







Valor del *strain* longitudinal global en la detección precoz de cardiotoxicidad inducida por quimioterapia

Dra. Saraí Torres González¹, Dra. Sheila Hechavarría Pouymiró², Dr. José A. Fernández Cueto¹, Dr. Reinel Álvarez Plasencia², Dr. C. Santa C. González Corrales³ y Dra. Danet Milán Roca⁴

¹ Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Quirúrgico Provincial Abel Santamaría Cuadrado. Pinar del Río, Cuba.

² Departamento Ecocardiografía, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

³ Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Pinar del Río, Cuba.

⁴ Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Quirúrgico Provincial Joaquín Albarrán. La Habana, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 20 de octubre de 2020

Aceptado: 5 de diciembre de 2020

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Abreviaturas

CTx: cardiotoxicidad

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

RMC: resonancia magnética cardíaca

SLG: *strain* longitudinal global

ST-2D: *speckle-tracking* bidimensional

RESUMEN

Introducción: Los avances en la detección precoz y el tratamiento del cáncer han reducido de manera significativa la mortalidad. El resultado neto es el surgimiento de una cohorte de pacientes cuya supervivencia es suficiente para evidenciar los efectos secundarios de las terapias utilizadas. La cardiotoxicidad es el conjunto de enfermedades cardiovasculares derivadas de los tratamientos onco-hematológicos.

Objetivo: Evaluar el papel de la deformación miocárdica (*strain*) longitudinal global en la detección precoz de cardiotoxicidad en pacientes con tratamiento quimioterápico.

Método: Se realizó un estudio cuantitativo, analítico, longitudinal, prospectivo en 44 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama o linfoma, que iniciaron tratamiento con quimioterapia en el Instituto de Oncología y Radiobiología de Cuba, en el período comprendido entre febrero de 2017 y abril de 2018. Se utilizaron métodos primarios y secundarios para la recolección del dato primario y se emplearon varias pruebas estadísticas para su análisis.

Resultados: Las medias de edad y tiempo de tratamiento fueron de 47,7 años y 5,05 meses, respectivamente. Predominó la hipertensión arterial (18,1%) como factor de riesgo y la mayor cardiotoxicidad (27,8%) en pacientes con disfunción diastólica previa. Entre los que desarrollaron cardiotoxicidad, la variable que demostró mayor afectación fue el *strain* longitudinal global ($p < 0,0001$), con una reducción de 19,6% respecto al basal.

Conclusiones: El *strain* longitudinal global es un índice ecocardiográfico de deformación miocárdica, que presentó un valor discriminante significativo con respecto a la cardiotoxicidad en pacientes que recibieron tratamiento quimioterápico.

Palabras clave: Ecocardiografía, Cardiotoxicidad inducida por quimioterápicos, *Strain* longitudinal global, Quimioterapia

✉ S Hechavarría Pouymiró
Instituto Cardiología y Cirugía
Cardiovascular. Calle 17 N° 702,
Vedado, Plaza de la Revolución
CP 10400. La Habana, Cuba.
Correo electrónico:
sheila.hechavarría@infomed.sld.cu

Global longitudinal strain value in the early detection of chemotherapy-induced cardiotoxicity

ABSTRACT

Introduction: Advances in early detection and treatment of cancer have significantly reduced mortality. The net result is the emergence of a cohort of patients

Contribución de los autores

STG y SHP: Concepción y diseño de la investigación; obtención, análisis e interpretación de los datos, y redacción del manuscrito.

JAFC y RAP, IMRF: Obtención y análisis e interpretación de los datos, y ayuda en la redacción del manuscrito.

SCGC y DMR: Interpretación de los datos y ayuda en la redacción del manuscrito.

Todos los autores revisaron críticamente el manuscrito y aprobaron el informe final.

whose survival is sufficient to evidence the side effects of the used therapies. Cardiotoxicity is the set of cardiovascular diseases resulting from onco-hematological treatments.

Objectives: *To evaluate the role of global longitudinal strain in the early detection of cardiotoxicity in patients undergoing chemotherapy.*

Method: *A quantitative, analytical, prospective, longitudinal study was carried out in 44 patients diagnosed with breast cancer or lymphoma, who started chemotherapy treatment at the Instituto de Oncología y Radiobiología of Cuba, from February 2017 to April 2018. Primary and secondary methods were used for raw data collection and several statistical tests were used for its analysis.*

Results: *The mean age and treatment period were 47.7 years old and 5.05 months, respectively. The most prevalent risk factor was high blood pressure and cardiotoxicity was higher (27.8%) in patients with previous diastolic dysfunction. Among those who developed cardiotoxicity, the variable that showed the greatest affectation was global longitudinal strain ($p < 0.0001$), with a reduction of 19.6% with respect to the basal one.*

Conclusions: *Global longitudinal strain is an echocardiographic index of myocardial performance, which presented a significant discriminating value with respect to cardiotoxicity in patients who received chemotherapeutic treatment.*

Keywords: *Echocardiography, Chemotherapy-induced cardiotoxicity, Global longitudinal strain, Chemotherapy*

INTRODUCCIÓN

Los avances en la detección precoz y el tratamiento del cáncer han reducido de manera significativa la mortalidad de los pacientes. La introducción de terapias específicas ha aumentado las tasas de cura y remisión en algunos cánceres, en otros, ha favorecido su conversión a una enfermedad crónica. El resultado neto es el surgimiento de una cohorte de pacientes cuya supervivencia es suficiente para evidenciar los efectos secundarios de las terapias utilizadas¹.

En general, se dispone de tres tratamientos convencionales contra el cáncer: la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. Lamentablemente los fármacos quimioterápicos no poseen especificidad tumoral y producen lesión en las células sanas, lo que incluye también a las células cardíacas, y es el daño orgánico lo que limita su aplicación y seguridad terapéutica. Las consecuencias clínicas que derivan de una enfermedad cardíaca influyen en la sobrevida de estos pacientes, quienes ameritan un equipo multidisciplinario para optimizar su tratamiento².

A pesar de 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 cardiotoxicidad (CTx) ha tenido una trayectoria histórica³. Este efecto tóxico fue definido en sus inicios por el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, como “la

toxicidad que afecta al corazón”³; sin embargo, este concepto simple adoptó muchas interpretaciones y ha sufrido varias actualizaciones.

Aunque la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) continúa siendo el parámetro diagnóstico de CTx, su valor pronóstico actualmente es controvertido. Ello obligó a continuar la búsqueda de nuevos métodos a partir del ecocardiograma bidimensional, que otorgaran información adicional, superaran las ventajas de la FEVI y no tuvieran las desventajas que lo limitan⁴. La contracción de las fibras miocárdicas determina cambios en el tamaño y la forma del ventrículo izquierdo que son el resultado del acortamiento longitudinal, la rotación circunferencial y el engrosamiento radial simultáneos del miocardio. La FEVI proporciona un índice general de la función de la cámara del ventrículo izquierdo, sin tener en cuenta el papel relativo de los diferentes componentes de la función miocárdica (deformación en diversas direcciones y rotación), que pueden verse afectados en grados diversos en distintas enfermedades cardíacas, a pesar de que la FEVI continúe estando dentro de valores normales⁵. Así nacen las medidas de deformación tisular derivadas del Doppler, el *strain* y el análisis de rastreo de marcas o *speckle-tracking* bidimensional (ST-2D), capaces de detectar alteraciones miocárdicas antes de que exista disfunción sistólica o diastólica detectables por otros métodos⁶.

López-Fernández *et al.*¹, en el documento de con-

senso y recomendaciones sobre Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica, publicado en 2017 en Revista Española de Cardiología, renovaron el concepto de CTx como el conjunto de enfermedades cardiovasculares derivadas de los tratamientos onco-hematológicos, con criterios diagnósticos similares a los utilizados en la población general. Por primera vez se tiene en cuenta la velocidad de deformación miocárdica (*strain rate*) como predictor de insuficiencia cardíaca y se indican sus valores de referencia¹.

Los avances logrados en la detección precoz y el tratamiento del cáncer han mejorado la supervivencia a la enfermedad, lo que muestra como resultado más de 16,7 millones de personas sobrevivientes de cáncer hoy en día en Estados Unidos; esto, a su vez, ha provocado un riesgo incrementado de morbilidad y mortalidad por otras causas para estas personas, principalmente por enfermedades cardiovasculares⁷.

No se conoce la incidencia de CTx secundaria a quimioterapia en pacientes con cáncer de mama o linfoma en el Instituto de Oncología de Cuba. Las enfermedades cardiovasculares son, seguidas de las neoplasias, la principal causa de muerte de los supervivientes al cáncer y su tratamiento plantea un enorme reto. Las terapéuticas onco-hematológicas triplican el riesgo de eventos cardiovasculares a mediano y largo plazos. La toxicidad cardiovascular secundaria a tratamiento quimioterápico es un problema ampliamente reconocido, por tanto su enfoque ya no está dirigido únicamente a la superación de la malignidad, sino que se hace hincapié en la identificación temprana y el tratamiento de los posibles efectos secundarios⁸. Sin embargo, la evidencia científica en el tratamiento de las complicaciones cardiovasculares de pacientes onco-hematológicos es escasa, pues sistemáticamente estos enfermos han sido excluidos de los ensayos clínicos y las recomendaciones actuales están basadas en consensos de expertos. Los estudios de cardiotoxicidad son múltiples alrededor del mundo, pero continúan siendo escasos en comparación con el aumento acelerado de la supervivencia al cáncer y, en consecuencia, del incremento de CTx.

En Cuba existen escasos conocimientos del comportamiento de dicho tema en la población con cáncer. Históricamente las estadísticas de salud no contienen las causas de muerte secundarias a CTx o por efectos secundarios de la terapia contra esta enfermedad oncológica; asimismo, el Anuario Estadístico de Salud de Cuba no está exento de esta deficiencia.

Los equipos de cardio-onco-hematología en el mundo reúnen a los profesionales implicados en la atención de pacientes con cáncer, con el objetivo de optimizar el tratamiento y minimizar la toxicidad cardiovascular¹. En nuestro país no fue hasta el año 2018 que se creó el equipo de cardio-onco-hematología en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) para el seguimiento integral del paciente con cáncer, por lo que esta investigación se realizó en estrecha interacción con especialistas en Oncología para optimizar así el seguimiento de los pacientes; aunque esta modalidad aún no se ha extendido al resto de las instituciones oncológicas del país.

Mejorar el pronóstico del paciente oncológico no es solo curar el tumor, sino prevenir, diagnosticar y tratar eficazmente las complicaciones derivadas de las terapias onco-hematológicas. Se insiste en que existen muy pocos estudios publicados sobre cardiotoxicidad en Cuba; por tanto, no se conoce en qué punto comenzamos a hacer daño pretendiendo un beneficio mayor. El *strain* longitudinal global (SLG) permite detectar CTx de manera precoz, antes que se altere la medición de la FEVI. Por eso, los objetivos de esta investigación han sido evaluar el papel del SLG en la detección precoz de cardiotoxicidad en pacientes con tratamiento quimioterápico; identificar su incidencia según variables clínicas, epidemiológicas y regímenes de tratamiento; determinar las posibles diferencias evolutivas de las variables ecocardiográficas medidas al inicio, final y un año después del tratamiento oncológico según la aparición de cardiotoxicidad; y determinar la capacidad discriminante del SLG en la detección precoz de CTx.

MÉTODO

Tipo de estudio y pacientes

Se realizó un estudio cuantitativo, analítico, longitudinal, prospectivo, en el Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (ICCCV), con 44 pacientes (coinciden universo y muestra) del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) de Cuba, diagnosticados de cáncer de mama o linfoma que iniciaron tratamiento quimioterápico entre febrero de 2017 y abril de 2018.

Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico *de novo* de cáncer de mama o linfoma, que aceptaron

participar en la investigación, se les logró realizar los estudios ecocardiográficos planificados y no fallecieron antes de concluir el estudio.

Criterios de exclusión

Pacientes con ventana acústica deficiente para evaluación por ecocardiograma transtorácico, que hubieran tenido quimioterapia o radioterapia previas, y que presentaran comorbilidades cardiovasculares asociadas: enfermedad arterial coronaria o insuficiencia cardíaca demostradas, miocardiopatías con FEVI disminuida, enfermedades valvulares adquiridas, cardiopatías congénitas, hipertrofia ventricular izquierda secundaria a hipertensión arterial, trastornos de la conducción eléctrica (bloqueos aurículo-ventriculares o de ramas, vías accesorias y taquiarritmias persistentes o crónicas).

Ecocardiograma

Se realizó un ecocardiograma transtorácico a cada paciente previo al inicio de la quimioterapia y sucesivamente, según las recomendaciones del consenso de Cardio-Onco-Hematología publicado en 2017¹ para el tipo de fármaco y las dosis administradas, y otro al año de concluir el tratamiento; de forma que cada paciente se convirtió en su propio control para evaluar cambios relativos a lo largo del seguimiento.

Los estudios ecocardiográficos se realizaron en un equipo Philips EPIQ 7 con función Quick SAVE, con transductor de 2,5 MHz. Las mediciones se realizaron acorde con las recomendaciones de la *American Society of Echocardiography* (ASE). Los estudios se efectuaron en posición decúbito lateral izquierdo, con sincronización electrocardiográfica.

Los valores de función sistólica fueron obtenidos por medio de métodos lineales, Teichholz (Teich); volumétricos, Simpson y tridimensional, y por deformación ST-2D. Los parámetros considerados normales fueron clasificados por el consenso de Cardio-Onco-Hematología publicado en 2017¹. Mediante técnicas de ST-2D se cuantificó el *strain* longitudinal pico sistólico y se promediaron 17 segmentos para obtener el SLG. Las 3 vistas apicales (3, 4 y 2 cámaras) fueron adquiridas en escala de grises con una velocidad de fotogramas (*frame rate*) alta, entre 50-70 imágenes por segundo, al promediar 2 ciclos cardíacos, mediante el uso del software Epic 7.1.1; aquellos segmentos inadecuadamente evaluados por ST-2D fueron excluidos del análisis. Se consideraron como valores normales de SLG aquellos recomendados por el proveedor de dicho software según sexo y edad en poblaciones sanas^{1,9,10}.

Por ecocardiografía tridimensional se obtuvieron volúmenes completos desde la vista apical en tiempo real, donde se promediaron 4 ciclos cardíacos en la adquisición de las imágenes y se cuantificaron los volúmenes telediastólico, telesistólico y la FEVI. Los valores normales fueron considerados según las recomendaciones de la Guía de Cuantificación de las Cavidades Cardíacas por Ecocardiografía en Adultos, de 2015⁹.

La función diastólica se evaluó mediante Doppler pulsado y se determinaron las velocidades diastólicas transmitrales precoz (E) y tardía (A), y con la técnica de Doppler tisular (TDI), las velocidades diastólicas precoces del anillo mitral (e') lateral y septal, así como la relación E/e' en dicho anillo. La función diastólica se clasificó según las recomendaciones de la ASE¹¹.

También se evaluó la función sistólica del ventrículo derecho (VD) mediante la excursión sistólica del anillo tricuspídeo (TAPSE), y se consideraron normales aquellos valores recomendados en la Guía para la Evaluación Ecocardiográfica de las Cámaras Derechas en el Adulto de 2010¹². Las dimensiones de la aurícula izquierda (AI) fueron valoradas según la Guía de Cuantificación de las Cavidades Cardíacas por Ecocardiografía en Adultos, de 2015^{9,11}.

Obtención de la información

Para la obtención de los datos se utilizaron métodos primarios y secundarios. Los datos generales de los pacientes así como aquellos referentes al tratamiento de quimioterapia fueron tomados de sus historias clínicas, las cuales fueron consultadas en el departamento de archivo del INOR de Cuba, así como en la base de datos de dicho centro. Para la recolección de los datos ecocardiográficos fue diseñada una planilla que incluyó las variables objeto de estudio, la cual fue validada por opinión de expertos del ICCCV de Cuba.

Toda la información obtenida fue vaciada y almacenada en una hoja de datos de Excel 2013 para su revisión, validación y procesamiento. Los resultados se muestran a través de tablas y gráficos.

Principales variables

Variables clínicas: Edad, tiempo de tratamiento, factores de riesgo cardiovascular, localización del tumor y régimen de quimioterapia.

Variables ecocardiográficas: FEVI (%) según el método empleado, SLG por ST-2D, TAPSE, flujograma mitral, TDI del anillo mitral y volumen de la aurícula izquierda.

Procesamiento estadístico

Las variables cuantitativas se describieron mediante valores medios y desviación estándar, y las cualitativas o categóricas en frecuencias absolutas y relativas. Para la comprobación del cumplimiento de los supuestos de normalidad se aplicó la prueba no paramétrica de Kolmogorov-Smirnov. Las pruebas Chi Cuadrado y exacta de Fisher se utilizaron para determinar la existencia de asociaciones entre variables categóricas. Para las variables cuantitativas se utilizó la prueba de análisis de varianza con medidas repetitivas para el modelo de un factor en la comparación de las medidas ecocardiográficas en los tres momentos del estudio.

Para la comparación entre las variables del primer ecocardiograma y al año de tratamiento se aplicaron las pruebas *t-Student* para observaciones apareadas o la de Wilcoxon, y para clasificar la capacidad discriminante de la prueba diagnóstica SLG en la detección precoz de cardiotoxicidad inducida por quimioterapia, se utilizó la herramienta estadística curva ROC (característica operativa del receptor). Se consideró significativo un valor de *p* inferior a 0,05. Todos los cálculos se realizaron con el paquete estadístico SPSS. 21.0.

Aspectos éticos

La investigación fue realizada teniendo en cuenta lo

establecido en la Declaración de Helsinki de 1989 sobre los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, de acuerdo con los cuatro principios éticos básicos: el respeto a las personas, la beneficencia, la no-maleficencia y la justicia.

Se respetó el principio del secreto médico en la investigación científica y se aplicó un tratamiento adecuado de la información, pues toda fue utilizada solo en la investigación.

Para realizar este estudio se coordinó previamente con los centros implicados y se contó con la aprobación de los consejos científicos de ambas instituciones. Además, se tomó el consentimiento informado a cada paciente.

RESULTADOS

Tras el análisis de los datos de los 44 pacientes incluidos en el estudio se encontró una media general de edad de 47,7 años, y de 49,1 años entre los que desarrollaron cardiotoxicidad (**Tabla 1**), sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas (*p*=0,61). No obstante, la media de edad de la población estudiada es relativamente baja por la aparición de cáncer en edades cada vez más tempranas. El tiempo de tratamiento con quimioterápicos fue de 5,05 meses, discretamente mayor en aquellos pacientes

Tabla 1. Distribución clínico-epidemiológica de los pacientes estudiados.

Variables	Total (n=44)	No cardiotoxicidad (n=26)	Cardiotoxicidad (n=18)	<i>p</i>
Edad	47,7 ± 13,8	46,88 ± 14,9	49,1 ± 12,1	0,613
Meses de tratamiento	5,05 ± 1,81	4,96 ± 1,5	5,17 ± 2,3	0,738
Factores de riesgo				
Hipertensión arterial	8 (18,1%)	5 (19,2%)	3 (16,7%)	0,576
Diabetes mellitus	3 (6,8%)	2 (7,7%)	1 (5,6%)	0,638
Enfermedad cardiovascular	1 (2,3%)	0	1 (5,6%)	0,409
Obesidad	2 (4,5%)	1 (3,8%)	1 (5,6%)	0,656
Hábito de fumar	2 (4,5%)	1 (3,8%)	1 (5,6%)	0,656
Disfunción diastólica previa	7 (15,9)	2 (7,7%)	5 (27,8%)	0,073
Localización del tumor*				
Mama derecha	10 (22,7%)	3 (11,5%)	7 (38,9%)	0,04
Mama izquierda	22 (50%)	14 (53,8%)	8 (44,4%)	0,760
Linfoma	13 (29,5%)	9 (34,6%)	4 (22,2%)	0,507

Los valores expresan media ± desviación estándar y *n* (%).

* Una paciente tuvo cáncer de mama bilateral.

que presentaron cardiotoxicidad, aunque igualmente sin significación estadística ($p=0,74$). En relación a los factores de riesgo, predominó la hipertensión arterial (18,1%), pero no fue representativa respecto a la aparición de cardiotoxicidad, pues solo la padecían 3 (16,7%) de los pacientes que la desarrollaron. La mayor incidencia de CTx se observó en aquellos con disfunción diastólica (27,8%; $p=0,07$) y enfermedad cardiovascular previas; pues, esta última, solo la padecía 1 paciente, pero desarrolló CTx ($p=0,41$). Respecto a la localización del tumor, hubo predominio de cáncer de mama izquierda (50%), no obstante solo el 36,4% de estas pacientes presentó CTx, lo que constituyó el 44,4% del total de pacientes que

la desarrollaron; sin embargo, se observó que en el cáncer de mama derecha fue mayor la incidencia de CTx, pues estuvo presente en 7 de las 10 mujeres que lo padecieron, lo que representa un 38,9% del total de pacientes con CTx ($p=0,04$). Cabe aclarar que una paciente presentó cáncer de ambas mamas.

El esquema de tratamiento más utilizado fue adriamicina-ciclofosfamida-docetaxel, que representó el 20,5% del total de pacientes, seguido de aquellos que recibieron adriamicina-ciclofosfamida (**Tabla 2**). Se observó mayor desarrollo de CTx en quienes recibieron adriamicina-ciclofosfamida-taxanos (22,2%). En pacientes con radioterapia asociada a la quimioterapia, hubo mayor incidencia de CTx en

Tabla 2. Distribución de los pacientes estudiados según esquema de quimioterapia utilizado y respuesta cardiotóxica al tratamiento.

Esquema de tratamiento	Total (n=44)	No cardiotoxicidad (n=26)	Cardiotoxicidad (n=18)	p
Quimioterapia				
ABVD	5	4 (15,4%)	1 (5,56%)	0,634
ABVD >	3	3 (11,5%)	0	0,258
AC	8	5 (19,2%)	3 (16,7%)	0,828
CHOP	2	1 (3,85%)	1 (5,56%)	0,656
CHOP >	1	0	1 (5,56%)	0,409
Taxano + Ac-mc	2	1 (3,85%)	1 (5,56%)	0,656
AC + Taxano	11	8 (30,8%)	4 (22,2%)	0,733
AC + Taxano + Ac-mc	2	0	2 (11,1%)	0,162
AC + Taxano + 2 Ac-mc	4	1 (3,85%)	3 (16,7%)	0,289
AC + Dctx + Pctx + Cbpl	1	0	1 (5,56%)	0,409
Dctx + Trzb + Cbpl	1	1 (3,85%)	0	0,591
ABVD + CHOP >	2	2 (7,69%)	0	0,505
CHOP + Rtxb	1	0	1 (5,56%)	0,409
Quimio + Radioterapia	(n=19)	(n=10)	(n=9)	
ABVD	2	2 (20%)	0	0,505
AC	5	3 (30%)	2 (22,2%)	0,675
AC + Taxano	5	3 (30%)	2 (22,2%)	0,675
AC + Taxano + 2 Ac-mc	4	1 (10%)	3 (33,3%)	0,289
AC + Dctx + Pctx + Cbpl	1	0	1 (11,1%)	0,409
ABVD + CHOP >	1	1 (10%)	0	0,591
CHOP + Rtxb	1	0	1 (11,1%)	0,409

Los valores expresan n (%).

>, dosis de adriamicina mayor de 240 mg/m²sc; ABVD, adriamicina-bleomicina-vinblastina-dacarbazina; AC, adriamicina-ciclofosfamida; Ac-mc, anticuerpo monoclonal; Cbpl, carboplatino; CHOP, adriamicina-ciclofosfamida-vincristina-prednisona; Dctx, docetaxel; Pctx, paclitaxel; Rtxb, rituximab; Trzb, trastuzumab.

Tabla 3. Evolución de las variables ecocardiográficas medidas antes de iniciar el tratamiento, al finalizarlo y al año de tratamiento en los pacientes estudiados.

Variables	Base	Fin de tratamiento	1 año	p
FEVI Teich (%)	68,29 ± 5,93	66,84 ± 5,21	65,79 ± 4,60	0,019
FEVI Simpson (%)	66,27 ± 4,77	65,54 ± 4,83	65,54 ± 4,28	0,315
FEVI 3D (%)	66,79 ± 5,20	65,79 ± 4,46	64,86 ± 5,28	0,049
FEVI SLG (%)	65,61 ± 4,83	65,36 ± 5,26	63,57 ± 6,61	0,048
SLG (%)	-21,54 ± 1,45	-20,68 ± 1,72	-19,68 ± 2,45	< 0,0001
TAPSE (cm)	22,84 ± 2,74	22,18 ± 2,38	21,63 ± 2,63	0,021
E Mitral (cm/s)	88,63 ± 21,84	86,16 ± 17,50	79,11 ± 27,86	0,044
e' lateral (cm/s)	14,43 ± 3,73	13,86 ± 3,69	12,09 ± 3,56	< 0,0001
Volumen AI (ml/m ²)	23,36 ± 6,96	23,48 ± 6,56	23,27 ± 7,02	0,904

Los valores expresan media ± desviación estándar.

3D, tridimensional; AI, aurícula izquierda; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; SLG, *strain* longitudinal global; TAPSE, excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo (siglas en inglés).

aquellos que se les administró adriamicina-ciclofosfamida-taxanos más dos anticuerpos monoclonales (33,3%); no obstante, los resultados no fueron estadísticamente significativos por el tamaño de la muestra y la variedad de combinaciones de tratamiento, empleadas de manera individualizada para el óptimo beneficio de los pacientes.

La **tabla 3** muestra la evolución ecocardiográfica de los pacientes evaluada antes de iniciar el tratamiento, al finalizarlo, y un año después, lo que permitió detectar el desarrollo de CTx aguda y subaguda. Al aplicar el análisis de varianza —con medidas repetitivas para el modelo de un factor— en la comparación de las medidas ecocardiográficas en los tres momentos del estudio, se observó mayor significación en los valores de SLG ($p < 0,0001$) y e' lateral ($p < 0,0001$), ambas expresión de disfunción ventricular precoz.

Al comparar las variables ecocardiográficas al inicio de la investigación y al año de tratamiento (**Tabla 4**), se observaron diferencias en cuanto a la variación de la FEVI por diferentes métodos, al igual que en cuanto a la disminución del SLG (descenso de -1,8%; $p < 0,0001$), seguido de FEVI por SLG que disminuyó 2% respecto al valor basal ($p = 0,05$). No hubo variación significativa en cuanto al volumen de la aurícula izquierda ($p = 0,90$), pero sí en los parámetros de función sistólica del ventrículo derecho (TAPSE $p = 0,02$) y función diastólica del izquierdo: ondas E mitral ($p = 0,04$) y e' lateral ($p < 0,0001$).

Estas variables, excepto la e' lateral, también mostraron asociación estadística significativa con el desarrollo de CTx al comparar la evolución ecocar-

diográfica en los tres momentos de la investigación (**Tabla 5**). La onda e' lateral ($p = 0,019$), a pesar de ser una de las variables de función diastólica que habitualmente se altera en la fase precoz de la CTx, no mostró valor diagnóstico discriminante, pues también presentó diferencias significativas ($p = 0,001$) en los pacientes que no desarrollaron CTx.

El grupo de pacientes que no desarrolló cardiotoxicidad mostró escasa diferenciación en sus valores ecocardiográficos, en contraste con aquellos que

Tabla 4. Diferencias evolutivas de las variables ecocardiográficas evaluadas en los pacientes estudiados posterior a un año de tratamiento respecto al valor basal en la muestra total.

Variables	Media	DE	p*
FEVI Teich (%)	2,5	5,58	0,005
FEVI Simpson (%)	0,727	4,031	0,238
FEVI 3D (%)	1,932	5,462	0,024
FEVI SLG (%)	2,045	6,820	0,053
SLG (%)	-1,864	2,474	<0,0001
TAPSE (cm)	1,205	3,366	0,022
E mitral (cm/s)	9,523	29,80	0,040
e' lateral (cm/s)	2,341	3,027	<0,0001
Volumen AI (ml/m ²)	0,091	4,783	0,900

* *t-Student* o prueba de Wilcoxon.

3D, tridimensional; AI, aurícula izquierda; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; SLG, *strain* longitudinal global; TAPSE, excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo (siglas en inglés).

sí la presentaron (**Tabla 6**). La FEVI tuvo poca variación; la estimada por SLG fue la más afectada ($p < 0,0001$), pero mostró una disminución evolutiva al año menor de 10%, por lo que no cumplió criterio diagnóstico. El SLG sí mostró variación significativa al evidenciar una disminución media de -4,27%, lo que representa el 19,6% respecto al valor basal ($p < 0,0001$) en el grupo de pacientes con CTx. El resto de las variables, independiente de su significación estadística, no mostraron valores diagnósticos de disfunción ventricular izquierda.

Al analizar las curvas ROC (característica operativa del receptor) para comparar la precisión diagnóstica entre las distintas técnicas ecocardiográficas que evalúan alteraciones de la función sistólica (**Figura**), se observó que el SLG tuvo el valor discriminante más elevado (área bajo la curva [ABC] de 0,94; $p < 0,0001$), seguido por la FEVI calculada por el método de Simpson (ABC 0,50; $p = 0,962$). Las técnicas ecocardiográficas restantes tienen ABC muy cercanas a la línea de referencia y no muestran diferencia estadística significativa.

Tabla 5. Evolución de las variables ecocardiográficas medidas antes de iniciar el tratamiento, al finalizarlo y al año de tratamiento por grupos específicos según el desarrollo de cardiotoxicidad o no.

Variables	No cardiotoxicidad				Cardiotoxicidad			
	Basal	Fin de tto.	1 año	p	Basal	Fin de tto.	1 año	p
FEVI Teich (%)	68,5 ± 6,2	67,2 ± 4,9	66,4 ± 4,4	0,070	68,0 ± 5,7	66,2 ± 5,7	64,9 ± 4,9	0,045
FEVI Simpson (%)	66,2 ± 5,3	65,5 ± 5,1	65,9 ± 3,8	0,628	66,4 ± 4,0	65,6 ± 4,6	65,0 ± 4,9	0,371
FEVI 3D (%)	66,9 ± 5,5	65,8 ± 4,4	65,6 ± 4,9	0,202	66,6 ± 4,9	65,8 ± 4,7	63,8 ± 5,8	0,217
FEVI SLG (%)	64,5 ± 4,9	65,5 ± 4,8	65,6 ± 6,3	0,518	67,2 ± 4,5	65,2 ± 6,0	60,7 ± 6,0	<0,0001
SLG (%)	-21,4 ± 1,7	-21,1 ± 1,6	-21,2 ± 1,6	0,456	-21,8 ± 1,1	-20,1 ± 1,8	-17,5 ± 1,7	<0,0001
TAPSE (cm)	22,6 ± 2,6	22,8 ± 2,2	22,6 ± 2,5	0,843	23,2 ± 2,9	21,3 ± 2,5	20,2 ± 2,2	0,004
E mitral (cm/s)	87,8 ± 19,3	89,5 ± 19,6	89,9 ± 19,5	0,741	89,9 ± 25,6	81,3 ± 13	63,6 ± 31,1	0,035
e' lateral (cm/s)	15,2 ± 3,8	14,7 ± 3,9	13,1 ± 3,6	0,001	13,4 ± 3,5	12,7 ± 2,9	10,6 ± 2,9	0,019
Volumen AI (ml/m ²)	23,0 ± 7,2	23,5 ± 6,6	23,2 ± 7,8	0,775	23,8 ± 6,7	23,4 ± 6,7	23,4 ± 6,0	0,891

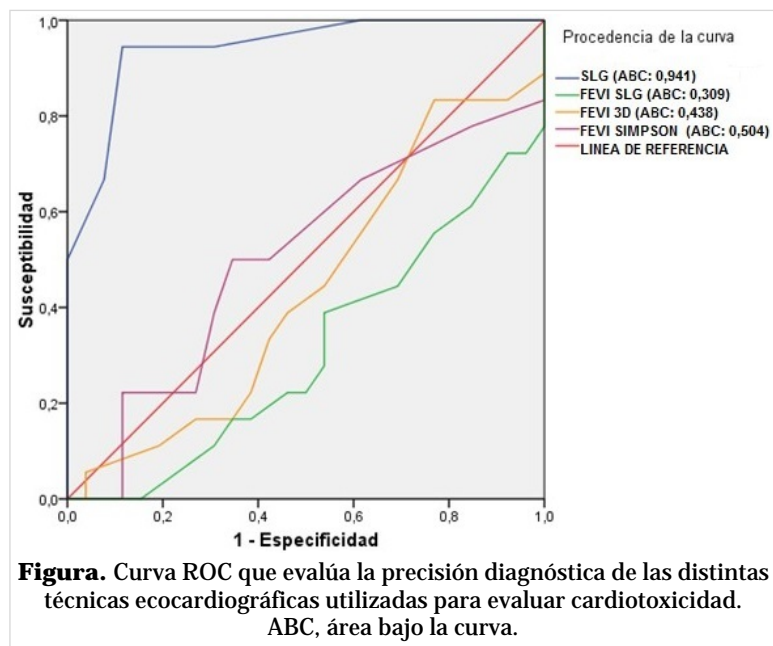
Los valores expresan media ± desviación estándar.

3D, tridimensional; AI, aurícula izquierda; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; SLG, *strain* longitudinal global; TAPSE, excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo (siglas en inglés); tto., tratamiento.

Tabla 6. Diferencias evolutivas de las variables ecocardiográficas evaluadas en los pacientes estudiados posterior a un año de tratamiento respecto al valor basal por grupos específicos según el desarrollo de cardiotoxicidad.

Variables	No cardiotoxicidad			Cardiotoxicidad		
	Media	DE	p	Media	DE	p
FEVI Teich (%)	2,077	5,513	0,066	3,111	5,759	0,035
FEVI Simpson (%)	0,231	3,204	0,717	1,444	5,008	0,238
FEVI 3D (%)	1,385	4,158	0,102	2,722	6,994	0,117
FEVI SLG (%)	-1,038	5,667	0,359	6,5	5,9	<0,0001
SLG (%)	-0,192	1,415	0,495	-4,278	1,447	<0,0001
TAPSE (cm)	-0,038	3,000	0,948	3,000	3,106	0,001
E mitral (cm/s)	-2,115	15,042	0,480	26,333	37,512	0,008
e' lateral (cm/s)	2,038	2,600	<0,0001	2,778	3,590	0,004
Volumen AI (ml/m ²)	-0,115	4,828	0,904	0,389	4,840	0,737

3D, tridimensional; AI, aurícula izquierda; DE, desviación estándar; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; SLG, *strain* longitudinal global; TAPSE, excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo (siglas en inglés)



DISCUSIÓN

La mayor parte de las medidas aplicadas para reducir la cardiotoxicidad se centran en el diagnóstico y el tratamiento tempranos de la disfunción del ventrículo izquierdo. Al analizar los resultados del estudio se observan datos alarmantes en cuanto a detección precoz de cardiotoxicidad por ST-2D, no detectada por otras mediciones ecocardiográficas como la FEVI, cuando dicha técnica no se empleaba habitualmente en Cuba con este fin.

Respecto al desarrollo de CTx según la edad, está en concordancia con estudios publicados nacional e internacionalmente^{1,8,13}, que explican un aumento del riesgo con la edad, lo que puede estar provocado por el daño miocárdico subclínico preexistente. Este resultado se corresponde con algunos estudios como el de Fallah-Rad *et al.*⁸ que encontraron una media de edad de 47 años en pacientes con CTx, mientras contrasta con otros —referenciados por este mismo autor— donde la edad fue mayor y otros que plantean como factor de riesgo de CTx una edad >65 años. Este resultado puede estar influenciado por los criterios de exclusión de la muestra estudiada (a pesar de no constituir la edad en sí misma un criterio de exclusión, personas de edad avanzada presentan mayor prevalencia de comorbilidades excluidas en la muestra objeto de estudio), o por el hecho de que en Cuba se muestra una incidencia de cáncer en poblaciones más jóvenes¹³.

En esta investigación no se evaluó el color de la

piel debido a que no se encontraron datos que resaltaran la influencia de esta variable en el desarrollo de CTx. Tampoco se tuvo en cuenta el sexo ya que todos los cánceres de mama se presentaron en mujeres, y los pacientes con linfoma pertenecen a ambos sexos, lo que produciría un sesgo por el predominio del sexo femenino en la muestra.

La hipertensión arterial y la dislipidemia son los factores de riesgo que internacionalmente muestran mayor prevalencia en estudios de cardiotoxicidad, pero no muestran influencia en su posterior desarrollo, al igual que ocurrió en el presente estudio. No obstante en ninguna publicación consultada se evalúa la disfunción diastólica previa como factor de riesgo para desarrollar cardiotoxicidad; se incluyó en la presente investigación por la alta prevalencia en la población

estudiada al analizar los datos del ecocardiograma basal, y su asociación significativa con dicho desenlace¹⁴.

Nuestros resultados coinciden con estudios internacionales que muestran mayor desarrollo de cardiotoxicidad entre pacientes con cáncer de mama derecha, asimismo contrastan con otros que arrojan mayor relación con la mama izquierda^{8,14}.

No existen estudios internacionales que especifiquen la variedad de esquemas de tratamiento incluidos en esta investigación. Precisamente uno de nuestros objetivos fue asociarlos directamente al desarrollo de cardiotoxicidad, pero no se obtuvieron datos estadísticamente significativos.

A pesar de reconocerse internacionalmente que el riesgo de CTx aumenta con la dosis de adriamicina, de los 5 pacientes expuestos a dosis mayores de 240 mg/m² de superficie corporal, solo 2 de ellos desarrollaron cardiotoxicidad. Este hallazgo contrasta con lo expuesto en gran parte de la bibliografía consultada, pero se corresponde con el estudio realizado por Chibuzor *et al.*¹³ en el Hospital Hermanos Ameijeiras (La Habana, Cuba) que no obtuvo mayor incidencia de CTx en el grupo expuesto a altas dosis de adriamicina (solo 31%). Dicho estudio, a pesar de evaluar la deformación miocárdica mediante Doppler tisular, es el que más se ha acercado en Cuba a los objetivos de la presente investigación, y conduce a pensar que en la población oncológica cubana se adoptan medidas para la prevención del daño provocado por altas dosis de adriamicina, por lo que no

se obtiene incidencia significativa de CTx en los pacientes expuestos a ello. En cuanto a la exposición a radioterapia asociada a la quimioterapia también hay informes internacionales que plantean que este factor puede aumentar la incidencia de CTx. Esta asociación no fue demostrada en el presente estudio y concuerda con los resultados de Fallah-Rad *et al.*⁸ y Sawaya *et al.*¹⁴.

La FEVI es una medida poco sensible de la disfunción miocárdica temprana. Cuando un paciente sufre disfunción del ventrículo izquierdo detectable por disminución de la FEVI, en especial con el empleo de antraciclinas, la lesión miocárdica está ya establecida, y la probabilidad de recuperación —incluso con un tratamiento médico óptimo—, se reduce con el paso del tiempo. Continúan aflorando datos que indican que los biomarcadores cardíacos y las nuevas técnicas de ecocardiografía pueden ser más sensibles para la detección precoz de la cardiotoxicidad^{14,15}.

La relativa independencia del ángulo y la capacidad de evaluar el *strain* en dos dimensiones, hacen del ST-2D una técnica atractiva en comparación con el *strain* basado en Doppler tisular. El ST-2D es la herramienta de imagen de elección actual para la detección de la disfunción cardíaca subclínica. En el estudio JUSTICE¹⁶ no se logró un valor estandarizado de normalidad para tres equipos diferentes, por lo cual se establecieron los rangos según el software utilizado. Cheng *et al.*¹⁷ observaron una excelente reproducibilidad del ST-2D cuando fue hecho por operadores entrenados, por consiguiente se requiere una curva de aprendizaje y entrenamiento así como monitorización de la calidad (es decir, variabilidad intra e interobservador) para obtener resultados buenos y confiables. La limitación más importante del ST-2D en la práctica clínica es la variabilidad existente entre los diferentes fabricantes.

Farsalinos *et al.*¹⁸ compararon las mediciones de SLG con 9 equipos de distintos fabricantes e informaron un valor absoluto de SLG medio de -18,0% hasta -21,5%; con una diferencia máxima entre los diferentes fabricantes de 3,7 unidades de *strain*, lo que muestra una fuerte correlación. Las diferentes sociedades y las guías más recientes aún recomiendan utilizar el mismo equipo y la misma versión de software para la evaluación en serie del SLG, ya que las diferencias son moderadas pero estadísticamente significativas. En el actual estudio se utilizó un único equipo (descrito en el Método) y se tomó como referencia el valor inicial del propio paciente¹⁶⁻¹⁸.

El cambio del valor del *strain* miocárdico en los

diferentes momentos de análisis fue superior a la FEVI en la detección de disfunción cardíaca subclínica. Dieciocho pacientes presentaron disminución mayor de 15% del SLG respecto al valor basal, límite empleado como diagnóstico de CTx basado en dicho parámetro, mientras que solo 3 pacientes alcanzaron este límite en relación con la FEVI (inferior a 53%), y solo 1 presentó sintomatología clínica al desarrollar una arritmia supraventricular sin repercusión hemodinámica. Fallah-Rad *et al.*⁸ evaluaron 42 pacientes con cáncer de mama y —mediante la variación del pico del *strain* longitudinal y radial global— detectaron, en un período de tres meses, cambios preclínicos en la función sistólica del ventrículo izquierdo antes de que se observara una disminución de la FEVI. Kang *et al.*¹⁹ encontraron un SLG significativamente reducido, mientras que la FEVI se mantuvo dentro de los límites normales hasta finalizar la quimioterapia. Narayan *et al.*²⁰, por su parte, analizaron prospectivamente los cambios ecocardiográficos en la estructura y función del ventrículo izquierdo de 277 mujeres con cáncer de mama, tratadas con doxorubicina o trastuzumab, y detectaron variaciones precoces en el SLG; mientras que Tang *et al.*²¹, en el seguimiento de 86 pacientes, obtuvieron un descenso significativo del SLG a los 6 meses de tratamiento hasta una media de -13,84%; al igual que Sawaya *et al.*¹⁴ que encontraron marcada disminución del SLG, con escasa variación en la FEVI y otros parámetros relacionados con la función diastólica, entre las 45 pacientes investigadas. Los hallazgos de estas investigaciones coincidieron con los resultados que obtenidos en el presente trabajo^{8,14,19-21}.

La disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, al igual que ocurre en la cardiopatía isquémica, suele preceder a la disfunción sistólica; no obstante, en los estudios consultados^{8,19-21} no se demostraron cambios significativos, en correspondencia con los datos obtenidos en el estudio que se presenta.

A pesar de que la resonancia magnética cardíaca (RMC) constituye la prueba de referencia para la cuantificación de la FEVI, López-Fernández *et al.*¹, en el documento de consenso y recomendaciones, sugieren emplearla solamente en pacientes con dudas en la valoración ecocardiográfica. Velásquez *et al.*²² reconocen la importancia de la RMC como método elegible, aunque exponen la biopsia endomiocárdica como método más fidedigno para evaluar la lesión miocárdica; sin embargo, por el alto costo y baja disponibilidad de la primera, y la característica invasiva de la segunda, donde se obtienen pequeñas porciones del miocardio, sin aportar información

funcional —por lo que es poco utilizada—, se decidió no incluir estas técnicas diagnósticas en el estudio de estos pacientes; razón por la que la FEVI tradicional y, recientemente, el SLG, son las técnicas recomendadas para el diagnóstico y seguimiento de la cardiotoxicidad. Por todo ello, en esta investigación se empleó la curva ROC para clasificar la capacidad discriminante del SLG en la detección precoz de cardiotoxicidad inducida por quimioterapia.

Negishi *et al.*²³ también evaluaron la precisión diagnóstica del SLG, en comparación con otras técnicas ecocardiográficas, a través de curvas ROC, sin emplear las mencionadas técnicas de referencia. Además al iniciar este estudio no se contaba en el ICCCV con RMC, pero próximamente se pondrá en marcha un proyecto de investigación que evaluará CTx a punto de partida del ecocardiograma, utilizando como técnicas de referencia, la RMC y la ventriculografía nuclear.

LIMITACIONES

Los resultados deben interpretarse con precaución ya que el pequeño tamaño de la muestra, limita su poder estadístico y podría no representar la realidad de grandes grupos poblacionales. Este reducido tamaño muestral es debido a la escasa casuística existente exenta de comorbilidades, necesaria para no falsear la incidencia de la quimioterapia en el desarrollo de CTx.

CONCLUSIONES

Fueron frecuentes los diagnósticos de cáncer de mama, las edades inferiores a los 50 años y la presencia de factores de riesgo cardiovascular. La incidencia de cardiotoxicidad no estuvo influenciada por variables sociodemográficas, clínicas, ni esquemas de tratamientos oncológicos. Los valores de *strain* longitudinal global y e' lateral fueron los que presentaron mayor variabilidad entre los tres ecocardiogramas realizados. El *strain* longitudinal global presentó un valor discriminante significativo con respecto a la detección de cardiotoxicidad.

RECOMENDACIONES

Se recomienda llevar a cabo en la institución una investigación que evalúe el seguimiento a largo pla-

zo de pacientes expuestos a quimioterapia a través de variables similares, materializar la detección de cardiotoxicidad a través de diferentes técnicas de imagen y establecer un protocolo de tratamiento para evitar la progresión de CTx tras su detección precoz en etapas subclínicas, el cual puede ser evaluado en investigaciones futuras como estudio de intervención.

BIBLIOGRAFÍA

1. López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Montero Luis A, García Sanz R, Mazón Ramos P. Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. Rev Esp Cardiol. 2017;70(6):474-86. [DOI]
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7-30. [DOI]
3. Villasmil Camacho JK, Escudero E. Evaluación ecocardiográfica de la función ventricular derecha para la detección temprana de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. Insuf Card. 2017; 12(2):62-90.
4. Caro Codón J, Rosillo Rodríguez SO, López Fernández T. Cardiotoxicity from the cardiologist's perspective. Future Cardiol. 2015;11(4):425-32. [DOI]
5. Kocabay G, Muraru D, Peluso D, Cucchini U, Mihaila S, Padayattil-Jose S, *et al.* Mecánica ventricular izquierda normal mediante ecocardiografía speckle tracking bidimensional. Valores de referencia para adultos sanos. Rev Esp Cardiol. 2014;67(8):651-8. [DOI]
6. Mele D, Rizzo P, Pollina AV, Fiorencis A, Ferrari R. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: role of ultrasound deformation imaging as an aid to early diagnosis. Ultrasound Med Biol. 2015;41(3):627-43. [DOI]
7. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, Alfano CM, Franklin BA, Jones LW, *et al.* Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2019;139(21):e997-e1012. [DOI]
8. Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, Lytwyn M, Bohonis S, Fang T, *et al.* The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant tras-

- tuzumab therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(22):2263-70. [DOI]
9. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU, *et al*. Recommendations for cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association Of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39. [DOI]
 10. Menting ME, McGhie JS, Koopman LP, Vletter WB, Helbing WA, van den Bosch AE, *et al*. Normal myocardial strain values using 2D speckle tracking echocardiography in healthy adults aged 20 to 72 years. *Echocardiography*. 2016;33(11):1665-75. [DOI]
 11. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, *et al*. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314. [DOI]
 12. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, *et al*. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: A report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685-713;quiz786-8. [DOI]
 13. Chibuzor Nwuruku G, Prohías Martínez J, Castro Arca Á, Mérida Álvarez O, Brooks Tamayo J, García Hernández R. Detección precoz de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. *CorSalud [Internet]*. 2014 [citado 16 Sep 2020];6(3):229-34. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/159/371>
 14. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, *et al*. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol*. 2011;107(9):1375-80. [DOI]
 15. López-Fernández T, Thavendiranathan P. Nuevas técnicas de imagen cardiaca en la detección precoz de cardiotoxicidad secundaria a tratamientos oncológicos. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(6):487-95. [DOI]
 16. Takigiku K, Takeuchi M, Izumi C, Yuda S, Sakata K, Ohte N, *et al*. Normal range of left ventricular 2-dimensional strain: Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) study. *Circ J*. 2012;76(11):2623-32. [DOI]
 17. Cheng S, Larson MG, McCabe EL, Osypiuk E, Lehman BT, Stanchev P, *et al*. Reproducibility of speckle-tracking-based strain measures of left ventricular function in a community-based study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(11):1258-66.e2. [DOI]
 18. Farsalinos KE, Daraban AM, Ünlü S, Thomas JD, Badano LP, Voigt JU. Head-to-Head comparison of global longitudinal strain measurements among nine different vendors: The EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(10):1171-81.e2. [DOI]
 19. Kang Y, Xu X, Cheng L, Li L, Sun M, Chen H, *et al*. Two-dimensional speckle tracking echocardiography combined with high-sensitive cardiac troponin T in early detection and prediction of cardiotoxicity during epirubicin-based chemotherapy. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(3):300-8. [DOI]
 20. Narayan HK, Finkelman B, French B, Plappert T, Hyman D, Smith AM, *et al*. Detailed echocardiographic phenotyping in breast cancer patients: Associations with ejection fraction decline, recovery, and heart failure symptoms over 3 years of follow-up. *Circulation*. 2017;135(15):1397-412. [DOI]
 21. Tang Q, Jiang Y, Xu Y, Xia H. Speckle tracking echocardiography predicts early subclinical anthracycline cardiotoxicity in patients with breast cancer. *J Clin Ultrasound*. 2017;45(4):222-30. [DOI]
 22. Velásquez CA, González M, Berrouet MC, Jaramillo N. Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. *Rev Colomb Cardiol*. 2016;23(2):104-11. [DOI]
 23. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(5):493-8. [DOI]