

Universidad Nacional de La Plata.  
Facultad de Ciencias Médicas.  
Departamento de Postgrado.  
Magister de Ultrasonido en Cardiología.

**EVALUACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA DE LA FUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA PARA LA  
DETECCIÓN TEMPRANA DE LA CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR ANTRACICLINAS.**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Magister de ultrasonido  
en Cardiología.

Autor: Jenny Karina Villasmil Camacho.

Tutor: Dr. Eduardo Escudero.

Octubre, 2015

## **AGRADECIMIENTOS**

**A MI MADRE** Hercilia Camacho, quien con todo su amor, ha sido mi guía, mostrándome el camino y el significado de la felicidad.

**A MI HERMANA** Yetzy Villasmil, quien con su dulzura, humor y brillante creatividad, me ha acompañado en todos mis pasos y mi inspira en todo momento.

**A MI FAMILIA**, pilares de mi vida, quienes me esperan con amor y paciencia.

**Al Dr. Eduardo Escudero**, por su sabios consejos y asesoría para llevar a cabo ésta investigación.

**Al Dr. Edgar López**, por introducirme al fascinante mundo de la ecocardiografía. Sus lecciones han sido de teoría y de vida. ¡Gracias Maestro!

**A LOS PACIENTES**, quienes con su confianza y colaboración, son mi motivo para ser mejor cada día.

A todos ustedes, Gracias Totales.

## ÍNDICE

<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>4</b>
1. La quimioterapia y el corazón. Pasado y presente.....	4
2. Las Antraciclinas. Mecanismo de acción y efectos citotóxicos .....	14
3. Mecanismos Cardiotóxicos de las Antraciclinas .....	17
4. El VI Versus el VD y la Vulnerabilidad a los antracíclicos .....	24
5. Características Eco-Anatómicas del VD.....	28
6. Evaluación Ecocardiográfica del VD en el Cáncer .....	35
<b>II. HIPÓTESIS</b> .....	<b>47</b>
<b>III. OBJETIVOS</b> .....	<b>48</b>
Objetivo General.....	48
Objetivos Específicos .....	48
<b>V. MÉTODOS</b> .....	<b>49</b>
1. Tipo de Estudio.....	49
2. Población y muestra .....	49
3. Materiales y Métodos.....	49
4. Análisis Estadísticos .....	54
5. Variables.....	55
<b>VI. RESULTADOS</b> .....	<b>56</b>
1. Prueba de Normalidad.....	56
2. Frecuencias .....	57
3. Análisis de Parámetros Ecocardiográficos .....	59
4. Evaluación de la Cardiotoxicidad.....	64
<b>VII. DISCUSIÓN</b> .....	<b>70</b>
<b>VIII. CONCLUSIONES</b> .....	<b>75</b>
<b>IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>76</b>

## I. INTRODUCCIÓN

### 1. La quimioterapia y el corazón. Pasado y presente.

El descubrimiento de una enfermedad cardíaca y sus variables hemodinámicas inducidas por las drogas antineoplásicas, ha dificultado las opciones terapéuticas en los pacientes oncológicos que la padecen. Las consecuencias clínicas que derivan de ésta enfermedad influyen en la sobrevida de éstos pacientes, quienes ameritan un equipo multidisciplinario para optimizar su tratamiento.

El término latino Cáncer (CA) proviene del griego “karkinoma” y fue descrito por Hipócrates en el año 1600 a.C como “carcinoma”, debido a que la forma del crecimiento celular simula el cuerpo del cangrejo<sup>1</sup>. El CA es una enfermedad genética compleja, en la cual las células son insensibles a las señales que regulan su diferenciación, supervivencia, proliferación, muerte y como consecuencia, estas células se acumulan, producen lesión e inflamación del tejido local en respuesta al daño en los genes que regulan el crecimiento celular<sup>2</sup>. De manera general, esta enfermedad es el resultado de dos procesos sucesivos: un aumento de la proliferación de un grupo de células que dan origen a un tumor o neoplasia y la propiedad invasiva que les permite proliferar en otros tejidos u órganos, lo que se denomina metástasis<sup>3</sup>.

La descripción molecular del origen del CA, se explicó por primera vez por el fisiólogo alemán ganador del premio Nobel, Otto Heinrich Warburg en 1924, quien demostró que las células tumorales generan energía (ATP) principalmente por medio de la degradación no oxidativa de la glucosa o glicólisis anaeróbica (a diferencia de las células normales, que generan energía a partir de la degradación oxidativa del piruvato); planteándose de esta manera la hipótesis de Warburg o teoría del origen del CA. Esta hipótesis sostiene que el CA se produce por un defecto de la respiración celular causada por un daño en las mitocondrias; de manera que las células cancerosas fermentan la glucosa manteniendo el mismo nivel de respiración presente antes del proceso de carcinogénesis y por lo tanto, exhiben glicólisis con secreción de lactato, alterando la respiración mitocondrial incluso en

presencia de oxígeno. Por ello, el uso de la glicólisis en las células cancerosas, seguida de fermentación láctica como fuente de energía, es conocido actualmente como el efecto Warburg <sup>4</sup>. A partir de ésta investigación, se han publicado numerosos estudios que pretenden describir y conocer la biología tumoral en el CA, lo que permite comprender el impacto de las drogas anticancerosas en estas células, que tienen la capacidad de evadir los mecanismos que generan apoptosis, inactivar las vías reparadoras de señales y crear interacciones bioquímicas que les permiten sobrevivir, generar energía y replicarse descontroladamente <sup>57, 62, 63</sup>.

Actualmente se han descrito más de 200 tipos diferentes de CA, con una incidencia que alcanzan cifras alarmantes a nivel mundial, ocupando los primeros lugares entre las causas de morbi-mortalidad en muchos países <sup>5</sup>. Específicamente en los Estados Unidos (EU), para el año 2013, se proyectó un total de 580.350 muertes (al menos 1600 muertes por día), con un incremento del 19% de nuevos casos diagnosticados en comparación con datos previos del 2009 (entre estos, 112.800 latinoamericanos). Pero a su vez, el avance de los métodos de diagnóstico y terapéuticos, causaron la disminución de la mortalidad por CA en un 24%, un aumento de la supervivencia a 5 años en el 65% de los casos recién diagnosticados y la existencia de más de 10 millones de sobrevivientes solo en los EU <sup>5, 6</sup>.

En general, se dispone de tres tratamientos convencionales contra el CA: la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. Los dos primeros cumplen su objetivo terapéutico cuando las células tumorales se encuentran puntualmente localizadas; por el contrario, cuando se sospecha que éstas se han diseminado, se recurre a la quimioterapia (QT) con el fin de destruir las células cancerosas sistémicas<sup>6</sup>. Lamentablemente los fármacos quimioterápicos no poseen especificidad tumoral y producen lesión en las células sanas, incluyendo a las células cardíacas y es el daño orgánico lo que limita su aplicación y seguridad terapéutica<sup>3, 6</sup>.

La palabra “quimioterapia” fue empleada por el químico alemán Paul Ehrlich en el año 1900, para hacer referencia al “uso de productos químicos para tratar enfermedades” <sup>7, 11</sup>. El primer fármaco quimioterápico eficaz se descubrió de forma incidental a principios de

1940, cuando en un barco de guerra, se desató un derrame de mostaza de azufre (gas mostaza), utilizado como arma química por los alemanes en la primera guerra mundial (1917), conocido como agente vesicante, porque inducía la formación de vesículas en la piel, mucosas e hipoplasia del tejido linfoide<sup>8</sup>; todos estos efectos indeseables lo presentaron los marineros expuestos accidentalmente por el derrame marítimo, despertando el interés médico para su utilidad terapéutica en una situación clínica opuesta: la leucocitosis inducida por CA hematológico. De esta manera, en 1946 dos farmacólogos de la universidad de Yale, Louis Goodman y Alfred Gilman, lograron sintetizar la mustina o mostaza de nitrógeno, lo aplicaron a ratones portadores de tumores linfoides y observaron una evolución favorable con descenso marcado de la celularidad y el tamaño tumoral; posteriormente, la mustina fue aplicada a un paciente con linfoma no Hodgkin avanzado, pero solo se observó una regresión parcial del tumor y los síntomas<sup>9</sup>. A pesar que la aplicación clínica fue limitada, estos resultados forjaron la investigación de varios compuestos alquilantes que dieron origen a la Ciclofosfamida, uno de los quimioterápicos más utilizados actualmente<sup>10</sup>.

A partir de 1960 se inició la producción, desarrollo y aplicación clínica de antibióticos con posible efecto antitumoral, quienes habían sido utilizados en la Segunda Guerra Mundial para combatir las infecciones de heridas y como consecuencia de su aplicación, los pacientes presentaban serias alteraciones hematológicas, por lo que se les destinó su uso a la terapéutica anticancerosa<sup>7,8</sup>. El antibiótico antitumoral más representativo fue la actinomicina D, utilizado ampliamente en tumores pediátricos con éxito moderado<sup>11</sup>. Posteriormente se descubrió una sustancia más activa que fue sintetizada de manera simultánea por 2 grupos de investigadores, uno en Italia y otro en Francia, quienes aislaron cepas de *Streptomyces peuceticus* y a través de éste, la formación de un pigmento rojo con actividad antibiótica, que demostraba buena actividad contra tumores murinos (roedores). Ambos equipos llamaron a la sustancia Daunorrubicina, debido a Daunos, una tribu romana que habitaba el área donde aislaron los microorganismos (del suelo de Castel del Monte, una fortaleza del siglo XIII); y rubis, palabra francesa que significa rubí, alegórico al color del pigmento. Con este descubrimiento se dio origen a las

Antraciclinas<sup>10</sup>. Posteriormente, el Dr. Federico Arcamone, logró la mutación de una cepa de *Streptomyces*, creando un nuevo antibiótico, también de color rojo, al que nombraron Adriamicina, en reconocimiento al mar Adriático, obteniendo una mejor actividad contra tumores que la daunorrubicina; posteriormente a la Adriamicina se le nombró Doxorubicina (Dox), como se le conoce actualmente<sup>12</sup>. En 1967 se comenzó a relacionar a la daunorrubicina con la aparición de insuficiencia cardíaca (IC) en niños con leucemia tratados con altas dosis. De la misma manera, la Dox demostró buena actividad antitumoral pero sin reducir a la aparición de IC en los pacientes tratados<sup>8,11</sup>.

Los datos estadísticos y la relación con las bases fisiopatológicas de la cardiotoxicidad (CT) se describen por primera vez en 1983, en un trabajo publicado por el Dr. Michael Bristow<sup>13</sup>, donde explica algunos mecanismos citotóxicos de las Antraciclinas y el efecto dosis dependiente de la lesión miocárdica, en el cual, involucró a 3.941 pacientes que recibieron Dox, con una incidencia entre el 2.2 al 5,1% en la aparición de IC a una dosis de 400 mg/m<sup>2</sup>, un incremento del 20% (7% de los casos) si la dosis se encuentra por encima de 500 mg/m<sup>2</sup> y específicamente la aparición de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI), entre el 50-60%, con dosis de 430 a 600 mg/m<sup>2</sup>; por el contrario, si la dosis recibida era menor (de 240 a 360 mg/m<sup>2</sup>), se detectaba disfunción diastólica y una incidencia de IC de 1,6%. Estas observaciones han generado gran interés desde entonces y actualmente, existen recomendaciones para la evaluación ecocardiográfica de los pacientes que reciben Dox tomando en cuenta la dosis administrada (ver cuadro 1).

La miocardiopatía inducida por Antraciclinas se asocia a un pronóstico desfavorable, con una mortalidad a 2 años de aproximadamente 60%<sup>14</sup>. A pesar de estos resultados, los mecanismos moleculares que causan la CT dependiente de la dosis son controvertidos, debido a que existe evidencia de cambios celulares y lesión miocárdica con cualquier dosis aplicada de Antraciclina<sup>15</sup>. La IC sintomática se desarrolla generalmente después de un año de inicio del tratamiento, pero el riesgo de presentar eventos cardiovasculares se magnifica al superponerse el daño cardíaco subclínico que resulta una cardiotoxicidad

progresiva, con aparición tardía de la disfunción ventricular, tras años o décadas después del inicio de la QT<sup>14, 15</sup>.

Hoy en día, las Antraciclinas son los quimioterápicos más prescritos debido a su alta eficacia, pero a pesar que la investigación se ha extendido por más de siete décadas, aún existe incompreensión sobre los mecanismos patogénicos involucrados en la CT, lo que impide ofrecer una óptima prevención a la aparición de la miocardiopatía o la IC<sup>121</sup>. Diversos estudios se enfocaron en buscar estrategias que eviten la aparición de la CT, uno de los más destacados ofrece una estrategia farmacológica, se trata del estudio OVERCOME (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant Hemopathies), liderado por el Dr. Bosch del hospital clínico de Barcelona y publicado en el Journal American College of Cardiology en 2013; donde se demostró que tanto los IECAS (inhibidores de enzima convertidora de angiotensina) como los betabloqueantes, son eficaces para prevenir la aparición de disfunción ventricular izquierda en la cardiomiopatía inducida por Antraciclinas<sup>16</sup>.

**Cuadro 1. Esquema actual de monitorización de la CT por Dox.** Fuente: Cardinale 2010

<b>Antes de la administración de Dox (a partir de 100mg) calcular la FEVI con el método más confiable disponible: Ecocardiografía 2D, 3D, Gammagrafía o RMN</b>	
<b>FEVI basal normal o mayor de 50%</b>	<b>FEVI basal anormal o menor de 50%</b>
Realizar el segundo estudio después de 250 a 300 mg/m <sup>2</sup> ; estudios secuenciales antes de cada dosis y al menos tres semanas después de la dosis total acumulada	No iniciar tratamiento con Dox si la FEVI basal es menor a 30%
Cuando el cálculo de la FEVI no esté disponible, se limitará la dosis a 450 mg/m <sup>2</sup> en pacientes de alto riesgo y a 550 mg/m <sup>2</sup> en el resto	Realizar estudios secuenciales antes de cada dosis en pacientes con FEVI mayor a 30% y menor de 50%.
Repetir el estudio después de 400 mg/m <sup>2</sup> en pacientes con cardiopatía diagnosticada, exposición a radiación, resultados anormales en el ECG, o tratamiento con Ciclofosfamida; o después de 400 mg/m <sup>2</sup> en ausencia de de estos factores de riesgo.	Interrumpir la Dox en presencia de CT; reducción absoluta en FEVI al menos 10%, una FEVI final del 30%, o ambas.
Suspender el tratamiento con Dox al cumplirse los criterios funcionales de CT.	

A pesar que la prevención farmacológica ha sido una estrategia reciente, la búsqueda de métodos clínicos y paraclínicos para la identificación, detección precoz y prevención de la



CT ha tenido una trayectoria histórica. En 1974, se implementó el análisis en conjunto del electrocardiograma, la radiografía de tórax, la fonocardiografía y el registro del pulso carotideo mediante fotografías seriadas, como signos indirectos de disfunción ventricular post QT<sup>6</sup>, al inferir el cociente entre el período preeyectivo y el tiempo de eyección del VI. Para que la ecocardiografía formara parte del diagnóstico de CT, debió evolucionar desde sus inicios, desde 1954 con el modo M, luego en 1970 con el Doppler bidimensional, pulsado, continuo y color; en 1980 el ecocardiograma transesofágico (ETE) y en 1990 el ecocardiograma en tercera dimensión. La ecocardiografía bidimensional revolucionó la manera de evaluar el corazón porque permite una visión real de las estructuras cardíacas, a su vez, permite realizar cálculos matemáticos aplicados a la fisiología mediante fórmulas de inferencia geométricas, obteniendo así la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), que aporta información sobre el estado, pronóstico y alteración del VI, con resultados comparables a los obtenidos por los estudios nucleares con radioisótopos<sup>17</sup>. Con todas estas ventajas, en poco tiempo, la FEVI se estableció como el método de evaluación inicial y de seguimiento de la función ventricular durante la administración de QT<sup>18</sup>. De manera que, el impacto que tuvo el cálculo de la FEVI para definir el pronóstico de los pacientes con CA fue tan determinante, que permitió, a través del tiempo obtener múltiples definiciones de CT, pero siempre con dos puntos en común: los valores obtenidos de la fracción de eyección (FE) del ecocardiograma bidimensional y la presencia de síntomas<sup>17-20</sup>.

---

**Cuadro 2. Factores Predisponentes para la aparición de CT por antracíclicos.**

---

Edad > 70 años.  
 Enfermedad cardíaca previa.  
 Alteraciones metabólicas.  
 Radiación mediastinal.  
 Altas dosis de antracíclicos.  
 Velocidad de infusión elevada.  
 Alta dosis acumulada.  
 Combinación de medicamentos cardiotóxicos.  
 Alteraciones hidroelectrolíticas.

---

La CT fue definida por el instituto nacional de CA en EU, como “la toxicidad que afecta al corazón”<sup>19</sup>, sin embargo, este concepto simple adoptó muchas interpretaciones y fue ampliado por el grupo de investigación del Trastuzumab, quienes adoptaron los siguientes criterios: miocardiopatía dilatada de nueva aparición; presencia de síntomas y/o signos de falla cardíaca; disminución de la FEVI menos del 5% o menor al 55% con síntomas y por

último, disminución de más del 10% de la FEVI o menor al 55% sin síntomas<sup>20</sup>. Más allá de los efectos cardíacos propiamente dichos de la CT por QT, existen otros eventos cardiovasculares diferentes a la lesión del miocito; por esto, en el año 2014 se publicó un consenso de expertos en las revistas de las sociedades Europea y Americana de Cardiología, liderado por el Dr. Plana, quienes sugieren sustituir el término “cardiotoxicidad” por “disfunción cardíaca relacionada a la quimioterapia”, con la idea de incluir aquellas lesiones cardiovasculares también desencadenadas por la QT, como son: la hipertensión arterial (HTA), las alteraciones del ritmo o del intervalo Q-T, la trombosis, isquemia, miocarditis, pericarditis, entre otros. La nueva definición de CT de igual manera, se basa en los parámetros de la FEVI y en la presencia de síntomas, sin embargo presenta las siguientes diferencias: la disminución en el FEVI debe ser de al menos 0,10 puntos porcentuales, por debajo de 53% global, confirmado por estudios sucesivos de dos a tres semanas después del estudio de diagnóstico (basal) que muestra la disminución inicial de la FE (la FE basal de 53% se debe a la reciente actualización de valores de referencia por ecocardiografía bidimensional). Ésta caída de la FEVI puede clasificarse como sintomática o asintomática y a su vez, según su reversibilidad puede ser reversible, cuando se encuentra a menos de 5 puntos porcentuales del estudio basal; parcialmente reversible, cuando mejoró al menos 10 puntos porcentuales desde el nadir, pero no sobrepasa los 0,5 puntos porcentuales por debajo del basal; irreversible, cuando existe más de 10 puntos porcentuales desde el nadir y el resto de 0,5 puntos porcentuales por debajo del basal; e indeterminado, cuando el paciente no está disponible para la reevaluación<sup>21</sup>.

Aunque la FEVI es el parámetro cardíaco que se monitoriza con mayor frecuencia durante la QT, el valor pronóstico de éste actualmente es controvertido. En un estudio de 28 pacientes con linfoma no Hodgkin tratados con Dox, se demostró una reducción significativa de la FEVI que precedía la aparición de cardiotoxicidad<sup>22</sup>. Sin embargo, en un estudio de 120 pacientes con CA de mama seguidas antes, durante y después de 3 años de tratamiento con Epirubicina, la monitorización de la FEVI no mostró correlación con la aparición de CT<sup>23</sup>. Por otra parte, Alexander y col, demostraron su utilidad en la evaluación secuencial de la FEVI en la práctica clínica<sup>24</sup>. A través del tiempo se ha reconocido que el

gran aporte de la FEVI es poder estimar con alta certeza la cantidad relativa de volumen eyectado durante la sístole<sup>25</sup>; sin embargo, en la disfunción sistólica ventricular, el volumen eyectado no es lo único afectado; por tanto, la FE enfrenta limitaciones que le impide ser un método único e infalible, sembrando la necesidad de buscar alternativas para evaluar la función sistólica ventricular. Esto requirió nuevos métodos a partir del eco 2D que otorgaran información adicional, superaran las ventajas de la FE y que carecieran de las desventajas que lo limitan, como son, la interferencia con la calidad de las imágenes adquiridas, la reducción de error técnico dependiente del operador y la detección de cardiopatías que cursan con FEVI normal<sup>26</sup>.

Alrededor del año 2000, la descripción del modelo de banda única ventricular por parte del Dr. Francisco Torrent Wasp, abre una nueva visión en la cardiología para la evaluación de la función cardíaca, en la cual se fusiona el análisis de la anatomía, la fisiología y la patología, determinando que el corazón es una estructura multiplanar, que permitió el impulso y mejoramiento de las técnicas de imagen diagnósticas para evaluar y predecir la aparición de la lesión miocárdica antes que ocurran fenómenos irreversibles<sup>27</sup>. Con esa iniciativa nacen las medidas de deformación tisular derivados del Doppler, el Strain y el análisis de rastreo de puntos (*speckle tracking*); que detectan alteraciones miocárdicas antes que exista disfunción sistólica o diastólica detectada por otros métodos<sup>28</sup>. Diversos estudios, comenzaron a aplicar estas técnicas a los pacientes que recibían QT<sup>28-31</sup>, como el publicado por Fallah-Rad y col<sup>32</sup>, quienes utilizaron la técnica de Doppler tisular (DTI) para demostrar que los índices de velocidad tisular (IVT) registrados en la base del anillo mitral lateral y los parámetros de deformación, permitían la detección temprana de disfunción cardíaca subclínica. Posteriormente, esto estuvo soportado por otros estudios que sospechaban CT crónica con FE normal, donde se estimaron parámetros en la velocidad del flujo pico temprano, la velocidad de flujo máximo auricular (E/A), el tiempo de desaceleración y tiempo de relajación isovolumétrica (disfunción diastólica tipo I); los cuales estuvieron todos afectados en más del 50% de los pacientes tratados con Antraciclinas<sup>33</sup>.

Los estudios previamente descritos que demostraron cambios subclínicos sin provocar la caída de la FEVI, impulsaron el desarrollo de investigaciones que intentan predecir la aparición de lesión no visible, mediante el método de Strain o Spekle Tracking (ST) en pacientes sin cardiopatía previa que recibían quimioterápicos<sup>32-48</sup>, con resultados alentadores. Entre los más representativos se destacan el estudio de Hare y col<sup>34</sup>, quienes fueron los primeros en determinar que los cambios en la deformación del tejido evaluado a través de Strain rate (SR), podían identificar la disfunción del ventrículo izquierdo antes que la FEVI, en mujeres con CA de mama que recibían Trastuzumab. Posteriormente se determinó que las técnicas de deformación auguran un valor pronóstico, como es el caso del trabajo publicado por la Dra. Scherrer-Crosbie y col, quienes incluyeron además de parámetros por ultrasonido, biomarcadores sanguíneos; observando en las pacientes con CA de mama que recibían Antraciclinas, una disminución en las medidas de deformación longitudinal o elevación de la troponina ultrasensible, con un aumento del riesgo de cardiotoxicidad nueve veces mayor a los seis meses posterior a la QT<sup>35</sup>. Las nuevas técnicas ecocardiográficas son cada día más incluidas en la toma de decisiones clínicas, complementan las evaluaciones tradicionales y son implementadas en algunos centros de cardiología a nivel mundial.

Actualmente, el concepto de CT está enfocado a las alteraciones mecánicas y fisiológicas del VI<sup>32-48</sup>, sin embargo existe un creciente interés por detectar las probables alteraciones en el ventrículo derecho (VD), con la intención de determinar parámetros pronósticos, que detecten la disfunción ventricular temprana, el desarrollo de IC o cambios de la estructura ventricular previo a los síntomas durante la QT<sup>49,54</sup>. La estructura anatómica compleja tridimensional es la principal limitante en la evaluación ecocardiográfica funcional del VD, lo que ha dificultado la óptima estandarización de parámetros funcionales que permitan obtener resultados reales precisos<sup>49, 50</sup>.

Históricamente se ha retrasado el entendimiento de la función, la hemodinamia, los mecanismos moleculares y celulares participes de la disfunción del VD, probablemente porque se le había dado una connotación errónea como cámara pasiva, con una función de bombeo restringida y vulnerable solo a los procesos patológicos del VI; ignorando las

descripciones realizadas en 1616 por William Harvey en su tratado *De Motu Cordis*, donde reflejó la importancia del VD como una partícipe cámara activa<sup>51</sup>; sembrando la idea que el VD es un órgano funcional inmerso en la actividad cardíaca, lejos del concepto de ser una cámara pasiva. En el año 1910 se formuló una hipótesis que sugería que el crecimiento del VI podía afectar la función del VD, y se empezaba a comprender el papel del VD en la IC<sup>51, 52</sup>. Posteriormente, esta hipótesis fue soportada por las observaciones hechas durante 30 años por cirujanos cardiovasculares (desde 1950 hasta 1970) a pacientes con hipoplasia cardíaca derecha sometidos a procedimientos quirúrgicos (por ejemplo, cirugía de Glenn y Fontan), quienes desarrollaban una mala evolución clínica y una corta expectativa de vida, otorgando reconocimiento e importancia al VD en la sobrevivencia de los pacientes<sup>53</sup>. De esta manera se comienza a ampliar la mirada hacia la función del VD, con la presencia de disfunción de cámaras derechas en la insuficiencia cardíaca, el infarto del VD, las cardiopatías congénitas y la hipertensión pulmonar.

En cuanto la relación del VD con la CT por QT, desde el año 2010 han surgido ciertas publicaciones sobre el efecto deletéreo de algunos quimioterápicos en ésta cámara<sup>54-58</sup>, gracias a los avances en las imágenes ecocardiográficas, tomográficas y de RMN, que han creado nuevas oportunidades para el estudio de la anatomía y la fisiología derecha, apoyando la idea de que el VD al igual que el VI son susceptibles a la lesión por éstos agentes. Sin embargo, la información en relación al deterioro y función ventricular derecha posterior a QT y el comportamiento en varios estados del CA es limitada y ciertamente incomprendida.

El grupo de la Dra. Tanindi<sup>54</sup>, demostró una disminución subclínica en la función sistólica del VD (TAPSE, onda S', CAF) y de los índices ecocardiográficos de disfunción diastólica (DTI), aunque en su mayoría, se mantuvieron en el rango normal. Recientemente, se publicó un estudio por Calleja y col<sup>55</sup>, quienes observaron signos de disfunción sistólica biventricular, utilizando parámetros del DTI y de Strain rate.

De esta manera, la trascendencia histórica del estudio del CA, los quimioterápicos y las enfermedades cardiovasculares (ECV), está llena de múltiples sucesos positivos que han

permitido crear drogas más efectivas, herramientas imagenológicas más precisas, obtener un enfoque preventivo de la CT, establecer terapias dirigidas, plantear estrategias de tratamiento individualizadas y reducir la estandarización del tratamiento. Para todo esto se necesita contar con un equipo multidisciplinario que analice cada caso como un universo, filosofía que pretende alcanzar la cardio oncología.

## **2. Las Antraciclinas. Mecanismo de acción y efectos citotóxicos.**

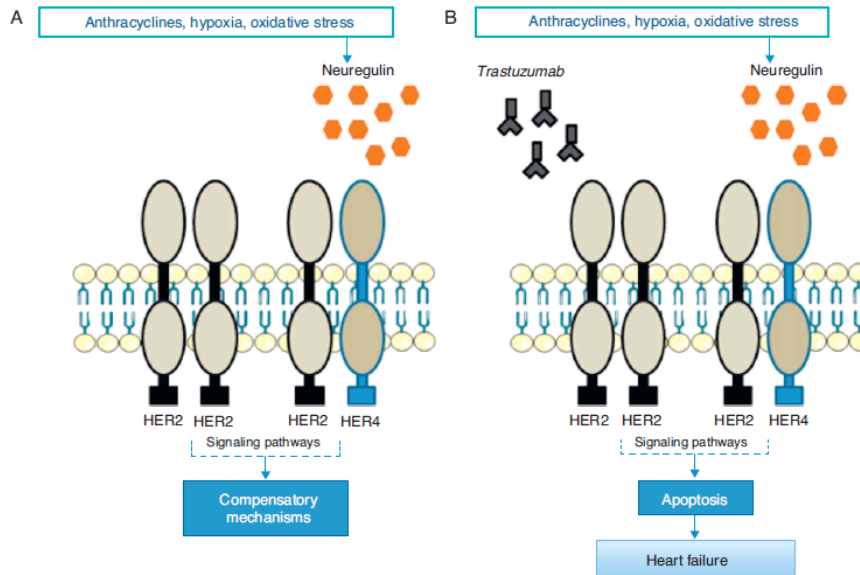
Los antineoplásicos poseen efecto sobre las células en distintas fases del ciclo celular, dividiéndose en drogas fase específicas (su efecto se observa sólo en una fase del ciclo celular); ciclo específicas (no poseen efecto significativo en células Go o reposo) y ciclo no específicas (con efecto en el ciclo celular y efecto citotóxico importante sobre las células en Go) <sup>57, 64</sup>. Los medicamentos quimioterápicos se agrupan de acuerdo a su mecanismo de acción, estructura o interacción con otras drogas, (cuadro 3).

Específicamente, las Antraciclinas (del grupo de antibióticos antitumorales) han persistido durante décadas en el arsenal terapéutico contra el CA, debido a su alta efectividad en la inhibición del crecimiento tumoral, la cual es posible principalmente a través de los siguientes mecanismos: 1. intercalación en el ADN con alteración de la replicación, la transcripción del ARN e inhibición de la síntesis de proteínas; 2. Formación de radicales libres (RL), inducción de la peroxidación lipídica y de las especies reactivas de oxígeno (ROS); 3. Alquilación, reticulación e interferencia con el ADN; 4. Anulación y separación de la cadena de ADN por parte de la helicasa; 5. Daño directo de la membrana con una interrupción de la estructura de la bicapa, debido a la oxidación de los lípidos y 6. Iniciación de daño en el ADN a través de la inhibición de la topoisomerasa II (Tp2)<sup>65</sup>. Dos de éstos mecanismos se destacan principalmente en ocasionar efecto citotóxico: la formación de ROS y las acciones sobre la Tp2<sup>65-68</sup>.

**Cuadro 3. Medicamentos quimioterápicos según grupo.** Fuente: Virginia Shalkey y col. 2014.

GRUPO	TIPOS DE FARMACOS	ACCIÓN	CARDIOTOXICIDAD
<b>AGENTES ALQUILANTES</b>	Mostazas Nitrogenadas: ecloretamina, Clorambucil, Ciclofosfamida, Ifosfamida, Melfalán. Etileniminas: Tiotepa, Altretamina. Nitrosoureas: Estreptoizocina, Carmustina, Lomustina. Alquil sulfonatos: Busulfan. Triazinas: Dacarbazina Temozolomida. Derivados del Platino	Lesionan el ADN al incorporar grupos alquilo. Son fase específicos.	IC aguda (reversible), arritmias, derrame pericárdico.
<b>ANTIMETABOLITOS</b>	5-fluorouracilo (5-FU), 6-mercaptopurina (6-MP), Capecitabina, Metotrexate, Cladribina, Clofarabina, Citarabina, Floxiridina, Fludarabina, Gemcitabina, Hidroxiurea, Pemetrexed, Pentostatin, Tioguanina.	Inhiben la acción de las enzimas que sintetizan purinas y pirimidinas. Son fase específicos (fase S)	Isquemia miocárdica, arritmias,
<b>ANTIBIÓTICOS ANTITUMORALES</b>	<b>Antraciclínas:</b> Daunorrubicina, Doxorrubicina, Epirubicina, Idarubicina. <b>Otros:</b> Actinomomicina D, Bleomicina, Mitomicina-C.	Interfieren en la replicación de ADN. No son ciclo específico	Aguda: IC, arritmias, cambios en el intervalo Q-T, Crónica: dosis dependiente, disfunción del VI.
<b>INHIBIDORES DE LA TOPOISOMERASA (ITp)</b>	<b>ITp I:</b> topotecan e irinotecán. <b>ITp II:</b> mitoxantrona, etopósido, tenipósido.	Cortan y separan las hebras de ADN para inducir la replicación.	
<b>INHIBIDORES DE LA MITOSIS</b>	Taxenos: Paclitaxel, Nab-paclitaxel, Docetaxel. Eptilones: Ixabepilone. Alcaloides de la vinca: Vinblastina, Vincristina, Vinorelbina, Estramustina.	Detienen la mitosis (fase M). Interaccionan con microtúbulos.	Isquemia miocárdica, disfunción del VI.
<b>CORTICOESTEROIDES Y OTROS</b>	Prednisona, Metilprednisolona, Dexametasona. Agentes de diferenciación: Terapia hormonal: Antiestrogénicos: fulvestrant, tamoxifeno y toremifeno. Inhibidores de la Aromatasa. inmunoterapia. Vacunas: (inmunoterapias activas). Provenge.	Disminuye el crecimiento de las células tumorales.	torsades de pointes, trombosis venosa profunda, bradicardia, miocarditis.

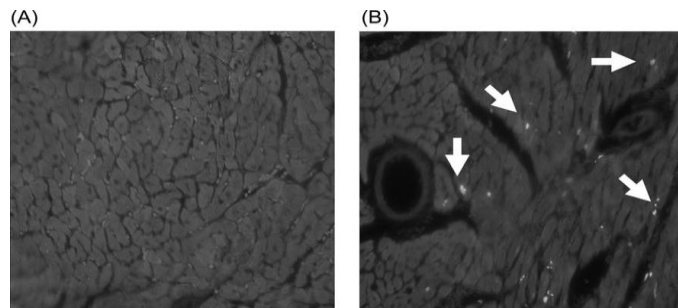
Para que una mutación genética pueda ocurrir, debe irrumpir la estructura molecular del ADN, el cual posee un mecanismo que desenrolla y separa las hélices y de esa manera permite el acceso a la información contenida; esto es posible gracias a unas enzimas llamadas topoisomerasas (Tp) que desempeñan un papel fundamental en los procesos de replicación, transcripción y reparación<sup>57,60</sup>. Se han identificado tres tipos de Tp (I, II y III) y son un blanco terapéutico en el tratamiento del CA. Cabe destacar que de manera específica, las células tumorales con alta capacidad de división o en fase de proliferación, expresan niveles altos de Tp II Alfa (Tp2A) y los cardiomiocitos expresan exclusivamente Tp II Beta (Tp2B)<sup>60</sup>.



**Figura 1.** En respuesta al estrés oxidativo, la neuregulina activa los mecanismos compensatorios a través de receptores HER2 (A); en presencia de Trastuzumab, los dímeros HER2/HER2 y HER2/HER4 se bloquean y los mecanismos de compensación se inactivan, lo que induce la apoptosis y la posterior insuficiencia cardíaca (B). Fuente: Rui Adão y col. 2014.

Un radical libre es una molécula que incluye un átomo al que le falta un electrón, por tanto, es fuertemente electrofílico y para poder obtener electrones de otros átomos debe oxidarlos<sup>66</sup>. Los electrones liberados por las Antraciclinas en unión al ADN, generan un ciclo redox de la forma quinona / semiquinona presentes en la estructura química de la droga (por acción de la enzima NADH, citocromo P450 reductasa) y como resultado de esta oxidación, las semiquinonas reaccionan con el oxígeno, forman ROS y alteran los fosfolípidos de las membranas, las cuales permiten la interacción con las reservas celulares de hierro, quienes forman de RL superóxido y peróxido de hidrógeno (anión superóxido), ambos inductores de la vía proapoptótica<sup>67</sup>; por tanto, el objetivo final de la acción celular de las Antraciclinas, es la muerte celular por apoptosis (ver figura 1).

**Figura 2. Apoptosis inducida por Dox.** Se demuestra secciones del miocardio de ratón en condición basal (A) y luego de la exposición a Dox (B). Las marcas brillantes señaladas con flechas, muestran la destrucción nuclear luego de 1 día de administración de la droga. Fuente: Tomas G. Neilan y col. 2006





A pesar que los mecanismos previamente señalados han sido ampliamente estudiados, la interacción del ROS con los elementos celulares y la formación de RL (inducido por las Antraciclinas), no son los mecanismos directamente responsables de la injuria celular; esto fue demostrado por primera vez por la Dra. Yi Lisa Lyu y col<sup>68</sup>, quienes utilizaron cultivos de células de ratón expuestos a Antraciclinas y observaron que las roturas en el ADN y la muerte celular dependen de la presencia de TOP2B. Basándose en este hallazgo, el grupo del Dr. Zhang, realizaron estudios en tejido cardíaco de ratones salvajes deficientes de TOP2B (mediante ingeniería genética) tratados con Dox, quienes demostraron que el primer paso para el daño de los cardiomiocitos es independiente del ROS y sólo depende de un complejo ternario formado por la Top2B – ROS (generado por Antraciclina) -ADN; lo que conduce a supresión de los factores de transcripción (por la vía de activación de la p53), degradación del ADN y la inevitable apoptosis por disfunción mitocondrial (Figura 5). En contraste con los casos controles, los animales mutantes (ausentes de TOP2B) después de la exposición a la Dox, no presentaron lesión cardíaca aguda o crónica, ni reducción de la FEVI<sup>69</sup>.

---

**Cuadro 4. ALTERACIONES ULTRAESTRUCTURALES DE LOS CARDIOMIOCITOS POR LAS ANTRACICLINAS.**

---

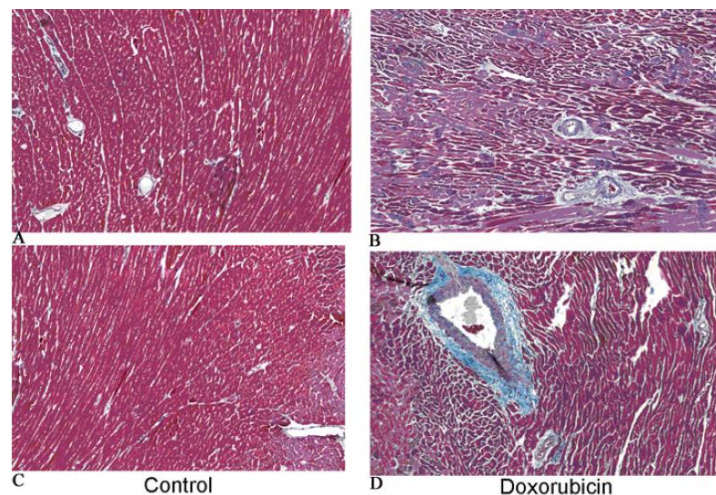
\*Vacuolización citoplasmática.  
\*Desorganización y pérdida miofibrilar. \*Alteraciones mitocondriales: Agudas: despolarización, fragmentación y desorganización de la estructura con disrupción del citoesqueleto. Subaguda: edema y pérdida de las crestas mitocondriales. \*Aumento del número de lisosomas.  
\*Formación de grumos de cromatina. \*Reducción de de actina – miosina. \*Baja expresión de las cadenas pesadas, tropomiosina, troponina I y C. \*Alteración de la expresión génica de las proteínas de adhesión (metaloproteinasas MMP-2 / MMP-9). \*Segregación de componentes granulares y fibrilares. \*Contracción nucléolos.

---

Los mecanismos que inducen la muerte celular varían según la concentración o la dosis acumulada de la droga, en la cual, ocurre apoptosis a concentraciones bajas y necrosis en presencia de altas concentraciones; sin embargo estos hallazgos son controvertidos porque también se ha detectado apoptosis posterior a la exposición in vivo de las Antraciclinas<sup>70</sup> (figura 2).

### 3. Mecanismos Cardiotóxicos de las Antraciclinas.

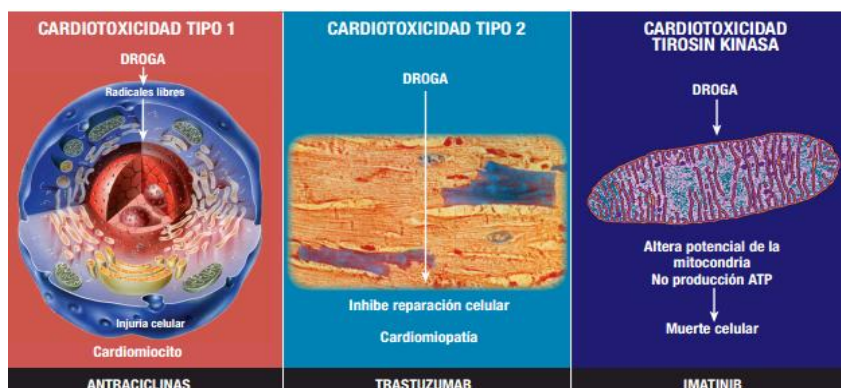
A diferencia de otras células, el cardiomiocito es de cierta forma vulnerable a los efectos lesivos de las Antraciclinas, más allá de los mecanismos citotóxicos (cuadro 4). Ésta vulnerabilidad puede ser inherente a la acción de las drogas con elementos celulares o puede ser propios de la célula per se<sup>60, 66,71</sup>. La mayoría de las reacciones adversas de los quimioterápicos antineoplásicos, se deben a la citotoxicidad sobre los tejidos de alta fracción de crecimiento, en el que se observa a nivel histopatológico, que los cardiomiocitos presentan cambios degenerativos dispuestos a manera de focos múltiples, dispersos en todo el miocardio afectado (figura 3), donde típicamente se caracterizan por un desorden y pérdida de miofibrillas con vacuolización citoplasmática. Los cardiomiocitos dañados pueden someterse a una remodelación patológica, conteniendo miofibrillas, material disperso de la banda Z y mitocondrias anormales, evolucionando hacia la apoptosis y a la fibrosis de reemplazo<sup>65, 66,71</sup>.



**Figura 3.** Morfología histológica medio ventricular (rata) en la cardiotoxicidad crónica por Antraciclinas y el seguimiento post tratamiento. Se observan fibras colágeno teñidas de azul (Masson's blue trichrome); en un grupo control (A and C) y el grupo tratado con Doxorubicina (B y D). Existe una prominente fibrosis perivascular (azul claro) en el grupo Doxorubicina. Fuente: Raymond Migrino y col. 2009

Los mecanismos por los que se producen las formas agudas y crónicas de CT son muy diversos y no siempre similares a su efecto citotóxico<sup>62</sup>. Recientemente se estableció la diferenciación de la lesión miocárdica en dos grupos según el mecanismo involucrado

(figura 4 y cuadro 5): la cardiotoxicidad tipo 1 cuyo prototipo son las Antraciclinas y la cardiotoxicidad tipo 2, principalmente, producida por el Trastuzumab<sup>71, 72</sup>.



**Figura 4.** Mecanismos de lesión cardiovascular inducidos por los quimioterápicos.  
Fuente: Navarrete Hurtado y col. 2011

<b>Cuadro 5. DIFERENCIAS ENTRE LESIÓN CARDÍACA AGUDA Y CRÓNICA INDUCIDA POR ANTRACICLINAS</b>		
<b>Aspectos</b>	<b>Lesión Aguda</b>	<b>Lesión Crónica</b>
Tiempo de aparición de la toxicidad	Desde pocos minutos a una semana post QT	Temprana: Durante el primer año de exposición a la QT. Tardío: hasta 144 meses (12 años) post QT.
Frecuencia	20 a 30% de los pacientes	7 al 15% de los pacientes
Duración y tipo de efectos secundarios	Corto. Reversible	Prolongado. Irreversible
Anomalías Electrofisiológicas	Alteraciones inespecíficas del ST-T, aplanamiento de T, disminución de voltaje de QRS, prolongación de QT, arritmias supraventriculares, taquicardia sinusal.	
Expresión clínica	Insuficiencia ventricular izquierda, pericarditis o miocarditis.	Miocardopatía dilatada, insuficiencia cardíaca congestiva
Expresión preclínica	Presente	Ausente.

Fuente: Navarrete Hurtado y col. 2011

A continuación se puntualizará algunos de estos aspectos a fin de comprender la presencia de CT y su expresión clínica:

- **Mecanismos cardiotoxicos inherentes a los Antracíclicos:**

Reducción de los mecanismos protectores: las Antraciclinas afectan la expresión de aminoácidos que ejerce efecto cardioprotector, quienes son una fuente de acetyl-CoA y

NADH, ambos eliminadores de radicales libres. Los aminoácidos más afectados luego de la exposición a Dox son la serina, lisina, valina y la  $\beta$ -alanina<sup>66, 75</sup>.

Formación del complejo hierro férrico – Antraciclina: aumenta la generación de RL quienes contribuyen a la conversión de hierro ferroso a férrico, formándose un círculo vicioso que lleva a la destrucción de las membranas celulares, mitocondriales, nucleares, y del retículo endoplásmico, produciendo en éste un descenso del calcio intracelular y por lo tanto, disminución de la contractilidad miocárdica<sup>77</sup>.

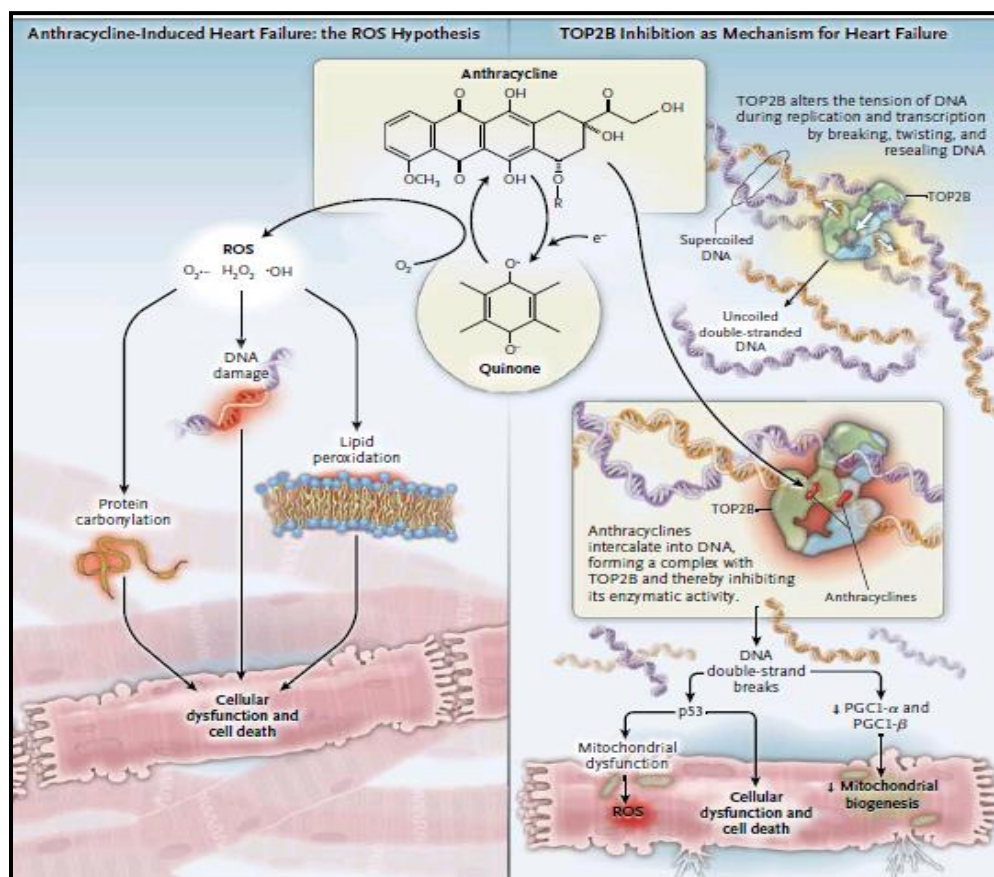
Afinidad por la cardiolipina: la cardiolipina es un cofactor de las enzimas de la cadena respiratoria (citocromo c oxidasa, NADH y oxidoreductasa), que posee una alta densidad en fosfolípidos lo que le otorga afinidad a los antracíclicos, en especial a la Dox, con el que forma un complejo cardiolipina – Dox para vulnerar la membrana mitocondrial interna e inhibir la fosforilación oxidativa, perdiendo de esta manera su función como cofactor<sup>76</sup>.

Degradación de la Titina: la titina es una proteína que forma parte del sarcómero en el musculo estriado, que sirve como andamio para el ensamblaje de proteínas de miofilamentos en el sarcómero y media la función de la fuerza contráctil pasiva y la restauración de los miocitos, de manera que regula la sensibilidad de calcio dependiente de la longitud. Las Antraciclina degradan la titina e inducen alteraciones de la estructura sarcomérica cardíaca (sarcopenia), mediante la pérdida y desorganización de las miofibrillas del sarcómero, la dilatación del retículo sarcoplásmico, el edema mitocondrial y la vacuolización citoplasmática; por lo tanto, la degradación de la titina puede conducir a la disfunción diastólica y sistólica progresiva, con la supresión de la transcripción de las proteínas del sarcómero<sup>75-77</sup>.

Regulación en baja y degradación de proteínas del sarcómero CARP (proteína de repetición cardíaca) GATA4 y P300, con activación de la capacidad proteolítica de la calpaína: después de la exposición a las Antraciclina, estas proteínas se degradan rápidamente, alteran su regulación y contribuyen a la sarcopenia<sup>77, 78</sup>.

Interacción entre las Antraciclina y las drogas Anti TK (Trastuzumab): la interacción de los antracíclicos con los nuevos quimioterápicos dirigidos a los receptores de TK a través de erbB2, afectan la neuregulina (ligando del HER2) mediante vías metabólicas en común, generando pérdida de sarcómeros y de la fuerza de acoplamiento de los miocitos<sup>79,91</sup>.

Inducción de la traslocación nuclear de p53: quien induce la expresión de genes asociados con la lesión celular, la reparación del ADN, y apoptosis<sup>73,76,77</sup>.



**Figura 5:** Mecanismos de injuria celular inducidas por Antraciclina. El modelo clásico de cardiotoxicidad por Antraciclina involucra la generación de ROS o especies reactivas de oxígeno por la especie quinona que comparten en común todas las Antraciclina. Un modelo alternativo (Zhang y col), propone que la toxicidad es causada por la desactivación de la función de la topoisomerasa II beta (TOP2B) por las Antraciclina. Sin una TOP2B funcional, ocurre el acumulo de las cadenas rotas de ADN, dando lugar a eventos como la activación de la proteína supresora de tumores p53, la disfunción mitocondrial, y la generación de ROS que induce la muerte celular cardíaca. PGC1- $\alpha$  y PGC1- $\beta$  indica el receptor activador de la proliferación de peroxisoma  $\alpha$  coactivador 1 $\alpha$  y 1 $\beta$ . Fuente: Douglas B. Sawyer 2013.

Las Antraciclina agotan las reservas de GATA-4: que es un factor transcripcional que regula la vía apoptótica y preserva la función mitocondrial<sup>73</sup>.

Pérdida de la capacidad mitocondrial a la reserva de calcio: La pérdida de la capacidad de carga de calcio en las mitocondrias se debe al aumento de la inducción en el poro de transición de permeabilidad mitocondrial (MPT) induciendo la muerte celular mediante estrés oxidativo, sobrecarga de calcio o despolarización irreversible en el MPT y, como consecuencia aumenta la permeabilidad de la membrana mitocondrial interna con apertura del poro no selectivo a proteínas, alteración osmótica, edema y daños estructurales de las mitocondrias que finaliza con la liberación de proteínas proapoptóticas.

Daño del ADN mitocondrial por Antraciclinas: como consecuencia existirá una cadena respiratoria defectuosa, incapaz de responder a las demandas de alta energía, con mayor fuga de electrones de oxígeno, aumento la producción de ROS, que perpetuará el fracaso de la bioenergética mitocondrial. Cuando esto ocurre, las mitocondrias cardíacas pierden la capacidad de responder a diferentes situaciones de estrés o tensión, dando como resultado la aparición de IC décadas después del tratamiento con QT, debido a la degeneración progresiva del ADN mitocondrial<sup>80</sup>.

Formación de complejos Dox-Aminoácidos en el miocito con una reducción significativa de los niveles de todos los aminoácidos después de la exposición a la Dox, en el cual la lesión es dosis dependiente<sup>66</sup>.

- **Características de los cardiomiocitos que favorecen la CT:**

Poca capacidad de regeneración celular: los miocitos comprenden aproximadamente el 80% de la masa cardíaca, pero éstos no aumentan el número celular total después del período postnatal. Los adultos jóvenes tienen una media de 8,2 mil millones de núcleos de miocitos, pero alrededor de 52 millones (0,6%) se pierden por año, lo que resulta en una reducción del 35% en el número de miocitos durante la vida adulta. Por tanto, Espesor de la pared ventricular se mantiene mediante el aumento de volumen de los miocitos (110  $\mu\text{m}^3$  / año), pero sin embargo hay una pérdida total de la masa ventricular de 0,9 g/año<sup>77</sup>.

Capacidad limitada para la mitosis: lo que sugiere que cualquier pérdida adicional de miocitos se traducirá en una reducción permanente de los mismos, una mayor dependencia a los mecanismos de adaptación y un aumento de la vulnerabilidad dependiente del envejecimiento celular<sup>20,77</sup>.

Alta densidad Mitocondrial: El cardiomiocito posee una gran densidad y volumen de mitocondrias por célula (hasta 35% del volumen celular), uno de los destinos principales de ROS inducida por la QT<sup>81</sup>.

Alto consumo de oxígeno: condición que potencia la presencia de estrés oxidativo y la inevitable la apoptosis, destino final de la vía de acción de las Antraciclinas<sup>65</sup>.

Baja cantidad de antioxidantes potentes en comparación con otros tejidos, con bajos niveles de catalasa (oxidorreductasa), y de superóxido dismutasa. El tejido cardíaco posee un sistema de defensa antioxidantes poco desarrollados, que lo hace susceptible al daño por radicales de oxígeno<sup>82</sup>.

Pocos mecanismos de defensa a la toxicidad: como es el caso de la enzima glutathion peroxidasa y caspasa, que se encuentran reducida por la acción estas drogas<sup>75, 77,82</sup>.

Daño celular condicionado: entre otros, por la variabilidad genética que varía el grado de daño celular, así como la presencia de enfermedad cardíaca preexistente y el estado de reserva contráctil en el momento de la administración de la QT<sup>2</sup>.

La condición genética determina la respuesta a los fármacos y la toxicidad: la presencia de un componente genético se sospecha por la amplia variación en la sensibilidad individual a las Antraciclinas. Algunos pacientes toleran dosis elevadas de Dox, hasta 1.000 mg / m<sup>2</sup>, a diferencia de otros que desarrollan CT con solo 200 mg / m<sup>2</sup>. Sin embargo, no se sabe nada sobre la identidad de los genes y variantes que subyace a esta variabilidad. La

sobreexpresión de ciertos genes, como por ejemplo el gen MDR1, produce resistencia a múltiples fármacos y protege al corazón de los efectos tóxicos de la Dox<sup>2,61</sup>.

Posibilidad de perpetuar mecanismos en gatillo: por pérdida de capacidad de reparación sucesiva luego de cada ciclo de QT, expresado en episodios subclínicos de disfunción ventricular<sup>73</sup>.

El envejecimiento afecta la farmacocinética: se ha demostrado que se correlaciona altamente con el aclaramiento de la Dox, con una alta acumulación de ésta, disminución del flujo sanguíneo regional y alteración del tiempo de la droga en plasma, en los cardiomiocitos de los pacientes de edad avanzada, promoviendo aún más la CT<sup>19</sup>.

La larga lista de mecanismos que se han propuesto a través de los años para explicar el desarrollo de la cardiopatía inducida por QT, demuestra que la causa probablemente es compleja y multifactorial, sin embargo la mayor evidencia se centra en alteraciones que permiten la producción de ROS, la lesión mitocondrial y el fracaso bioenergético; sucesos que inducen la apoptosis.

#### **4. El VI Vs el VD y la vulnerabilidad a los quimioterápicos.**

La mayor evidencia descrita sobre los efectos tóxicos de las Antraciclinas, se basan en estudios de biopsias endomiocárdicas y análisis inmunohistoquímico del VI en modelos animales, por tanto, existe una gran incertidumbre sobre si estas alteraciones observadas son equivalentes al VD. El estudio más significativo sobre los cambios moleculares detectados en VD posterior a la exposición con Antraciclinas, tuvo resultados poco contundentes, en el cual se describieron las lesiones del VI y la ausencia de éstas en el VD, sin precisar los mecanismos involucrados en la lesión del miocito derecho. El mismo, fue realizado en conejos expuestos a Daunorrubicina (Dau), cuyo objetivo se centró en demostrar cuan propenso son ambos ventrículos al desarrollo de CT<sup>2</sup>. Los aportes más relevantes incluye: 1. Evidencia de un marcado remodelado molecular casi exclusivo del VI en los miocitos, células no miocitos y la matriz extracelular, entre los que se incluye:



cambios en la expresión genética de las proteínas sarcoméricas (principalmente la titina y componentes de filamentos gruesos, ligeros e intermedios); remodelado de la matriz extracelular, con el inestabilidad de las miofibrillas (a través de la desmina) y la activación de los fibroblastos (por medio de la vimentina); insuficiencia de sistema ubiquitina-proteosoma (quien lleva a cabo la eliminación de las proteínas dañadas en los cardiomiocitos) y alteraciones en el metabolismo del calcio; 2. Marcada asimetría histológica entre las lesiones observadas en el VI y VD, en la cual, existen dos áreas particularmente propensas a la lesión por la CT: la pared libre del VI y el septum intraventricular (tanto del VI como del VD), a su vez, la arteria coronaria izquierda y en el surco longitudinal anterior, con menor afectación de la rama interventricular posterior de la arteria coronaria derecha; 3. El VD presentó cambios leves, no significativos en comparación a los observados en el VI, planteándose la hipótesis que el VD posee “baja carga tóxica”; 4. El VD no desarrolló tejido fibrótico ni cambios degenerativos (los animales que sobrevivieron más de 10 semanas en el post-tratamiento presentaron en miocitos del VI luego de la apoptosis, reemplazo por tejido conjuntivo fibrótico, organizado en forma de cicatrices finas); 5. Los cambios celulares en el VD se observaron solo en fase crónica en animales con IC en etapa terminal, con dilatación ventricular, IC congestiva, hipertensión pulmonar (HTP), derrame pleural y marcada disfunción del VI tanto sistólica como diastólica, por tanto, los cambios del VD se explicaron como consecuencia de la carga de presión inducida por el VI (cuadro 6). Éstos resultados son sorprendentes, debido a que existe evidencia clínica e imagenológica de CT del VD durante el tratamiento con QT, que se presenta con síntomas de IC global, IC con FEVI normal y signos de HTP; en la cual, la afectación parece ser más marcada en el VI que en VD, pero la razón por la cual esto sucede, se desconoce<sup>82, 83</sup>.

En pro de conseguir algunas respuestas a estas diferencias, a continuación se puntualizan otras consideraciones moleculares, fisiológicas y hemodinámicas que pudieran influir a la presencia de mayor vulnerabilidad izquierda a la CT (cuadro 7):

- El VD tiene una doble función: mantener una baja presión venosa sistémica y una adecuada perfusión pulmonar. De manera que ambos ventrículos difieren en su arquitectura, fisiopatología, metabolismo y flujo coronario<sup>51, 83,86</sup>.
- El VI y el VD presentan diferentes orígenes embriológicos: el tubo cardíaco primitivo en su porción ventral, da lugar a las cámaras auriculares y al VI, mientras que las células de la porción anterior del tubo, formarán el VD<sup>68</sup>. Además, las células que forman el tracto de salida del VD no pertenecen al tubo cardíaco primitivo, éstas son células que emigran de la región parafaríngea y se establecen en el tracto de salida del ventrículo derecho (TSVD), lo que explica el comportamiento de algunas enfermedades exclusivas del TSVD, el gradiente dinámico del VD y la diferencia entre la porción lisa y rugosa de ésta cámara<sup>84</sup>.

<b>Cuadro 6. ALTERACIONES MOLECULARES POR DAUNORRUBICINA NO DETECTADAS EN EL VD</b>	
<b>Lesión en el VI</b>	<b>Descripción.</b>
Sarcómero	Regulación en baja de las Proteínas sarcoméricas (titina), GATA-4 y CARP
Proteínas	Insuficiencia de sistema ubiquitina-proteosoma. Alteración de las proteínas de la Matriz Extracelular (colágeno I, III y IV)
Expresión de genes	Cadenas pesadas y ligera isoforma 1 (cMLC1) miosina, tropomiosina, Troponina T, genes del factor de crecimiento transformante beta 1 (TGFb1).
Alteración del Calcio	regulación en baja de la expresión génica de intercambiador de sodio-calcio, del receptor de rianodina 2 y SERCA2
Miofibrillas y fibroblastos	Desmina y vimentina (Remodelado ventricular).
Fuente: Carvalho y col. 2014	

- Ambos ventrículos poseen factores genéticos que los diferencian e influyen en el desarrollo de los miocardiocitos, entre ellos el Nkx 2-5 y los miembros de la familia GATA (principalmente GATA 4 - 5 y 6), que generan señales para la formación del tubo cardíaco y así como marcadores genéticos que coordinan los fenómenos de plegamiento, diferentes para ambos ventrículos, como son el e-HAND (futuro VI) y d-HAND (futuro VD)<sup>75, 87,91</sup>. Recientemente, se ha reconocido que existe expresión de genes específicos para cada cámara ventricular, con diferentes eventos transcripcionales para la formación del VI y del VD, el más representativo es el factor de transcripción Bop (regulador del

desarrollo del VD junto al GATA y al e-HAND), que regula la expresión cardiaca muscular y el gen que codifica factor natriurético auricular<sup>85</sup>. Por otra parte, esta expresión génica coordina la formación temprana de las proteínas contráctiles y de sostén como son la actina, miosina, tropomiosina y la movilización del calcio en el retículo sarcoplásmico a través del fosfolamban, que se observa con una particular distribución regional, mayor en las regiones más caudales del tubo primitivo y en el tracto de salida del Ventrículo izquierdo (TSVI). Por tanto, puede haber una diferencia genotípica debido a un polimorfismo genético, que condicionen diferentes respuestas patológicas con el mismo grado de poscarga<sup>2</sup>.

- El VI enfrenta mayor carga mecánica (en cuanto a trabajo y estrés parietal) que determina las diferencias en el manejo del calcio, fosforilación oxidativa, oferta y demanda de oxígeno, en comparación al miocardio del VD<sup>51, 84,87</sup>.

- El VD es una continuación del VI: el VD está formado por la lazada basal (inicia en la arteria pulmonar) y abraza la lazada apical del VI, formando entre ambas una banda única; la diferencia entre ellas ocurre cuando se acoplan o condicionan según el funcionamiento requerido, para contribuir a la eyección bilateral<sup>27</sup>.

- El VI al eyectar, se enfrenta a altas resistencias periféricas, mientras que el VD, por el contrario se enfrenta a bajas resistencias periféricas y como consecuencia presenta una presión sistólica notablemente inferior a la del VI<sup>32, 51, 52</sup>.

- El VD posee una fase de eyección prolongada<sup>86</sup>.

<b>Cuadro 7. Diferencias entre VI y VD</b>	
<b>Anatomía y morfología</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Forma irregular sin eje de simetría</li> <li>• Banda moderadora y otras trabéculas</li> <li>• No continuidad tricúspide-pulmonar</li> <li>• Patrón de contracción peristáltico</li> </ul>	
<b>Análisis cuantitativo</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Masa muscular menor que el VI</li> <li>• Volumen: 10-20% mayor que el VI</li> <li>• Fracción eyección más baja que el VI</li> <li>• Volumen/latido igual al VI</li> </ul>	
<b>Fisiopatología</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor resistencia a la isquemia</li> <li>• Menor consumo de O<sub>2</sub></li> <li>• Resistencia pulmonar = 1/10 sistémica</li> <li>• Más distensible</li> <li>• Mejor adaptación a la sobrecarga de volumen</li> <li>• Mayor variación con la respiración</li> </ul>	

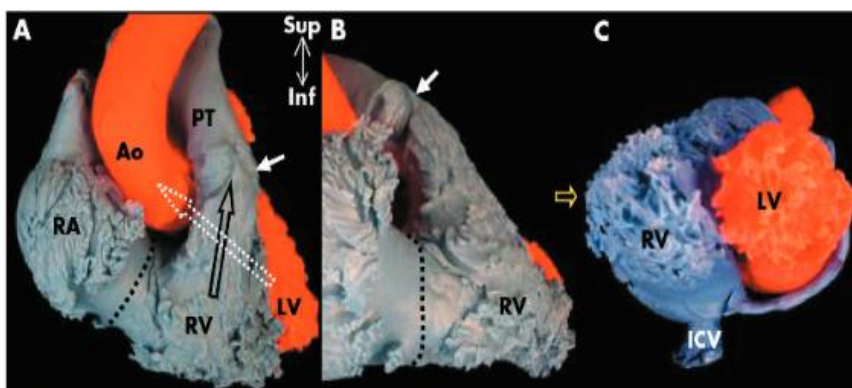
- El VD se contrae de forma peristáltica: la contracción ventricular es diferente, demostrado en un estudio realizado por Ginés y col, donde utilizaron corazones de oveja y observaron que en la sístole del VD, la eyección máxima se alcanza precozmente y que el fin de la sístole es significativamente mayor que en el VI, en la cual, la contracción del VD avanza desde la porción de entrada hasta la porción de salida. Debido a éstos hallazgos, se realizaron estudios de imágenes mediante ecocardiografía cuantificada acústica y RMN, en el que se confirmó que existen diferencias regionales entre la porción de entrada y el infundíbulo del ventrículo derecho, de tal forma que el infundíbulo se expande cuando se contrae la porción de entrada y se contrae luego del componente aórtico del segundo tono, con inexistencia de la fase de relajación isovolumétrica<sup>85,86</sup>.
- En el VD no existe succión: esta es una hipótesis a la que se intenta dar respuesta debido a la ausencia de la fase de relajación isovolumétrica, al parecer, exclusivo del VI; esto ocurre posiblemente debido a la contracción de dos cámaras independientes (tracto de entrada e infundíbulo), que pudiera ocurrir como dos acontecimientos distintos pero simultáneos. Otra posibilidad se explica por la baja impedancia pulmonar que no requiere fase de succión para el llenado del VD. Lo cierto es que existe diferencias entre la forma de las curvas de presión – volumen (triangular en el VD, cuadrangular en el VI), en la cual el volumen sistólico es impulsado de manera lenta y gradual, con el fin de generar un pico de presión significativo pero de valor absoluto bajo<sup>41</sup>.

### **5. Características Eco-Anatómicas del VD.**

Para comprender la compleja anatomía del VD, se requiere tener una visión tridimensional. Esto se logra gracias a estudios anatómicos y de imágenes que incluye al ultrasonido 3D y 2D con adquisición de imágenes secuenciales, que proporcionan diferentes planos transversales para reconstruir la cavidad en conjunto. Con el objetivo de integrar la anatomía in vivo y ecocardiográfica, se describirá tres maneras de visualizar el VD. Esta descripción pretende obtener una idea tridimensional que reúna algunas vistas adquiridas cotidianamente.

- **Visión anterior. El VD triangular.**

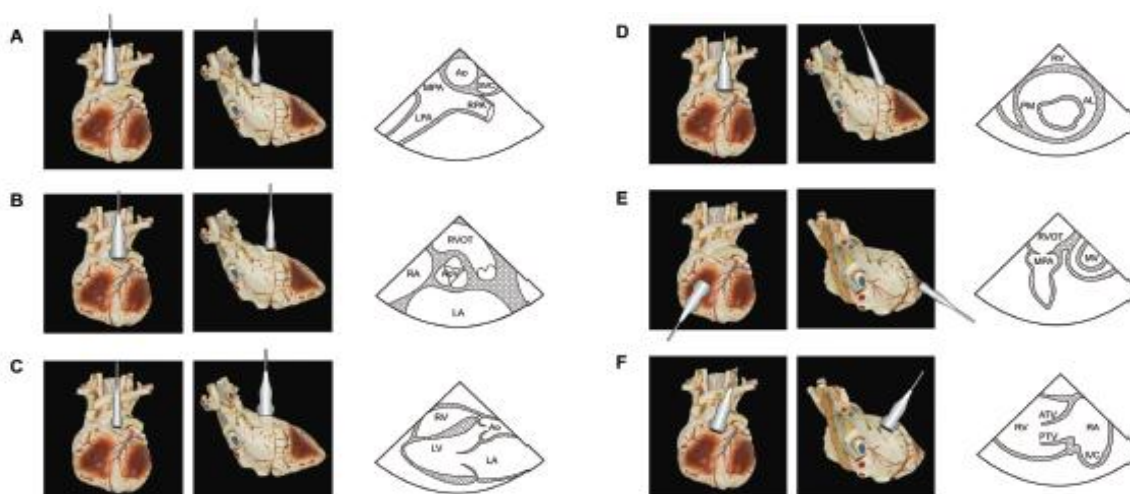
El VD es la cámara cardiaca más anterior, está situada inmediatamente detrás del esternón ocupando la porción anterolateral del VI; por este motivo se le ha denominado ventrículo anteromedio. Desde esta visión anterior, el VD adopta una forma triangular, curvándose sobre el VI, lo que le permite diferenciar ambos tractos de salida (tanto del VI como del VD), que están delimitados por la curvatura del septum interventricular (SIV), quien posiciona al tracto de salida del VD (TSVD) en una situación anterocefálica con respecto al tracto de salida del VI (TSVI); obteniendo de esta manera una disposición cruzada (figura 6); de manera que, al observar el corazón in situ, el VD rodea al VI, otorgándole al SIV una forma convexa si se mira desde la derecha y cóncava desde la izquierda en todas las fases del ciclo cardíaco. Desde una vista diafragmática, tanto el VI como el VD y las aurículas forman una intersección denominada crux cordis, sitio donde se alcanza el plano ecocardiográfico apical de cuatro cámaras. Cuando se ve desde el ápex o vértice, el borde derecho del VD forma el margen agudo cardíaco y cabe destacar que éste es de menor tamaño que el izquierdo, que el VD no forma el ápex cardíaco y que tiene un diámetro transverso menor al VI. El margen superior del VD lo delimita la válvula pulmonar, ubicada por encima del SIV; mientras que la válvula tricúspide marca el margen derecho (figura 6). En resumen, se puede describir tres paredes en el VD: la pared libre o retroesternal (que se divide en pared anterior y lateral), la pared inferior o diafragmática y el SIV; todas estas visibles mediante el ultrasonido<sup>84-87</sup>.



**Figura 6.** Visión anterolateral del VD: A) vista anterior con forma triangular, donde se observa la disposición de cruce entre TSVI (flecha punteada) y TSVD (flecha negra). La válvula pulmonar (flecha sólida) se encuentra superiormente. B) La línea negra punteada indica la posición de la válvula tricúspide. C) Vista desde el ápex que demuestra como el VD envuelve todo el VI. Ao, Aorta; RA, aurícula izquierda; PT, tronco pulmonar; LV, ventrículo izquierdo; RV, ventrículo derecho; ICV, vena cava inferior. Fuente: S Y Ho, P Nihoyannopoulos, 2006.

se encuentra superiormente. B) La línea negra punteada indica la posición de la válvula tricúspide. C) Vista desde el ápex que demuestra como el VD envuelve todo el VI. Ao, Aorta; RA, aurícula izquierda; PT, tronco pulmonar; LV, ventrículo izquierdo; RV, ventrículo derecho; ICV, vena cava inferior. Fuente: S Y Ho, P Nihoyannopoulos, 2006.

La visión epicárdica mediante ecocardiografía bidimensional, permite evaluar diversos planos segmentarios que aportan una idea del conjunto tridimensional de la cavidad. Para obtener una idea de la relación ecoanatómica del VD y sus relaciones con las estructuras anexas, se detalla la figura 7.

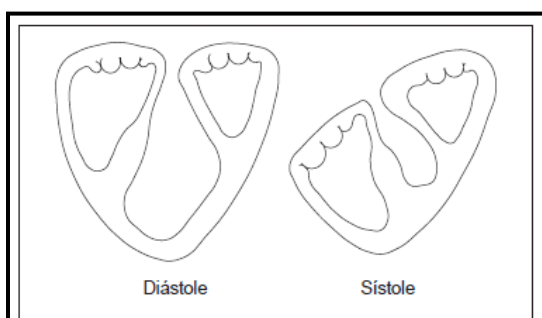


**Figura 7:** Vistas epicárdicas del VD desde un ángulo anterior y lateral. A) Vista principal de la arteria pulmonar con sus ramas: derecha e izquierda. B) Vista de eje corto. C) Eje Largo del VI. D) Eje corto basal del VI. E) vista del TSVD. F) Vista auricular y de la cavidad de VD. Fuente: Francois Haddad y col 2009

Desde la visión epicárdica, también se observan las arterias responsables de la perfusión del VD, con una característica anatómica que diferencia a los individuos: la dominancia. El término dominancia, se le otorga a la arteria de la cual se origina la rama descendente posterior (DP), es decir, cuando la dominancia es derecha, la DP nace de la arteria coronaria derecha, permitiendo la irrigación de la pared inferior y el septum inferior, este tipo de dominancia representa el 80% de la población. De ésta coronaria también nacen ramas agudas marginales que irrigan la pared lateral del VD. Cuando la dominancia es izquierda, DP se origina de la arteria coronaria izquierda (circunfleja). La pared anterior y el septum anterior del VD dependen de la arteria descendente anterior, rama de la coronaria izquierda y el infundíbulo es irrigado por la rama conal; por tanto, ambas coronarias contribuyen a la perfusión del VD. El aporte sanguíneo coronario al VD, a diferencia del VI,

se realiza tanto en sístole como en diástole y cuenta con presencia de colaterales que optimizan la demanda de oxígeno<sup>87</sup>.

La compleja red tridimensional que conforma el miocardio ventricular derecho, está integrada por miocitos dispuestos dentro de una matriz, donde la mayoría de las miofibras resultantes poseen una orientación longitudinal (Figura 9). Además de las fibras en posición longitudinal, el VD posee fibras superficiales o subepicárdicas, dispuestas de manera circunferencial, rodeando el infundíbulo subpulmonar, específicamente en dirección paralela a nodo auriculoventricular; estas fibras si se observan desde una vista anterior (esternocostal), se dirigen oblicuamente hacia el ápex, cruzan el surco interventricular y se unen a las fibras superficiales del VI. En el vértice del VD, las fibras superficiales se invaginan en forma de espiral para formar las fibras profundas o subendocárdicas, alineadas longitudinalmente desde el ápex a la base. De manera sistemática, la contracción del VD inicia en el TE, continúa hacia ápex y finaliza en el TSVD o infundíbulo, siguiendo un patrón peristáltico. Éste movimiento incluye tres componentes: el desplazamiento de la masa hacia dentro de la pared libre, la tracción de las fibras en los puntos de inserción en el VI y el desplazamiento de las mismas hacia el anillo tricúspide (debido a las fibras longitudinales)<sup>86,87</sup>.

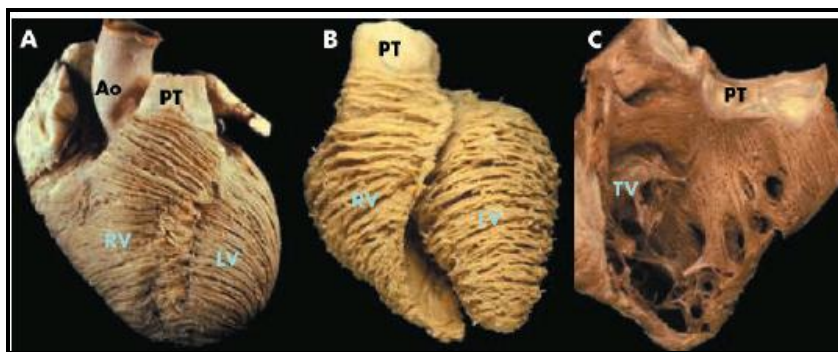


**Figura 8:** Movimiento de la pared libre del VD.

Fuente: Pedro zarco. 1999

Por tanto, el principal mecanismo de contracción ventricular derecha, es la tracción de las fibras miocárdicas longitudinales en dirección al TSVD (Figura 8 y 9). Ciertos aspectos morfológicos del VD, entre los que destacan la manera como están unidas las fibras entre si y poseer un delgado grosor (espesor) parietal (de 3 a 5 mm), hacen que las fibras se orienten a predominio longitudinal y circunferencial y así, cumplir sus objetivos

principales: cambiar la forma de la cavidad para generar la fuerza de expulsión necesaria en la sístole; contribuir con la expulsión biventricular mediante la tracción de la pared libre (por la continuidad de las fibras musculares) y mantener la interdependencia ventricular<sup>85-87,117</sup>.



**Figura 9.** Disecciones secuenciales del miocardio. A) visión anterior donde se observa en el subepicardio la dirección oblicua y circunferencial de las fibras. B) las fibras penetran más allá del subepicardio, manteniendo la disposición circunferencial en el VD y adoptando una disposición oblicua en el VI. C) VD abierto que demuestra la disposición longitudinal de las fibras subendocárdicas. Fuente: S Y Ho, P Nihoyannopoulos, 2006.

Naturalmente, el VD está acoplado al VI con el fin de bombear el mismo volumen latido con la diferencia que el VD utiliza solo el 20% del trabajo (en comparación al VI), al contraerse hacia una vasculatura de baja resistencia y por tanto mayor distensibilidad. Tomando en cuenta este enunciado, se aclara el concepto de la interdependencia ventricular, que no es más que la mutua dependencia de las funciones ventriculares, debido que comparten fibras miocárdicas (a predominio septal), y un mismo espacio dentro del pericardio.

- **Visión interna. El VD cónico.**

El VD posee una forma cónica visto desde la aurícula, donde la base superior la marca la válvula tricúspide, que junto a los músculos papilares (MP) componen el complejo valvular tricuspídeo, conformado por tres grupos: 1) MP anteriores, de mayor tamaño, cercanos al ápex del VD, quienes envían cuerdas tendinosas a las valvas anterior y septal; unido a la válvula tricúspide por medio de la banda moderadora. 2) MP septales, localizados en la región central del SIV (a diferencia del VI) y envían cuerdas a las valvas septal y posterior. Cerca de TS, se encuentra un músculo único denominado músculo del cono, del TS o de



Lushka, que envía cuerdas a la valva septal. 3) MP posteriores: se encuentran en la cara diafragmática y forma parte de la pared libre del VD, quien posee cuerdas dirigidas a las valvas anterior y posterior. Sistemáticamente, los MP se agrupan como: de primer orden (se diferencian porque se separan del endocardio ventricular), de segundo orden (unen dos paredes ventriculares) y de tercer orden (más que puentes musculares, son engrosamientos elevados del endocardio ventricular). Son los detalles en las estructuras que lo componen lo que identifican al VD anatómico y no su posición o relaciones. Utilizando imágenes del Eco, a través de las proyecciones subcostal y apical de cuatro cámaras, se puede definir el VD anatómico por la presencia de: la banda moderadora; la inserción de la valva septal de la tricúspide en un plano más apical con respecto a la válvula mitral; poseer tres o más MP; tener inserción de algunas cuerdas tendinosas en los MP del septum; y contar con la presencia de trabeculaciones<sup>85-88,117</sup>.

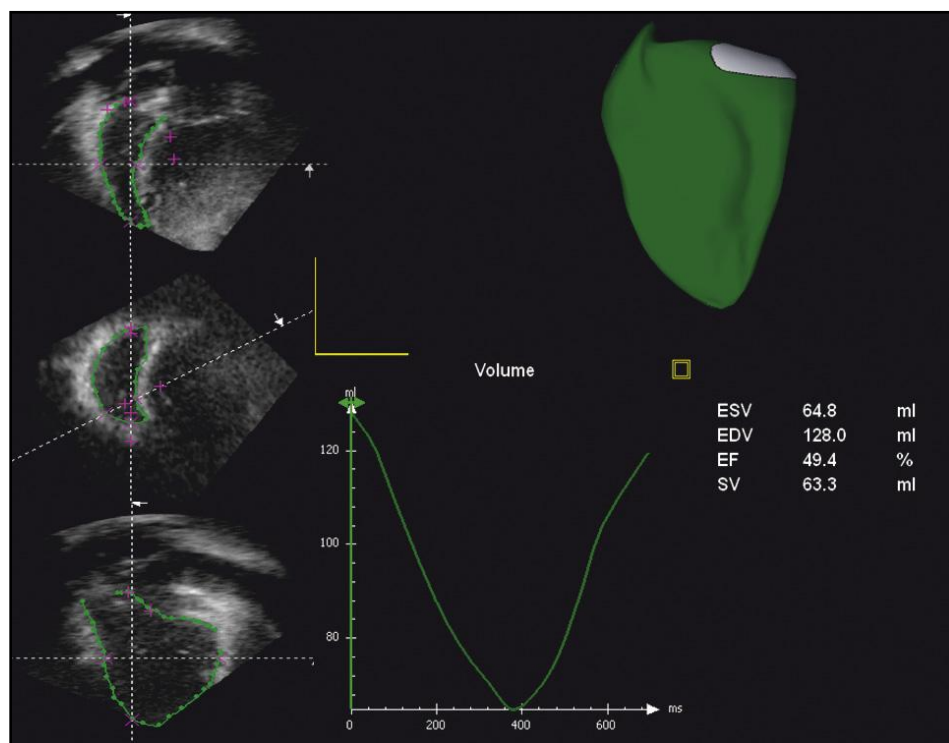
- **Visión transversal. El VD curvo o en media luna.**

Esta visión se logra con el eco desde la izquierda, cuando se gira el transductor 30 grados, mostrándose el VD en su eje corto, permitiendo una sección transversal de la cavidad en forma de media luna (Figura 8). En esta vista, se puede observar que el VD se compone de 3 partes bien diferenciadas: la región de entrada (medial con respecto al VI), que corresponde a la porción receptora de la sangre que proviene del sistema venoso; región trabecular apical o cámara principal y la región de salida o infundibular (proximal a la base del VI). Las transiciones anatómicas de las fibras musculares que componen el SIV, dividen la región del tracto de entrada de la porción trabecular. Este concepto tripartito, fue sugerido por Goor y Lillehei y se considera más útil que la división tradicional del VD.

La visión en media luna del eje corto, proyecta principalmente el TSVD (se extiende desde la cresta supraventricular hasta la válvula pulmonar incluyendo al infundíbulo o estrechamiento superior liso) y el TEVD (conteniendo el aparato valvular tricuspídeo, desde el anillo valvular, hasta la inserción de los MP); ambas estructuras, junto al cuerpo de la cavidad, forman una «V» torcida en una visión tridimensional, cuyo vértice es el miocardio apical (figura 10). La válvula pulmonar se separa de la válvula tricúspide por un

pliegue muscular conocido como pliegue ventrículo infundibular o espolón de Wolff, diferenciándose del VI que posee continuidad de las válvulas<sup>84-87,117</sup>.

Para reconstruir una visión externa tridimensional de la anatomía del VD, es necesario integrar varias imágenes segmentarias y tomográficas desde el eco bidimensional, como se demuestra en la figura. La forma triangular, en media luna y conal, forman en el 3D una compleja estructura que demuestra por qué se dificulta su evaluación por eco y por qué la precisión de los datos de medición no siempre son exactos.



**Figura 10.** Procesamiento Off line de base de datos. Las reconstrucciones se realizan para generar imágenes de las vistas de 4 cámaras, eje corto y 2 cámaras del VD. Las curvas de nivel se aplican en los 3 planos en la sístole y la diástole final y se propagan de forma semi automática. Esto permite la generación de una imagen volumétrica de resolución temporal, a su vez de una curva de volumen tiempo del que se obtienen los datos funcionales. Fuente: Andrew M Crean. 2011

De manera que en la evaluación ecocardiográfica, el VD se considera una estructura compleja que requiere el análisis anatómico del TE, el TS y el ápex, los cuales no pueden ser visualizados simultáneamente en los planos ortogonales; por tanto amerita múltiples vistas para visualizar toda su segmentación. Además de esto, la evaluación la contractilidad regional es complicada debido a que la orientación de las fibras epicárdicas

circunferenciales y endocárdicas longitudinales, permiten una contracción torsional, peristáltica y asincrónica con diferencias en la activación desde el TE al TS<sup>88</sup>. Es importante destacar que en la evaluación del VD por eco, todos los índices son susceptibles a las condiciones de carga, en el que el 81% del volumen diastólico final (VDF) del VD está en el TS pero el 87% del volumen latido lo genera el TE<sup>86</sup>.

Las recomendaciones internacionales acuerdan que se debe iniciar la evaluación ecocardiográfica del VD con un análisis cualitativo, comparándolo con el VI y las estructuras vecinas, así como obtener las mediciones en todas las vistas posibles, en al menos cinco, con el fin de obtener una apreciación tridimensional de la cavidad<sup>49,50</sup> (Cuadro 8).

## **6. Evaluación Ecocardiográfica del VD en el Cáncer.**

La ecocardiografía es el método de elección para la evaluación de pacientes antes, durante y después de la terapia anticancerosa, por su amplia disponibilidad, fácil reproducibilidad y ausencia de radiación, por tanto es una herramienta segura. Sin embargo, presenta limitaciones por la situación retroesternal del VD, la mala definición de su superficie endocárdica y la dificultad para aplicar modelos volumétricos que permitan emplear una fórmula geométrica para calcular su volumen. A pesar de esto, el eco del VD durante la QT pretende evaluar las dimensiones, la función sistólica (FS) y diastólica (en reposo y durante el estrés), las repercusiones hemodinámicas, las lesiones valvulares y los signos precoces de disfunción ventricular<sup>21</sup>.

Como se ha descrito hasta ahora, las alteraciones en el VD durante la terapia del cáncer ocurren por diversas razones, entre ellas: la disfunción preexistente del VD, la participación neoplásica (primaria o metastásica) o como resultado de los efectos cardiotóxicos propios de la QT. Algunos de estos hallazgos se demostraron en los primeros estudios de CT que incluían biopsias del VD. Las guías de actuación ecocardiográfica de las sociedades científicas americana (ASE) y europea (EAE) recomiendan que la evaluación del VD en la QT debe incluir evaluaciones cualitativas y cuantitativas, del tamaño de la cámara,

el tamaño de la aurícula derecha (estimado en área), la evaluación cuantitativa longitudinal del VD mediante la determinación de la excursión sistólica del plano anular tricuspídeo en modo M (TAPSE); de la velocidad pico sistólica del anillo tricuspídeo, derivada de la onda pulsada del DTI (onda S) y la evaluación funcional radial, por la estimación del acortamiento del área fraccional. Además se recomienda proporcionar una estimación de la presión sistólica pulmonar (en especial en pacientes tratados con dasatinib, un inhibidor de la Tk, que induce la aparición de HTP) <sup>17,21</sup>.

No existe recomendaciones puntuales por otros métodos en referencia a la evaluación de la FS o FD del VD en pacientes sometidos a QT, como es el caso del cálculo de la FEVD, la aplicación de nuevas técnicas, ni la utilización del eco tridimensional; debido a que el valor pronóstico de la disfunción del VD no se ha demostrado ni estudiado adecuadamente en éstos pacientes; sin embargo como se mencionó previamente, está establecido que se debe realizar una evaluación cuantitativa y cualitativa de la anatomía y función del VD, por la notable evidencia que demuestra la afectación del VD por los QT.

En contraparte, para evaluar la FS del VI, las sociedades científicas de ecocardiografía recomiendan utilizar la FEVI como un parámetro útil, pero debido a sus limitaciones, éste debe realizarse con el mejor método disponible. El método ecocardiográfico ideal para la evaluación de la FE tanto del VI como del VD es el Eco 3D y en el caso de disponer del método bidimensional (2D), la técnica de elección es el Simpson biplano modificado (método de los discos), estableciéndose como rango normal de referencia una FEVI de entre 53% y 73% <sup>21</sup>. La FEVI, a pesar que se ha asociado con IC sintomática, la capacidad de éste método para identificar y prevenir la CT es controversial, sin embargo, un gran estudio que involucró mujeres con CA de mama tratadas con Antraciclina con o sin Trastuzumab, se midió la FEVI antes y después de la terapia, demostrando que aquellas pacientes que presentaban una FEVI reducida, tuvieron mayores tasas de eventos cardíacos en el seguimiento <sup>89</sup>. Un detalle importante ocurre cuando se compara la FEVI con la del VD, ya que la FEVD es inferior a los parámetros izquierdos porque el volumen del VD es un 10-20% superior al del VI, con lo cual, para conseguir un volumen latido igual al VI debe tener una FE menor (FEVD normal mayor a 44%) <sup>90</sup>. La medición de la FEVD por el

método bidimensional de Simpson, no está ampliamente recomendado porque excluye el volumen del VD de la cuanta cámara o del tracto de salida del VD y por tanto, se subestima el volumen real. Aunque el VD es en apariencia más pequeño que el VI, el volumen del VD es superior. Esto se demuestra en los estudios con resonancia magnética, en el cual, el rango normal de volumen diastólico final del VD (VDFVD) es de 49 a 101 ml/m<sup>2</sup> (hombres, 55 a 105 ml/m<sup>2</sup>; mujeres, 48 a 87 ml/m<sup>2</sup>) y el volumen telediastólico del VI es 44-89 ml/m<sup>2</sup> (hombres, 47-92 ml/m<sup>2</sup>; mujeres, 41-81 ml/m<sup>2</sup>)<sup>21, 89,90</sup>.

Por otra parte, debido a que la FEVI 2D no detecta cambios sutiles de la contractilidad regional y se afecta por las condiciones de carga de los pacientes sometidos a QT, éste método debe combinarse con otros para aumentar su validez, como son: el cálculo del índice de motilidad, el Strain Longitudinal Global y la velocidad sistólica máxima (onda S) por onda pulsada DTI. Actualmente no están disponibles los valores de corte que permitan predecir la presencia de CT por QT con estos métodos, sin embargo una disminución progresiva de los parámetros obtenidos, debe hacer sospechar la presencia de disfunción ventricular subclínica<sup>14</sup>.

A continuación se describirán los métodos ecocardiográficos utilizados en la búsqueda de lesión ventricular subclínica, aunque la mayoría están descritos en la búsqueda de lesión el VI, son totalmente aplicables al VD, los cuales son de interés en ésta investigación:

#### Strain y Strain Rate.

La deformación (Strain) y la velocidad de deformación (Strain Rate), son parámetros útiles para la estimación de la función sistólica global y regional del VD<sup>92</sup>. El Strain longitudinal se define como el cambio en la longitud de un objeto en una dirección determinada en relación con su longitud basal:  $\text{Strain (\%)} = (L_t - L_0) / L_0$ ; donde  $L_t$  es la longitud en el tiempo  $t$  y  $L_0$  es la longitud inicial en el tiempo<sup>45</sup>. La medida basada en Strain más comúnmente utilizada para la función sistólica global es el Strain longitudinal global (SLG); el cual usualmente es calculado por el método de Speckle tracking (Eco ST)<sup>45,37,38</sup>. En Eco 2D, el pico de SLG describe el cambio de longitud relativa del miocardio entre la telediástole y telesístole:  $\text{SLG (\%)} = (ML_s - ML_d) / ML_d$ ; Donde ML significa longitud

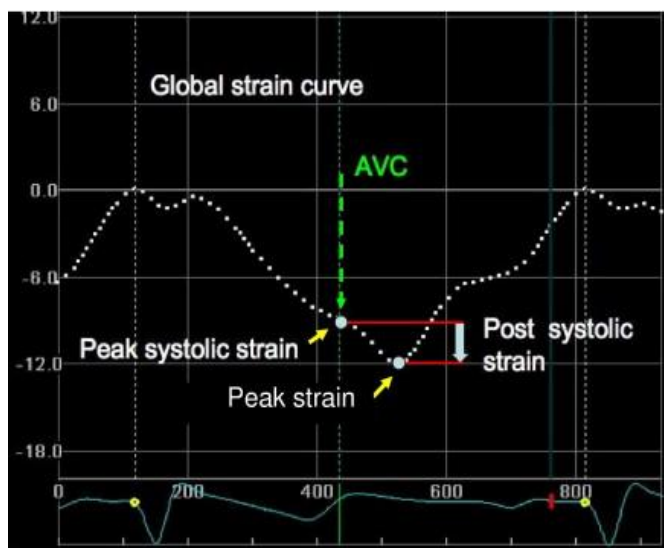
miocárdica al final de la sístole (MLs) y al final de la diástole (MLd)<sup>43,45</sup>. Debido a que MLs es menor que MLd, el pico de SLG es un número negativo. El término SLG del VD se refiere indistintamente tanto al promedio de la pared libre del VD y los segmentos septales, o sólo para los segmentos de pared libre del VD. La deformación longitudinal se calcula como el porcentaje de acortamiento sistólico de la pared libre del VD medida desde la base al ápex, mientras la velocidad de deformación longitudinal es la velocidad de ese acortamiento<sup>50, 43, 45</sup>.

**Cuadro 8. Protocolo Ecocardiográfico en el cáncer según ASE.** Fuente: Plana 2015

<b>Protocolo Ecocardiográfico Recomendado para la evaluación Cardio-Oncológica</b>
<b>ETT Estándar</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obtener parámetros según las guías de ASE/EAE</li> </ul>
<b>Adquisición del Strain 2D</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• En vistas apicales 2; 3 y 4 cámaras adquiridas en 3 o más ciclos cardíacos.</li> <li>• Obtener imágenes simultáneas manteniendo el mismo FR 2D y la misma profundidad. Mantener el FR entre 40 y 60 cuadros/seg.</li> <li>• Estimar el ITV Aórtico (tiempo de eyección)</li> </ul>
<b>Análisis del Strain 2D</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuantificar el Strain Global y segmentario.</li> <li>• Mostrar las curvas de deformación segmentarias de las vistas apicales.</li> <li>• Mostrar la deformación global mediante formato ojo de buey.</li> </ul>
<b>Errores del Strain 2D</b>
Evitar las mediciones ectópicas Reducir la interferencia de la respiración
<b>Adquisición de imágenes 3D</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Para evaluar los volúmenes del VI y el cálculo de la FEVI, obtener una vista volumétrica completa en 4 cámaras apical</li> <li>• Optimizar la resolución espacial y temporal en los latidos únicos o múltiples</li> </ul>
<b>Informe</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reportar el tiempo de realización del eco en comparación con la infusión de QT (número de días antes o después)</li> <li>• Signos vitales (FC, PA)</li> <li>• FEVI 3D/2D por el método biplanar Simpson</li> <li>• Detalles técnicos del Strain Global: marca de equipo, software y versión utilizada.</li> <li>• En ausencia de ST, reportar MAPSE y S' lateral y septal.</li> <li>• VD reportar TAPSE, S' y FAC.</li> </ul>

ASE, sociedad Americana de ecocardiografía; EAE sociedad europea de ecocardiografía; ITV (integral tiempo velocidad); seg, segundo; FR, Frame rate; FEVI, fracción de eyección el ventrículo izquierdo; VI, ventrículo izquierdo; QT, quimioterapia; FC: Frecuencia cardíaca; PA, presión arterial; ST, Strain; MAPSE, excursión sistólica del anillo mitral; TAPSE, excursión sistólica del anillo tricuspídeo; S', onda S; FAC, fracción de acortamiento.

La deformación longitudinal del VD está menos influenciada por el movimiento cardíaco, pero depende de las condiciones de carga, de la forma y el tamaño del VD <sup>92,50</sup>. Para un adecuado análisis de la deformación miocárdica, se debe obtener un ecocardiograma de alta calidad técnica y emplearse un rango de frecuencias entre 40 y 80 cuadros/segundos (lo ideal es que sea aproximadamente el 80% de la frecuencia cardíaca) <sup>13</sup>. Éste método tiene una ventaja superior al DTI porque no posee ángulo dependencia, pero si está influenciada por la calidad de la imagen, artefactos y la atenuación <sup>38</sup> (figura 11). La adquisición del Strain es rápida, sin embargo para que los resultados puedan procesarse y sean representativos se requiere que la duración del ciclo sea estable, de manera que sean consistentes en las tres vistas.



**Figura 11. Interpretación de las curvas de Strain del VD.**

Curvas derivadas del análisis del Speckle Tracking (eje X tiempo, eje Y Strain). Puntos amarillos, onda Q del electrocardiograma. Línea punteada blanca representa el promedio del Strain global de los seis segmentos. Flechas amarillas, indican el Strain pico sistólico y el Strain pico. El Strain post sistólico se refiere al ocurrido luego del cierre de la válvula aortica (línea verde discontinua). AVC: cierre de la válvula aortica.

Fuente: Emanuela R. Valsangiacomo. 2011.

Cabe destacar que la visión del ojo humano experimentado o entrenado en métodos ecocardiográficos solo es capaz de analizar la excursión y el engrosamiento (radial y transversal) hasta treinta cuadros por segundo, mientras que el software de los actuales equipos permite un análisis con más del doble de cuadros por segundo y cuantifica la deformación en todos sus ejes (longitudinal, radial, circunferencial y transversal), convirtiéndolo en una herramienta muy sensible a cambios sutiles en la contractilidad miocárdica <sup>40,44</sup>. En el VD, el término Strain Global adopta las mediciones del VI, y el software actualmente utilizado para estimarlo está diseñado para las mediciones del VI y posteriormente adaptado al VD.

Una revisión sistemática reciente (año 2014) demuestra que los índices de deformación (deformación, velocidad de deformación y twist) son sensibles para la detección subclínica de disfunción del VI en pacientes tratados con QT<sup>95</sup> (cuadro 9). La disminución de la FS parece ser extremadamente rápida, aproximadamente 2 horas después de la primera dosis<sup>30</sup>. La disminución de los índices de deformación, precedieron a la disminución de la FEVI y persistieron durante el siguiente ciclo de tratamiento<sup>96, 97,111</sup>. En uno de los estudios mencionados se demostró que, los índices de Strain radial disminuyeron antes que los índices longitudinales, al concluir tres ciclos de Antraciclinas. La magnitud de la disminución en el Strain longitudinal se reporta en promedio entre 10% y 20%. El valor pronóstico de la medición inicial de los índices de deformación sistólica en la predicción de la FS del VI es muy útil porque predice la CT, pero cabe destacar que, a pesar de la disminución de estos valores a lo largo del tratamiento, no se sabe cuál es su evolución en cuanto a la aparición de la lesión, si existirá una disminución persistentes en la FEVI o se presentará como IC sintomática<sup>97</sup>. En cuanto al VD, Jurcut y col<sup>98</sup> reportaron una significativa reducción de la tensión radial después de tres ciclos con Dox, administrado cada 3 semanas y una reducción significativa en ambas velocidades de deformación longitudinal y radial después de seis ciclos del mismo régimen. En otro estudio, se mostró que esta alteración puede persistir hasta 20 años posterior al tratamiento<sup>99</sup>.

El método de Speckle Tracking se basa en el principio de análisis del desplazamiento (tracking) de los puntos observados en el tejido miocárdico (Speckle) producidos por la interacción del ultrasonido con la estructura cardíaca, interpretadas como marcas

---

### **Cuadro 9. Características del Strain para la CT subclínica.**

---

El Strain se puede medir utilizando DTI o Strain 2D (no posee dependencia angular).

---

El Strain Global es el parámetro óptimo en la detección de disfunción del VI subclínica.

---

Las mediciones durante la QT deben compararse con el valor de referencia, en la cual un porcentaje de reducción <8% del valor inicial se considera como normal y > 15% como anormal.

---

En el seguimiento de los pacientes se debe utilizar el mismo equipo de ultrasonido, el mismo software y



acústicas naturales <sup>44</sup>. Como se menciona recientemente, la deformación miocárdica bidimensional estudia el movimiento miocárdico en relación al miocardio adyacente, en el cual estas espículas están distribuidas uniformemente y cada una puede ser detectada, permitiendo identificar el cambio de su posición cuadro a cuadro durante un ciclo cardiaco. Su gran ventaja, comparado con el Doppler tisular, es que no depende del ángulo del ultrasonido ni del movimiento de traslación cardiaca, consume menos tiempo, es más fácil, más preciso y permite analizar el ápex del ventrículo izquierdo; además obtiene de manera simultánea los componentes longitudinales, radiales y circunferenciales de la deformación en todos los segmentos miocárdicos; por tanto, la deformación miocárdica derivada del Speckle Tracking permite medir desde las vistas apicales la deformación longitudinal y transversal; y desde el eje corto paraesternal la deformación radial y circunferencial<sup>37</sup> (figura 12). El Speckle tracking aporta únicamente valores transmurales indirectos, divididos por segmento; esta tecnología utiliza una región de interés (ROI) de aproximadamente 40 píxeles y solo proporciona datos transmurales promediados, sin poder separar endocardio y epicardio <sup>38, 43,44</sup>.



**Figura 12. Procesamiento de datos de Speckle Tracking.**

(A) Imagen de Tracking aprobado por el software; segmentos con el rastreo tracking adecuado, son asignados con la marca verde V. (B) Perfiles de Strain para cada vista apical. Promedio de segmentos con valores de cada uno utilizando la descripción paramétrica “bull’s eye”, de todo el VI. 2CH \_ 2cámaras; 4CH \_ 4 cámaras; ANT anterior; APLAX apical eje largo. Fuente: Thomas H. Marwick. 2009.

### Excursión Sistólica del Anillo Tricuspídeo.

Basado en el principio en el cual el desplazamiento del ápex del VD hacia el anillo tricuspídeo se debe al acortamiento de las fibras longitudinales para la óptima eyección del VD, el TAPSE pretende ser un índice que permite cuantificar el movimiento o

“excursión” miocárdica sistólica del plano valvular tricuspídeo, que en la cual, en condiciones normales debe ser superior a 1.6 cm<sup>50,119</sup>; por tanto, el TAPSE representa una medida de la función longitudinal del VD. Se mide por modo M con el cursor alineado a lo largo de la dirección del anillo lateral tricuspídeo en la vista apical de 4 cámaras. Aunque este índice refleja predominantemente la función longitudinal del VD, ha demostrado una buena correlación con parámetros de estimación de función sistólica global del VD, tales como FEVD y la reducción del área fraccional del VD por Eco 2D. Como medida unidimensional relativa a la posición del transductor, la medición de TAPSE puede sobreestimar o infra estimar la función del VD debido a la traslación cardíaca<sup>114</sup>. Diversos estudios con pacientes oncológicos utilizan este parámetro donde demuestran una reducción progresiva durante todo el proceso de QT<sup>54, 114, 100</sup>.

#### Doppler Tisular.

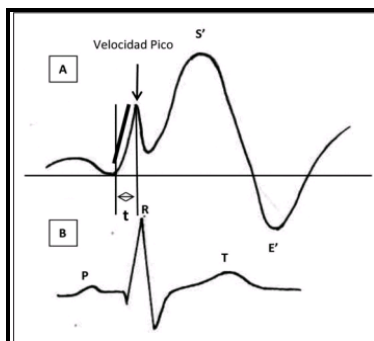
El DTI es un método que evalúa la velocidad de la pared regional ventricular con una alta resolución espacial y temporal. Se puede utilizar para evaluar no sólo anomalías regionales sino también la función ventricular global<sup>50</sup>. La velocidad del tejido miocárdico es menor a la del flujo de sanguíneo, pero el movimiento de la pared ventricular se acelera considerablemente debido a la activación de las células musculares cardíacas inducida por la contracción muscular, generando así una deformación del tejido<sup>112</sup>. La velocidad de deformación representada en imágenes, ha sido desarrollada para analizar dicha deformación del tejido y demostrando su utilidad para la evaluación global de la función del VI y VD. El DTI ha sido aplicado en numerosos estudios de pacientes expuestos a QT para evaluar la función ventricular, demostrando su amplia utilidad<sup>54,98,99,100</sup>; pero específicamente en la CT del VD, el estudio realizado por Ganame y col<sup>99</sup>, demuestra una disminución de los parámetros del Doppler tisular bajo los efectos a corto plazo de la QT, especialmente en la relación e'/a' tricuspídea como parámetro de disfunción diastólica (que precedían la aparición de disfunción sistólica) y la onda S para la evaluación sistólica, la cual está adoptada como una medida simple y reproducible que evalúa la función de la

pared libre basal del VD. Una onda S' menor a 9,5 cm/s (Doppler pulsado) o menor de 6 cm/s (Doppler color); sugiere la sospecha de disfunción del VD <sup>112, 113, 119</sup>.

#### Aceleración Miocárdica durante la Contracción Isovolumétrica.

Las velocidades miocárdicas del período eyectivo medido por DTI en el VD, han demostrado buena correlación con la FEVD, sin embargo, es un parámetro precarga y poscarga dependiente. Recientemente, se ha estimado un parámetro derivado del DTI que mide la aceleración miocárdica durante la contracción isovolumétrica (IVA), correlacionándose efectivamente con la FS del VD y está validado como un índice fiable independiente de las condiciones de carga <sup>50, 51,119</sup>. La aceleración miocárdica durante la contracción isovolumétrica se define como el pico de la velocidad miocárdica isovolumétrica dividido entre la distancia del tiempo al pico de velocidad, medido a partir del DTI del anillo tricuspídeo lateral <sup>102, 107</sup> (ver figuras 12; 13; 14).

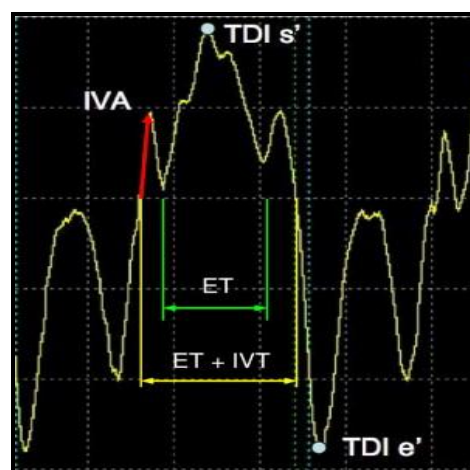
Para el cálculo de la IVA, el inicio de la aceleración miocárdica está a nivel del cero de la velocidad miocárdica durante la contracción isovolumétrica. En una serie de pacientes cardíacos bajo anestesia, la variable IVA apareció como el parámetro del DTI más consistente para la evaluación de la función del VD, y ha demostrado correlación con la severidad de la enfermedad en condiciones que afectan la función del VD <sup>52</sup>. Los valores normales de la IVA del VD difieren de la técnica con la que se adquiere, los resultados con Doppler tisular pulsado son 20% más altos que los valores derivados del Doppler tisular color (figuras 13 y 14). El límite de referencia inferior con Doppler tisular pulsado es 2,2 m/s<sup>2</sup>. <sup>50, 119, 120</sup>



**Figura 13. Doppler Tisular.** A; esquema de registro DTI de la porción lateral del anillo tricuspídeo. Durante la contracción isovolumétrica, precediendo a la onda S' se registra una onda que comienza antes del pico de la onda R del electrocardiograma. El tiempo (t) es el que transcurre entre el comienzo de esta onda y el pico de la misma. La velocidad pico en m/s dividido (t) en s es el parámetro denominado aceleración isovolumétrica del miocardio (IVA). IVA= velocidad pico/t. B; electrocardiograma. Fuente: Michael Vogel. 2002.

En cuanto a su utilización en pacientes que reciben QT, se ha aplicado en pequeños estudios, la mayoría en población pediátrica, los cuales coinciden que existe una reducción importante de su valor absoluto, y describiéndose como un parámetro prometedor para la aplicación de estudios a mayor escala. Por tanto, La relación de la velocidad pico de esta onda en m/seg dividido por el intervalo de tiempo en segundos entre el comienzo de esta onda y su velocidad pico, ha demostrado, como se mencionó, ser un índice de contractilidad del VD, independiente de condiciones de pre y poscarga<sup>102, 103, 117</sup>.

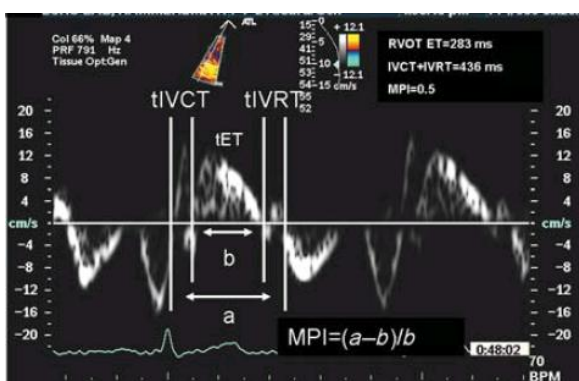
**Figura 14. Curva de velocidad derivada del Doppler tisular Color.** Línea Gris mide la velocidad pico de contracción sistólica. Línea Roja refleja la aceleración isovolumétrica (IVA). El índice de performance miocárdico fue calculado desde el tiempo isovolumétrico (IVT) / el tiempo de eyección (ET). DTI, Doppler Tisular. Fuente: Jon M. Appel y col, 2011.



Este parámetro se ha evaluado en una variedad de entornos clínicos y experimentales (tetralogía de Fallot, estenosis mitral, obesidad, esclerosis sistémica, hipertensión arterial). Varios estudios han demostrado que los pequeños cambios en la función contráctil se pueden detectar mediante la medición de IVA mientras que los cambios en pre y poscarga dentro del rango fisiológico no afectaron a este parámetro<sup>102-105</sup>. En contraste con Doppler tisular derivados velocidades sistólica máxima, la tensión y la velocidad de deformación, IVA es un parámetro robusto y relativamente independiente de la pre y poscarga<sup>104</sup>. Además los resultados en estas situaciones demuestran que el IVA del VD, tiene el poder predictivo más alto para la detección de la disfunción sistólica temprana, con una baja variabilidad inter e intraobservador y puede ser utilizado como un parámetro exacto, no invasivo para la evaluación de la función sistólica del VD. En el caso de la esclerosis sistémica, un IVA  $<3,0 \text{ m/s}^2$  predijo lesión subclínica del VD con 100% de sensibilidad y 91% de especificidad<sup>105</sup>.

### Índice de Performance Miocárdico.

El índice de performance miocárdico (IPM), conocido también como índice de Tei, es una medida que expresa la función sistólica y diastólica ventricular global, estimándose mediante la suma del tiempo de contracción isovolumétrica y el tiempo de relajación isovolumétrica, dividido entre el tiempo de eyección, a través del Doppler pulsado (valor normal mayor a 0,43) o el Doppler tisular (valor normal mayor a 0,54)<sup>50</sup>. Este índice se correlaciona con medidas invasivas y es independiente de la geometría ventricular o los cambios de la presión arterial. Un IPM mayor a 0.43 por Doppler pulsado y mayor a 0.54 por TDI indican disfunción del VD<sup>106, 120</sup>. Ver figura 15.



**Figura 15.** Intervalos medidos por Doppler Tisular desde el anillo tricuspídeo lateral. tICT, tiempo de contracción isovolumétrica; tET, tiempo de eyección; tIVRT, tiempo de relajación isovolumétrica; MPI, índice de performance miocárdico.

Fuente: Per Lindqvist. 2007

Como se mencionó, el IPM también puede estimarse mediante Doppler convencional, pero tiene el inconveniente respecto del Doppler tisular de que no todas las mediciones necesarias pueden obtenerse en un mismo ciclo cardíaco. En efecto, utilizando Doppler convencional deben efectuarse dos medidas separadas en diferentes ciclos, a saber: 1) el registro del flujo diastólico de la válvula tricúspide, y 2) el registro del flujo sistólico en el tracto de salida del VD. Específicamente en pacientes con CA, el índice de Tei se ha utilizado para evaluar la función cardiaca tanto en la población pediátrica o adulta en tratamiento con Antraciclinas, los cuales coinciden con demostrar un deterioro significativo de la función del VI y no así del VD, donde los cambios fueron no significativos. Las alteraciones demostradas fueron independientes de la dosis de Antraciclinas y con mayor impacto en pacientes con antecedentes de disfunción diastólica, mayor edad y mayor postcarga ventricular<sup>106-109</sup>.

### Función Diastólica del VD.

La evaluación de la función diastólica (FD) pretende clasificar el grado de disfunción y estimar la presión de llenado ventricular, mediante el uso de la relación  $E/e'$ , sin embargo sigue siendo cuestionable en los casos oncológicos, porque éstos pacientes presentan fluctuación en las velocidades de las ondas como consecuencia de los cambios en las condiciones de carga debido a los efectos secundarios asociados a la quimioterapia (náuseas, vómitos y diarrea), ajenos a un cambio real en el rendimiento diastólico del VI. Diversos estudios sugieren que la presencia de DD altera el pronóstico y predice disfunción ventricular, reportando prolongación en el tiempo de relajación isovolumétrica como predictor de la caída de la FEVI > 10%<sup>122</sup>; aumentos significativos en el índice de rendimiento de miocardio justo después de la administración de Antraciclinas, que predicen la disminución tardía de la FEVI<sup>113</sup>; y otros estudios que registran una caída de la onda E transmitral, asociado a una reducción de la tensión longitudinal por Strain, en pacientes con FE normal después de culminar el tratamiento QT<sup>56</sup>. Actualmente no existen parámetros diastólicos que asuman un valor pronóstico para el desarrollo de CT por QT, sin embargo, se debe realizar en todos los pacientes la estimación y clasificación convencional de la FD, así como el cálculo de las presiones de llenado<sup>110</sup>.

Considerando lo analizado anteriormente es evidente que el descubrimiento de una enfermedad cardíaca y sus variables hemodinámicas inducidas por las drogas antineoplásicas, ha dificultado las opciones terapéuticas en los pacientes oncológicos que la padecen. Las consecuencias clínicas que derivan de ésta enfermedad influyen en la sobrevida de éstos pacientes, quienes ameritan un equipo multidisciplinario para su tratamiento. De esta manera, la cardio-oncología pretende investigar, promover, prevenir y tratar a los pacientes en riesgo o con la enfermedad establecida.

## II. HIPÓTESIS

Basados en los mecanismos moleculares citotóxicos de las Antraciclinas, la susceptibilidad de los cardiomiocitos a los mismos y la descripción del modelo de banda única ventricular que demuestra la continuidad en la disposición de las fibras cardíacas; hace que tanto el VD como el VI, sean blanco de los efectos tóxicos de los quimioterápicos; por tanto, las nuevas técnicas ecocardiográficas mediante Strain por Speckle Tracking y Doppler tisular (IVA e IPM) pueden detectar alteraciones funcionales antes que los métodos ecocardiográficos clásicos y de ésta manera, predecir la disfunción sistólica del VD en pacientes que reciben Antraciclinas en etapa subclínica.

### III. OBJETIVOS

#### OBJETIVO GENERAL:

- Determinar la utilidad de las nuevas técnicas ecocardiográficas del ecocardiograma bidimensional para el diagnóstico subclínico de disfunción sistólica del ventrículo derecho, en pacientes con cáncer que reciben Antraciclina.

#### OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Obtener las medidas referentes a la función sistólica del VD mediante ecocardiografía bidimensional, antes y durante la quimioterapia.
- Identificar las áreas, volúmenes (sistólicos, diastólicos) y diámetros del VD, mediante ecocardiografía bidimensional antes y durante la quimioterapia.
- Calcular el porcentaje de Fracción de eyección, de cambio de área fraccional y de índice de performance miocárdico del VD, mediante ecocardiografía bidimensional antes, y durante la quimioterapia.
- Evaluar el porcentaje de desplazamiento de la fibra miocárdica mediante Strain longitudinal por Speckle Tracking bidimensional, antes y durante la quimioterapia.
- Analizar el índice de aceleración miocárdica durante la contracción isovolumétrica (IVA) mediante Doppler Tisular bidimensional, antes y durante la quimioterapia.
- Evaluar la función sistólica regional y global del VD por ecocardiografía bidimensional a través del tiempo.
- Comparar los parámetros ecocardiográficos de función sistólica del VD de las mediciones a través del tiempo.
- Establecer parámetros ecocardiográficos de toxicidad temprana del VD para sugerir su aplicación en la población general.



## IV. METODOS.

**1. Tipo de estudio:** Se trata de un estudio prospectivo, longitudinal y descriptivo, con un grupo único, auto comparable, en el cual se realizaran cuatro evaluaciones ecocardiográficas a cada paciente en un periodo de tres meses.

### **2. Población y muestra.**

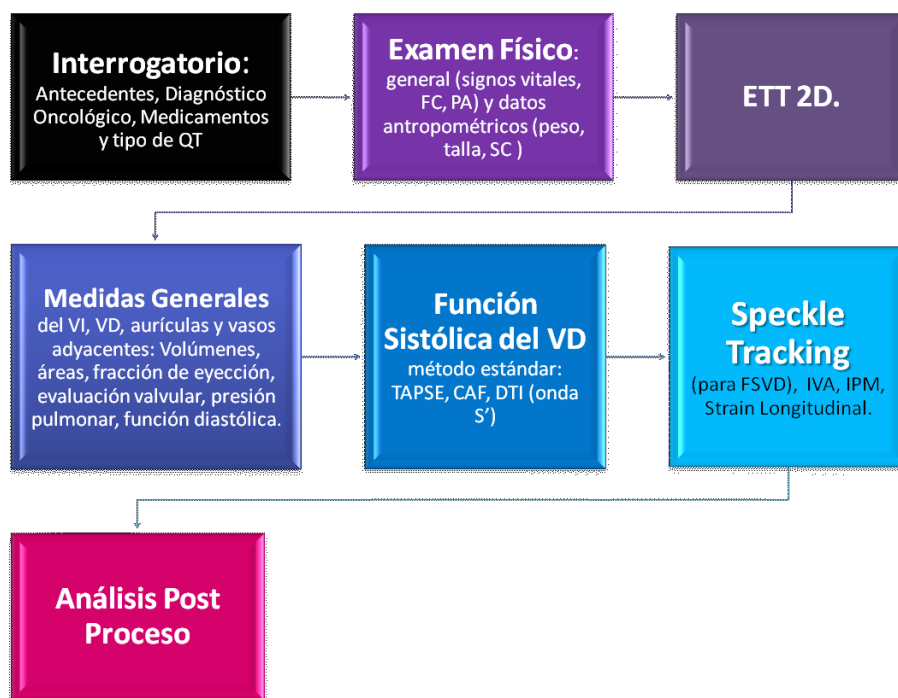
Criterios de Inclusión: pacientes con diagnóstico oncológico reciente de neoplasias de cualquier tipo, mayores de 18 años, con indicación de tratamiento quimioterápico con Antraciclinas, que asistieron al laboratorio de estudios no invasivos del servicio de cardiología del Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño, para la realización de ecocardiograma transtorácico.

Criterios de exclusión: Se excluyeron del estudio a menores de 18 años, pacientes con diagnóstico previo o actual de cardiopatía estructural, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 50% y/o FEVD menor al 45% determinado por ETT; con antecedentes de hipertensión arterial, enfermedad renal, hepática, pulmonar o falla orgánica conocida; que hayan recibido o estén recibiendo algún esquema de QT o fármaco cardiotoxico; pacientes que presenten lesiones en el tórax debido a cirugía de mama reciente o cirugía para extirpación de tumores que impidan la adquisición de imágenes y aquellos pacientes con ventana sónica no optima.

### **3. Materiales y Métodos.**

- Datos clínicos: Se realizó un breve interrogatorio y examen físico para la recolección de datos de la historia clínica, obteniendo datos epidemiológicos inherentes a la edad, género, presencia o ausencia de enfermedad cardiaca previa, hipertensión arterial, presencia de factores de riesgo cardiovascular, tipo de droga quimioterápica recibida, dosis acumulada, administración de drogas antihipertensivas y antecedentes relevantes que pudieran interferir con el estudio. A su vez se determinó a todos los pacientes el valor del peso (estimado en Kilogramos) y talla (en metros), mediante una balanza médica; y el valor de la presión arterial sistólica y diastólica mediante un

esfingomanómetro aneroide. Todos los parámetros descritos se obtuvieron antes de cada evaluación ecocardiográfica.



**Figura 16. Resumen esquemático de los métodos para la realización del estudio.**

- Datos Ecocardiográficos:

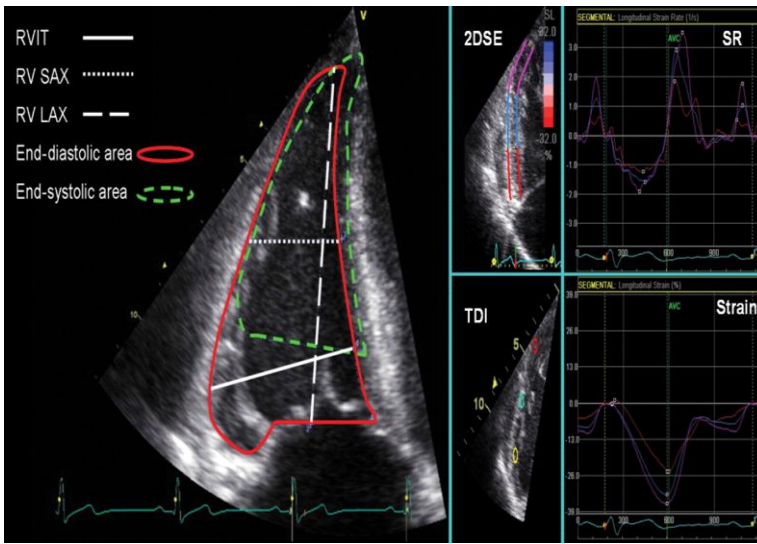
Los ecocardiogramas transtorácicos se realizaron con un equipo Vivid 7 General Electric Healthcare, (se utilizó el mismo equipo para todos los pacientes). La recolección de datos fue posible durante cuatro etapas sucesivas, descritas como “G0” o etapa basal, antes del inicio de la quimioterapia; “G1” o etapa 1, una semana luego del inicio de la terapia; “G2” o etapa 2, a un mes del inicio de la quimioterapia y finalmente “G3” o etapa 3, a tres meses de iniciar el esquema. El registro ecocardiográfico estándar incluyó mediciones bidimensionales, Doppler color, Doppler tisular y Speckle Tracking; verificándose un óptimo registro electrocardiográfico. Cada estudio se llevó a cabo por dos observadores de manera alterna y posteriormente, en etapa post proceso, fueron revisados por dos ecocardiografistas expertos, sin acceso a los datos clínicos de la patología o condición oncológica, sin información sobre la administración, tipo o etapa del esquema de

quimioterapia ni la identidad de los pacientes. A todos los participantes incluidos se les explicó el protocolo de investigación y se les otorgó un consentimiento informado para lograr la autorización voluntaria.

Ecocardiograma bidimensional y Doppler color: mediante éste método se obtuvieron los parámetros lineales y volumétricos, aéreas y dimensiones sistólicas y diastólicas del ventrículo derecho, el estado de las válvulas y el análisis cualitativo de la función ventricular, descartando la presencia de miocardiopatía establecida. Para ello se requirió utilizar las vistas epicárdica para la evaluación del VD, de planos longitudinales, transversos y ortogonales (apical de 4 cámaras, 4 cámaras con zoom o amplitud del VD y 4 cámaras modificado; eje paraesternal izquierdo largo y corto, paraesternal de tracto de entrada del VD, proyección auricular y proyección subcostal). Se tomó como valor normal del VFDVD 87 mL/m<sup>2</sup> en los hombres y 74 mL/m<sup>2</sup> para las mujeres; y el VFS del VD de 44 mL/m<sup>2</sup> para los hombres y 36 mL/m<sup>2</sup> para las mujeres. En cuanto a los valores lineales, se establecieron como rango normal: diámetro basal VD de 25 a 41mm; diámetro medio VD de 19 a 35 mm; diámetro longitudinal VD de 59 a 83 mm; diámetro TSVD de 20 – 30 mm; y el espesor parietal del VD de 1 a 5mm; todos según recomendaciones de la ASE.

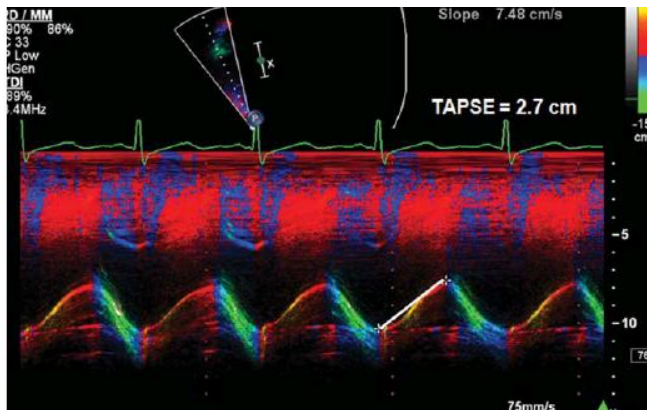
Fracción de eyección del VD: la FEVD se midió desde la proyección de cuatro cámaras apical a través del trazado del borde endocárdico, utilizando el método de Simpson biplano, tomándose como punto de normalidad mayor al 45%; de acuerdo a las directrices de la ASE (Figura).

Porcentaje de cambio del área fraccional: la fracción de cambio de área se obtuvo trazando el área de fin de sístole y fin de diástole del VD, incluyendo las trabéculas endocárdicas (Figura), reflejándose de manera automática el cálculo realizado por el equipo. Se adoptó como valor de referencia un porcentaje mayor al 35%.



**Figura 17. Medidas del VD.** izquierda: la medida típica del VD e el plano apical de cuatro cámaras. El cambio del área fraccional es la diferencia en porcentaje entre el área de fin de sístole fin de diástole. Centro: Eco 2D Strain y DTI demostrando la segmentación de la pared libre del VD durante el post proceso. El color corresponde al segmento del color de la figura anexa. La medida del pico sistólico está marcada por los puntos blancos en cada gráfico. Fuente: Emanuela R. Valsangiacomo. 2012

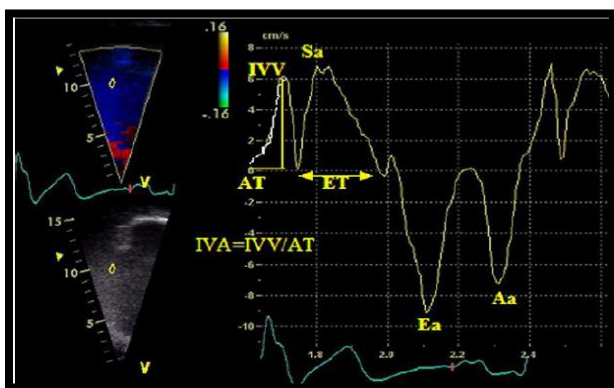
Desplazamiento sistólico del anillo Tricuspídeo: Para determinar el movimiento y excursión del anillo tricuspídeo (TAPSE), se colocó el cursor en modo M en la unión del plano valvular tricuspídeo con la pared libre del VD, utilizando las imágenes de la vista apical de cuatro cámaras (Figura 18). Se estableció como valor normal de referencia mayor a 1,6mm.



**Figura 18: Estimación del TAPSE mediante modo M.** Fuente: Emanuela R. Valsangiacomo y col. 2012

Velocidad Pico Sistólica del VD: la onda S' sistólica del plano del anillo tricuspídeo se obtuvo mediante Doppler tisular, las cuales se midieron y se promediaron durante tres ciclos cardíacos de acuerdo a las recomendaciones de la ASE. Se adoptaron como valores de corte una velocidad de la onda S' superior a 9,5 cm/s. (figura 19).

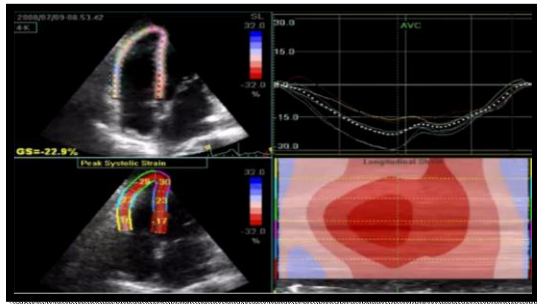
Aceleración Miocárdica durante la contracción Isovolumétrica: se determinó en la porción basal de la pared libre del VD mediante velocidad miocárdica pico sistólica (derivado del Strain), promediando los valores de tres ciclos cardíacos consecutivos; el tiempo de duración o amplitud de la onda de contracción isovolumétrica y la medida de la base al pico de la misma; la cual precede a la onda sistólica (antes del pico de la onda R en el electrocardiograma).



**Figura 19. Velocidades e intervalos derivados del Strain a nivel del anillo tricuspídeo lateral.** Aa, velocidad durante contracción auricular; AT, tiempo de aceleración; Ea, velocidad pico durante la diástole precoz; ET, tiempo eyectivo; IVA, aceleración durante la contracción isovolumétrica; IVV, pico de velocidad miocárdica durante la contracción isovolumétrica; Sa, velocidad pico durante el periodo eyectivo de la sístole. Fuente: Sebastian Schattke y col. 2010.

Índice de Performance Miocárdico: Estas medidas se obtuvieron a través del Doppler tisular a nivel del anillo lateral tricuspídeo y se midieron los intervalos entre el tiempo de contracción, de relajación isovolumétrica y tiempo de eyección ventricular (figura 18) en el mismo latido cardíaco, con el fin de obtener el cálculo automático del IPM por el equipo. Se adoptó como valor de referencia normal un IPMVD menor a 0.54.

Strain longitudinal mediante Speckle Tracking. Se obtuvo a través de Doppler color tisular desde la vista apical de 4 cámaras con zoom en VD utilizando velocidades de frame rate mayores de 80cm/seg y posteriormente, las imágenes fueron digitalizadas utilizando un software informático (Echopac, GE Vingmed). Los perfiles de la velocidad miocárdica basal y medio de la pared lateral del VD se obtuvieron mediante la colocación de un volumen de muestra 6-mm en la unión del anillo de la válvula tricúspide con la pared libre del ventrículo derecho. Para determinar el tiempo del cierre de la válvula tricúspide se obtuvo el trazo de la onda del Doppler continuo. Se obtuvo como valor de referencia normal de los datos obtenidos una deformación longitudinal global de la pared libre del VD menor a -20% (Figura 20).



**Figura 20.** Imagen de resultado de análisis post proceso de rastreo de puntos (Speckle Tracking); con información del desplazamiento y la velocidad de desplazamiento de los puntos, el Strain Global y el mapeo comparativo general de los segmentos. Fuente: Badano y col. 2012.

**4. Análisis Estadístico:** El análisis de datos se realizó utilizando el paquete estadístico para ciencias sociales (SPSS) versión de software 19.0 (figura 21). Para las variables continuas, se aplicó la prueba de normalidad mediante el test de Shapiro-Wilk para determinar la distribución normal de las mismas. El análisis descriptivo de las variables se realizó mediante tablas de distribución de frecuencias absolutas y porcentuales, tablas de contingencia de doble entrada, comparación de medias, medianas y dispersión por grupos.

	jscST3	STLVDm	STVDm1	STVDm2	STVDm3	TAPSE	TAPSE1	TAPSE2	TAPSE3	DescTAPSE
1	11%	26,5	27,4	25,5	21,3	21	24	18	18	-14%
2	15%	24,7	26,3	23,1	19,8	19	21	18	17	-11%
3	8%	31,6	28,1	24,7	22,1	23	21	18	18	9%
4	19%	26,4	23,7	20,1	17,3	18	19	16	16	-6%
5	28%	25,9	26,0	23,8	16,5	21	20	18	17	5%
6	0%	27,4	27,0	25,7	18,0	19	18	17	17	5%
7	12%	26,1	25,9	25,0	15,9	24	25	20	19	-4%
8	6%	24,7	26,6	22,4	17,9	22	20	18	18	9%
9	27%	30,1	28,2	26,1	19,5	20	21	20	17	-5%
10	-3%	26,5	24,5	25,8	16,1	22	23	21	19	-5%
11	16%	22,4	23,8	19,6	17,0	20	20	17	18	0%
12	12%	31,7	28,8	25,3	21,7	24	22	23	19	8%
13	6%	26,0	27,5	23,7	16,4	20	21	18	18	-5%
14	14%	23,2	25,4	22,8	16,3	18	18	19	17	0%
15	15%	26,4	27,1	24,2	19,9	21	20	18	18	5%
16	12%	29,6	26,9	24,8	20,6	22	19	18	18	14%
17	-7%	29,4	28,4	22,7	24,2	20	18	18	17	10%
18	26%	29,2	28,0	25,2	23,7	21	23	20	19	-10%
19	16%	22,8	24,1	20,7	15,4	25	20	20	19	20%
20	11%	22,7	20,3	19,5	23,1	23	22	19	19	4%
21	16%	21,7	20,7	18,4	16,8	20	20	20	20	0%
22	2%	27,5	27,8	25,7	18,6	18	17	17	16	6%
23	13%	25,9	22,8	19,4	27,4	18	19	18	17	-6%
24	15%	23,6	24,9	17,0	14,6	20	21	19	17	-5%
25	13%	26,5	25,7	25,5	19,3	19	17	17	19	11%

**Figura 21.** Imagen de la planilla de cálculo con base de datos de parámetros del FSDV según la etapa. Fuente: Tabla general de datos.

Para el análisis de significación de datos, se realizó la comparación de medias y las diferencias intersujetos mediante el análisis de medidas repetidas ANOVA, a fin de demostrar la significancia estadística del grupo a través del tiempo. Cuando los valores de P de las pruebas fueron estadísticamente significativas, se aplicó el ajuste de Bonferroni para discriminar el error durante cada tiempo de medición. Los grados de asociación entre las variables continuas se calcularon mediante análisis de correlación de Pearson. Todos los contrastes de hipótesis se realizarán con un  $\alpha = 0,05$ , es decir, una confianza del 95 %; los contrastes se considerarán significativos cuando  $P < 0,05$ .

**5. Variables:** a continuación se enumeran y describen las variables que se tomaron en cuenta para la realización del análisis estadístico.

<b>Nombre</b>	<b>Descripción</b>	<b>Tipo</b>	<b>Escala</b>	<b>Valores</b>
<b>Sexo</b>	Género de cada paciente que recibirá QT	Cualitativa	Nominal	Masculino y Femenino
<b>Edad</b>	Edad en años de los pacientes que recibirán QT	Cuantitativa	De Razón	18-27; 28-37; 38-47;48-57;58-67;68 o más
<b>Peso y Talla</b>	en Kg y metros, para el cálculo de SC	Cuantitativa	De Razón	Menor de 23
<b>Strain</b>	deformación miocárdica en el ciclo cardiaco en relación a su dimensión inicial en %	Cuantitativa	De razón	Valores obtenidos directamente por software del equipo
<b>FEVD</b>	Fracción de eyección en %, basado en la fórmula $VD-VS/VDx100$	Cuantitativa	De razón	
<b>TAPSE</b>	Excursión Sistólica del anillo tricuspídeo en cm	Cuantitativa	De razón	
<b>S'</b>	Velocidad de contracción Sistólica del anillo tricuspídeo, en cm/s	Cuantitativa	De razón	
<b>IVA</b>	Aceleración miocárdica isovolumétrica mediante el pico del IVA/intervalo tiempo-pico; en $m/s^2$	Cuantitativa	De razón	
<b>IPM</b>	función ventricular global, $TCIV+TRIV/TEVD$ ; en cm/s	Cuantitativa	De razón	
<b>CAF</b>	Diferencia entre el área de fin de sístole y fin de diástole; estimada en %			
<b>Diagnóstico Oncológico</b>	Diagnostico histológico de la neoplasia	Cualitativa	Ordinal	CA de Mama, Linfoma, Leucemias, Colon; Gástrico
<b>Factores de Riesgo para Enfermedad Cardiovascular</b>	factores relacionados a la aparición de Enfermedad Cardiovascular	Cualitativa	Nominal	HTA, Diabetes, Dislipidemia, Tabaquismo, Menopausia, Obesidad
<b>Cardioprotectores</b>	Administración de cualquier fármaco para protección cardíaca durante QT	Cualitativa	Nominal	IECAs; BB, Cardioxano; Antioxidantes

## V. RESULTADOS.

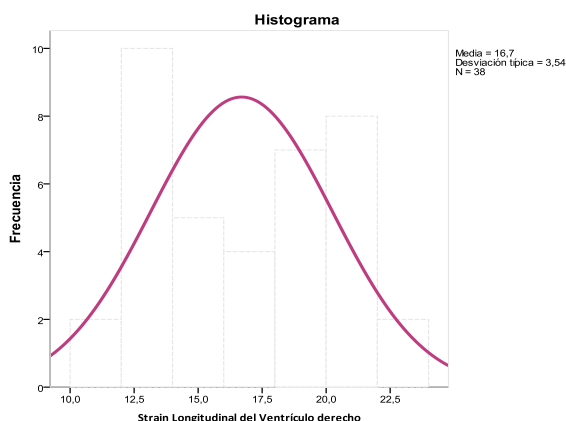
### 1. Prueba de Normalidad

Se realizó la inclusión de 76 individuos, de los cuales el 50% completaron el seguimiento a 3 meses, para un total de muestra de 38 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y fueron catalogados como sin enfermedad cardiaca. Las razones por las que no se completo el seguimiento de los pacientes faltantes, incluyeron deterioro físico que les imposibilitó acudir al laboratorio de ecocardiografía en el tiempo programado según el estadio (39%) y el fallecimiento de 4 pacientes previo a la conclusión del estudio (11%). Al obtener la data de los 38 individuos se realizó el análisis no paramétrico mediante la prueba de Shapiro Wilk ( $N < 50$ ), demostrándose la normalidad en todas las variables a estudiar, como se refleja en las tablas y gráficos a continuación (Tabla 1, Gráfico 1).

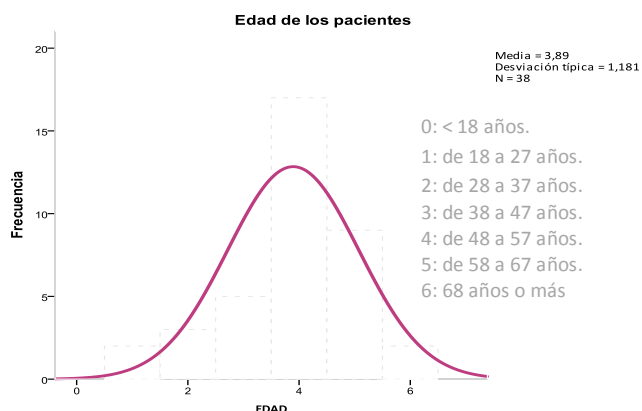
A

	Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.
Sexo	,528	38	,000
Edad	,892	38	,002
Factores de Riesgo	,793	38	,000
Dx Oncológico	,666	38	,000
Tipo de Antraciclina.	,582	38	,000
Cardioprotectores	,754	38	,000

B



	Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.
IPM VD	,914	38	,007
IVA (m/s2)	,899	38	,002
Onda S	,924	38	,013
Strain Long	,915	38	,007
TAPSE	,933	38	,025
FEVD	,947	38	,053
CAF	,825	38	,000



**Tabla 1. (A) Test de Normalidad.** Detalle de análisis estadístico y significación del test de normalidad de pruebas no paramétricas. Se observa que las variables podrán ser analizadas con pruebas paramétricas. **(B) Gráfico 1.** Curvas de distribución normal.



## 2. Frecuencias.

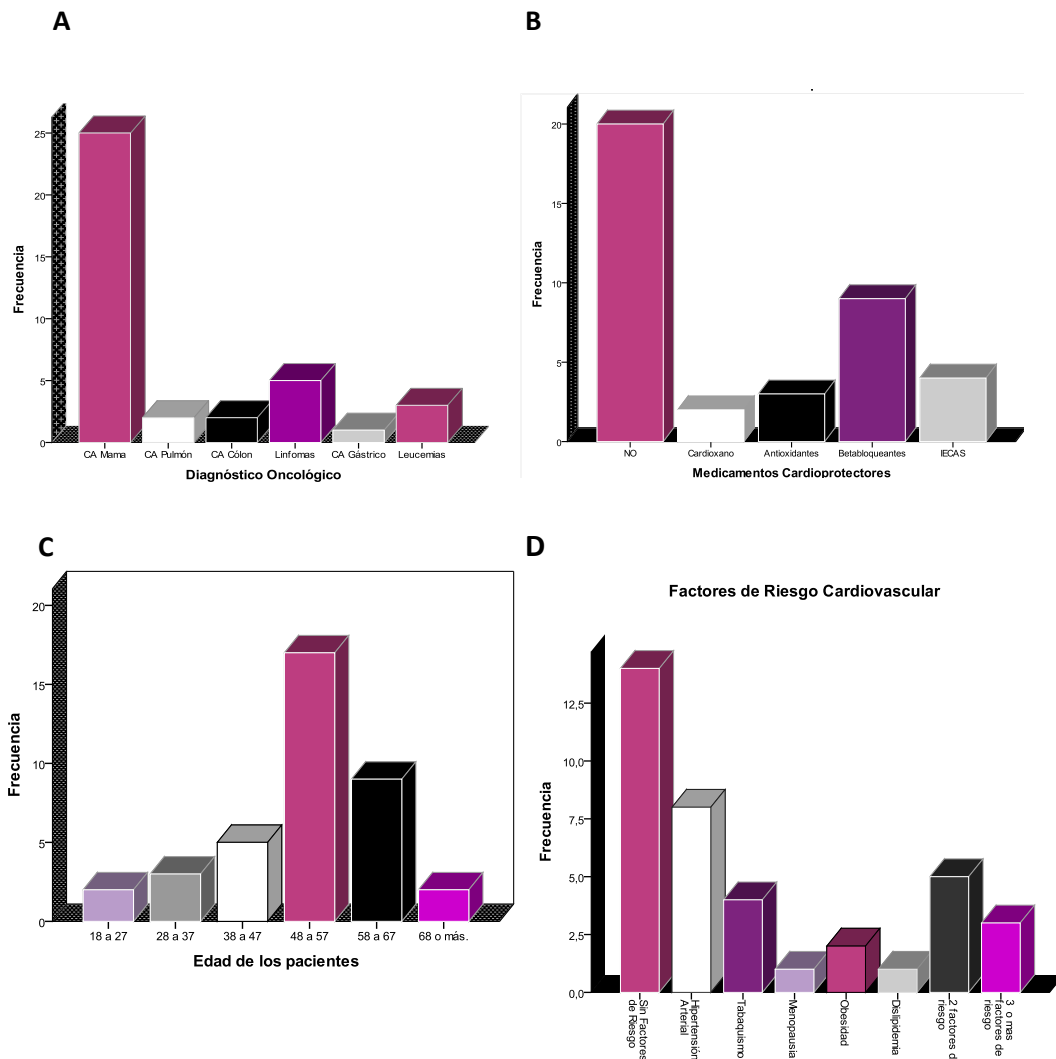
A continuación se describen las características basales de la población de estudio. El rango de edad predominante de los participantes se estableció entre 48 y 57 años; el 76,3% pertenecen al género femenino y el 23,7% al masculino. Los datos antropométricos arrojan que el peso promedio varió entre 72 y 67 kg según el estadio encontrado y la media de talla se estimó en 1,62m (ver tabla 2). El 61% de los pacientes con CA de mama recibieron tratamiento quirúrgico antes de iniciar la QT. Ningún paciente incluido requirió cambiar o suspender el esquema de QT establecido debido a síntomas o sospecha de enfermedad cardiovascular durante el período de recolección de datos. No se observaron diferencias significativas en la frecuencia cardíaca, presión arterial o peso que impidiera la realización del estudio durante las cuatro evaluaciones y se mantuvo el ritmo sinusal en todos los pacientes. En la Tabla se resumen los parámetros y medias de la población estudiada y se comparan las medias obtenidas entre los grupos con la significancia estadística correspondiente al análisis intersujetos.

**Tabla 2. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN.**

	<b>G0</b>	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>	<b>SIGNIFICANCIA</b> */**/***
<b>Sexo (F/M)</b>	29/9 (76,3%/23,7%)	-	-	-	-
<b>Edad (años)</b>	48-57 (44,7%)	-	-	-	-
<b>Talla (m)</b>	1,62 +/- 0,63	-	-	-	-
<b>Peso (Kg)</b>	72,9 +/-6,1	72,2 +/-6,6	69,4 +/-6,4	67,8 +/-5,3	<0,01/<0,01/<0,01
<b>PAS (mmHg)</b>	121-130 (34,2%)	121-130 (42,1%)	131-140 (28,9%)	121-130 (28,9%)	0,101/0,58/0,84
<b>PAD (mmHg)</b>	61-70 (44,7%)	61-70 (39,5%)	61-70 (44,7%)	61-70 (38,4%)	>0,5/>0,5/>0,5
<b>Hemoglobina (gr/dL)</b>	11,92 +/- 0,97	9,73 +/- 1,34	9,66 +/- 0,81	10,10 +/-0,69	0,02/0,096/0,017
<b>Cirugía (N)</b>	26 (68,4%)	1 (2,6%)	1 (2,6%)	-	-
<b>Dosis Dox (mg)</b>	-	201-399 (42,1%)	201-399 (44,1%)	400-550 (42,1%)	>0,5/>0,5/>0,5
<b>Cardioprotectores (N)</b>	18 (47,4%)	18 (47,4%)	18 (47,4%)	18 (47,4%)	-
<b>Factores de Riesgo</b>	24 (63,2%)	24 (63,2%)	24 (63,2%)	24 (63,2%)	-

QT, quimioterapia. G0, evaluación antes de la QT; G1, evaluación a 1 semana de inicio de la QT; G2 evaluación a 1 mes del inicio de la QT; G3 evaluación a 3 meses post QT. Comparación de medias de variables entre: \*(G0 y G1), antes de la QT Vs una semana post QT; \*\* (G0 y G2), antes de la QT Vs un mes post QT; y \*\*\* (G0 y G3) antes de la QT Vs 3 meses de inicio de QT. Significancia estadística: modelo lineal de medidas repetidas luego de corrección de Bonferroni p <0.01. Fuente: Tabla general de datos.

El 39,4% de los pacientes tuvieron diagnóstico de hipertensión arterial y el 36,8% no tenían factores de riesgos para desarrollar enfermedad cardiovascular (gráfico 2). En el grupo de pacientes hipertensos, el 67% recibían tratamiento con betabloqueantes, 27% con inhibidores de enzima convertidora de angiotensina y el 6% con antagonista de receptores de angiotensina II (ARA II); sin embargo, un pequeño porcentaje de pacientes (2,4%) recibió tratamiento cardioprotector con cardioxane o con antioxidantes (5,7%).



**Gráficos 2. Frecuencias.** Gráficos de Barras de frecuencias de casos, comparando número de pacientes estudiados (eje Y) con el tipo de CA diagnosticado (grafico A); los medicamentos cardioprotectores administrados (grafico B); los factores de riesgo cardiovascular presentes en los pacientes (grafico D) y el grupo etario al cual pertenecen (grafico C). Fuente: Tabla general de datos.

Con respecto al diagnóstico oncológico obtenido, el 76,3% de los pacientes tenían CA de mama; el 10,5% linfomas; y el 13,2% entre los diagnósticos de leucemia mieloide aguda (M3), CA de colon, pulmón y adenocarcinoma gástrico (Gráfico 2). En base al tratamiento antineoplásico el 100% de los pacientes, recibió Antraciclinas o sus derivados sin la combinación con Trastuzumab u otra QT cardiotoxica.

### 3. Análisis de parámetros ecocardiográficos.

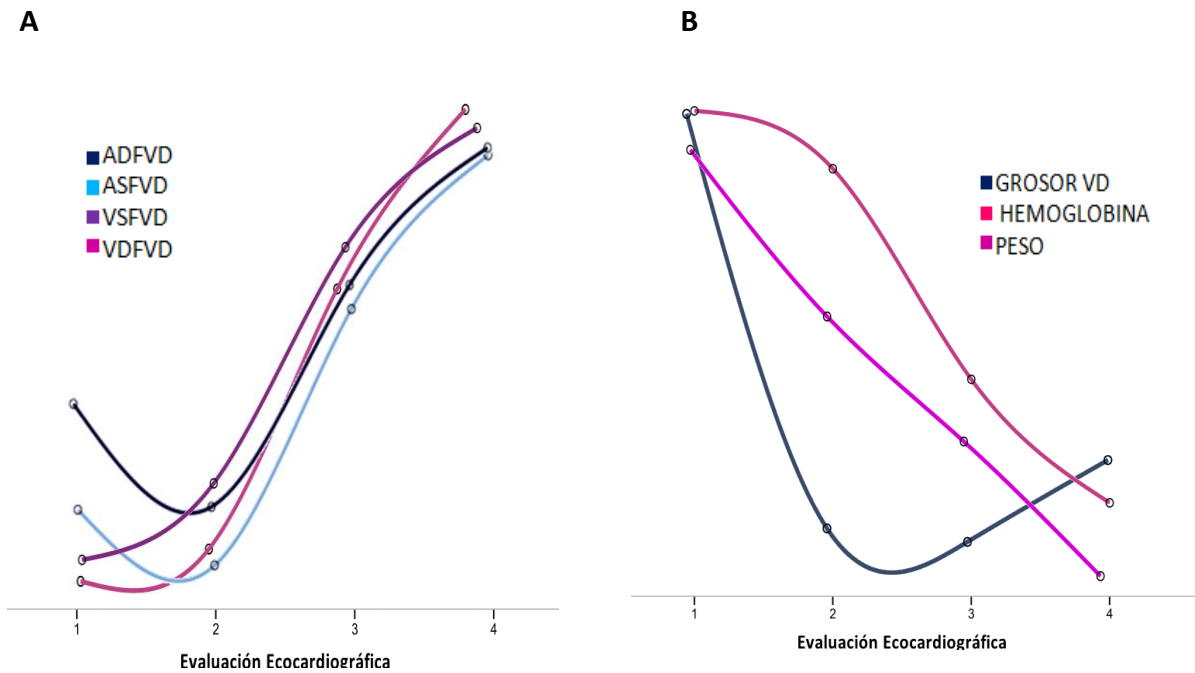
En el análisis estadístico de las medidas ecocardiográficas generales del VD, se compararon las medias de los diámetros del tracto de entrada y salida, porción media, basal y longitudinal del VD; volúmenes de fin de sístole y diástole (para el posterior cálculo de la FEVD); áreas de fin de sístole y diástole (con el posterior cálculo del cambio de área fraccional); así como el espesor de la pared libre del VD, el volumen de la aurícula derecha y el cálculo de la PSAP. Todas las comparaciones de las medias y la significancia estadística de las medidas intersujetos de cada evaluación, se demuestra en la tabla 3.

**Tabla 3. MEDIDAS ECOCARDIOGRÁFICAS GENERALES DEL VENTRÍCULO DERECHO**

	<b>G0</b>	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>	<b>SIGNIFICANCIA</b> */**/**
<b>DDFVD (cm)</b>	27,29 +/- 3,0	27,42 +/- 2,8	28,39 +/- 3,0	29,39 +/- 2,9	0,795/0,012/0,00
<b>DLVD (cm)</b>	66,76 +/- 8,36	68,55 +/- 5,58	69,87 +/- 5,20	70,74 +/- 5,12	0,877/0,101/0,05
<b>TSVD (cm)</b>	27,47 +/- 4,1	26,29 +/- 3,54	28,18 +/- 3,97	28,50 +/- 3,89	>0,5/>0,5/>0,5
<b>TEVD (cm)</b>	34,66 +/- 4,1	34,16 +/- 3,54	35,03 +/- 3,97	35,50 +/- 3,89	>0,5/>0,5/>0,5
<b>AFD</b>	17,66 +/- 4,26	16,63 +/- 3,92	18,84 +/- 4,19	19,21 +/- 4,64	0,880/0,081/0,075
<b>AFS</b>	9,87 +/- 2,69	9,53 +/- 2,41	11,11 +/- 2,49	12,05 +/- 2,76	0,324/0,247/0,091
<b>VFD (cm<sup>3</sup>)</b>	55,03 +/- 12,49	55,39 +/- 12,03	58,37 +/- 10,91	60,42 +/- 9,40	0,528/0,652/0,043
<b>VFS (cm<sup>3</sup>)</b>	29,27 +/- 7,06	30,36 +/- 6,45	33,03 +/- 6,70	34,42 +/- 5,86	0,120/0,834
<b>ESPESOR (cm)</b>	2,66 +/- 0,47	2,52 +/- 0,52	2,42 +/- 0,50	2,31 +/- 0,47	1,084/0,058/0,042
<b>PSAP (mmHg)</b>	14,34 +/- 3,32	15,00 +/- 3,38	15,79 +/- 3,53	17,68 +/- 4,78	0,308/0,16/0,05
<b>AD (cm<sup>3</sup>)</b>	16,29 +/- 3,95	16,92 +/- 4,84	18,34 +/- 3,93	19,84 +/- 4,55	0,365/0,303/0,05

QT, quimioterapia. G0, evaluación antes de la QT; G1, evaluación a 1 semana de inicio de la QT; G2 evaluación a 1 mes del inicio de la QT; G3 evaluación a 3 meses post QT. Comparación de medias de variables entre: \*(G0 y G1), comparación antes de la QT Vs una semana post QT; \*\* (G0 y G2), comparación antes de la QT Vs un mes post QT; y \*\*\* (G0 y G3) comparación antes de la QT Vs 3 meses de inicio de QT. Significancia estadística: modelo lineal de medidas repetidas luego de corrección de Bonferroni p <0.01. Fuente: Tabla general de datos

Posterior a la descripción de las frecuencias, se realizó la comparación de las variables para evaluar el comportamiento de las mismas en el tiempo, a través de la prueba de medidas repetidas. En ésta se determinó una diferencia significativa en el par G1 vs G3 del DDFVD, del DDFVD, y del espesor de la pared libre del VD. Se observó, de manera general, un ascenso de las medias de las variables de áreas y volúmenes (tanto sistólico como diastólico) del VD y por el contrario, una reducción de las medias de las variables del espesor parietal del VD, la hemoglobina y el peso durante la QT.



**Gráficos 3. Comparación de parámetros de medidas repetidas.** Gráficos de modelo lineal de casos, que demuestra el comportamiento de las medias de las variables observadas en cada evaluación ecocardiográfica (eje X) comparando las medidas intersujeto observadas. Gráfico A: variables en ascenso a través del tiempo. B: Variables en descenso según las mediciones sucesivas. ADFVD, área diastólica final del VD; ASFVD, área sistólica final del VD; VSFVD volumen sistólico final del VD; VDFVD, volumen diastólico final del VD. Grosor: espesor parietal del VD. Fuente: Tabla general de datos.

En cuanto al análisis de frecuencias y la comparación de las variables de disfunción sistólica del VD durante el seguimiento en el tiempo, se observó un descenso progresivo en las medias de todos los parámetros en relación a la medida basal antes de la QT; a su vez, se observó una diferencia significativa en el par G0 Vs G3 de la FEVD, el TAPSE, el porcentaje de CAF y la onda S'; en los pares G0 Vs G2, G0 Vs G3 del Strain longitudinal basal y del índice de performance miocárdico; y una diferencia significativa en todos los

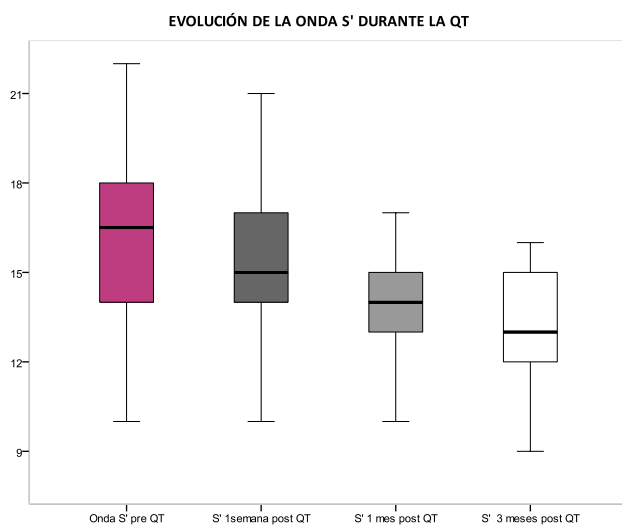
grupos de pares de la variable IVA. Los detalles de las medias de frecuencias y comparaciones múltiples, se expresan en la tabla 4.

**Tabla 4. FUNCIÓN SISTÓLICA DEL VENTRÍCULO DERECHO**

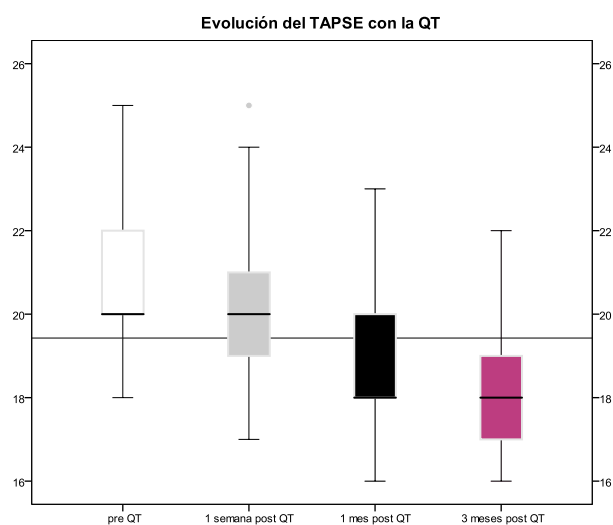
	<b>G0</b>	<b>G1</b>	<b>G2</b>	<b>G3</b>	<b>SIGNIFICANCIA*</b> /**/***
<b>FEVD 2D (%)</b>	46,68 +/- 4,10	45,24 +/- 4,16	43,42 +/- 5,04	43,00 +/- 4,35	0,139/0,081/0,07
<b>ONDA S' (m/s)</b>	16,53 +/- 2,92	15,29 +/- 2,30	14,11 +/- 1,64	12,95 +/- 2,06	0,109/0,094/0,050
<b>TAPSE (cm)</b>	20,71 +/- 1,85	20,03 +/- 1,88	18,82 +/- 1,54	18,16 +/- 1,36	0,240/0,058/0,040
<b>CAF (%)</b>	44,34 +/- 4,49	42,76 +/- 4,97	40,92 +/- 3,34	40,18 +/- 4,97	0,320/0,145/0,018
<b>IVA (m/s<sup>2</sup>)</b>	1,86 +/- 0,31	1,67 +/- 0,35	1,50 +/- 0,36	1,22 +/- 0,28	0,010/0,00/0,000
<b>IPM</b>	0,332 +/- 0,45	0,336 +/- 0,77	0,371 +/- 0,74	0,403 +/- 0,11	0,763/0,020/0,001
<b>STRAIN L Basal (%)</b>	-20,58 +/- 2,47	-20,27 +/- 2,66	-18,67 +/- 3,17	-17,69 +/- 3,54	0,123/0,01/0,001
<b>STRAIN L Medio (%)</b>	-25,30 +/- 3,81	-24,76 +/- 3,08	-22,42 +/- 3,08	-19,78 +/- 3,61	0,044/0,117/0,256

QT, quimioterapia. G0, evaluación antes de la QT; G1, evaluación a 1 semana de inicio de la QT; G2 evaluación a 1 mes del inicio de la QT; G3 evaluación a 3 meses post QT. Comparación de medias de variables entre: \*(G0 y G1), antes de la QT Vs una semana post QT; \*\* (G0 y G2), antes de la QT Vs un mes post QT; y \*\*\* (G0 y G3) antes de la QT Vs 3 meses de inicio de QT. Significancia estadística: modelo lineal de medidas repetidas luego de corrección de Bonferroni p <0.01. Fuente: Tabla general de datos

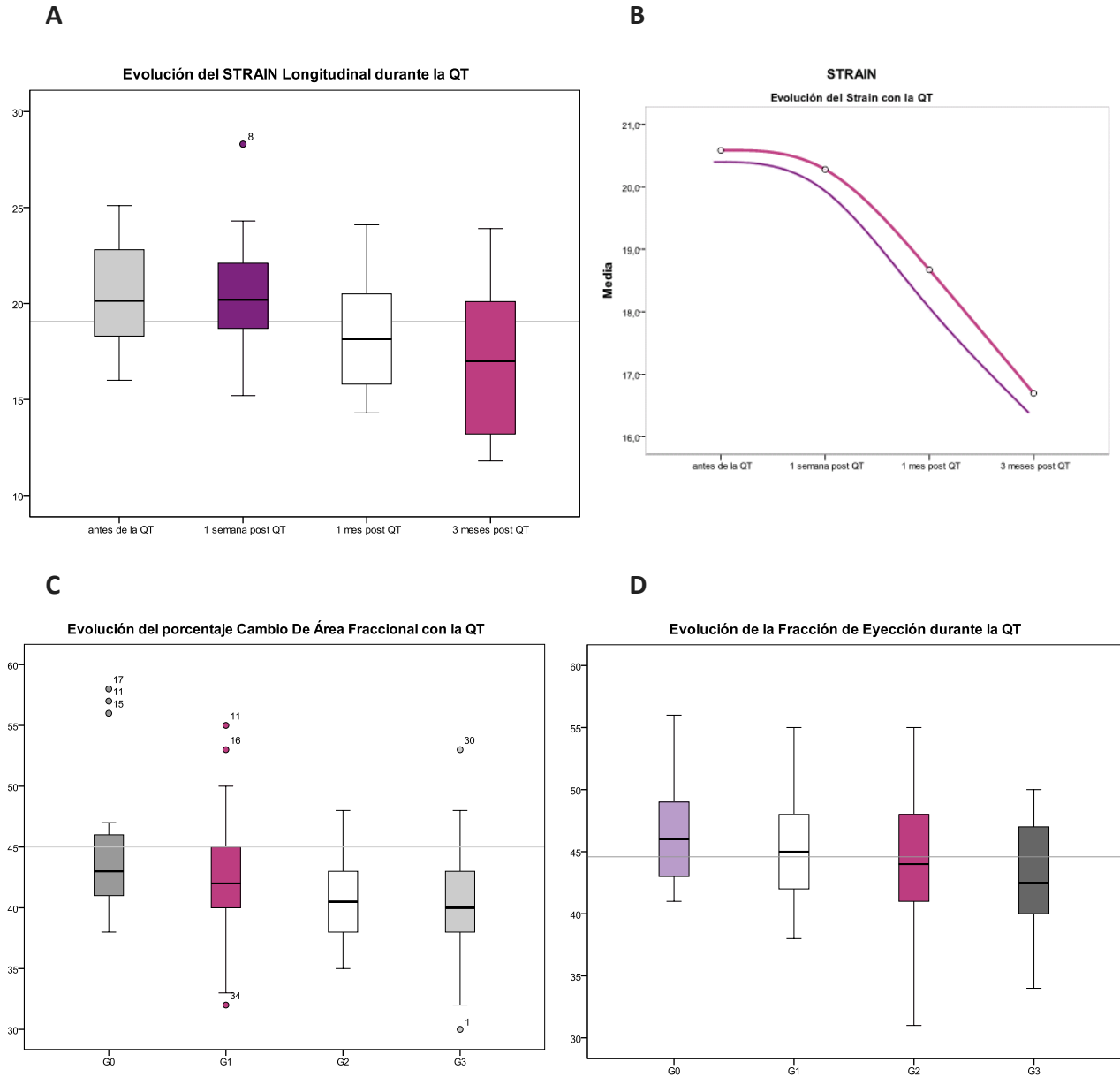
**A**



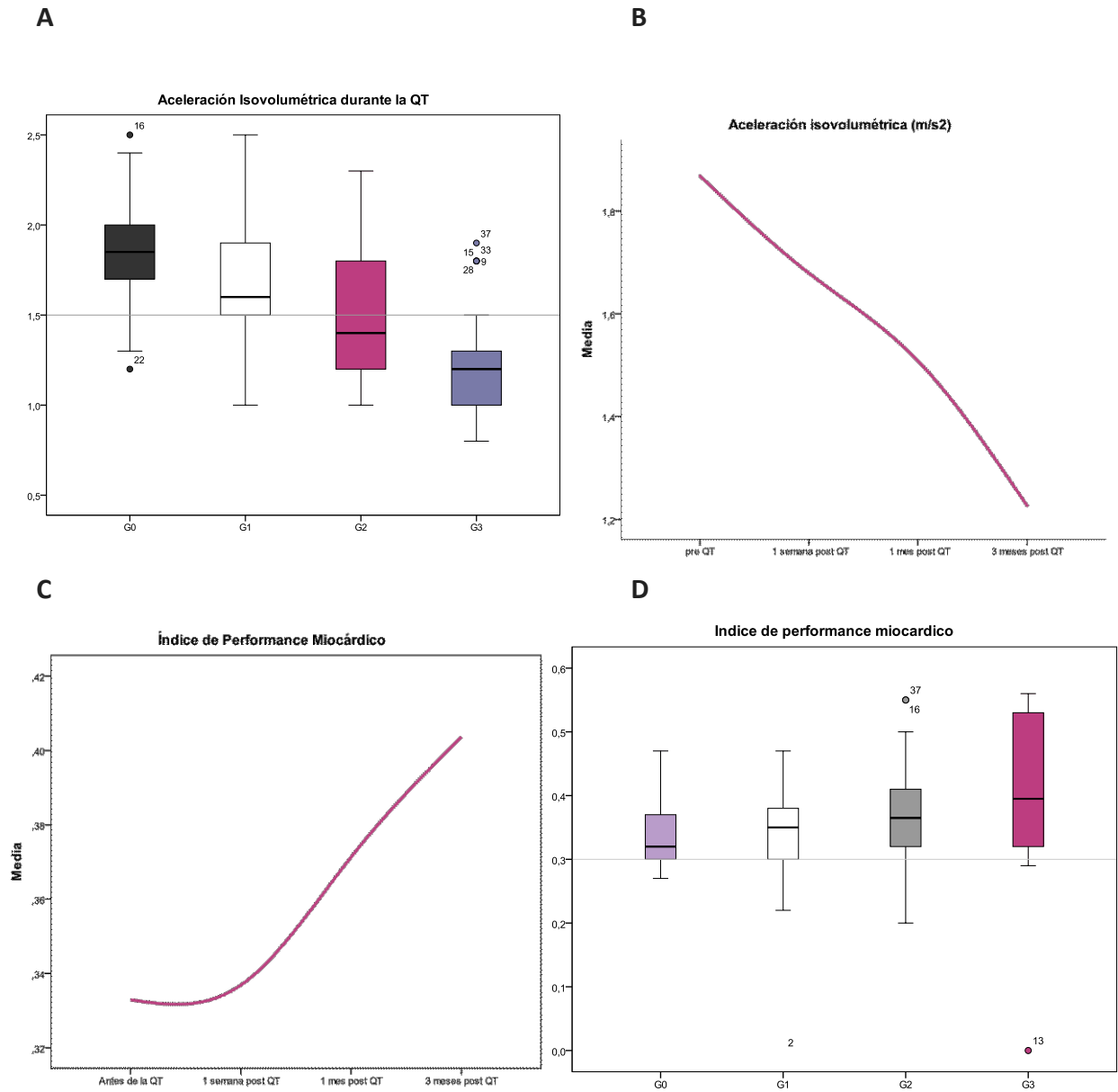
**B**



**Gráficos 4. Evolución de parámetros de la función sistólica del VD.** Diagrama de caja que demuestra los valores mínimos, máximos (bigotes), mediana (línea horizontal dentro de la caja) y el valor del 50% de los datos obtenidos (caja); en cada una de las evaluaciones realizadas en relación al esquema de QT (eje X) en relación al valor absoluto de la variable (eje Y), que en el caso del diagrama A es la onda S' y en el diagrama B el TAPSE. La línea negra sólida horizontal, refleja el total de la media de los grupos. Fuente: Tabla general de datos.



**Gráficos 5. Evolución de parámetros de la función sistólica del VD.** Diagramas de caja que demuestran los valores mínimos, máximos (bigotes), mediana (línea horizontal dentro de la caja) y el valor del 50% de los datos obtenidos (caja); en cada una de las evaluaciones realizadas en relación al esquema de QT (eje X, G0 a G3) en relación al valor absoluto de la variable (eje Y), que en el caso del diagrama “A” corresponde al Strain Longitudinal; el diagrama “C” al porcentaje de cambio de área Fraccional y el “D” a la fracción de Eyección del VD. La línea gris horizontal, refleja la media de los grupos. Los puntos superiores (gráfico A y C) reflejan la presencia de valores atípicos. El gráfico “B” compara la evolución de las medias del Strain durante la QT, la línea púrpura corresponde al Strain Longitudinal del segmento basal y la magenta al Strain Longitudinal del segmento medio. Fuente: Tabla general de datos.



**Gráficos 6. Evolución de parámetros de la función sistólica del VD.** Diagramas de caja que demuestran los valores mínimos, máximos (bigotes), mediana (línea horizontal dentro de la caja) y el valor del 50% de los datos obtenidos (caja); en cada una de las evaluaciones realizadas en relación al esquema de QT (eje X, G0 a G3) en relación al valor absoluto de la variable (eje Y), que en el caso del diagrama “A” corresponde a la aceleración miocárdica isovolumétrica y en el diagrama “C” al índice de performance miocárdico. La línea gris horizontal, refleja la media de los grupos y los puntos superiores (gráfico A y C) reflejan la presencia de valores atípicos. Las curvas “B” y “D” comparan la evolución de las medias de las variables durante la QT, reflejando en el gráfico “B” la evolución de la aceleración isovolumétrica y en el “D” el índice de performance miocárdico. Fuente: Tabla general de datos.

#### **4. Evaluación de la Cardiotoxicidad.**

Para poder establecer el diagnóstico de CTVD (definición ASE y/o ESC), se calculó el porcentaje de descenso del Strain y de la FEVD en cada una de las mediciones, durante los 3 meses de tratamiento quimioterápico (G3 comparado con G0); a su vez, se calculó el porcentaje de descenso del resto de parámetros de las variables de disfunción sistólica a fin de comparar los resultados.

En cuanto a la evolución de la FEVD, se observó una media de descenso de 8,63%; el Strain obtuvo un porcentaje de descenso de 10,64%; el TAPSE 8,84%; la onda S' descendió 6,2%, el cambio de área fraccional un 7,27%; y el mayor descenso se observó en la variable IVA, con un 18,65% en promedio.

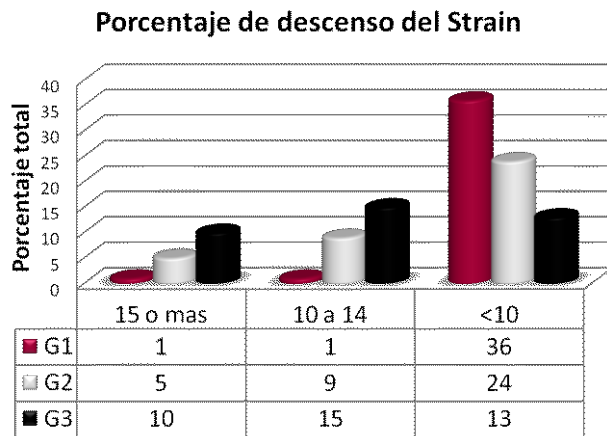
Posterior a 3 meses de inicio del tratamiento, el 23,68% de los pacientes que recibieron Antraciclinas, presentaron criterios ecocardiográficos de cardiotoxicidad, definida como una disminución de más de 0,10 puntos porcentuales con respecto a la FE basal (datos obtenidos de cifras del VI).

Al evaluar el Strain, el 42,10% de los pacientes presentaron una disminución >15% a los 3 meses comparado con su valor basal y en combinación, aquellos pacientes que presentaron ambos criterios de CT (FEVD > 10% y Strain > 15%) se calculó un total de 41,03% (ver gráfico 7).

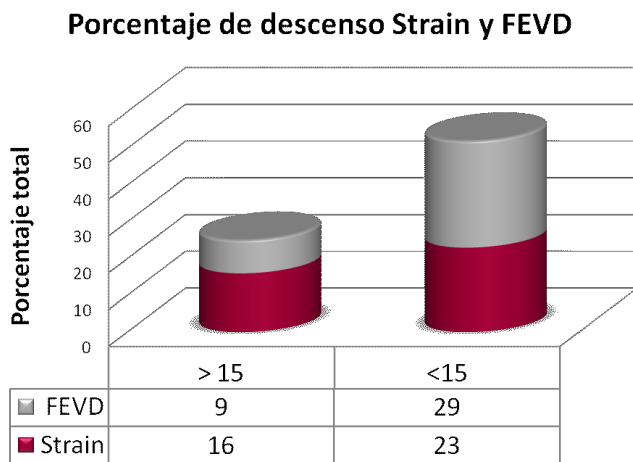
Con los datos obtenidos, se calcularon los estimadores de las variables con los porcentajes de descenso más predominantes: Strain, FEVD e IVA. De esto se obtuvo cuatro valores asociados: la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo; a fin de detectar la posibilidad y capacidad de detectar a la CT en los pacientes con QT (Tabla 4)



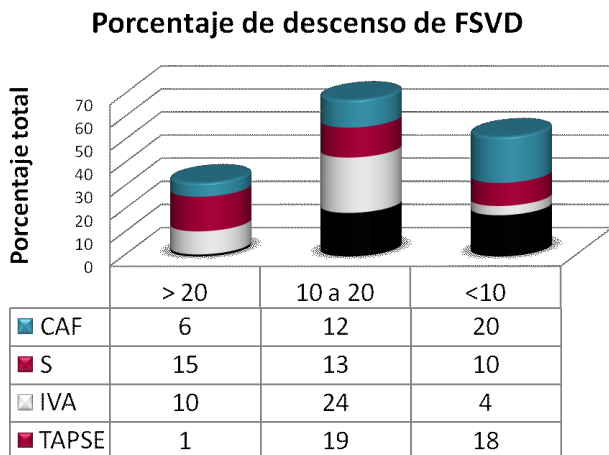
A



B



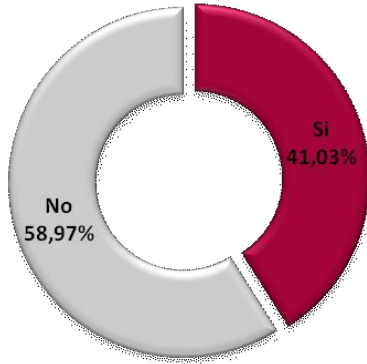
C



**Gráficos 7. Porcentajes de descenso de variables FSVD.**

Gráficos de barras simultáneas comparativas, que demuestran el porcentaje de descenso considerado significativo para la detección de CT (eje X) comparado con el porcentaje total de los casos estudiados. **A:** porcentaje de descenso del Strain en cada evaluación ecocardiográfica. **B:** comparación del porcentaje de descenso del Strain con la FEVD. **C:** porcentaje de descenso del resto de parámetros de FSVD. Fuente: Tabla general de datos.

**Gráfico 9.**  
Distribución de pacientes según criterios de cardiotoxicidad



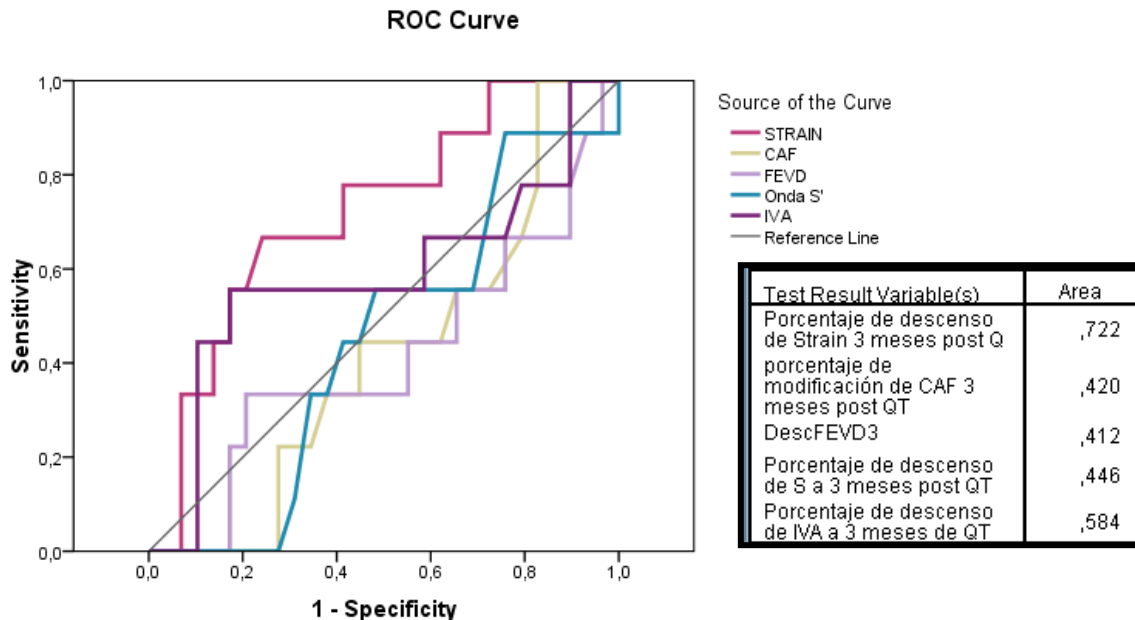
Predictor:	STRAIN LONGITUDINAL		
FEVD	>15%	<15%	Total
>15%	7	2	9
<15%	9	16	25
Total	16	22	38
Predictor: IVA			
>1,7	9	2	11
< 1,7	7	20	27
Total	16	22	38

**Tabla 5: Comparación de criterios de CT e IVA.**

Fuente: Tabla general de datos.

Predictor	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
STRAIN < 15%	16/38 (42,1%)	22/38 (57,9%)	16/22 (72,7%)	22/38 (57,9%)
FEVD <15%	7/9 (77,7%)	16/25 (64%)	7/16 (43,5%)	16/22 (72,7%)
IVA <1,7	9/11 (81,8%)	20/27 (74,0%)	9/16 (56,25%)	20/22 (90,9%)

**Tabla 6: Cálculo de predictores y valores asociados.** Fuente: Tabla general de datos.

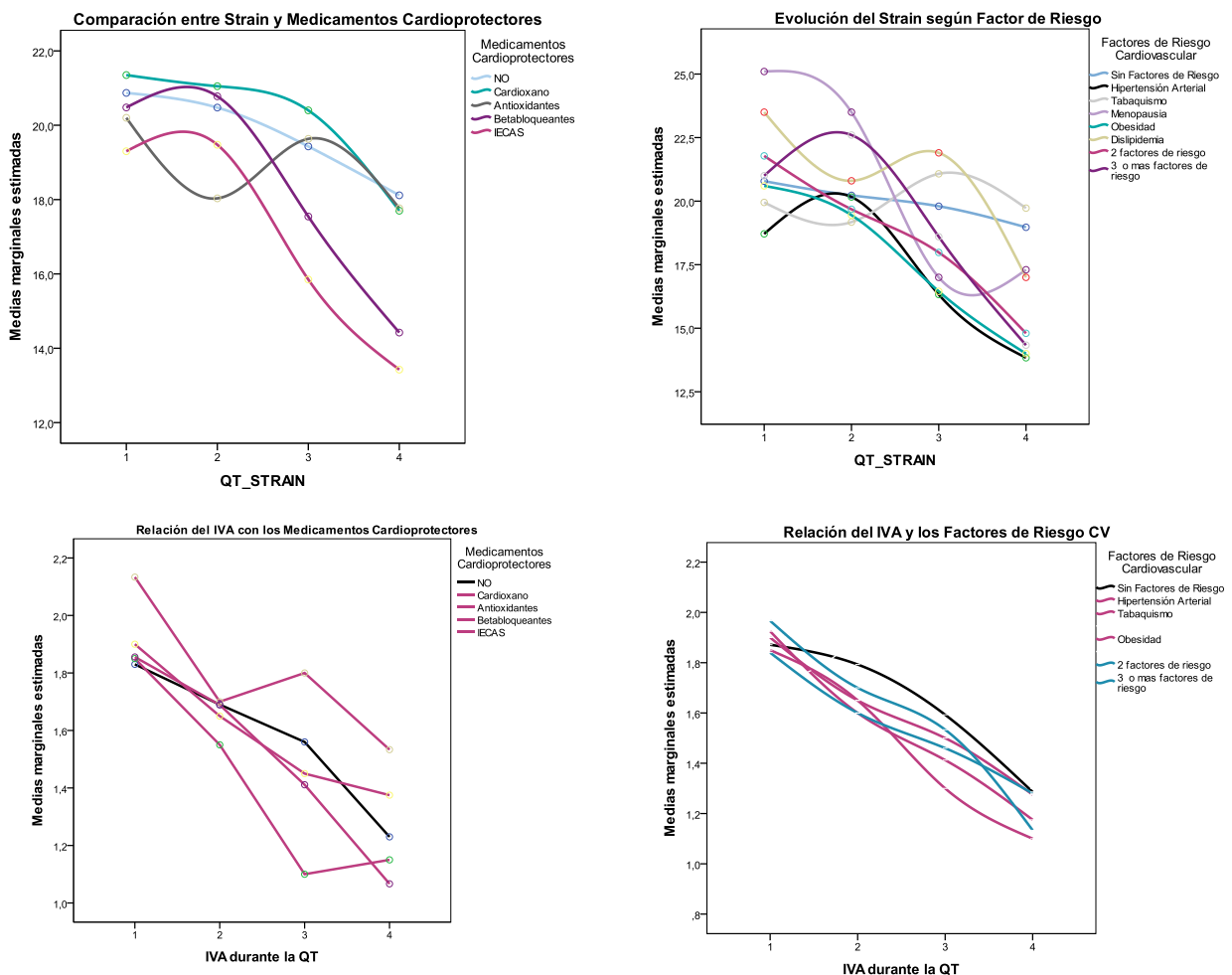


**Gráfico 10. Análisis de curva ROC (Receiver operating characteristic)** para las variables IVA - aceleración miocárdica isovolumétrica; S' - velocidad miocárdica sistólica máxima; TAPSE – excursión sistólica del anillo tricuspídeo y Strain, la cual muestra la mejor área bajo la curva (0.722), seguido de IVA (0.584); para predecir disfunción sistólica temprana. Fuente: Tabla general de datos

## Relaciones Multivariadas y Correlaciones.

Posterior al análisis descriptivo de frecuencias y a la comparación intersujetos, se realizó el estudio de las variables entre sí, en la cual se observó de manera paradójica, una tendencia a la reducción de los valores de Strain en los pacientes que reciben IECAS y bloqueantes beta adrenérgicos, sin embargo, el hallazgo no fue significativo, así como tampoco lo fue para el resto de las variables que denotan FSVD de ninguna de las evaluaciones ecocardiográficas sucesivas (gráficos 9). De la misma manera, aunque se observó una reducción de los valores de los parámetros de la FSVD con la presencia de factores de riesgo cardiovascular, no fueron hallazgos estadísticamente significativos. Las variaciones del peso, las cifras de hemoglobina y la presión arterial, influyeron significativamente en algunos parámetros de FSVD, como se demuestra en la tabla 7

**Gráficos 9: Comparación de variables generales y de FSVD.** Fuente: Tabla general de datos.



**Tabla 7: Correlación entre variables generales y FSVD.**

	Sexo	Edad	FRCV	CP	Dx.
FEVD 2D (%)	0,598	0,322	0,543	0,172	0,221
ONDA S' (m/s)	0,949	0,252	0,155	0,487	0,281
TAPSE (cm)	0,519	0,347	0,716	0,356	0,340
IVA (m/s <sup>2</sup> )	0,521	0,844	0,303	0,616	0,925
IPM	0,955	0,809	0,369	0,248	0,128
STRAIN L Basal (%)	0,457	0,112	0,564	0,332	0,662

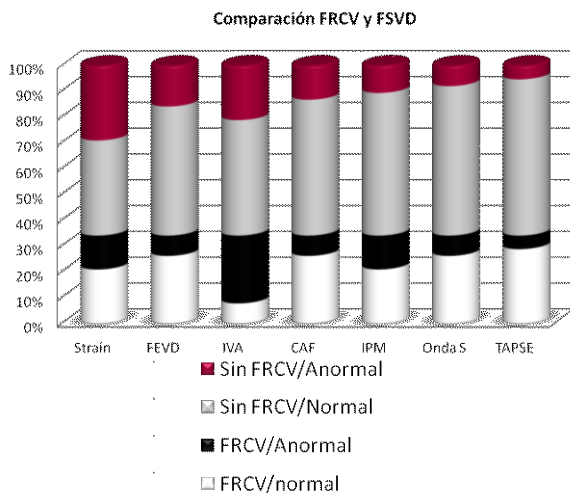
FRCV: factores de riesgo cardiovascular; CP: medicamentos cardioprotectores DX: diagnóstico oncológico.

Fuente: Tabla general de datos.

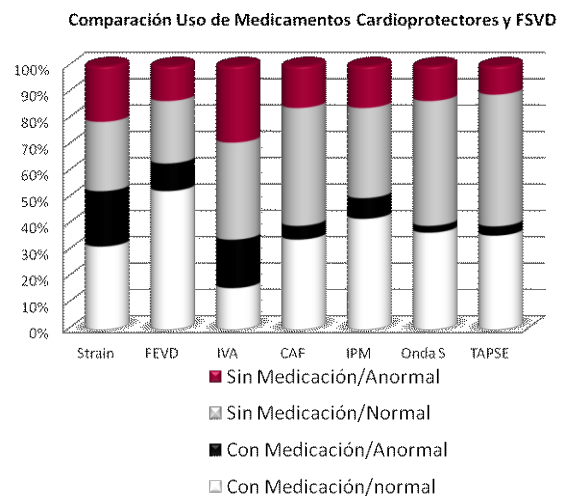
	Peso	Hb	PAS	PAD	Med. CP
	G1/G2/G3				
FEVD 2D (%)	0,164/0,594/0,611	0,964/0,968/0,900	0,130/0,417/0,519	0,134/0,103/0,196	0,371/0,367/163
ONDA S' (m/s)	0,432/0,510/0,821	0,957/0,031/0,210	0,509/0,414/0,669	0,186/0,887/0,833	0,40/0,924/0,714
TAPSE (cm)	0,915/0,441/0,121	0,992/0,340/0,933	0,565/0,338/0,420	0,300/0,249/0,530	0,40/0,924/0,714
IVA (m/s <sup>2</sup> )	0,376/0,138/0,044	0,398/0,172/0,467	0,403/0,993/0,703	0,109/0,974/0,825	0,274/0,725/0,229
IPM	0,775/0,130/0,656	0,422/0,174/0,718	0,113/0,524/0,032	0,068/0,844/0,101	0,143/0,271/0,448
STRAIN L Basal (%)	0,281/0,541/0,241	0,533/0,195/0,114	0,724/0,219/0,010	0,699/0,163/0,036	0,629/0,740/0,114

**Gráfico 16:** Comparación cantidad de pacientes con FE < 10% y STRAIN GLOBAL < 10%. Fuente: Tabla general de datos.

**A**

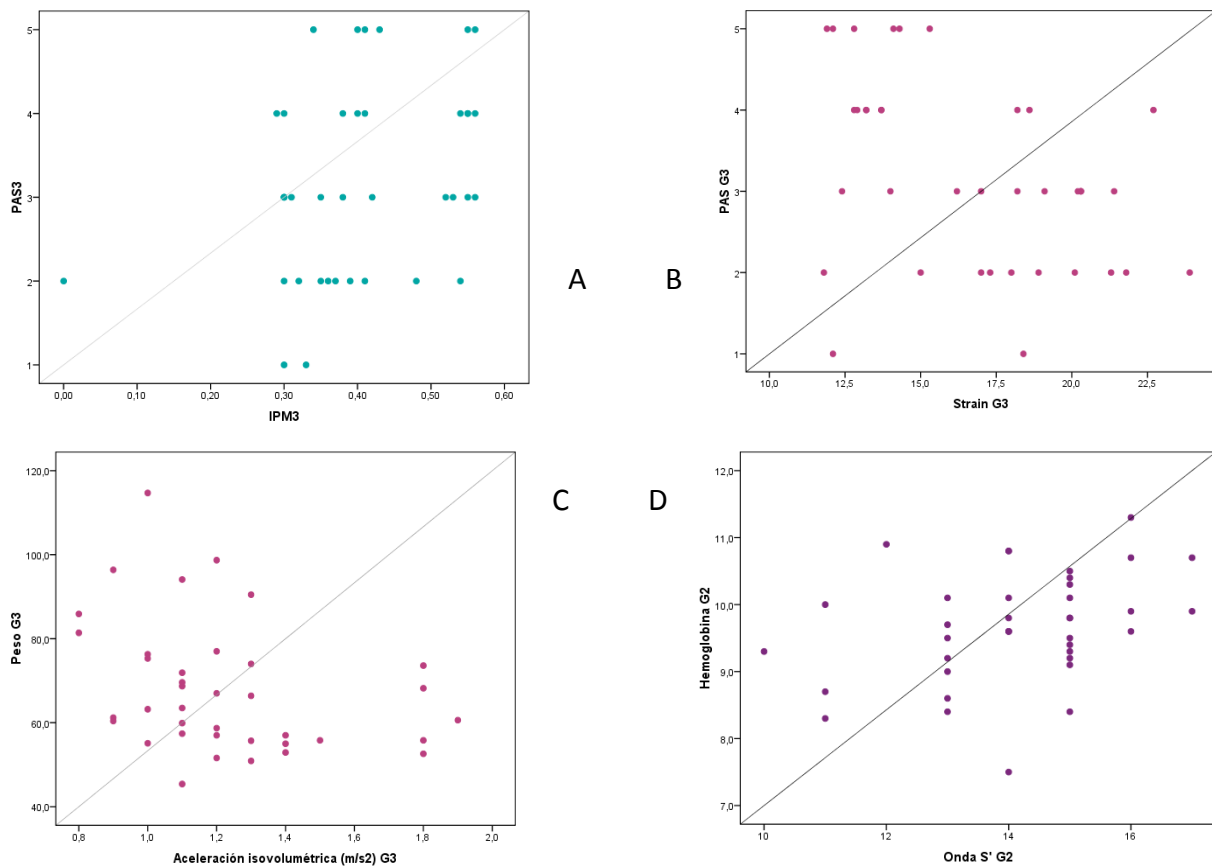


**B**



**Gráficos 17.** Comparación de parámetros de Función sistólica (normal o anormal) con los factores de riesgo cardiovascular (A) y el uso de medicamentos cardioprotectores (B). Fuente: Tabla general de datos.

Para el análisis de correlación de Pearson (Gráficos 18), se enfrentaron las variables significativas intersujeto de medidas generales y de la función sistólica del VD: Peso, IVA, PAS, Strain longitudinal (todos del grupo 3) y las variables Hemoglobina y onda S' (del grupo 2). Mediante un gráfico de dispersión y calculando el valor de "r" se obtuvo que la única correlación significativa fueron el par Peso – IVA ( $r = 0,834$ ). El resto de las variables no fueron significativas: el par PAS-STRAIN (gráfico B), se obtuvo una  $r = -0,253$ ; el par HB-S',  $r = -0,344$  (gráfico D); y el par IPM-PAS obtuvo una  $r = -0,401$  (gráfico A).



**Gráficos 18.** Análisis de correlación de las variables, que demuestra la dispersión de puntos entre los variables de FSVD y los parámetros demográficos. La mayor correlación se demuestra entre el IVA y el peso a 3 meses de inicio de la QT (gráfico C). Fuente: Tabla general de datos.

## VI. DISCUSIÓN.

Este estudio demostró que la exposición a las Antraciclinas puede inducir lesión del VD, el cual es posible determinar en etapa subclínica mediante ecocardiografía bidimensional, con el apoyo de las nuevas técnicas de imagen. Ésta exposición, produce un descenso de todos los parámetros de disfunción sistólica del VD desde la primera dosis administrada; sin embargo éstos índices se mantuvieron en general en los límites de normalidad sin evidenciarse, en ningún paciente, signos clínicos de insuficiencia cardíaca en el seguimiento a 3 meses.

En algunos estudios de pacientes que recibieron Antraciclinas, se demostró lesión miocárdica subclínica, pero la mayoría están dirigidos al análisis de la FSVI a la cual precede la aparición de disfunción diastólica<sup>56, 118, 120</sup>. Se ha establecido que tanto el DTI como el Strain y el Strain rate, son los parámetros que detectan daño miocárdico subclínico del VI antes que las medidas de velocidad<sup>43, 32, 112, 113</sup>. Entre ellos se destaca el estudio de Jurcut y col<sup>98</sup>, donde existió una reducción del Strain radial a las 3 y 6 semanas de tratamiento con Doxorrubicina. Estos estudios no aportan datos sobre la función ventricular derecha ni se plantea la sospecha de alteraciones del VD por los quimioterápicos.

Actualmente, existen pocos estudios que pretenden demostrar la presencia de disfunción sistólica en el ventrículo derecho inducida por quimioterápicos. Las publicaciones más significativas se basan en la estimación de parámetros generales de la ecocardiografía bidimensional y el Doppler tisular, entre ellos, el índice de TEI (Belham y col<sup>104</sup>), la onda S'<sup>54</sup>, y el TAPSE (Cottin y col<sup>107</sup>), sin embargo en éstos estudios no se demostró cardiotoxicidad ni disfunción sistólica del VD. El estudio más significativo sobre el efecto de las Antraciclinas en el VD, es el publicado por Asli Tanindi y col<sup>54</sup>, quienes mediante DTI y parámetros generales demostraron un deterioro en los índices ecocardiográficos de FSVI y FDVD durante la QT en los primeros 3 meses de evaluación, por lo que aconsejaron el uso combinado del DTI y la ecocardiografía convencional para medir E'/A', onda S', TAPSE y FAC en las fases tempranas de tratamiento. Otro estudio similar a ésta investigación, es el

de Ana Calleja y col<sup>55</sup>, quienes estudiaron a 30 pacientes con CA de mama HER-2 positivo y tratamiento con Trastuzumab con o sin Antraciclina, con el fin de evaluar la presencia de CT del VI y VD a través de mediciones ecocardiográficas de FE (VI y VD), CAF y Strain longitudinal pico (del VI y VD); en la cual se observaron alteraciones significativas de los valores de CAF (función radial RV) y una frecuente relación entre CT del VI con alteración de parámetros de disfunción del VD y en ésta situación, la CT se asoció con reducción no significativa de la recuperación de la FEVI durante el seguimiento. El estudio de Ganame y col<sup>99</sup>, en el que estudiaron una población infantil, observaron los efectos a corto plazo de la QT, la cual, en presencia de una dosis leve a moderada de Doxorubicina, se observó reducción importante de los parámetros de función sistólica y diastólica, detectados por DTI e imágenes de Strain rate. En contraparte, otros estudios solo detectan una reducción sutil de las medidas del DTI, sin alteración de ningún otro índice ecocardiográfico a corto plazo; éste es el caso del estudio publicado por Appel y Col<sup>23</sup> en pacientes que recibieron Epirubicina, aunque se conoce que los efectos cardiotóxicos de éste antracíclico es aproximadamente la mitad que la misma dosis de Doxorubicina.

La presente investigación difiere con los estudios señalados previamente, debido a la integración de parámetros del DTI, de velocidad miocárdica del VD y del Speckle Tracking (Strain Longitudinal e IVA), ya que son de fácil aplicación y no son del todo afectados por las condiciones de carga (alteraciones en la volemia, peso, Hb, etc.). A su vez, difiere con dichos estudios debido al tipo de población estudiada, la administración de un solo tipo de quimioterápico cardiotóxico (sin Trastuzumab), la manera de adquisición de los parámetros del eco desde diversas vistas ecocardiográficas y la estrategia de combinar parámetros del DTI y del Strain mediante Speckle Tracking; de manera que se pretende reducir el error de medición y ampliar la probabilidad de detectar la lesión miocárdica. Específicamente los resultados descritos en éste estudio, difieren con los trabajos de Belham<sup>104</sup> y Cottin<sup>107</sup>, porque se detectó reducción de todos los parámetros de función sistólica del VD y el IPM, aunque en su mayoría persistieron dentro del rango de normalidad, sin alteración de la geometría ventricular derecha (excepto por un discreto aumento del VDFVD en los ecocardiogramas sucesivos). En contraparte, éste estudio

coincide con los resultados de Calleja y Col<sup>55</sup>, en la cual se observa reducción de los parámetros de CAF en un corto período de tiempo de exposición de la QT, con una diferencia significativa al final del seguimiento.

En el presente estudio el 41,03% de los pacientes presentaron criterios ecocardiográficos de cardiotoxicidad, dado por la reducción de 0,10 puntos porcentuales y una disminución estadísticamente significativa de la FE y Strain longitudinal al final de los tres meses de seguimiento; sin embargo, pese a la reducción de éstos valores, la mayoría de los mismos se mantuvieron en el rango de la normalidad. Los estudios publicados en relación a las Antraciclina y ventrículo derecho previamente mencionados, no reportan existencia de criterios de cardiotoxicidad en el VD. De todos los métodos aplicados, el Strain longitudinal por Speckle Tracking fue la variable que mejor pudo predecir disfunción sistólica del VD por QT. Actualmente, no existe en la literatura estudios publicados que combinen estos métodos para la detección de la disfunción sistólica subclínica del VD.

En cuando al valor pronóstico y la frecuencia de participación del VD en la CT no se ha estudiado extensamente. La reciente guía de evaluación de pacientes durante y después la terapia anticancerosa<sup>21</sup>, recomienda que el análisis ecocardiográfico del VD debe incluir evaluaciones cualitativas y cuantitativas del tamaño de la cámara y el tamaño de la AD (mediante área), en cuanto a la función sistólica recomiendan implementar en todo examen el TAPSE, la onda S', el CAF y cuando sea posible estimación de la presión sistólica del VD; como parámetros que mejor reflejan la participación del VD en la lesión por QT. En éste estudio, además de los parámetros cuantitativos recomendados por la ASE, se analizó la evolución de la aceleración miocárdica durante la contracción isovolumétrica (derivado de las velocidad pico sistólica), que se ha establecido como un parámetro que predice la función contráctil ventricular independiente de las presiones de carga y por tanto pueden predecir mejor la función miocárdica comparado con los parámetros convencionales. El análisis de medidas repetidas y el coeficiente de correlación, demostraron una relación significativa, siendo la segunda variable (después del Strain) que predice disfunción



sistólica temprana. Actualmente no existen publicaciones que relacionen el IVA con los efectos tóxicos de la QT en el VD.

La mayoría de las investigaciones referentes al efecto cardiotóxico de los quimioterápicos, relacionan la presencia de factores de riesgo CV con la aparición de CT y por otra parte, la relación dosis dependiente de Dox y la administración de medicamentos cardioprotectores como IECAs, ARA II o Beta Bloqueantes, los cuales reducen la probabilidad de desarrollar una miocardiopatía por QT. Ésta investigación difiere con la literatura, en la cual el único parámetro que mostró relación con dichas variables fue el Strain Longitudinal, con una reducción no significativa de dichos valores al relacionarlo con los factores de riesgo. No existió relación entre la aparición de CT con la administración de drogas cardioprotectoras. Probablemente, el resultado esté influenciado porque la mayoría de pacientes que recibieron dichos medicamentos presentaban HTA, situación que pudiera interferir con los resultados. Otras variables a tomar en cuenta en la evaluación ecocardiográfica del paciente oncológico, son los parámetros demográficos de peso, hemoglobina y presión arterial, ya que se demostró que modifica los resultados de los parámetros analizados. Será de interés en posteriores investigaciones profundizar éstos aspectos. En base a éstos aportes, se promueve la realización de estudios futuros a fin de comparar el tiempo de aparición de las lesiones subclínicas del VD con respecto al VI.

Estudios anatomopatológicos indican que la pared del VD es susceptible a los efectos tóxicos de la QT, como lo demuestra el estudio realizado por el grupo de la Dra. Giuseppina Milano <sup>122</sup>, quienes utilizando un modelo histológico animal (ratas) tratados con Doxorubicina, observaron una reducción significativa en el espesor parietal sistólico tanto de la pared libre del VD, como de la pared anterior del VI (acompañado de depósitos de fibrosis y aumento de las dimensiones y volúmenes del VD), desde el día 21 de tratamiento. La presente investigación, a pesar que no fue posible la realización de histopatología, coincide con el estudio de Milano al evidenciar una discreta reducción en las medidas ecocardiográficas del espesor parietal del VD. Estos hallazgos soportan la hipótesis en la cual el VD, por poseer menor espesor parietal que el VI, puede ser más

susceptible a los efectos cardiotóxicos de los antracíclicos. Actualmente, los estudios publicados sobre la evaluación del VD en la QT, no reportan ni especifican los cambios ocurridos en el espesor parietal.

Las limitaciones de éste estudio incluye tener una muestra reducida, un seguimiento a corto plazo y no incluir criterios histológicos; sin embargo, el propósito es evaluar la función del ventrículo derecho de manera subclínica, durante la quimioterapia en curso.

## VII. CONCLUSIONES

El ecocardiograma bidimensional, junto a los parámetros de disfunción sistólica mediante Speckle Tracking y DTI, permite estimar la presencia de cardiotoxicidad subclínica del ventrículo derecho en los pacientes con cáncer que reciben quimioterápicos. Tanto el Strain longitudinal como el IVA, son herramientas de alto valor predictivo para detectar disfunción sistólica temprana del VD en éstos pacientes.

La inclusión de los parámetros de deformación miocárdica en el VD, aportan una valiosa información para la estratificación de CT subclínica en el paciente oncológico y por tanto, deben ser tomadas en cuenta en todas las fases de la evaluación ecocardiográfica durante la QT.

La herramienta más precisa para detectar la cardiotoxicidad subclínica del VD es el análisis de la velocidad miocárdica (Strain longitudinal e IVA), los cuales son predictores independientes de la aparición de cardiotoxicidad subclínica; sin embargo, existe reducción de todos los parámetros de disfunción sistólica del VD. Por tanto, debe ser implementado el uso combinado de éstos parámetros, en etapas tempranas de tratamiento de todos los pacientes que reciben Antraciclinas.

Es preciso la realización de estudios posteriores que definan la persistencia o no de la reducción de los parámetros en el tiempo (recuperación de la FEVD o deformación), o si éstos serán blanco para el pronóstico y calidad de vida del paciente.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Salaverry, O. La etimología del cáncer y su curioso curso histórico. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2013; 30:137-41.
2. Shalkey V, Hahn D, Lenihan J y col. Cancer Therapy-Induced Cardiotoxicity: Basic Mechanisms and Potential Cardioprotective Therapies. *J Am Heart Assoc*. 2014.
3. Siegel, R; Naishadm, D; Jemal, A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2013; 63: 11.
4. Shafir, E. Otto Heinrich Warburg-pioneer in enzymatic biochemistry and physiology of respiration. *Isr J Med Sci*. 1993; 29:823.
5. Siegel, R; Cokkinides, V; Jemal, A. Datos y Estadísticas sobre el Cáncer entre los Hispanos/Latinos 2012-2014. American Cancer Society. 2012.
6. Arruebo, M; Vilaboa, N; Sáez, B y col. Assessment of the Evolution of Cancer Treatment therapies. *Cancers*. 2011; 3: 3279–3330.
7. DeVita VT. The evolution of therapeutic research in cancer. *N Engl J Med*. 1978; 298:907–10.
8. Chabner B, Roberts T, y col. Timeline: Chemotherapy and the war on cancer. *Nature Rev Cancer* 2005; 5: 65-72.
9. Gilman A. Advances in pharmacology resulting from war research: therapeutic applications of chemical warfare agents. *Fed Proc*. 1946; 5:285–292.
10. Goodman L, Wintrobe M, Gilman A, y col. Nitrogen mustard therapy: use of methyl-bis amine hydrochloride and tris amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia, and certain allied and miscellaneous disorders. *JAMA*. 1946; 132:126–32.
11. DeVita V, Chu E. A History of Cancer Chemotherapy. *Cancer Res*. 2008; 68: (21).
12. Arcamone F, Franceschi G, Penco S, et al. Adriamycin (14-hydroxydaunomycin), a novel antitumor antibiotic. *Tetrahedron Lett*. 1969; 13:1007–1010.
13. Bristow M, Cardiotoxic Effects of Anthracyclines. *Am Soc Clin Oncol Abstr*. 1983.
14. Smith, L; Cornelius, V; Plummer, C. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*. 2010, 10:337.
15. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G y col. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 213–220.
16. Bosch, X; Rovira, M; Sitges, M y col. Enalapril and Carvedilol for Preventing Chemotherapy-Induced Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients With Malignant Hemopathies The OVERCOME Trial. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 61, No. 23, 2013
17. McKillop, J; Bristow, M; Goris, M y col. Sensitivity and specificity of radionuclide ejection fractions in doxorubicin cardiotoxicity. *Am Heart J*, in press, 1986.
18. Plana, J. La quimioterapia y el corazón. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64(5):409–415.
19. Brana, Tabernero J. Cardiotoxicity. *Annals of Oncology* 21, 2010 Supplement 7.
20. Navarrete S, Castellano A, Chaparro A. Cardiotoxicidad por quimioterapia. Un enfoque práctico para el clínico. *Insuf Card*. 2011; Vol 6, 3:131-143.
21. Plana J, Galderisi M, Barac A y col. Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and after Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014; 27:911-39.
22. Yoon G, Telli M, Kao D, Matsuda K. Left Ventricular dysfunction in Patients receiving Cardiotoxic Cancer Therapies. Are Clinicians Responding Optimally? *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; Vol. 56, No. 20.
23. Appel J, Sogaard P, Christiane E. Tissue-Doppler Assessment of Cardiac Left Ventricular Function during Short-Term Adjuvant Epirubicin Therapy for Breast Cancer. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011; 24:200-6.

24. Alexander J, Dainiak N, Berger HJ, Goldman L, Johnstone D, Reduto L, et al. Serial assessment of doxorubicin cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiocardiology. *N Engl J Med.* 1979; 300:278–83.
25. Nousiainen T, Jantunen E, Vanninen E. Early decline in left ventricular ejection fraction predicts doxorubicin cardiotoxicity in lymphoma patients. *British Journal of Cancer.* 2002; 86, 1697.
26. Codón J, Rosillo S, Rodríguez T y col. Cardiotoxicity from the cardiologist's perspective. *Future Cardiology.* 2015; 11, 425-432.
27. Torrent-Guas F. Estructura y función del corazón. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 91-102.
28. Mele d, Rizzo P, Pollina A. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: role of ultrasound deformation imaging as an aid to early diagnosis. *Ultrasound in med. & boil.* 2015. Vol. 41, no. 3, pp. 627–643.
29. Mercuro G, Cadeddu C, Piras A. Early epirubicin-induced myocardial dysfunction revealed by serial tissue Doppler echocardiography: correlation with inflammatory and oxidative stress markers. *The oncologist* 2007; 12:1124 – 1133.
30. Migrino R; Aggarwal D; Konorev E. Early Detection of Doxorubicin Cardiomyopathy Using 2Dimensional Strain Echocardiography. *Ultrasound Med Biol.* 2008 February; 34-2: 208 –214.
31. Itena R, Perik P, van Veldhuisen D, y col. Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection. *Annals of Oncology.* 2010. 21: 173–179.
32. Fallah-Rad N, Walker J, Wassef A, y col. The Utility of Cardiac Biomarkers, Tissue Velocity and Strain Imaging, and Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Predicting Early Left Ventricular Dysfunction in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor II–Positive Breast Cancer Treated With Adjuvant Trastuzumab Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57: 2263–2270.
33. Dias M, Pazin A, O’Connel J. Early detection of doxorubicin myocardial injury by ultrasonic tissue characterization in an experimental animal model. *Cardiovascular Ultrasound* 2012.
34. Hare, L; Brown, J; Leano, R. 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; 158:294-301.
35. Sawaya, H; Scherrer-Crosbie, M; Plana, J y col. Assessment of Echocardiography and Biomarkers for the Extended Prediction of Cardiotoxicity in Patients Treated With Anthracyclines, Taxanes, and Trastuzumab. *Circulation Cardiovascular Imaging.* 2012; 5:596-603.
36. Benjamin W. Eidem. Identification of Anthracycline Cardiotoxicity: Left Ventricular Ejection Fraction Is Not Enough. *American Society of Echocardiography.* 2008.
37. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009; 2:356-64.
38. Mornoş C, Athanasios J. Cozma, D y col. The Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain Assessed by Three-Dimensional Strain Imaging in the Early Detection of Anthracycline Mediated Cardiotoxicity. *Hellenic J Cardiol.* 2014; 55: 235-244.
39. Ho E, Brown A, Barrett P. Subclinical anthracycline and Trastuzumab induced cardiotoxicity in the long-term follow-up of asymptomatic breast cancer survivors: a speckle tracking echocardiographic study. *Heart.* 2010; 96:701-707.
40. Ionescu E, Espinosa H, Pérez J. Comparación de la ecocardiografía convencional y el método Strain en la evaluación de la cardiotoxicidad por agentes antineoplásicos. *Avances Cardiológicos.* 2014; 34 2:119-127.
41. Geyer H, Caracciolo G, Abe H. Assessment of Myocardial Mechanics Using Speckle Tracking Echocardiography: Fundamentals and Clinical Applications. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2010.

42. Stoodley P, Richards D, Hui R y col. Two-dimensional myocardial strain imaging detects changes in left ventricular systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *European Journal of Echocardiography*. 2011; 12, 945–952.
43. Stoodley P, Richards D, Meikle S. The potential role of echocardiographic strain imaging for evaluating cardiotoxicity due to cancer therapy. *Heart, Lung and Circulation*. 2011; 20:3–9.
44. Marwick T, Leano R, Brown J. Myocardial Strain Measurement with 2-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2009. Vol 1.
45. Stanton T; Rodel L, Thomas H y col. Prediction of All-Cause Mortality From Global Longitudinal Speckle Strain Comparison With Ejection Fraction and Wall Motion Scoring. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009; 2:356-364.
46. Rosner A, Jakob O, Aarsæther E. High Resolution Speckle Tracking Dobutamine Stress Echocardiography Reveals Heterogeneous Responses in Different Myocardial Layers: Implication for Viability Assessments. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010; 23:439-447.
47. Alici H, Balakan O, Ercan S y col. Evaluation of early subclinical cardiotoxicity of chemotherapy in breast cancer. *Anatolian J Cardiol* 2015; 15: 56-60.
48. Migliore R, Darú V. Is It Still Valid to Measure Ejection Fraction When There Are New Deformation Indices to Evaluate Ventricular Function? *Rev. Argent. Cardiol*. 2011. 79:5.
49. Voelkel N, Quaife R, Leinwand L, y col. Right Ventricular Function and Failure: Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Cellular and Molecular Mechanisms of Right Heart Failure. *Circulation*. 2006; 114:1883-1891.
50. G. Rudski, Wyman W, Afilalo J, et al. Guías para la Evaluación Ecocardiográfica de las Cámaras Derechas en el Adulto: Un Reporte de la Asociación Americana de Ecocardiografía. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010; 23:685-713.
51. Zarco, P. Diferencias hemodinámicas entre el ventrículo derecho e izquierdo. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 43-46.
52. Grignola JC, Pontet J, Vallarino M, Ginés F. Características propias de las fases del ciclo cardíaco del ventrículo derecho. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 37-42.
53. Olga H. Toro-Salazar, Eileen Gillan, Michael T. O'Loughlin. Occult Cardiotoxicity in Childhood Cancer Survivors Exposed to Anthracycline Therapy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013; 6:873-880.
54. Tanindi A, Demirci U, Tacoy G y col. Assessment of right ventricular functions during cancer chemotherapy. *European Journal of Echocardiography*. 2011; 12, 834–840.
55. Calleja, A; Poulin, F; Khorolsky C. Right Ventricular Dysfunction in Patients Experiencing Cardiotoxicity during Breast Cancer Therapy. 2015, Article ID 609194.
56. Calzas J, Lianes P, Cortés H. Corazón y neoplasias. *Cancer Treatment Reviews*. 2011;
57. Curigliano, G; Cardinale, D; Suter, T. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2012; 23 Supplement 7.
58. Ceballos, G; Hernández, N. Moduladores de Progresión en Cáncer de Mama. *Cancerología*. 2008. 41-49.
59. Adão R, Keulenaer G, Leite-Moreira A. Cardiotoxicity associated with cancer therapy: Pathophysiology and prevention. *Rev Port Cardiol*. 2013; 32:395-409.
60. Wang JC. Cellular roles of DNA topoisomerases: A molecular perspective. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002; 3:430–40.
61. Wojnowski L; Kulle B; Schirmer M, y col. NADPH Oxidase and Multidrug Resistance Protein Genetic Polymorphisms Are Associated With Doxorubicin Induced Cardiotoxicity. *Circulation*. 2005; 112:3754-3762.
62. Ceballos G; Hernández N. Moduladores de Progresión en Cáncer de Mama. *Cancerología* 3 (2008): 41-49.

63. Chargari C, Krassen M, Kirov B y col. Cardiac toxicity in breast cancer patients: From a fractional point of view to a global assessment. *Cancer Treatment Reviews* 37. 2011; 321.
64. Monsuez J. Detection and prevention of cardiac complications of cancer chemotherapy. *Archives of Cardiovascular Disease*. 2012; 105, 593- 604.
65. Alexieva, B; Sainova, I; Pavlova, V y col. Insights into Mechanisms of Doxorubicin Cardiotoxicity. *J Phys Pharm Adv* 2014, 4: 342-348.
66. Gianni L, Herman E, Lipshultz S. Anthracycline Cardiotoxicity: From Bench to Bedside. *J Clin Oncol*. 2008 August 1; 26: 3777–3784.
67. Tan T; Neilan T; Plana J y col. Anthracycline-Induced Cardiomyopathy in Adults. 2015; *Comprehensive Physiology* 1517-1540.
68. Yi Lisa Lyu y col. *Mol Cell Biol*. 2006; 26:7929-41
69. Legha S. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med*. 1982; 96:133–9.
70. Vejpongsa p; Yeh e. Prevention of anthracycline-induced Cardiotoxicity. *Journal of the American college of cardiology*. 2014. vol. 64, no. 9.
71. Force T; Wang Y. Mechanism Based Engineering against Anthracycline Cardiotoxicity. *Circulation*. 2013; 128.
72. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E y col. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacology Review*. 2004; 56:185.
73. Sawyer D, Peng X, Chen B. Mechanisms of Anthracycline Cardiac Injury: Can we identify strategies for cardio-protection? *Prog Cardiovasc Dis*. 2010; 53(2): 105–113.
74. Geisberg C; Sawyer D. Mechanisms of Anthracycline Cardiotoxicity and Strategies to Decrease Cardiac Damage. 2010; *Current Hypertension Rep*. 12: 404–410.
75. McHowat J, Swift L, Crown K. Changes in Phospholipid Content and Myocardial Calcium Independent Phospholipase A2 Activity during Chronic Anthracycline Administration. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2004; Vol. 311, No. 2.
76. Carvalho F, Burgeiro A, Garcia R, y col. Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: From Bioenergetic Failure and Cell Death to Cardiomyopathy. *Medicinal Research Reviews*. 2014. 34, No. 1, 106–135.
77. Tessler, J(†); Varela M, Rosso D. Quimioterápicos antineoplásicos. *Farmacología*. 2004. <https://es.scribd.com/doc/102530503/antineoplasicos>.
78. Sawyer, D. Anthracyclines and Heart Failure. *N Engl J Med*. 2013; 368:1154-1156.
79. Mark N. Levine, J. Trastuzumab Cardiac Side Effects: Only Time Will Tell. *Journal of Clinical Oncology*. 2005; Vol 23, No 31.
80. Halestrap, A; Clarke, S; and Khaliulin, I. The role of mitochondria in protection of the heart by Preconditioning. *Biochim Biophys Acta*. 2007; 1767: 1007–1031.
81. Sharikabad, M; Østbye, M; Lyberg, T y col. Effect of extracellular Mg<sup>2+</sup> on ROS and Ca<sup>2+</sup> accumulation during reoxygenation of rat cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 280:344-353, 2001.
82. Marín-García, J; Goldenthal, M. La mitocondria y el corazón. *Rev Esp Cardiol*. 2002; 55(12):1293-310.
83. Lencova O, Jirkovsky E, Mazurova Y, y col. Molecular Remodeling of Left and Right Ventricular Myocardium in Chronic Anthracycline Cardiotoxicity and Post-Treatment Follow Up. *Plos one journal*. 2014; Volumen 9 - 5.
84. San Mauro, M. Anatomía cardíaca Una manera integral de estudiar las estructuras del corazón y los grandes vasos. 2013. Editorial de la Universidad Nacional de La Plata (EDULP).
85. Crean A, Maredia N, Ballard G y col. 3D Echo systematically underestimates right ventricular volumes compared to cardiovascular magnetic resonance in adult congenital heart disease

- patients with moderate or severe RV Dilatation. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2011, 13:78.
86. Capelastegui A, Astigarraga E, Paz M y col. Estudio del ventrículo derecho mediante resonancia magnética. *Radiología*. 2012; 54(3):231-245.
  87. S Y Ho, P Nihoyannopoulos Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart*. 2006; 9: 2–13.
  88. Lindqvist, P; Calcutteea, A; Henein, M. Echocardiography in the assessment of right heart function. *European Journal of Echocardiography*. 2008; 9, 225–234.
  89. Carver, J. Management of Trastuzumab-Related Cardiac Dysfunction. 2010; *Progress in Cardiovascular Diseases* 53. 130–139.
  90. Kjaergaard J, Petersen C, Kjaer y col. Evaluation of right ventricular volume and function by 2D and 3D echocardiography compared to MRI. *Eur J Echocardiography* (2006) 7, 430-438.
  91. Kılıçaslan B, Özdoğan Ö, Pişkin G, y col. Echocardiographic signs of right ventricle changes after Trastuzumab treatment in breast cancer patients with erb-2 overexpression. *Clinics of Cardiology and Oncology and Turkish Society of Cardiology*. 2015. 3:569-103.
  92. Addetia K, Lang R, Patel A, y col. Right Ventricular Free Wall Strain: A Better Index of Right Ventricular Performance than TAPSE and Doppler Tissue Velocity?. *JACC* 2014; Volume 63.
  93. Jassal, D, Han S, Hans C y col. Utility of Tissue Doppler and Strain Rate Imaging in the Early Detection of Trastuzumab and Anthracycline Mediated Cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009; 22:418-424.
  94. Annelies M. Mavinkurve Groothuis, Marcus C y col. Myocardial 2D strain echocardiography and cardiac biomarkers in children during and shortly after anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukaemia (ALL): a prospective study. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2013; 14, 562–569.
  95. Motoki H, Koyama J, Nakazawa H. Torsion analysis in the early detection of anthracycline-mediated cardiomyopathy. *European Journal of Echocardiography*. 2011. 10 – 1093.
  96. Tan T, Bouras S, Sawaya H y col. Time Trends of Left Ventricular Ejection Fraction and Myocardial Deformation Indices in a Cohort of Women with Breast Cancer Treated with Anthracyclines, Taxanes, and Trastuzumab. *J Am Soc Echocardiogr* 2015.
  97. Negishi K, Negishi T, Plana J. Independent and Incremental Value of Deformation Indices for Prediction of Trastuzumab-Induced Cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013.
  98. Jurcut R, Sorin G, La Gerche A, y col. The echocardiographic assessment of the right ventricle: what to do in 2010? *European Journal of Echocardiography*. 2010; 11, 81–96.
  99. Ganame J, Claus P, Eyskens B, y col. Acute cardiac functional and morphological changes after Anthracycline infusions in children. *Am J Cardiol* 2007; 99:974–7.
  100. Steinherz, L; Steinherz, P; Tan, C y col. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991; 266(12):1672-7.
  101. Gunther G, William R, Koestenberger M. Relevance of Tricuspid Annular Peak Systolic Velocity to Detect Systolic Right-Ventricular Impairment after Anthracycline Cancer Treatment in Childhood. *Pediatr Cardiol*. 2014; 35:188.
  102. Vogel M, Schmidt M, Kristiansen S, Cheung M. Validation of Myocardial Acceleration During Isovolumic Contraction as a Novel Noninvasive Index of Right Ventricular Contractility: Comparison With Ventricular Pressure-Volume Relations in an Animal Model. *Circulation*. 2002.
  103. Hashimoto I, Li X-K, Hejmadi Bhat A, y col. Quantitative assessment of regional peak myocardial acceleration during isovolumic contraction and relaxation times by tissue
  104. Belham M, Kruger A, Pritchard C. The Tei Index Identifies a Differential Effect on Left and Right Ventricular Function with Low dose Anthracycline Chemotherapy. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2005; 91:811.



105. Schattke S, Knebel F, Grohmann A. Early right ventricular systolic dysfunction in patients with systemic sclerosis without pulmonary hypertension: a Doppler Tissue and Speckle Tracking echocardiography study. *Cardiovascular Ultrasound*. 2010; 8:3.
106. Tayyareci Y, Nisanci Y, Umman B, y col. Early detection of right ventricular systolic dysfunction by using myocardial acceleration during isovolumic contraction in patients with mitral stenosis. *European Journal of Echocardiography*. 2008; 9, 516–521
107. Cottin Y, Touzery C, Coudert B y col. Impairment of diastolic function during shortterm anthracycline chemotherapy. *Br Heart J*. 1995; 73:61-64.
108. Oreto L, Chiara M, Umland M, y col. Use of Echocardiography to Evaluate the Cardiac Effects of Therapies Used in Cancer Treatment: What Do We Know?. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2012; 37, No. 1.
109. Nagai H, Omi W, Yuasa T, y col. Ultrasonic Analysis of Anthracycline-induced Myocardial Damage Using Cyclic Variation of Integrated Backscatter. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2012. Volume 16 Number 8.
110. Schlitt A, Jordan K, Vordermark D, y col. Cancer therapy and cardiotoxicity: The need of serial Doppler Echocardiography. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2014; 111(10): 161–8.
111. Neilan TG, Jassal DS, Perez-Sanz TM, et al. Tissue Doppler imaging predicts left ventricular dysfunction and mortality in a murine model of cardiac injury. *Eur Heart J* 2006; 27: 1868.
112. Galderisi M, Marra F, Esposito R. Cancer therapy and cardiotoxicity: The need of serial Doppler echocardiography. *Cardiovascular Ultrasound*. 2007; 5:410 -1186.
113. Stapleton G, Stapleton S, Martinez A. Evaluation of Longitudinal Ventricular Function with Tissue Doppler Echocardiography in Children Treated with Anthracyclines. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20:492-497.
114. Gunther G, William R, Koestenberger M. Relevance of Tricuspid Annular Peak Systolic Velocity to Detect Systolic Right-Ventricular Impairment after Anthracycline Cancer Treatment in Childhood. *Pediatr Cardiol*. 2014; 35:188.
115. Gabriel N. Hortobagyi. Progress in Systemic Chemotherapy of Primary Breast Cancer: an Overview. 2001 *J Natl Cancer Inst Monogr*; 30: 72–9.
116. Tigen MK, Karaahmet T, Gürel E, y col. The role of isovolumic acceleration in predicting subclinical right and left ventricular systolic dysfunction in hypertensive obese patients. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2011; 39: 9-15.
117. Valsangiacomo E, Buechel L, Mertens L. Imaging the right heart: the use of integrated multimodality imaging *European Heart Journal* 2012; 33, 949–960.
118. Saeed M, Premecz S, Goyal V y col. Catching broken hearts: pre-clinical detection of doxorubicin and trastuzumab mediated cardiac dysfunction in the breast cancer setting. *Can. J. Physiol. Pharmacol*. 2014; 92: 546–550.
119. Lang, R; Badano, L; Mor-Avi, V y col. Recomendaciones para la Cuantificación de las Cavidades Cardíacas por Ecocardiografía en Adultos: Actualización de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y de la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular. *J Am Soc Echocardiography* 2015; 28:1-39.
120. Heger Z, Cernei N, Kudr J y col. A Novel Insight into the Cardiotoxicity of Antineoplastic Drug Doxorubicin. *Int. J. Mol. Sci*. 2013; 21629-21646.
121. Jensen B, Skovsgaard T, Nielsen L. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients *Annals of Oncology* 13: 699–709, 2002.
122. Milano G, Raucci A, Scopece A, y col. Doxorubicin and Trastuzumab Regimen Induces Biventricular Failure in Mice. *Journal of the American Society of Echocardiography*. Volume 27 Number 5.