chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt A):2751-68.
  19. **Plana JC.** La quimioterapia y el corazón. *Rev Esp Cardiol* 2011;64(5):409-15
  20. **Montero JA.** Anatomía cardíaca. Arquitectura del corazón. Estructura del miocardio y el sistema de succión cardíaco [consulta 8 Ago 2016]. Universidad de Cantabria: Cantabria. Disponible en: [http://grupos.unican.es/apoptosis/corazon/aarquitectura\\_cardiaca.htm](http://grupos.unican.es/apoptosis/corazon/aarquitectura_cardiaca.htm)
  21. **Armstrong WF, Ryan T.** Ecocardiografía de Feigenbaum. 7ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer, Lippincott, Williams y Wilkins;2011.
  22. **Lightowler C, Barrios J, Casalonga O, Ditollo B, Bartolomeo M, Rotondaro M.** Determinación del valor normal del índice de Tei del ventrículo izquierdo en caninos sanos. In *Vet* 2006 Oct [consulta 8 Ago 2016]; 8 (1)([aprox. 7p.]. Disponible en: <http://www.fvet.uba.ar/publicaciones/archivos/Volumen8N1/lightowler8.pdf>