

Detección precoz de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas

Dr. Geoffrey Chibuzor Nwuruku, Dr. Juan A. Prohías Martínez, Dra. Ángela M. Castro Arca, Dr. Oyantay Mérida Álvarez, Dr. Joel Brooks Tamayo y Dr. Ricardo A. García Hernández 

Servicio de Cardiología. Hospital "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 21 de noviembre de 2013

Aceptado: 07 de enero de 2014

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

DTI: Doppler tisular

E: strain

FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo

PAI: presión de la aurícula izquierda

SR: strain rate

Versiones On-Line:

Español - Inglés

 RA García Hernández

Hospital Hermanos Ameijeiras
San Lázaro 701, e/ Belascoaín y
Marqués González.
Centro Habana 10300.

La Habana, Cuba. Correo electrónico:
ramador@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El cáncer es la enfermedad más temible conocida por la humanidad. La cardiotoxicidad, es una complicación del tratamiento antineoplásico, la cual puede ser detectada precozmente mediante ecocardiograma.

Objetivo: Identificar las variables ecocardiográficas relacionadas con la aparición de cardiotoxicidad por antraciclinas.

Método: Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, de corte longitudinal con todos los pacientes que ingresaron en el servicio de Hematología del Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", durante el período comprendido entre enero de 2010 hasta enero de 2012. Fueron estudiados 28 pacientes, los cuales recibieron quimioterapia con antraciclinas. La información general de cada paciente, así como la inherente al ecocardiograma transtorácico, fue obtenida durante el ingreso hospitalario, al mes, a los 6 y a los 12 meses.

Resultados: El 69,3 % de los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad eran mayores de 45 años y existió un predominio del sexo masculino (76,9 %). El 56,8 % presentó cardiotoxicidad a dosis menor de 550 mg/m² (p=0.032). Los valores del strain rate/ε* en los pacientes que presentaron cardiotoxicidad, se redujeron significativamente al mes [0.8638/0.2 (p= 0.043) y 13.77/4.1 (p=0.031)]; mientras que la FEVI, permaneció normal [54,6±4 (p=0.036)]. En relación al volumen/presión de la aurícula izquierda, existió un incremento en los valores de referencia (21,13 ± 5,08 ml y 10,91 ± 0,57 mmHg), aunque sin significación estadística (p=0.217 y p=0.728).

Conclusiones: Para el diagnóstico precoz de cardiotoxicidad la técnica de strain rate/ε ha sido útil.

Palabras clave: Cardiotoxicidad, Antraciclinas, Ecocardiograma, Strain rate

Early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity

ABSTRACT

Introduction: Cancer is the most dreaded disease known to mankind. Cardiotoxicity is a complication of antineoplastic treatment, which can be detected early by echocardiogram.

Objective: To identify echocardiographic variables related to the occurrence of cardiotoxicity by anthracycline.

Method: A descriptive, prospective and longitudinal study was conducted with all pa-

tients admitted to the Hematology Department of Hermanos Ameijeiras Surgical Clinical Hospital, from January 2010 to January 2012. 28 patients who received chemotherapy with anthracyclines were studied. The general information of each patient, as well as the information concerning the transthoracic echocardiogram, was obtained during hospitalization, at one, 6 and 12 months.

Results: 69.3% of patients who developed cardiotoxicity were older than 45 years and there was a predominance of males (76.9%). 56.8% had cardiotoxicity at a dose lower than 550 mg/m² ($p = 0.032$). Strain rate/ ϵ values in patients who developed cardiotoxicity were significantly reduced at one month [$0.8638/0.2$ ($p = 0.043$) and $13.77/4.1$ ($p = 0.031$)]; while LVEF remained normal [54.6 ± 4 ($p = 0.036$)]. Regarding volume/pressure of the left atrium, there was an increase in the reference values (21.13 ± 5.08 ml and 10.91 ± 0.57 mmHg), although without statistical significance ($p = 0.217$ and $p = 0.728$).

Conclusions: Strain rate/ ϵ technique has been helpful for early diagnosis of cardiotoxicity.

Key words: Cardiotoxicity, Anthracyclines, Echocardiography, Strain rate

INTRODUCCIÓN

El cáncer es la enfermedad más temible conocida por la humanidad. Algunas complicaciones surgen más por la terapia que por la enfermedad *per se*. Sin embargo, no debe haber dudas en cuanto a la relación riesgo/beneficio en el tratamiento antineoplásico¹. Entre las terapias antineoplásicas, las antraciclinas son las mejores estudiadas y constituyen las más empleadas en el tratamiento de muchas neoplasias de tipo hematológico². El factor más importante que limita el uso de estas drogas es la cardiotoxicidad, que está definida como la reducción de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) mayor de 10 % de su valor límite normal de 55 %. Esta definición, se utiliza como criterio estricto de suspensión del tratamiento³.

La cardiotoxicidad puede ser aguda (durante la administración del fármaco o inmediatamente después), precoz (desde días hasta 12 meses posterior a su administración) o tardía (más de 12 meses)⁴. La forma aguda ocurre en menos del 1 % de los pacientes y es, generalmente identificada por la presencia de hipotensión, taquicardia, arritmias, pericarditis y disminución de la contractilidad miocárdica. No se requiere seguimiento cardíaco durante esta etapa, pues es transitoria y usualmente reversible⁵. Otros autores han coincidido en que la toxicidad precoz, es claramente dosis dependiente^{6,7}; sin embargo, existen otros factores de riesgo como la administración intravenosa, dosis única elevada, radioterapia previa sobre el mediastino, uso concomitante de otro fármaco cardiotoxico, sexo femenino, edades extremas de la vida y el daño miocárdico subclínico preexistente⁸⁻¹⁰.

A partir de la gran utilidad que nos aporta la ecocardiografía, se diseña el presente estudio con el objetivo de evaluar, mediante ecocardiografía, las alteraciones cardiovasculares que aparecen con el empleo de antraciclinas; así como determinar la relación entre la dosis acumulativa de quimioterapia y la aparición de cardiotoxicidad por estos fármacos.

MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, de corte longitudinal, con los 28 pacientes que ingresaron en el servicio de Hematología del Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", durante el período comprendido entre enero de 2010 hasta enero de 2012. A todos se les solicitó el consentimiento informado escrito. Los criterios de inclusión fueron: edad mayor de 18 años, diagnóstico de linfoma (Hodgkin y no Hodgkin) o leucemia mieloide aguda, y tratamiento con fármacos antineoplásicos de tipo adriamicina o rubidomicina, exclusivamente.

La información general de cada paciente, así como la inherente al ecocardiograma transtorácico, fue obtenida durante el ingreso hospitalario, al mes, a los 6 y a los 12 meses.

A todos los pacientes, se les realizó ecocardiograma transtorácico con equipo Philips iE33, se les examinó el corazón a partir de las proyecciones convencionales (eje paraesternal corto y largo, y vistas apicales en 2, 4 y 5 cámaras). La FEVI, fue medida a partir de las vistas apicales con el empleo del método de área-longitud. El volumen auricular izquierdo se obtuvo mediante el método área-longitud modificado al final de la sístole

ventricular, justo antes de la apertura de la válvula mitral desde dos vistas ortogonales apicales (2 y 4 cámaras, respectivamente). Para el registro del flujo-grama mitral y la obtención de la velocidad pico de la onda E, se utilizó el Doppler pulsado en vista apical (4 cámaras). El registro espectral mitral se obtuvo a una velocidad de barrido de 100 mm/s. Desde la misma proyección, se activó el Doppler tisular (DTI) y a nivel del anillo mitral medial se obtuvo la E'. Posteriormente, se procedió a estimar la presión de la aurícula izquierda (PAI) mediante la fórmula $PAI = [1,24(E/E') + 1,91]$. Para el *strain* (ϵ) y *strain rate* (SR)*, se mantuvo activado el DTI color con el volumen muestra colocado en el *septum* medio-apical, luego de adquirir al menos 3 ciclos (con óptima señal electrocardiográfica), se colocó una línea M virtual en el espesor de la pared, y se reajustó su anchura para evitar el registro del volumen sanguíneo y de ese modo, optimizar la relación señal-ruido.

Para cumplir los objetivos propuestos, se resumió la información, y se introdujo en una base de datos creada en el programa SPSS versión 16.0, para ello se utilizó el por ciento como medida de resumen para datos cualitativos, y el promedio y desviación estándar para variables cuantitativas. Se empleó la prueba exacta de Fisher para evaluar la asociación entre variables cualitativas en relación a la presencia de cardiotoxicidad; al considerar el tamaño de la muestra, se empleó la prueba de Mann Whitney para la comparación de los promedios. Se tuvo en cuenta el nivel de significación estadística, y se estableció como significativo el 95 % de probabilidad asociada, es decir, $p < 0.05$.

Los resultados, que se compararon con autores nacionales y extranjeros, se muestran en tablas y gráficos.

RESULTADOS

La **tabla 1** muestra que el 69,3 % de los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad (9/13), eran mayores de 45 años, y 10 (76,9 %), eran del sexo masculino.

El 53,8 % de estos presentó cardiotoxicidad a dosis menor de 550 mg/m² (**Tabla 2**).

En la **tabla 3** se observa la relación del SR, ϵ y la FEVI, en relación a la cardiotoxicidad. Nótese que tras la administración de un ciclo de antraciclinas, los valo-

Tabla 1. Relación entre la edad el sexo y la cardiotoxicidad por antraciclinas.

Grupos de edad (años) y sexo	Sin Cardiotoxicidad		Con Cardiotoxicidad	
	Nº	%	Nº	%
Menores de 45	5	33,3	4	30,7
Mayores de 45	10	66,7	9	69,3
Femenino	7	46,7	3	23,1
Masculino	8	53,3	10	76,9
Total	15	100	13	100

Fuente: Hoja de Recolección de datos.

Tabla 2. Relación entre la dosis de antraciclinas y la cardiotoxicidad.

Dosis Acumulativas	Sin Cardiotoxicidad		Con Cardiotoxicidad		p
	Nº	%	Nº	%	
Menor de 550 mg/m ²	2	13,3	7	53,8	0.032
Mayor de 550 mg/m ²	13	86,7	6	46,2	0.716
Total	15	100	13	100	

Fuente: Hoja de Recolección de datos.
 $p < 0.05$

Tabla 3. Relación entre variables ecocardiográficas y cardiotoxicidad.

Variables	Cardiotoxicidad		p
	No	Sí	
	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	
Strain rate			
Basal (ingreso)	1,2567 $\pm$ 0,7	1,1933 $\pm$ 0,6	0.140
1 mes	1,4193 $\pm$ 0,9	0,8638 $\pm$ 0,2	0.043
6 meses	1,1933 $\pm$ 0,6	0,8792 $\pm$ 0,3	0.132
12 meses	1,3087 $\pm$ 0,71	0,7400 $\pm$ 0,24	0.260
ϵ			
Basal (ingreso)	24,73 $\pm$ 13,1	22,92 $\pm$ 3,0	0.500
1 mes	21,13 $\pm$ 20,2	13,77 $\pm$ 4,1	0.031
6 meses	20,33 $\pm$ 17,7	14,88 $\pm$ 3,2	0.119
12 meses	22,48 $\pm$ 12,6	14,24 $\pm$ 3,2	0.979
FEVI			
Basal (ingreso)	55 $\pm$ 4	50 $\pm$ 8	0.150
1 mes	52,5 $\pm$ 5	54,6 $\pm$ 4	0.036
6 meses	53,4 $\pm$ 5	53,8 $\pm$ 6	0.413
12 meses	56,8 $\pm$ 5	52,7 $\pm$ 6	0.715

Fuente: Hoja de Recolección de datos
 $p < 0.05$

res medios del SR y ϵ se redujeron significativamente al mes [$0,8638 \pm 0,2$ ($p=0.043$) y $13,77 \pm 4,1$ ($p=0.031$), respectivamente], mientras que la FEVI permaneció dentro de los límites normales [$54,6 \pm 4$ ($p=0.036$)].

En los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad (Tabla 4), existió un discreto aumento en los valores de volumen ($21,13 \pm 8,0$ ml) y presión ($10,91 \pm 2,0$ mmHg) de la AI. Aunque no se evidenciaron diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 4. Relación entre volumen/presión de la aurícula izquierda.

Aurícula izquierda	Cardiotoxicidad		p
	No	Sí	
	Media $\pm$ DE	Media $\pm$ DE	
Volumen			
Basal (ingreso)	$19,97 \pm 6,7$	$21,13 \pm 8,0$	0.601
1 mes	$22,51 \pm 6,2$	$25,45 \pm 7,4$	0.165
6 meses	$23,65 \pm 5,3$	$25,56 \pm 6,6$	0.095
12 meses	$23,71 \pm 5,0$	$26,21 \pm 6,8$	0.217
Presión			
Basal (ingreso)	$10,67 \pm 1,7$	$10,91 \pm 2,0$	0.438
1 mes	$11,27 \pm 3,1$	$12,66 \pm 2,7$	0.940
6 meses	$11,43 \pm 1,8$	$12,01 \pm 1,2$	0.735
12 meses	$11,30 \pm 1,0$	$11,48 \pm 1,6$	0.728

Fuente: Hoja de Recolección de datos
 $p > 0.05$

DISCUSIÓN

En esta investigación se encontró que los pacientes más susceptibles para desarrollar cardiotoxicidad fueron los mayores de 45 años y del sexo masculino. Tal resultado contrasta con el encontrado por Grenier *et al.*¹¹, donde los pacientes menores de 18 años fueron más propensos a desarrollar este tipo de complicación. Sin embargo, otro autor¹² plantea que en edades extremas (menores de 18 y mayores de 65 años), aparece mayor vulnerabilidad para desarrollar cardiotoxicidad, pues consideran que los miocitos de los pacientes jóvenes son más susceptibles los fármacos antineoplásicos, así como en el caso de los pacientes adultos, el daño miocárdico subclínico preexistente.

El riesgo de cardiotoxicidad clínica se incrementa con dosis acumulativas de antraciclinas. Existen estudios¹³ que han registrado su aparición con dosis acu-

mulativa menor de 400 mg/m^2 , y otro informe¹⁴, señala, que la incidencia de cardiotoxicidad se aproxima al 30 % con dosis acumulativa de 500 mg/m^2 . Nuestros resultados concuerdan con la literatura revisada, aunque llama la atención, el elevado porcentaje de casos (53,8 %) que desarrolló esta complicación, lo que probablemente pudo estar influenciado por el tamaño muestral, el mayor número de pacientes que recibieron dosis acumulativa menor a 500 mg/m^2 , además de la variabilidad individual.

Existen autores que plantean que la mecánica longitudinal del ventrículo izquierdo depende predominantemente del subendocardio, que es más vulnerable y sensible a la presencia de enfermedad miocárdica^{6,15, 16}. Por otro lado, la disminución de la distensibilidad conlleva a alteraciones en la relajación longitudinal, lo que produce un retardo progresivo de la torsión ventricular, que altera la función diastólica y eleva las presiones de llenado ventricular, en una fase en que la FEVI se mantiene normal⁶. Esta situación promueve el empleo de otras técnicas ecocardiográficas para identificar precozmente la aparición de cardiotoxicidad^{6,15, 16}. Basado en ello, otros autores, han demostrado que existe una reducción significativa del SR y ϵ , con dosis acumulativas muy bajas de fármacos antineoplásicos, en tanto otras variables ecocardiográficas, como la FEVI y el Doppler mitral, permanecen invariables¹⁷. Nuestros resultados coinciden con la literatura revisada, donde existió una reducción del SR/ ϵ , siendo muy significativo, después de finalizado un ciclo de tratamiento de antraciclinas. Por lo anteriormente comentado se debe señalar, que las técnicas de SR/ ϵ , podrían alertarnos sobre la presencia de una disfunción ventricular subyacente, asociada a la quimioterapia, a pesar de una FEVI conservada¹⁸.

El discreto aumento (no significativo) del volumen y la presión de la AI se debe a que cuando la aurícula se vacía hacia un ventrículo rígido (por el incremento de su presión telediastólica), ambos parámetros se incrementan para mantener un adecuado volumen eyectivo, debido a que durante la diástole ventricular, la AI queda expuesta directamente a las presiones del ventrículo izquierdo: indicador de la duración y gravedad de la disfunción diastólica¹⁹.

Se piensa que la suspensión de la quimioterapia, después del diagnóstico de cardiotoxicidad, aunado al tratamiento médico, pudo haber influido en la ausencia de relación entre el volumen de la AI y la presencia de cardiotoxicidad. De igual modo, los valores de pre-

sión en la AI no fueron significativos. Probablemente en esto influyeron las manipulaciones terapéuticas que se realizaron a algunos pacientes, una vez diagnosticada la cardiotoxicidad, lo cual pudo ocasionar la reducción notable de la precarga y las presiones de llenado en sentido general²⁰.

CONCLUSIONES

Las técnicas de SR/ε fueron útiles para el diagnóstico precoz de cardiotoxicidad.

RECOMENDACIONES

Es necesario realizar otros estudios con mayor número de pacientes. Se considera que el criterio para la detección precoz de cardiotoxicidad, no debe circunscribirse solo a la reducción de la FEVI (mayor de 10 %), sino que debe tomarse en cuenta el empleo de otras herramientas ecocardiográficas (ε/SR), en aras de promover una valoración integral del paciente.

Nota del Editor

* **Strain**, y **strain rate** son palabras del idioma inglés, cuyo significado, en el contexto de la ecocardiografía, es **deformación miocárdica** y **deformación miocárdica en el tiempo**, respectivamente (tomado de:

<http://www.echobasics.de/strain-cas.html>).

CorSalud ha decidido utilizarlas en su idioma original debido a la alta frecuencia de uso en cardiología y porque considera que no es razonable sustituirlas por otros términos que quizás no expresen con claridad las características de este tipo de variable ecocardiográfica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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.
- Takemura G, Fujiwara H. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from the cardiotoxic mechanisms to management. *Prog Cardiovasc Dis.* 2007;49(5):330-52.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, *et al.* Focused update incorporated into the ACC/AHA guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(15):e1-e90.
- Minotti G, Salvatorrelli E, Menna P. Pharmacological foundations of cardio-oncology. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010;334(1):2-8.
- Yeh ET, Bickford CL, Pharm D BC. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis and management. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(24):2231-47.
- Eidem BS. Identification of anthracycline cardiotoxicity: left ventricular ejection fraction is not enough. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(12):1290-2.
- Von DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozencweig M, *et al.* Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1979;91(5):710-7.
- Gharib MI, Burnett AK. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: current practice and prospects of prophylaxis. *Eur J Heart Fail.* 2002;4(3):235-42.
- Monsuez JJ, Charniot JC, Vighat N, Artigou JY. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiology.* 2010;144(1):3-15.
- Lyu YL, Kerrigan JE, Lin CP, Azarova AM, Tsai YC, Ban Y, *et al.* Topoisomerase II beta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res.* 2007;67(18):8839-46.
- Grenier MA, Lipshultz SE. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Semin Oncol.* 1998;25(4 Suppl 10):72-85.
- Lipshultz SE, Alvarez JA, Scully RE. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart.* 2008;94(4):525-33.
- Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer.* 2003;97:2869-79.
- Schimmel KJ, Richel DJ, Van den Brink RB, Guchelaar HJ. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev.* 2004;30(2):181-91.
- Mercuro G, Cadeddu C, Piras E, Dessì M, Madeddu C, Deidda M, *et al.* Early epirubicin myocardial dysfunction revealed by serial Doppler echocardiography. Correlation with inflammatory and oxidative stress markers. *Oncologist.* 2007;12(9):1124-33.
- Altena R, Perik PJ, van Veldhuisen DJ, de Vries EG,

- Gietema JA. Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection. *Lancet Oncol.* 2009;10(4):391-9.
17. Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun JP, Hoffmann R, Lysyansky P, *et al.* Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckel-tracking echocardiography: Definition of normal range. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2(1):80-4.
18. 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.
19. Pritchett AM, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Rodeheffer RJ, Bailey KR, Redfield MM. Left atrial volume as an index of left atrial size: a population based study. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(6):1036-43.
20. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, *et al.* Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *J Am Coll Cardiol.* 2011;107(9):1375-80.

Early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity

Geoffrey Chibuzor Nwuruku, MD; Juan A. Prohías Martínez, MD; Ángela M. Castro Arca, MD; Oyantay Mérida Álvarez, MD; Joel Brooks Tamayo, MD; and Ricardo A. García Hernández✉, MD

Cardiology Department. Hermanos Ameijeiras Hospital. Havana, Cuba.

Este artículo también está disponible en español

ARTICLE INFORMATION

Received: November 21, 2013

Accepted: January 7, 2014

Competing interests

The authors declare no competing interests

Acronyms

DTI: Doppler tissue imaging

ε: strain

LAP: left atrial pressure

LVEF: left ventricle ejection fraction

SR: strain rate

On-Line Versions:

[Spanish](#) - [English](#)

ABSTRACT

Introduction: Cancer is the most dreaded disease known to mankind. Cardiotoxicity is a complication of antineoplastic treatment, which can be detected early by echocardiogram.

Objective: To identify echocardiographic variables related to the occurrence of cardiotoxicity by anthracycline.

Method: A descriptive, prospective and longitudinal study was conducted with all patients admitted to the Hematology Department of Hermanos Ameijeiras Surgical Clinical Hospital, from January 2010 to January 2012. 28 patients who received chemotherapy with anthracyclines were studied. The general information of each patient, as well as the information concerning the transthoracic echocardiogram, was obtained during hospitalization, at one, 6 and 12 months.

Results: 69.3% of patients who developed cardiotoxicity were older than 45 years and there was a predominance of males (76.9%). 56.8% had cardiotoxicity at a dose lower than 550 mg/m² ($p = 0.032$). Strain rate/ε values in patients who developed cardiotoxicity were significantly reduced at one month [$0.8638/0.2$ ($p = 0.043$) and $13.77/4.1$ ($p = 0.031$)] while LVEF remained normal [54.6 ± 4 ($p = 0.036$)]. Regarding volume/pressure of the left atrium, there was an increase in the reference values (21.13 ± 5.08 ml and 10.91 ± 0.57 mmHg), although without statistical significance ($p = 0.217$ and $p = 0.728$).

Conclusions: Strain rate/ε technique has been helpful for early diagnosis of cardiotoxicity.

Key words: Cardiotoxicity, Anthracyclines, Echocardiography, Strain rate

Detección precoz de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas

RESUMEN

Introducción: El cáncer es la enfermedad más temible conocida por la humanidad. La cardiotoxicidad, es una complicación del tratamiento antineoplásico, la cual puede ser detectada precozmente mediante ecocardiograma.

Objetivo: Identificar las variables ecocardiográficas relacionadas con la aparición de cardiotoxicidad por antraciclinas.

Método: Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, de corte longitudinal con

✉ RA García Hernández
Hospital Hermanos Ameijeiras
San Lázaro 701, e/ Belascoain y
Marqués González.
Centro Habana 10300.
La Habana, Cuba. E-mail address:
ramador@infomed.sld.cu

todos los pacientes que ingresaron en el servicio de Hematología del Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", durante el período comprendido entre enero de 2010 hasta enero de 2012. Fueron estudiados 28 pacientes, los cuales recibieron quimioterapia con antraciclinas. La información general de cada paciente, así como la inherente al ecocardiograma transtorácico, fue obtenida durante el ingreso hospitalario, al mes, a los 6 y a los 12 meses.

Resultados: El 69,3 % de los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad eran mayores de 45 años y existió un predominio del sexo masculino (76,9 %). El 56,8 % presentó cardiotoxicidad a dosis menor de 550 mg/m² (p=0.032). Los valores del *strain rate*/ε* en los pacientes que presentaron cardiotoxicidad, se redujeron significativamente al mes [0.8638/0.2 (p= 0.043) y 13.77/4.1 (p=0.031)]; mientras que la FEVI, permaneció normal [54,6±4 (p=0.036)]. En relación al volumen/presión de la aurícula izquierda, existió un incremento en los valores de referencia (21,13 ± 5,08 ml y 10,91 ± 0,57 mmHg), aunque sin significación estadística (p=0.217 y p=0.728).

Conclusiones: Para el diagnóstico precoz de cardiotoxicidad la técnica de *strain rate*/ε ha sido útil.

Palabras clave: Cardiotoxicidad, Antraciclinas, Ecocardiograma, *Strain rate*

INTRODUCTION

Cancer is the most dreaded disease known to mankind. Some complications arise more due to therapy than due to the disease *per se*. However, there should be no doubt as to the risk/benefit ratio in the antineoplastic treatment of cancer¹. Among the antineoplastic therapies, anthracyclines are the best studied and the most used in the treatment of many hematologic malignancies². The major factor limiting the use of these drugs is cardiotoxicity, which is defined as the reduction of left ventricle ejection fraction (LVEF) greater than 10% of its normal limit of 55%. This definition is used as a strict criterion for stopping treatment³.

Cardiotoxicity can be acute (during drug administration or immediately after), early (from days to 12 months after administration) or late (more than 12 months)⁴. The acute form occurs in less than 1% of patients and is generally identified by the presence of hypotension, tachycardia, arrhythmia, pericarditis and decreased myocardial contractility. No cardiac monitoring is required during this stage, as it is usually transient and reversible⁵. Other authors have agreed that early toxicity is clearly dose dependent^{6,7}; however, there are other risk factors such as intravenous administration, single high dose, prior radiotherapy on the mediastinum, concomitant use of other cardiotoxic drugs, female sex, extreme ages of life and preexisting subclinical myocardial damage⁸⁻¹⁰.

This study was designed based on the great use-

fulness provided by echocardiography, with the aim to assess, by echocardiography, the cardiovascular changes that occur with the use of anthracyclines in our hospital; and determine the relationship between the cumulative dose of chemotherapy and the appearance of cardiotoxicity caused by these drugs.

METHOD

A descriptive, prospective and longitudinal study was conducted with all patients admitted to the Hematology Department of Hermanos Ameijeiras Surgical Clinical Hospital, from January 2010 to January 2012. All were requested to sign written informed consent. Inclusion criteria were age over 18 years, diagnosis of lymphoma (Hodgkin and non-Hodgkin) or acute myeloid leukemia, and treatment with antineoplastic drugs of the Adriamycin or Rubidomycin type, exclusively.

The general information of each patient, as well as the information concerning the transthoracic echocardiogram, was obtained during hospitalization, at one, 6 and 12 months.

All patients underwent transthoracic echocardiography with a Philips iE33 unit; their hearts were examined from conventional views (long and short parasternal axis and apical views on 2, 4 and 5 chambers). LVEF was measured from the apical views with the use of area-length method. The left atrial volume was obtained by the area-length method modified at the end of ventricular systole just before the opening

of the mitral valve from two orthogonal apical views (2 and 4 chambers, respectively). Pulsed Doppler in apical view (4-chambers) was used to record mitral flow chart and obtain peak velocity of E wave. The mitral spectral recording was obtained at a scanning speed of 100mm/s. From the same projection, Doppler tissue imaging (DTI) was activated, and at the medial mitral annulus the E' was obtained. Subsequently, we proceeded to estimate the left atrial pressure (LAP) using the LAP formula = $[1.24 (E/E') + 1.91]$. For the strain (ϵ) and strain rate (SR), DTI color remained activated with the sample volume placed in the mid-apical septum after acquiring at least 3 cycles (with optimal ECG signal), a virtual M line was placed in the thickness of the wall, and its width was adjusted to prevent the registration of blood pool and thereby optimize the noise-signal ratio.

To meet the objectives, the information was summarized and placed in a database created in SPSS version 16.0, for this purpose the percent was used as summary measure for qualitative data, and the average and standard deviation for quantitative variables. Fisher's exact test was used to assess the association among qualitative variables in relation to the presence of cardiotoxicity. Considering the sample size, the Mann Whitney test was used for comparison of averages. The level of statistical significance was taken into account and the 95% of associated probability was established as significant, i.e., $p < 0.05$.

The results, which were compared with national and foreign authors, are shown in tables and graphs.

RESULTS

Table 1 shows that 69.3% of patients who developed cardiotoxicity (9/13) were older than 45, and 10 (76.9%) were male.

53.8% of these showed cardiotoxicity at a dose lower than 550 mg/m² (**Table 2**).

In **Table 3** the relationship of SR, ϵ and LVEF, in relation to cardiotoxicity is observed. It can be noted that after administration of an anthracycline cycle, the mean values of SR and ϵ decreased significantly at one month [0.8638 ± 0.2 ($p = 0.043$) and 13.77 ± 4.1 ($p =$

Table 1. Relation between age, sex and cardiotoxicity by anthracycline.

Age groups (years) and sex	No Cardiotoxicity		With Cardiotoxicity	
	Nº	%	Nº	%
Under de 45	5	33,3	4	30,7
Over de 45	10	66,7	9	69,3
Female	7	46,7	3	23,1
Male	8	53,3	10	76,9
Total	15	100	13	100

Source: Data Collection Sheet.

Table 2. Relationship between dose of anthracyclines and cardiotoxicity.

Cumulative dose	No Cardiotoxicity		With Cardiotoxicity		p
	Nº	%	Nº	%	
Less than 550 mg/m ²	2	13,3	7	53,8	0.032
Greater than 550 mg/m ²	13	86,7	6	46,2	0.716
Total	15	100	13	100	

Source: Data Collection Sheet.
 $p < 0.05$

Table 3. Relation between echocardiographic variables and cardiotoxicity.

Variables	Cardiotoxicity		p
	No	Yes	
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Strain rate			
Baseline	1,2567 ± 0,7	1,1933 ± 0,6	0.140
1 month	1,4193 ± 0,9	0,8638 ± 0,2	0.043
6 months	1,1933 ± 0,6	0,8792 ± 0,3	0.132
12 months	1,3087 ± 0,71	0,7400 ± 0,24	0.260
ε			
Baseline	24,73 ± 13,1	22,92 ± 3,0	0.500
1 month	21,13 ± 20,2	13,77 ± 4,1	0.031
6 months	20,33 ± 17,7	14,88 ± 3,2	0.119
12 months	22,48 ± 12,6	14,24 ± 3,2	0.979
LVEF			
Baseline	55 ± 4	50 ± 8	0.150
1 month	52,5 ± 5	54,6 ± 4	0.036
6 months	53,4 ± 5	53,8 ± 6	0.413
12 months	56,8 ± 5	52,7 ± 6	0.715

Source: Data Collection Sheet
 $p < 0.05$

0.031), respectively] whereas LVEF remained within normal limits [54.6 ± 4 ($p = 0.036$)].

In patients who developed cardiotoxicity (**Table 4**), there was a slight increase in volume (21.13 ± 8.0 ml) and pressure values (10.91 ± 2.0 mmHg) of LA. Although no significant differences between both groups were evident.

Table 4. Volume/pressure ratio of the left atrium.

Left Atrium	Cardiotoxicity		p
	No	Yes	
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Volume			
Baseline	19,97 ± 6,7	21,13 ± 8,0	0.601
1 month	22,51 ± 6,2	25,45 ± 7,4	0.165
6 months	23,65 ± 5,3	25,56 ± 6,6	0.095
12 months	23,71 ± 5,0	26,21 ± 6,8	0.217
Pressure			
Baseline	10,67 ± 1,7	10,91 ± 2,0	0.438
1 month	11,27 ± 3,1	12,66 ± 2,7	0.940
6 months	11,43 ± 1,8	12,01 ± 1,2	0.735
12 months	11,30 ± 1,0	11,48 ± 1,6	0.728

Source: Data Collection Sheet
 $p > 0.05$

DISCUSSION

This research found that the most susceptible patients to develop cardiotoxicity were males over 45 years. This result contrasts with that found by Grenier *et al.*¹¹, where patients under 18 were more likely to develop this complication. However, another author¹² states that in extreme ages (under 18 and over 65), there is more vulnerability to develop cardiotoxicity, since they consider that myocytes from young patients are more susceptible to antineoplastic drugs, as well as in the case of adult patients, to preexisting subclinical myocardial damage.

The risk of clinical cardiotoxicity increases with cumulative doses of anthracyclines. Studies¹³ have recorded its appearance with cumulative dose lower than 400 mg/m^2 , and another report¹⁴ states that the incidence of cardiotoxicity approaches 30% with cumulative dose of 500 mg/m^2 . Our results agree with

the literature reviewed, although the high percentage of cases (53.8%) that developed this complication is noteworthy, which probably could have been influenced by the sample size, the higher number of patients who received cumulative doses lower than 500 mg/m^2 , in addition to individual variability.

Some authors suggest that left ventricular longitudinal mechanics depends predominantly on the sub-endocardium, which is more vulnerable and sensitive to the presence of myocardial disease^{6,15,16}. In addition, the decreased compliance leads to alterations in the longitudinal relaxation, which causes a progressive delay of ventricular torsion, altering diastolic function and raising the ventricular filling pressures, in a phase in which LVEF remains normal⁶. This situation promotes the use of other echocardiographic techniques to early identify the onset of cardiotoxicity^{6,15,16}. Based on this, other authors have shown that there is a significant reduction in the SR and ϵ , with very low cumulative doses of antineoplastic drugs, while other echocardiographic variables such as LVEF and mitral Doppler remain unchanged¹⁷. Our results are consistent with the literature reviewed, where there was a reduction in the SR/ ϵ , being very significant after the end of a cycle of anthracyclines. Based on the above mentioned it should be noted, that SR/ ϵ techniques could warn us about the presence of an underlying ventricular dysfunction associated with chemotherapy, despite a preserved LVEF¹⁸.

The modest increase (not significant) in the volume and pressure of the LA occurs because when the atrium empties into a rigid ventricle (by increasing its diastolic pressure), both parameters are increased to maintain an adequate ejection volume, and considering that during ventricular diastole the LA is directly exposed to the pressures of the left ventricle, these parameters are indicators of the duration and severity of diastolic dysfunction¹⁹.

It is believed that stopping chemotherapy after diagnosis of cardiotoxicity, along with medical treatment, could have influenced the lack of relationship between LA volume and the presence of cardiotoxicity. Similarly, the pressure values in the left atrium were not significant. The therapeutic manipulations performed in some patients, once cardiotoxicity was diagnosed, may have influenced this, which may have resulted in significant reduction in preload and filling pressures in general²⁰.

CONCLUSIONS

SR/ε techniques were useful for early diagnosis of cardiotoxicity.

RECOMMENDATION

Further studies with more patients are needed. It is considered that the criterion for early detection of cardiotoxicity should not be limited only to reduced LVEF (greater than 10%), but the use of other echocardiographic tools (ε/SR) should be taken into account, in order to promote a comprehensive assessment of the patient.

REFERENCES

- Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, *et al.* Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(3):213-20.
- Takemura G, Fujiwara H. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from the cardiotoxic mechanisms to management. *Prog Cardiovasc Dis.* 2007;49(5):330-52.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, *et al.* Focused update incorporated into the ACC/AHA guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(15):e1-e90.
- Minotti G, Salvatorrelli E, Menna P. Pharmacological foundations of cardio-oncology. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010;334(1):2-8.
- Yeh ET, Bickford CL, Pharm D BC. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis and management. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(24):2231-47.
- Eidem BS. Identification of anthracycline cardiotoxicity: left ventricular ejection fraction is not enough. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21(12):1290-2.
- Von DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozenzweig M, *et al.* Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1979;91(5):710-7.
- Gharib MI, Burnett AK. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: current practice and prospects of prophylaxis. *Eur J Heart Fail.* 2002;4(3):235-42.
- Monsuez JJ, Charniot JC, Vighat N, Artigou JY. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiology.* 2010;144(1):3-15.
- Lyu YL, Kerrigan JE, Lin CP, Azarova AM, Tsai YC, Ban Y, *et al.* Topoisomerase II beta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res.* 2007;67(18):8839-46.
- Grenier MA, Lipshultz SE. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Semin Oncol.* 1998;25(4 Suppl 10):72-85.
- Lipshultz SE, Alvarez JA, Scully RE. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart.* 2008;94(4):525-33.
- Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer.* 2003;97:2869-79.
- Schimmel KJ, Richel DJ, Van den Brink RB, Guchelaar HJ. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev.* 2004;30(2):181-91.
- Mercuro G, Cadeddu C, Piras E, Dessì M, Madeddu C, Deidda M, *et al.* Early epirubicin myocardial dysfunction revealed by serial Doppler echocardiography. Correlation with inflammatory and oxidative stress markers. *Oncologist.* 2007;1(9):1124-33.
- Altena R, Perik PJ, van Veldhuisen DJ, de Vries EG, Gietema JA. Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection. *Lancet Oncol.* 2009;10(4):391-9.
- Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun JP, Hoffmann R, Lysyansky P, *et al.* Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: Definition of normal range. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2(1):80-4.
- 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.
- Pritchett AM, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Rode-

heffer RJ, Bailey KR, Redfield MM. Left atrial volume as an index of left atrial size: a population based study. J Am Coll Cardiol. 2003;41(6):1036-43.
20.Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B,

Cohen V, *et al.* Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. J Am Coll Cardiol. 2011;107(9):1375-80.