

## Artículo de Revisión

**Cardio-oncología: Fundamentos y valor de la ecocardiografía en su estudio. Nuevos horizontes del ultrasonido en Cardiología.****Cardio-oncology: Foundations and value of echocardiography in its study. *New horizons of ultrasound in Cardiology.***

Roberto López Jiménez, Adrián Lamarque, Eduardo Manuel Escudero

Maestría de Ultrasonido en Cardiología. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata. Buenos Aires, Argentina

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 4 de Agosto de 2018

Aceptado después de revisión

el 24 de Agosto de 2018

[www.revistafac.org.ar](http://www.revistafac.org.ar)Los autores declaran no tener  
conflicto de intereses**Palabras clave:**

Cardiotoxicidad.

Strain.

Cardio-oncología.

**Keywords:**

Cardiotoxicity.

Strain.

Cardio-oncology.

## RESUMEN

La cardiotoxicidad, que hace referencia al conjunto de síntomas y signos que resultan del efecto de la terapia antineoplásica sobre el corazón, es una de las principales áreas de estudio de la Cardio-oncología. La suma de factores de riesgo y los efectos secundarios de los antineoplásicos, son capaces de producir daño cardíaco reversible (tipo 1) o irreversible (tipo 2). Una herramienta fundamental para definir la cardiotoxicidad es la ecocardiografía, que permite asegurar el compromiso de la fracción de eyección ventricular izquierda. Sin embargo, el enfoque ecocardiográfico se ha limitado a visualizar el daño producido, pero no a evitar su ocurrencia. Entre las nuevas técnicas desarrolladas, el strain permite documentar cambios en el movimiento parietal ventricular antes de que puedan ser objetivados con la caída de la función sistólica, logrando identificar a los pacientes que se encuentran en riesgo de presentar complicaciones cardiovasculares relacionadas con el uso de fármacos oncológicos.

**Cardio-oncology: Foundations and value of echocardiography in its study. *New horizons of ultrasound in Cardiology.***

## ABSTRACT

Cardiotoxicity, which refers to the set of symptoms and signs that result from the effect of antineoplastic therapy on the heart, is one of the main areas of study of Cardio-oncology. The sum of risk factors and the side effects of antineoplastic agents are capable of producing reversible (type 1) or irreversible (type 2) heart damage. A fundamental tool to define cardiotoxicity is echocardiography, which confirms the decrease of the left ventricular ejection fraction. However, the echocardiographic approach has been limited to visualizing the damage produced, but not to preventing its occurrence. Among the new techniques developed, strain rate imaging allows to document changes in ventricular wall motion before they manifest with the fall of systolic function, thus identifying patients who are at risk of presenting cardiovascular complications related to the use of antineoplastic drugs.

**INTRODUCCIÓN**

La Cardio-oncología representa el punto de encuentro entre el cáncer y la enfermedad cardiovascular<sup>1</sup>. Si contemplamos su campo de interacción, representa una de las ramas de la Cardiología con mayor auge por múltiples motivos: *a)* el aumento de la esperanza de vida en los pacientes oncológicos debido a la aparición de nuevos fármacos; *b)* la necesidad de estudiar al sobreviviente de cáncer como poseedor de una mezcla de factores de riesgo y enfermedades existentes antes de la enfermedad; *c)* los efectos adversos de la terapia oncológica sobre la esfera cardiovascular. Pasando el cardiólogo de tener un rol de espectador ante el desa-

rrrollo de insuficiencia cardíaca, a formar parte de un equipo multidisciplinario que busca identificar e intentar predecir la ocurrencia del daño cardiovascular, con el propósito de poder cambiar la historia natural de la enfermedad.

Actualmente, el cáncer representa una de las principales causas de morbi-mortalidad a nivel mundial, sólo superada en términos numéricos por las enfermedades cardiovasculares. En Estados Unidos de América, se estima que existen 15.5 millones de sobrevivientes de cáncer<sup>2</sup>; por su parte, Argentina se encuentra en el rango de países con incidencia media-alta de cáncer (172.3-242.9 por 100.000 habitantes) para el año 2012, según datos de la Agencia Internacional

de Investigación sobre el Cáncer, siendo los más frecuentes los de mama y próstata en mujeres y hombres, respectivamente (<http://globocan.iarc.fr/>).

La patología oncológica puede incidir en la función del sistema endocrino y modificarlo, con el objetivo de garantizar la supervivencia del agente agresor<sup>3</sup>. Partiendo de este concepto, se han desarrollado terapias antineoplásicas que buscan modular la respuesta hormonal en algunos tipos de cáncer, sin estar exentas de producir daño cardíaco. Lo anterior, aunado al conocimiento de la existencia de efectos secundarios dañinos del tratamiento oncológico convencional, con antraciclinas y radioterapia, sobre el sistema cardiovascular, hace necesaria una evaluación multidimensional del paciente oncológico.

### CARDIOTOXICIDAD: DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

El término cardiotoxicidad hace referencia al conjunto de síntomas cardíacos y al deterioro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), asociados a la terapia oncológica<sup>4</sup>; se define como una caída de la FEVI mayor a 10%, hasta un valor menor a 53%<sup>5</sup>. Hasta la actualidad, la evaluación del funcionamiento ventricular izquierdo se ha centrado en la medición de la fracción de eyección, partiendo de su poder predictor de morbilidad y mortalidad en varios contextos clínicos<sup>6</sup>. Sin embargo, la forma de medición de este parámetro y su real valor han sido cuestionados por técnicas emergentes, planteando la necesidad de buscar otros recursos para evaluar la disfunción subclínica ventricular.

Históricamente, se ha demostrado que algunos tratamientos oncológicos podían eventualmente generar disfunción cardíaca permanente, siendo el mejor ejemplo las antraciclinas, capaces de provocar depresión de la función sistólica de forma progresiva<sup>7</sup>. Luego, se comenzaron a usar fármacos cuyo funcionamiento se basaba en la inhibición molecular de señales, de la mano del auge de la biología molecular; sin embargo, su advenimiento trajo consigo el desarrollo de disfunción subclínica en muchos casos estudiados. A partir de ese punto, surge la necesidad de clasificar los efectos cardiovasculares secundarios a los antineoplásicos, los cuales se engloban dentro del concepto de *disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer* (DCRTC). Se definieron dos grupos de **fármacos según su toxicidad: tipo 1** (productores de daño irreversible) y **tipo 2 (responsables de daño reversible)**, siendo los mejores exponentes de ambos grupos, Doxorubicina y Trastuzumab, respectivamente<sup>8</sup>. *Figura 1*<sup>9</sup>.

Las drogas pertenecientes al grupo de DCRTC tipo 1, se caracterizan por producir necrosis y/o apoptosis celular, que pueden expresarse a través de remodelado ventricular, insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio. Por su parte, el grupo responsable de DCRTC tipo 2, produce disfunción celular (a nivel mitocondrial o de proteínas), manifestándose como disfunción contráctil temporal o a través del



FIGURA 1.

Tipos de DCRTC (Disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer) y sus características principales<sup>9</sup>.

desarrollo de hipertensión arterial sistémica, con la particularidad de que ambas alteraciones pueden ser reversibles. En este último grupo están incluidos fármacos *anti-HER2* (*antagonista del receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano*) y *anti-VEGF* (*bloqueadores del factor de crecimiento endotelial vascular*). La comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de la disfunción asociada a drogas para el cáncer es importante, ya que permite predecir y tratar estos efectos adversos, aunque pueda ser difícil identificar el mecanismo causal en cada paciente (*Figura 1*)<sup>9</sup>.

En la DCRTC tipo 1 el daño es dosis dependiente (presencia de cambios ultraestructurales del miocardiocito), considerándose aquellos pacientes que reciben una dosis mayor a 250-300 mg/m<sup>2</sup> de Doxorubicina con alto riesgo de padecer la disfunción<sup>10,11</sup>. La cardiotoxicidad por Antraciclina puede manifestarse de dos formas: presentación crónica progresiva de comienzo temprano (si ocurre dentro del primer año de administración) o presentación crónica progresiva de comienzo tardío (posterior a 1 año de haber recibido el fármaco). Este último tipo puede incluso debutar después de décadas de haber estado el fármaco en contacto con el organismo. Por su parte, la aparición aguda de disfunción sistólica ventricular izquierda posterior a la administración de Antraciclina es poco frecuente y reversible<sup>10,12</sup>.

Por su parte, en la DCRTC tipo 2, los daños no son dosis dependiente (ausencia de cambios ultraestructurales del miocardiocito), y son usualmente reversibles<sup>13,14</sup>. La inhibición de la señal HER2 del cardiomiocito bloquea una respuesta que previene la dilatación de las cavidades cardíacas bajo situaciones de estrés<sup>13,15</sup>. A pesar de ser un efecto reversible, puede tener efectos agonistas al combinarse con fármacos del subtipo 1, lo que explica el riesgo elevado de disfunción cardíaca que tienen los pacientes que reciben moléculas de ambos grupos<sup>16</sup>.

Con respecto a las alteraciones del ritmo cardíaco secundarias a la administración de fármacos oncológicos, son por lo general transitorios y asociados a trastornos hidroelectrolíticos. Las antraciclinas se asocian a complejos prematuros supraventriculares y ventriculares, sin repercusión hemo-

Factores de riesgo	
•	Dosis acumulativa
•	Sexo femenino
•	Edad (mayor a 65 años, menor a 18 años)
•	Falla renal
•	Uso concomitante o previo de radioterapia en área torácica
•	Uso concomitante de quimioterapia (agentes alquilantes o antimicrotubulares, inmunoterapia)
•	Condiciones preexistentes (cardiopatías, hipertensión arterial sistémica, factores genéticos)

FIGURA 2.

DCRTC (Disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer) tipo 1: factores de riesgo<sup>5</sup>.

dinámica. Los taxanos pueden causar bradicardia sinusal autolimitada. Mención aparte merece la prolongación del QT, debido a la frecuencia con que se combinan síntomas gastrointestinales del paciente con fármacos capaces de producir alteración del QT, trayendo consigo el riesgo de arritmias ventriculares potencialmente letales<sup>9</sup>.

Además del compromiso cardíaco, la enfermedad vascular representa otro riesgo asociado al uso de antineoplásicos, describiéndose dos tipos de lesión. En la toxicidad vascular tipo 1, el riesgo de eventos vasculares persiste después de la administración de la droga; dentro del grupo se encuentran los inhibidores de la tirosina quinasa como el Nilotinib y el Ponatinib, que también se han asociado con hipertensión arterial sistémica de nueva aparición o dificultad para su control si ya estaba presente. Por otro lado, en la toxicidad vascular tipo 2, el riesgo se presenta sólo durante la administración del tratamiento, siendo el 5-Fluorocilo la droga más representativa<sup>17</sup>.

### ENFOQUE DIAGNÓSTICO. ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

Antes de comenzar el tratamiento oncológico, el primer paso consiste en identificar aquellos pacientes que tienen alto riesgo de presentar cardiotoxicidad<sup>5</sup>. Algunos **factores de riesgo comunes en los pacientes que desarrollan DCRTC** son:

- Presencia de cardiopatía previa: insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial coronaria, enfermedad valvular moderada a severa, cardiopatía hipertensiva, miocardiopatía hipertrófica/ restrictiva/ infiltrativa, arritmias ventriculares y fibrilación auricular.
- Factores de riesgo demográficos: edad (<18 años, >50 años con Trastuzumab, > 65 años con antraciclinas), antecedentes familiares (enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, hipercolesterolemia).
- Tratamiento previo para cáncer: uso de antraciclina o radioterapia en el área torácica.
- Factores de riesgo relacionados con estilo de vida: tabaquismo, alcoholismo, obesidad, sedentarismo.

Una vez que se han definido los factores de riesgo comu-

Factores de riesgo	
Anti-HER2 (Trastuzumab, Pertuzumab, Lapatinib)	
•	Edad (mayor a 65 años)
•	Uso concomitante o previo de radioterapia en área torácica
•	Uso concomitante o previo de antraciclinas
•	Obesidad
•	Disfunción ventricular izquierda
•	Hipertensión arterial sistémica
Inhibidores VEGF (Bevacizumab, Ramucirumab, Sunitinib, Pazopanib, Axitinib, Neratinib, Afatinib, Sorafenib, Dasatinib)	
•	Anticuerpos monoclonales; insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial coronaria, valvulopatía izquierda, cardiopatía isquémica
•	Inhibidores de tirosina quinasa: hipertensión arterial sistémica, cardiopatía

FIGURA 3.

DCRTC (Disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer) tipo 2: factores de riesgo<sup>5</sup>.

nes, se deben conocer aquellos particulares según el grupo al que pertenece el fármaco a utilizar (Figuras 2 y 3):

El segundo paso consiste en elegir la estrategia para detectar la cardiotoxicidad<sup>5</sup>, que puede ser con imágenes (ecocardiografía, resonancia magnética, imagen nuclear) o biomarcadores (troponina, péptido natriurético), tomando en consideración algunos principios:

- Mantener la misma técnica de imagen o biomarcador para controles sucesivos durante el tratamiento.
- Elegir una modalidad que tenga buena reproducibilidad.
- Si se elige una técnica de imagen, es recomendable que, además de evaluar la función ventricular izquierda, sea capaz de brindar información adicional (funcionamiento ventricular derecho y valvular, medición de presiones pulmonares y descartar enfermedades pericárdicas), y que no use radiación.
- El protocolo a seguir y la frecuencia con que se realiza el seguimiento dependerán del tratamiento en específico y su duración, dosis total acumulada y factores de riesgo del paciente.

### RELACIÓN ENTRE BIOMARCADORES Y CARDIOTOXICIDAD. PANORAMA ACTUAL

A pesar del aumento de la sobrevida alcanzada con el uso de algunas drogas anticancerosas altamente efectivas, como Trastuzumab y Doxorubicina, no se puede menospreciar el riesgo que poseen de generar cardiotoxicidad. Se ha descrito que los pacientes tienen un riesgo mayor a 7 veces de presentar insuficiencia cardíaca al usar la combinación previamente mencionada, surgiendo la necesidad de identificar a los pacientes con riesgo de cardiotoxicidad. Sin embargo, el enfoque tradicional de evaluación usando la fracción de eyección ventricular izquierda ha demostrado tener baja sensibilidad para detectar cambios subclínicos o predecir quienes perturbarán su función cardíaca con el tratamiento<sup>18</sup>.

Partiendo de la incertidumbre del cribado según la fracción de eyección ventricular, surge la utilización de biomarcadores para identificar a los pacientes con riesgo de toxicidad cardíaca. Dentro del grupo, se ha demostrado una relación entre el aumento de la troponina y la dismi-

nución de la fracción de eyección ventricular izquierda<sup>18,19</sup>, mayor riesgo de eventos cardiovasculares y respuesta al tratamiento para insuficiencia cardíaca<sup>20</sup>. Durante un seguimiento de 20 meses, se demostró que aquellos pacientes con un valor absoluto de troponina mayor a 0.08 ng/mL, al mes de iniciar quimioterapia, tienen un riesgo de 84% de presentar eventos cardíacos, comparado con 1% de riesgo acumulado en aquellos con concentraciones de troponina menores a 0.08 ng/mL<sup>21</sup>. Por su parte, Sawaya H., et al.<sup>22</sup> demostraron que en pacientes con cáncer de mama HER2+, la presencia de valores de troponina ultrasensible mayores a 30 pg/mL tuvieron un valor predictivo positivo de 44% para el desarrollo de insuficiencia cardíaca.

A partir del conocimiento generado en los ensayos de insuficiencia cardíaca, se han utilizado a los péptidos natriuréticos (BNP, NT-proBNP) como marcadores para determinar la disfunción ventricular subclínica<sup>23</sup>. Se demostró que el aumento sostenido de estos biomarcadores se asocia a mayor riesgo de desarrollar disfunción ventricular izquierda (tanto sistólica como diastólica), en comparación con los pacientes que presentaron alteración transitoria de los mismos o que se mantuvieron dentro de la normalidad<sup>23,25</sup>.

Otros marcadores que han demostrado elevarse en presencia de disfunción cardíaca post-quimioterapia han sido: metaloperoxidasa (MPO)<sup>18</sup>, interleucina 6 (IL-6)<sup>26</sup>, proteína de unión de ácidos grasos específica del corazón (HFABP)<sup>27</sup> y la isoenzima BB de la fosforilasa del glucógeno (GPBB)<sup>28</sup>.

Sin embargo, uno de los contratiempos que han presentado los ensayos con biomarcadores reside en la falta de sistematización a la hora de utilizarlos y los fármacos en que se han evaluado, ya que se han usado con una amplia gama de antineoplásicos y en momentos diferentes de la aplicación del tratamiento, factores que limitan la creación de un protocolo centrado en su uso<sup>27</sup>. No obstante, siguen manteniendo un futuro promisorio, como herramienta universal, mínimamente invasiva y que no requiere experiencia del observador, que logre ser capaz de identificar a los pacientes que desarrollan cardiotoxicidad.

### **ECOCARDIOGRAFÍA EN LA EVALUACIÓN DE LA CARDIOTOXICIDAD. USO DE FEVI EN LA DETECCIÓN DE CARDIOTOXICIDAD**

La quimioterapia y la radioterapia pueden colocar a los pacientes oncológicos en riesgo de varias complicaciones cardiovasculares, incluyendo insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial periférica, tromboembolismo, enfermedad pericárdica y valvular<sup>29</sup>. Partiendo de esa premisa, surge la norma de mantener un seguimiento del paciente antes, durante y después de finalizar el tratamiento, para poder diagnosticar la aparición de DCRTC.

La fracción de eyección puede ser medida por modalidades de imagen, cuyos efectos pueden ser ionizantes (ecografía, resonancia magnética) o no ionizantes (rayos X, tomografía computarizada, radioisótopos). A pesar de que la resonancia magnética es el método de elección para su

cálculo, la ecocardiografía representa la primera línea diagnóstica, debido a ser un estudio accesible, de bajo costo y libre de radiación<sup>30</sup>; además, permite evaluar otras estructuras que pueden ser víctimas de injuria (como pericardio y aparatos valvulares), y medir datos hemodinámicos de relevancia (volumen latido, presiones de llenado ventriculares, presión arterial pulmonar). La medición de la FEVI se ha complementado con el uso de medios de contraste no tóxicos, para mejorar la evaluación en caso de imágenes ecográficas subóptimas, y del puntaje de motilidad parietal (WMS), para añadir valor predictivo<sup>31</sup>.

La técnica ecocardiográfica más usada para cuantificar la FEVI es el método biplano<sup>31</sup>. Sin embargo presenta varias limitaciones, desde la asunción necesaria, pero no siempre correcta, de la forma elíptica del ventrículo izquierdo (que ha sido parcialmente superada usando la técnica 3D), pasando por la necesidad de tener que visualizar unos bordes endocárdicos adecuadamente definidos, hasta la variabilidad inter e intraobservador propia del método<sup>32</sup>.

Analizando el estudio de la FEVI en el campo de la Cardio-oncología, una desventaja de su utilización para monitorizar la disfunción cardíaca, radica en que los cambios de esta ocurren de forma tardía, cuando se ha consumado la injuria cardíaca<sup>20</sup>. A pesar de ser un parámetro universal para guiar la toma de decisiones, su uso no ha podido superar diferentes desafíos presentados en el campo oncológico, lo que ha llevado a buscar otras técnicas que permitan diagnosticar, de forma temprana y reproducible, la disfunción cardíaca, para poder así iniciar un tratamiento precoz y abortar la lesión cardíaca.

### **TÉCNICAS DE IMAGEN PARA EVALUAR DEFORMACIÓN MIOCÁRDICA. VENTAJAS DE LA TÉCNICA STRAIN**

Con la ecocardiografía es posible evaluar el funcionamiento mecánico cardíaco. A partir de su conformación estructural en tres capas (subendocardio, miocardio y subepicardio), se han creado técnicas que evalúan la deformación de algún segmento en particular, compararlo con otros y poder identificar la normalidad de su movimiento. El efecto Doppler tisular (DTI) permite la medición de las señales Doppler de baja frecuencia que se generan en el anillo valvular aurículo-ventricular y el miocardio. Las velocidades miocárdicas en dirección longitudinal pueden ser evaluadas en vistas apicales, mientras que las que tienen dirección radial se evalúan en vistas de eje corto. Debido a que virtualmente cualquier área miocárdica puede ser evaluada, permite detectar alteraciones regionales y mantiene una buena correlación con la FEVI, incluso en pacientes oncológicos<sup>33</sup>. Sin embargo, la medición de velocidades puede ser afectada por un fenómeno donde el movimiento de un segmento que no tiene actividad puede resultar del generado por la actividad de los segmentos vecinos (*tethering*); a esta limitación debemos agregar que, debido a su distribución no uniforme (disminución de ve-



FIGURA 4. Generalidades de ecocardiografía con *speckle-tracking* <sup>40</sup>.

locidad desde la base hasta ápex), resulta difícil establecer valores de referencia.

Para superar las desventajas del *DTI*, se crearon otras técnicas basadas en la deformación miocárdica (*strain*) y su velocidad (*strain rate*), que evalúan la magnitud y la tasa de esa deformación en el musculo cardiaco. Una de las formas de obtener datos para evaluar ambos es a partir del *DTI* con color, que permite medir velocidades en todos los segmentos miocárdicos y generar los valores de deformación. Sin embargo, al igual que la técnica de base, es ángulo dependiente, requiriendo entrenamiento y experiencia para su correcta interpretación <sup>34</sup>.

Existe un método para evaluar la deformación miocárdica basado en el seguimiento del movimiento de determinados puntos del miocardio, llamado *speckle-tracking*, que supera parte de las limitaciones del *DTI* (Figura 4). A partir del análisis del *speckle*, se puede evaluar la deformación en los sentidos longitudinal, radial y circunferencial, de forma ángulo independiente. La medida más usada para evaluar la función sistólica del ventrículo izquierdo es el *strain* longitudinal global (*GLS*); siendo las otras medidas, el *strain* longitudinal radial (*GRS*) y circunferencial (*GCS*), poco utilizadas por ser menos reproducibles que la primera. Se ha demostrado que la reducción del *GLS* ocurre antes de que pueda evidenciarse una disminución de la *FEVI* <sup>35</sup>, lo que permite proyectarlo como una herramienta capaz de detectar disfunción ventricular subclínica en el paciente que recibe fármacos cardiotoxicos <sup>33</sup>.

Se ha comprobado que los valores de *GLS* tienden a disminuir después de la quimioterapia, y que el *strain* tiene mayor sensibilidad que la *FEVI* para detectar disfunción ventricular subclínica <sup>22,36,37</sup>. Las observaciones de Thavendiranathan P, et al. <sup>38</sup> demostraron que el *GLS* presentaba una disminución entre 9 y 19% durante o inmediatamente después del uso de antraciclina. Por su parte, en el estudio realizado por Fallah-Rad N, et al. <sup>36</sup>, en pacientes con cáncer de mama que desarrollaron cardiotoxicidad con Trastuzumab y antraciclina, se evidenció una reducción del *GLS* durante los primeros 3 meses de seguimiento, sin haberse documentado cambios en la *FEVI*. Por su parte, las mediciones de *GRS* y *GCS* han pre-

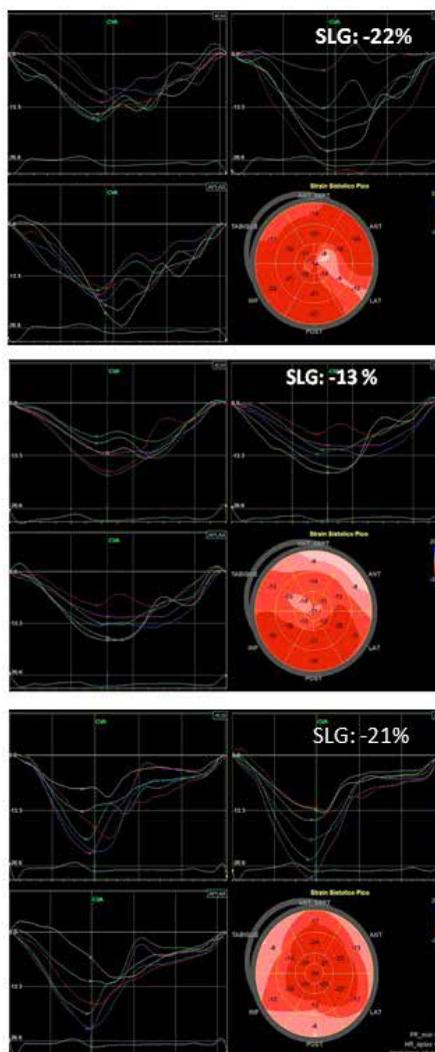


FIGURA 5. Mujer de 57 años con cáncer de mama que recibe tratamiento con Trastuzumab. A (22%) estudio realizado antes del comenzar el tratamiento; B (13%) evaluación a los 3 meses; C (21%) control post-tratamiento<sup>9</sup>.

sentado evidencias conflictivas por sus resultados opuestos. Sin embargo, basado en la localización de las fibras estudiadas, se ha relacionado la disminución del *GRS* con la progresión de la lesión subendocárdica hacia el miocardio, lo que traduciría progresión de la enfermedad <sup>39</sup>.

Debido a la variabilidad en los valores basales de *strain* entre los pacientes, el mejor predictor de disfunción ventricular es el cambio del *GLS* comparado con su valor previo. Una reducción >15% del *GLS* es indicativo de disfunción subclínica ventricular izquierda, mientras que si la reducción es <8% es consistente con ausencia de disfunción subclínica ventricular <sup>41</sup>. En caso de que el cambio se ubique entre 8-15%, se considera dentro de una zona gris, que justifica seguimiento frecuente para detectar si persiste la tendencia hacia la disminución del *GLS* (Figura 5) <sup>29</sup>.

La importancia de determinar una reducción significativa del *strain* es que, como parámetro de disfunción sub-

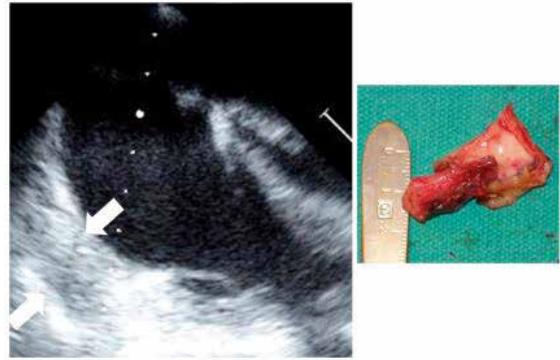
clínica ventricular izquierda, sugeriría el momento para comenzar la administración de fármacos cardioprotectores (moduladores del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, beta bloqueantes), antes de objetivarse una disminución significativa de la FEVI<sup>5</sup>. Actualmente está en desarrollo el estudio *SUCCOUR* (*Strain sUrveillance during Chemotherapy for improving Cardiovascular OUtcomes*) para determinar si los cambios del *GLS*, usados como guía para iniciar tratamiento farmacológico cardioprotector, se asocian a una mejoría de la morbimortalidad en los pacientes oncológicos que reciben quimioterapia<sup>42</sup>.

La evaluación del *GLS* aún se encuentra en etapa de perfeccionamiento, en aras de alcanzar un nivel de reproducibilidad y accesibilidad que permita posicionar a la técnica como parte de la evaluación ecocardiográfica rutinaria<sup>40</sup>. Hasta la fecha, mantiene un papel como herramienta de soporte, que permite detectar cambios que escapan al rango de visión de la fracción de eyección. No obstante, genera muchas expectativas como parámetro predictor de morbimortalidad cardiovascular en insuficiencia cardíaca<sup>43</sup>, haciendo posible que tenga en el futuro un rol central en la evaluación de la función ventricular izquierda dentro de las diferentes ramas de la Cardiología, incluyendo la Cardio-Oncología.

### EVALUACIÓN DE TOXICIDAD EN EL VENTRÍCULO DERECHO

El daño por cardiotoxicidad no se limita al ventrículo izquierdo; el uso de antraciclinas y Trastuzumab se ha relacionado con disfunción aguda y crónica del ventrículo derecho<sup>44,45</sup>. La característica de poseer un menor grosor de pared comparado con el ventrículo izquierdo, ha sido planteada como la causa más probable de mayor sensibilidad del ventrículo derecho a los fármacos antineoplásicos<sup>45</sup>. Por su parte, el uso de Dasatinib ha sido relacionado con el desarrollo de hipertensión pulmonar<sup>46</sup>, pudiendo también afectar de forma secundaria al ventrículo derecho.

Debido a su compleja configuración geométrica, la evaluación del ventrículo derecho ha representado un reto en la ecocardiografía<sup>47</sup>. El advenimiento de la técnica 3D ha permitido superar las limitaciones del modo bidimensional en el estudio funcional, siendo lo más cercano a los valores obtenidos por resonancia magnética<sup>48</sup>; sin embargo, no escapa de una limitación universal, representada por la necesidad de obtener imágenes de calidad<sup>[31]</sup>. A pesar de algunos contratiempos, la evaluación ecocardiográfica ventricular derecha ha contribuido al estudio de la DCRTC<sup>49</sup>. Igual que en su contraparte izquierda, se encuentra en desarrollo el uso de *strain* para evaluar la función ventricular derecha, habiendo demostrado una buena correlación con la función sistólica medida por imagen nuclear<sup>50,51</sup>. A pesar de que no existan análisis de *strain* ventricular derecha en poblaciones grandes de pacientes oncológicos, representa uno de los puntos a perfeccionar en un futuro cercano, dentro de la evaluación de cardiotoxicidad.



**FIGURA 6.**

Pericarditis constrictiva post-radioterapia en paciente de 35 años de edad tratado por linfoma de Hodgkin. Izquierda: engrosamiento pericárdico evidenciado en ecocardiografía transesofágica (ETE). Derecha: masa pericárdica extraída después de cirugía<sup>58</sup>.

### ENFERMEDAD VALVULAR, PERICÁRDICA Y ARTERIAL RELACIONADA CON ANTINEOPLÁSICOS

La afectación valvular primaria por cardiotoxicidad ha sido poco documentada en la literatura. Si bien los tumores cardiacos pueden dañar la arquitectura valvular<sup>52</sup>, se ha relacionado el tratamiento oncológico con procesos degenerativos<sup>53</sup>, siendo la válvula mitral la víctima más frecuente, y la insuficiencia valvular el tipo de lesión predominante<sup>53,54</sup>. El lapso de tiempo en que se ha evidenciado la insuficiencia mitral es amplio, desde 3 meses posterior al uso de antraciclinas, hasta 10 años después de haber recibido radiación torácica<sup>54</sup>; esta última se ha relacionado con la aparición de lesiones tardías (hasta 25 años después de haber recibido terapia), consistentes en fibrosis e insuficiencia valvular de predominio izquierdo<sup>55</sup>. Por otro lado, son poco frecuentes las lesiones donde predomina el componente estenótico, siendo en su mayoría causadas por tumores que comprimen las estructuras valvulares<sup>56,57</sup>.

En cuanto al pericardio, su afectación por cardiotoxicidad es un fenómeno común<sup>59</sup>, pudiendo expresarse a través de pericarditis, taponamiento o constrictión (*Figura 6*). La evaluación ecocardiográfica representa una herramienta importante en el seguimiento del paciente oncológico, especialmente en aquellos que reciben radioterapia, debido a la documentación tardía de enfermedades pericárdicas<sup>58</sup>. A pesar de que la resonancia magnética y la tomografía computarizada tienen mayor capacidad para detectar derrame y engrosamiento de las paredes, la ecocardiografía permite la evaluación hemodinámica del taponamiento, así como también apunta diferencias entre pericarditis constrictiva y otras entidades (miocardiopatía restrictiva, falla ventricular derecha, entre otros)<sup>60</sup>, que pueden surgir como consecuencia de los antineoplásicos<sup>61,62</sup>.

Debido a ser una herramienta de fácil acceso, la ecocardiografía representa el método más común con que se inicia la evaluación de tumores cardiacos, aunque la resonancia magnética mantiene ventaja al poder diferenciar el tipo de

tejido que forma la masa, así como para determinar su diseminación<sup>58</sup>. En cuanto a la modalidad de ecocardiografía con esfuerzo, mantiene un papel protagónico en la evaluación de enfermedad arterial coronaria, siendo ampliamente usada en pacientes que recibieron radioterapia, por el fenómeno de aterosclerosis acelerada del que son partícipes<sup>63,64</sup>.

### CONCLUSIONES. CARDIO-ONCOLOGÍA: UN NUEVO CAMINO A RECORRER

Todo nueva disciplina significa el inicio de enfoques novedosos e intentos de ensayo y error, en la búsqueda de generar conocimiento. La Cardio-oncología representa una de las ramas con más auge dentro de la Cardiología, que nos ha hecho replantear muchos conceptos que considerábamos como irrefutables y enfrentar el universo detrás de la puerta abierta por el perfeccionamiento de la terapia antineoplásica. Nos ha permitido obtener una visión diferente del paciente oncológico, cuyo antagonismo reside en la enfermedad cardiovascular que surge como consecuencia de un tratamiento, que por un lado es capaz de prolongar su supervivencia, pero a expensas de causar injuria cardiovascular, planteando un nuevo escenario demandante de nuevas modalidades de diagnóstico y tratamiento temprano.

### BIBLIOGRAFIA

- Moslehi JJ. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. *N Engl J Med* **2016**; 375 (15): 1457-67.
- Miller KD, Siegel RL, Lin CC, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* **2016**; 66 (4): 271-89.
- Pavo N, Raderer M, Hülsmann M, et al. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. *Heart* **2015**; 101 (23): 1874-80.
- Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* **2009**; 53 (24): 2231-47.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* **2016**; 37 (36): 2768-2801.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* **2016**; 69 (12): 1167.
- Gianni L, et al. Anthracycline cardiotoxicity: from bench to bedside. *J Clin Oncol*, **2008**; 26 (22): 3777-84.
- Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* **2005**; 23 (31): 7820-6.
- Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J* **2013**; 34 (15): 1102-11.
- Yeh JM, Nohria A, Diller L. Routine echocardiography screening for asymptomatic left ventricular dysfunction in childhood cancer survivors: a model-based estimation of the clinical and economic effects. *Ann Intern Med* **2014**; 160 (10): 661-71.
- Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol* **2010**; 7 (10): 564-75.
- Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* **2012**; 23 Suppl 7: vii 155-66.
- Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol* **2005**; 23 (13): 2900-2.
- Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc* **2014**; 89 (9): 1287-306.
- Negro A, Brar BK, Lee KF. Essential roles of Her2 / erbB2 in cardiac development and function. *Recent Prog Horm Res* **2004**; 59: 1-12.
- Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* **2012**; 104 (17): 1293-305.
- Herrmann J. Tyrosine Kinase inhibitors and vascular toxicity: Impetus for a classification system?. *Curr Oncol Rep* **2016**; 18 (6): 33.
- Ky B, Putt M, Sawaya H, et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol* **2014**; 63 (8): 809-16.
- Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino R Jr, et al. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging* **2013**; 6 (8): 877-85.
- Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* **2010**; 55 (3): 213-20.
- Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* **2004**; 109 (22): 2749-54.
- Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, 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.
- Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin Chem* **2005**; 51 (8): 1405-10.
- Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, et al. Natriuretic peptides during the development of doxorubicin-induced left ventricular diastolic dysfunction. *J Intern Med* **2002**; 251 (3): 228-34.
- Cil T, Kaplan AM, Altintas A, et al. Use of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to assess left ventricular function after adjuvant doxorubicin therapy in early breast cancer patients: a prospective series. *Clin Drug Investig* **2009**; 29 (2): 131-7.
- Mercuro G, Cadeddu C, Piras A, et al. Early epirubicin-induced myocardial dysfunction revealed by serial tissue Doppler echocardiography: correlation with inflammatory and oxidative stress markers. *Oncologist* **2007**; 12 (9): 1124-33.
- Tian S, Hirshfield KM, Jabbar SK, et al. Serum biomarkers for the detection of cardiac toxicity after chemotherapy and radiation therapy in breast cancer patients. *Front Oncol* **2014**; 4: 277.
- Horacek JM, Tichy M, Pudil R, et al. Glycogen phosphorylase BB could be a new circulating biomarker for detection of anthracycline cardiotoxicity. *Ann Oncol* **2008**; 19 (9): 1656-7.
- Larsen CM, Mulvagh SL. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography. *Echo Res Pract* **2017**; 4 (1): R33-R41.
- Walker J, Bhullar N, Fallah-Rad N, et al. Role of three-dimensional echocardiography in breast cancer: comparison with two-dimensional echocardiography, multiple-gated acquisition scans, and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* **2010**; 28 (21): 3429-36.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* **2015**; 16 (3): 233-70.
- Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, et al. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* **2013**; 61 (1): 77-84.