

Detección de disfunción ventricular izquierda subclínica secundaria a quimioterapia mediante ecocardiografía Doppler tisular

Alba Bañuelos-Gutiérrez,* Roberto Enciso-Gómez**

RESUMEN

Objetivo: Determinar la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en forma temprana mediante ecocardiografía Doppler tisular en pacientes que reciben quimioterapia. **Material y métodos:** Pacientes programados para quimioterapia. Sin enfermedad cardíaca. A todos se les realizó ecocardiografía Doppler tisular con las siguientes mediciones: Velocidad de contracción sistólica (Sa), velocidad diastólica temprana (Ea), velocidad diastólica tardía (Aa) y relación E/Ea lateral, a nivel del anillo mitral, porción basal inferior del septum interventricular y pared lateral del ventrículo izquierdo. Antes de recibir quimioterapia, al finalizar y 4 semanas después. **Resultados:** Se incluyeron 20 pacientes. Los cuales recibieron quimioterapia entre uno y siete días. Después de concluir la quimioterapia, se observó que la velocidad de contracción sistólica (Sa) disminuyó en 2 pacientes y 3 pacientes presentaron disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, observándose una disminución de la velocidad diastólica temprana (Ea) (7.6 ± 2.05 cm/s) y aumento de la velocidad diastólica tardía (Aa) (8.3 ± 2.4 cm/s). En el seguimiento a 4 semanas, la velocidad de contracción sistólica (Sa) presentó disminución en 3 pacientes y 7 pacientes presentaron disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, con disminución de la velocidad pico de la onda E transmitral y función sistólica conservada. **Conclusiones:** Nuestros resultados confirman que la ecocardiografía Doppler tisular es un método útil y preciso para detectar disfunción diastólica temprana del ventrículo izquierdo, y cardiotoxicidad subclínica en estos pacientes.

Palabras clave: Cardiotoxicidad, quimioterapia, Doppler tisular.

ABSTRACT

Objective: Determine the left ventricular dyastolic dysfunction early by Doppler tissue echocardiography in patients undergoing to chemotherapy. **Methods:** Were included patients, whom received chemotherapy, without cardiac illness, they underwent an echocardiography tissue Doppler with measurement of the velocities peak in systole (Sa), velocities diastole early (Ea), velocities diastole late (Aa) and relation E/Ea, in the mitral annulus, the basal segment of interventricular septum and lateral wall of the left ventricle. Before, the finish and four weeks after the chemotherapy. **Results:** Twenty patients were included. They received chemotherapy by 1 and 7 days. Early after chemotherapy, the velocities peak systole decrease in 2 patients and 3 patients was observed diastolic dysfunction of the left ventricle, with decrease of the velocities diastole early (Ea) (7.6 ± 2.05 cm/s) and increase of the velocities diastole late (Aa) (8.3 ± 2.4 cm/s). The follow-up to 4 weeks, in 3 patients, the velocities peak systole decrease and 7 patients was observed diastolic dysfunction of the left ventricle with decrease of the mitral E peak velocity and velocities diastolic early (Ea). And systolic function conserved. **Conclusion:** Our results confirm the utility of the echocardiography tissue Doppler for detection early of the left ventricular dyastolic dysfunction, and subclinical cardiotoxicity in these patients.

Key words: Cardiotoxicity, chemotherapy, tissue Doppler imaging.

www.medigraphic.com

INTRODUCCIÓN

La quimioterapia ha sido utilizada durante décadas para la curación y remisión de diversas neoplasias. La toxicidad de estos regímenes que contienen antineoplásicos de fase-S o dependientes del ciclo celular, afecta sobre todo a tejidos con rápida renovación celular como el tubo digestivo y la

* Cardiólogo en adiestramiento de Ecocardiografía.

** Cardiólogo adscrito al Servicio de Ecocardiografía.

Departamento de Ecocardiografía, UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret". Centro Médico Nacional "La Raza". IMSS.

médula ósea. Sin embargo, el daño miocárdico secundario a quimioterapia es un problema de gran magnitud, ya que los supervivientes a largo plazo tienen el riesgo de padecer miocardiopatía.¹ Observándose una incidencia de cardiotoxicidad y falla cardíaca relacionada con la dosis acumulativa de 0.14 a 18% (con dosis de 400 hasta 700 mg/m²) respectivamente.² Presentándose según tiempo de evolución en: Aguda, crónica y tardía.³ Siendo la cardiotoxicidad aguda y subaguda la que poco se presenta en regímenes actuales de quimioterapia.⁴⁻⁶ Empleándose para su detección, varios métodos tanto invasivos como no invasivos, entre ellos, la biopsia endomiocárdica, la ventriculografía con radioisótopos y la ecocardiografía convencional, pero con baja especificidad y sensibilidad.⁷⁻⁹ Sin embargo, la detección temprana del daño inicial es limitado por su naturaleza subclínica. Siendo el objetivo del presente estudio su detección mediante ecocardiografía Doppler tisular.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron a pacientes mayores de 18 años, programados para recibir quimioterapia, derechohabientes del IMSS enviados al Servicio de Ecocardiografía del 8º piso del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “La Raza”, para valoración de la función ventricular izquierda y que aceptaran la realización del estudio, mediante consentimiento firmado. Con los siguientes criterios de exclusión: 1) Antecedente de tratamiento con quimioterapia. 2) Enfermedad cardíaca conocida de cualquier tipo como: Cardiopatía isquémica: Angina de pecho, infarto del miocardio. 3) Trastornos del ritmo cardíaco: Bloqueo auriculoventricular de 2do y 3er grado, bloqueo de rama izquierda del haz de His y extrasistoles ventriculares clase 3 y 4 de Lown. 4) Enfermedad valvular: Insuficiencia mitral moderada a severa, estenosis mitral moderada a severa (área valvular mitral < 1.5 cm²), insuficiencia aórtica moderada a severa y estenosis aórtica moderada a crítica (área valvular aórtica > 1.0 y < 0.7 cm²) con gradiente mayor de 50 mmHg. 5) Cardiopatía congénita: Comunicación interauricular e interventricular, conducto arterioso persistente, enfermedad de Ebstein, tetralogía de Fallot y coartación de aorta. 6) Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo menor del 40%. Eliminándose si presentaban: 1) Mala ventana ecocardiográfica, 2) Imposibilidad de registro del estudio, 3) Falta de cooperación del paciente, 4) Pérdida en el seguimiento.

A los pacientes que aceptaron participar, se les realizó ecocardiografía Doppler tisular, obteniendo mediciones con Doppler de onda pulsada, y colocación de cursor aproximadamente a 2 mm del miocardio a nivel del anillo mitral, en eje corto, segmento basal del septum interventricular y pared lateral del ventrículo izquierdo en proyección apical 2 y 4 cámaras.^{10,11} Con obtención de las siguientes velocidades: Sa (Velocidad de contracción sistólica): Medido desde el pico de velocidad de la onda del movimiento sistólico del anillo mitral (valor 5.97 ± 1.14 cm/s). Ea (Velocidad diastólica temprana): Medido desde el pico de velocidad de llenado diastólico temprano (valor 7.91 ± 2.16 cm/s). Aa (Velocidad diastólica tardía): Medido desde el pico de velocidad de llenado tardío debido a contracción auricular (valor 5.99 ± 1.73 cm/s). Índice E/Ea lateral: Medición de onda pulsada del flujo transmitral (onda E) y medición con Doppler tisular (onda Ea) a nivel del anillo mitral (valor 7.7 ± 3 cm/s).¹²⁻¹⁴

Considerando que el paciente tiene disfunción diastólica cuando presenta las siguientes mediciones: Valor de Sa sea menor de 5.97 ± 1.14 cm/s, valor de Ea menor de 7.91 ± 2.16 cm/s, valor de Aa mayor de 5.99 ± 1.73 cm/s, valor del índice E/Ea lateral mayor de 7.7 ± 3 cm/s.

Dichos parámetros fueron obtenidos antes de iniciar el primer ciclo de quimioterapia, al finalizar el ciclo y 4 semanas después del mismo. Con el fin de detectar disfunción diastólica temprana del ventrículo izquierdo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó media y desviación estándar para variables cuantitativas, moda y porcentaje para aquellas variables cualitativas. Para las mediciones ecocardiográficas se utilizó estadística paramétrica (ANOVA) y análisis multivariado para cálculo de riesgo relativo.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 20 pacientes (10 hombres y 10 mujeres) con una edad promedio de 36 años ± 15 años. Con los siguientes diagnósticos: Leucemia linfoblástica aguda: 4 pacientes (20%), leucemia mieloide aguda: 6 pacientes (30%), linfoma no Hodgkin: 3 pacientes (15%), leucemia mieloide crónica: 2 pacientes (10%) y esclerosis múltiple recurrente: 5 pacientes (25%). Los cuales recibieron el primer ciclo de quimioterapia entre 1 y 7 días (en promedio 3.5 días) (*Cuadro I*).

Los valores ecocardiográficos del Doppler tisular iniciales fueron: Velocidad de contracción sistólica máxima (Sa): 7.91 ± 0.94 cm/s, velocidad diastólica temprana (Ea) 11.8 ± 2.03 cm/s, velocidad diastólica tardía (Aa): 7.25 ± 0.64 cm/s. Índice E/Ea: 5.65. 24 h. Después de concluir el ciclo de quimioterapia: Velocidad Sa: 7.28 ± 0.81 cm/s, velocidad Ea: 10.55 ± 1.69 cm/s, velocidad Aa: 7.36 ± 0.86 cm/s. Índice E/Ea: 5.95. En el seguimiento a 4 semanas: Velocidad Sa: 7.33 ± 0.82 cm/s, velocidad Ea: 7.9 ± 0.98 cm/s, velocidad Aa: 9.5 ± 1.87 . Índice E/Ea lateral: 5.9 (*Cuadro II*).

En cuanto a los pacientes que presentaron disfunción diastólica posterior a concluir el primer ciclo de quimioterapia (24 h), se observó que la velocidad de contracción sistólica disminuyó en 2 pacientes (10%) a 5.66 ± 1.59 cm/s y 3 pacientes (15%) presentaron una disminución de la velocidad diastólica temprana (Ea) de 7.6 ± 2.05 cm/s con aumento de la velocidad diastólica tardía (Aa) de 8.3 ± 2.4 cm/s con respecto a los valores obtenidos inicialmente.

En el seguimiento a 4 semanas, la velocidad de contracción sistólica en 3 pacientes (15%) presentó rangos menores de 5.33 ± 1.49 cm/s, 7 pacientes

Cuadro I. Características demográficas de los pacientes.

	No.	%
Género: Masculino	10	50
Femenino	10	50
Edad: < 59 años	17	85
> 60 años	3	15
Leucemia linfoblástica aguda	4	20
Leucemia mieloblástica aguda	6	30
Linfoma no Hodgkin	3	15
Leucemia mieloide crónica	2	25
Esclerosis múltiple recurrente	5	10
Duración de tratamiento:		
24 h	8	40
7 días	12	60

Cuadro II. Valores ecocardiográficos basales, 24 h postquimioterapia y 4 semanas.

	Basal	24 h	4 semanas
Velocidad contracción sistólica (Sa) cm/seg	7.91 ± 0.94	7.28 ± 0.81	7.33 ± 0.82
Velocidad diastólica temprana (Ea) cm/seg	11.81 ± 2.03	10.55 ± 1.69	7.9 ± 0.98
Velocidad diastólica tardía (Aa) cm/seg	7.25 ± 0.72	7.36 ± 0.86	9.5 ± 1.87
Índice E/Ea lateral	5.83		

Índice E/Ea lateral: Obtenido mediante la división de onda E de flujo transmitral y onda E del Doppler tisular.

(40%) presentaron disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, con disminución de la velocidad diastólica temprana (Ea) de 6.71 ± 3.05 cm/s y aumento de la velocidad diastólica tardía (Aa) de 10.14 ± 1.88 cm/s, con respecto a valores iniciales (*Figura 1*).

En cuanto al sexo, 3 hombres (15%) y 2 mujeres (10%) presentaron disfunción diastólica, 24 h después de haber concluido el ciclo de quimioterapia, y en el seguimiento a 4 semanas 5 hombres (25%) y 2 mujeres (10%) presentaron disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (*Figura 2*).

Observándose además una disminución de la velocidad pico de la onda E transmitral posterior a concluir el ciclo de quimioterapia (24 h) de 73 ± 52 cm/s y a las 4 semanas de 70 ± 16 cm/s en el resto los pacientes, con función sistólica conservada.

En el modelo de regresión logística no se encontró significancia estadística entre las variables, por valor de $P > 0.05$, tal vez por el tamaño de la muestra.

DISCUSIÓN

La disfunción subclínica del ventrículo izquierdo, es una entidad poco reconocida bajo los regímenes actuales de quimioterapia, ya que origina manifestaciones clínicas inespecíficas en estos pacientes, existiendo actualmente pocos métodos diagnósticos para su detección. Con respecto a esto la ecocardiografía Doppler tisular se ha mostrado como método útil, y no invasivo para la detección de esta entidad.

En nuestro estudio, nosotros observamos que las mediciones derivadas de la ecocardiografía Doppler tisular detectaron de una manera temprana la disfunción subclínica del ventrículo izquierdo en pacientes que recibieron quimioterapia 24 h después de haber concluido el régimen y un mes posterior, independientemente de la dosis y esquema de tratamiento, con función sistólica conservada. Como se ha observado en otros estudios realizados en Europa y Estados Unidos, cabe señalar que en ellos, sólo incluye-

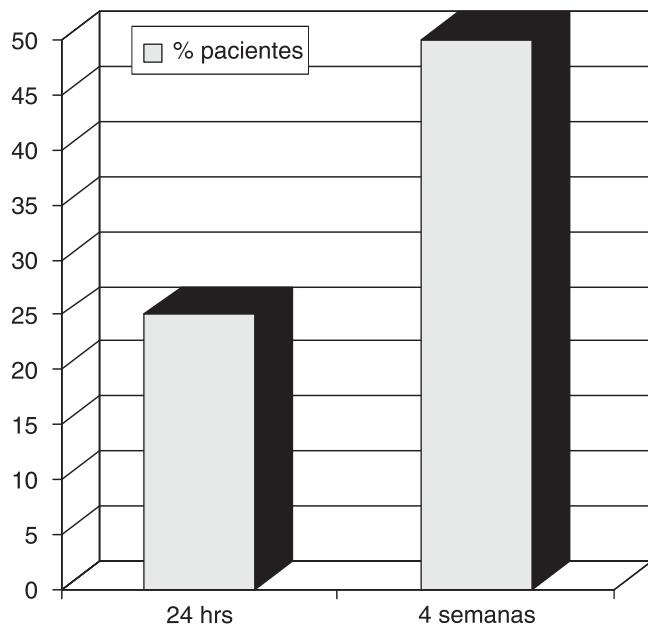


Figura 1. Porcentaje de pacientes con disfunción diastólica del ventrículo izquierdo 24 h postquimioterapia y a las 4 semanas.

ron un tipo de pacientes con un solo diagnóstico y régimen de quimioterapia (en su mayoría antracílico), difiriendo este estudio ya que aquí se incluyeron pacientes con diferentes diagnósticos, los cuales recibieron varios agentes antineoplásicos, a dosis variadas.

Se demostró además que el daño miocárdico secundario al uso de medicamentos antineoplásicos, no es homogéneo, si no en parches, ya que algunos pacientes en el estudio mostraron variabilidad en las mediciones tomadas de diferentes zonas del ventrículo izquierdo. Como lo observado en otros estudios, donde la biopsia miocárdica ha mostrado que el daño miocárdico no es homogéneo, sino en parches, observándose buena correlación con las mediciones obtenidas de la ecocardiografía Doppler tisular, aumentando aún más, su sensibilidad y especificidad para la detección de daño miocárdico.

También cabe señalar, aunque no haya sido objeto de estudio, que se registró disminución en la velocidad pico del llenado diastólico temprano (onda E) en el ventrículo izquierdo, en estos pacientes, sin disfunción ventricular izquierda detectada por ecocardiograma Doppler tisular, lo que podría señalar daño miocárdico subclínico. Sin relación a edad y sexo. No observado en estudios previos.

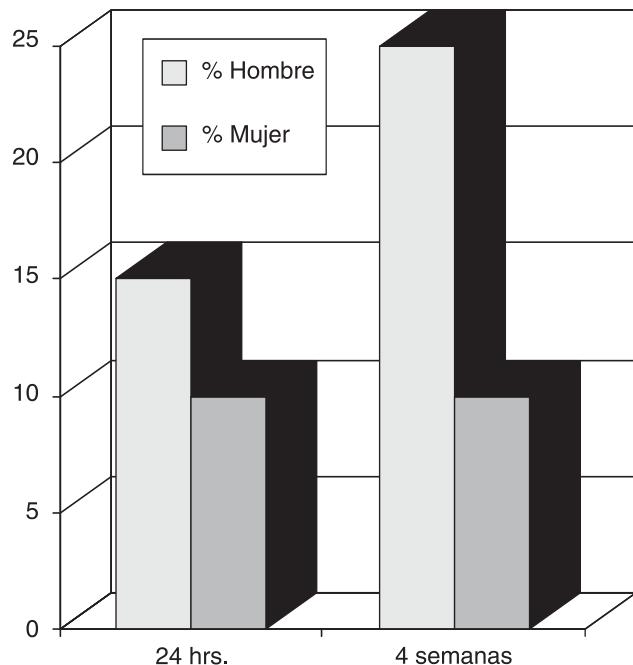


Figura 2. Porcentaje de pacientes con disfunción diastólica según el sexo.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados confirman que la ecocardiografía Doppler tisular puede constituirse como un método útil, y preciso para la detección de la disfunción diastólica temprana del ventrículo izquierdo, después de la quimioterapia, y que puede ser usado ampliamente como método no invasivo, para detectar cardiotoxicidad subclínica, y de esta manera prevenir la progresión del daño miocárdico y la falla cardíaca en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Braunwald E, Zipes D, Libby P. Braunwald's cardiolología. En: Stone R. Editor. *Trastornos hematológicos - oncológicos y enfermedad cardiovascular*. 6ta ed. España: Editorial Marban; 2004: 2750-2754
2. Tajar C, Santos D, Manente D, Arias L. Cardiotoxicidad inducida por drogas de uso en oncología. *Tópicos en Oncología* 2003; 2: 1-5.
3. Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, Puustinen J, Remes J, Rantala A et al. Comparison of Echocardiography and radionuclide ventriculography in the follow-up of left ventricular systolic function in adult lymphoma patients during doxorubicin therapy. *Journal of Internal Medicine* 2001; 249: 297-303.

4. Feenestra J, Grobbe D, Remme W, Stricker B. Autoestudio de insuficiencia cardiaca. Aspectos básicos. En: Lewis R. Editor. *Insuficiencia cardiaca inducida por fármacos*. 1ra ed. España: Medical Trenes; 2005: 89-98.
5. Shan K, Lincoff M, Young J. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *Annals of Internal Medicine* 1996; 125: 47-58.
6. Bú'lock F, Mott M, Oakhill A, Martin R. Early identification of anthracycline cardiomyopathy: possibilities and implications. *Archives of Disease in Childhood* 1996; 75: 416- 422.
7. Galdensi M, Marra F, Esposito R, Lomoriello S, Pardo M, Divitis O. Cancer therapy and cardiotoxicity: The need of serial Doppler echocardiography. *Cardiovascular Ultrasound* 2007; 5: 1-14.
8. Hayashi S, Brodin L, Alvestrand A, Lind B, Stenvinkel P. Improvement of cardiac function after haemodialysis. Quantitative evaluation by color tissue velocity imaging. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 2004; 19: 1497- 1500.
9. Kukulski T, Voigt J, Wilkenshoff U, Strottmann J, Wrannen B, Hatle L et al. A comparison of regional myocardial velocity information derived by pulsed and color Doppler techniques; an in vitro and *in vivo* study. *Echocardiography* 2000; 17: 639-651.
10. Ho C, Solomon S. A clinician's guide to tissue Doppler imaging. *Circulation* 2006; 113: e396-e398.
11. García-Fernández M, Zamorano L. Procedimientos en ecocardiografía. En: Almería C, García-Fernández M, Zamorano L, editores. *Doppler tisular*. 1era ed. España: Editorial McGrawll-Hill – Interamericana de España, SAU; 2004: 289-300.
12. Oh J, Seward J, Jamil A. The echo manual. In: Powell B, Espinosa R, Yu Ch, Oh J, editors. *Tissue Doppler imaging, strain imaging and dyssynchrony assessment*. 3rd Ed. EUA: Editorial: Lippincott Williams & Wilkins. 2006: 80-98.
13. Tassan-Mangina S, Codoreana D, Metiviera D, Costab B, Himberlinc Ch, Jouannaub Ch et al. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography alter anthracycline treatment in adults: Early and late alterations of ventricular function during a prospective study. *European Journal of Echocardiography* 2006; 7: 141-146.
14. Takashi O, Tomotsugu T, Yuichiro M, Hirotsugu Y, Miho A, Yukiko O et al. Pulsed tissue Doppler imaging of left ventricular systolic and diastolic wall motion velocities to evaluate differences between long and short axes in healthy subjects. *Journal of the American Society of Echocardiography* 1999; 12: 308-313.

Dirección para correspondencia:

Dra. Alba Bañuelos Gutiérrez
UMAE Hospital de Especialidades
"Dr. Antonio Fraga Mouret",
Centro Médico Nacional "La Raza". IMSS.
Seris y Zaachila s/n, Col. La Raza,
Delegación Azcapotzalco, México, D.F.
Teléfono: 57245900 ext 23229
alba_25mx@yahoo.com.mx