DEFORMACIÓN LONGITUDINAL GLOBAL COMO MARCADOR TEMPRANO DE CARDIOTOXICIDAD POR QUIMIOTERÁPICOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA CON ANTRACICLINAS

GLOBAL LONGITUDINAL STRAIN AS AN EARLY MARKER OF CHEMOTHERAPY-INDUCED CARDIOTOXICITY IN THE TREATMENT OF BREAST CANCER WITH ANTHRACYCLINES

MICAELA ALEJANDRA ARANO MONCADA[1]

RESUMEN

El aumento de la supervivencia en pacientes con cáncer ha revelado un incremento paralelo en la morbimortalidad cardiovascular, especialmente por cardiotoxicidad inducida por antraciclinas en el cáncer de mama. La detección precoz del daño miocárdico es fundamental, ya que la disfunción suele volverse irreversible una vez que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) disminuye. En este contexto, el strain longitudinal global (SGL) se consolida como una herramienta ecocardiográfica sensible para identificar disfunción subclínica y predecir el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Diversos estudios han demostrado que una reducción relativa del SGL superior al 15% o valores absolutos menores a −17,5% se asocian con mayor riesgo de disfunción cardíaca relacionada con la terapia. Asimismo, se ha observado que el uso de estrategias de seguimiento guiadas por SGL permite iniciar la cardioprotección de forma temprana, atenuando el deterioro de la FEVI y mejorando los resultados clínicos. Esta revisión analiza la evidencia disponible sobre el uso del SGL como marcador ecocardiográfico precoz de disfunción miocárdica. Aunque el beneficio clínico a largo plazo aún requiere validación, el SGL se consolida como una herramienta sensible para la estratificación del riesgo y el monitoreo de pacientes tratadas con antraciclinas, especialmente en presencia de FEVI limítrofe o factores de riesgo cardiovascular. Su incorporación progresiva podría optimizar la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la cardiotoxicidad, fortaleciendo la integración entre la Oncología y la Cardiología.

Palabras clave: cardiotoxicidad, disfunción ventricular, strain longitudinal global.

ABSTRACT

The increase in cancer patient survival has revealed a parallel rise in cardiovascular morbidity and mortality, especially due to anthracycline-induced cardiotoxicity in breast cancer. Early detection of myocardial damage is crucial, as dysfunction often becomes irreversible once left ventricular ejection fraction (LVEF) decreases. In this context, global longitudinal strain (GLS) has emerged as a sensitive echocardiographic tool to identify subclinical dysfunction and predict the development of heart failure.

Several studies have shown that a relative reduction in GLS greater than 15% or absolute values below −17.5% are associated with a higher risk of therapy-related cardiac dysfunction. Likewise, it has been observed that using GLS-guided monitoring strategies enables early initiation of cardioprotective measures, attenuating LVEF decline and improving clinical outcomes.

This review analyzes the available evidence on the use of GLS as an early echocardiographic marker of myocardial dysfunction. Although long-term clinical benefit still requires validation, GLS is emerging as a sensitive tool for risk stratification and monitoring of patients treated with anthracyclines, especially in the presence of borderline LVEF or cardiovascular risk factors. Its progressive implementation could optimize the prevention, diagnosis, and treatment of cardiotoxicity, strengthening integration between Oncology and Cardiology.

Keywords: cardiotoxicity, ventricular dysfunction, global longitudinal strain.

REVISTA CONAREC 2024;40(177):284-296 | HTTPS://DOI.ORG/10.32407/RCON/2024177/0284-0296

INTRODUCCIÓN

Los notables avances en el campo de la Oncología han contribuido a la disminución de la mortalidad relacionada con el cáncer. Sin embargo, esta población, que experimenta una supervivencia prolongada, se enfrenta actualmente a un aumento de la morbimortalidad cardiovascular (CV)[1]. La ventaja de haber controlado el proceso oncológico se traduce, paradójicamente, en una mayor carga de enfermedad cardíaca, cuya resolución no siempre resulta sencilla. Dado que la cardiotoxicidad se asocia con un pronóstico desfavorable, su identificación en fases subclínicas es crucial para permitir el inicio temprano de terapias cardioprotectoras y evitar la interrupción del tratamiento oncológico.

Actualmente, no existe un tratamiento específico capaz de reducir la cardiotoxicidad asociada al uso de quimioterápicos. Las estrategias de prevención vigentes incluyen el empleo de regímenes oncológicos menos cardiotóxicos, el manejo de los factores de riesgo CV y el inicio de terapias cardioprotectoras, ya sea de manera general o guiada por la monitorización de la función cardíaca.

La vigilancia tradicional de la función sistólica del ventrículo izquierdo (FSVI) suele identificar la disfunción miocárdica en una etapa en la que la recuperación completa es limitada, incluso a pesar del tratamiento contemporáneo de la insuficiencia cardíaca (IC).

En la actualidad, la mayoría de los esfuerzos destinados a reducir la cardiotoxicidad se centra en el diagnóstico y tratamiento precoces de la disfunción ventricular izquierda (VI).

1. Residente de Cardiología. Hospital Naval Dr. Pedro Mallo, CABA

✉ ***Correspondencia:*** *Micaela Alejandra Arano Moncada. Hospital Naval Dr. Pedro Mallo: Av. Patricias Argentinas 351, C1405 CABA, Argentina. Tel.: 1133605046. micaelaarano@gmail.com*

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 20/09/2024 | **Aceptado:** 01/10/2024

Cada vez más trabajos científicos postulan que la medición de la deformación miocárdica, o *strain* longitudinal global (SGL), mediante ecocardiografía permite identificar de manera temprana la disfunción miocárdica subclínica y prever la cardiotoxicidad asociada al tratamiento oncológico.

Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo es revisar la evidencia disponible sobre la detección precoz de la cardiotoxicidad secundaria a quimioterápicos, específicamente a través de la medición ecocardiográfica del SGL en el tratamiento del cáncer de mama con antraciclinas. Dentro de este grupo de fármacos, la doxorrubicina es el más ampliamente estudiado hasta el momento.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica en MEDLINE a través del motor PubMed, con los términos MeSH *"longitudinal strain"*, *"cardiotoxicity"* y *"anthracycline"*, junto con las palabras clave: *"Strain imaging in cardio-oncology"*, *"Cancer therapy-related cardiac dysfunction"*, *"Breast cancer treatment and cardiotoxicity"*, *"Global longitudinal strain an early marker of cardiac dysfunction"* y *"Early detection of cardiotoxicity"*.

Se incluyeron publicaciones científicas obtenidas en línea y a través de la Biblioteca Médica de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC), la Sociedad Española de Cardiología (ESC), la Federación Argentina de Cardiología, la Sociedad Argentina de Cancerología y la Asociación Argentina de Oncología Clínica. Posteriormente, se realizó una búsqueda secundaria basada en las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados.

Para la evaluación de los estudios se consideraron variables como el año de publicación (2013-2024), el sitio de publicación (sociedad científica, revista, región o país), el soporte bibliográfico, el número de pacientes (en el caso de series o cohortes) y el método estadístico empleado, entre otros criterios relevantes.

DESARROLLO

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA

El cáncer es una patología frecuente y prevalente a nivel mundial. Según las estimaciones del Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN), en Argentina se registraron 130.878 casos nuevos de cáncer en ambos sexos durante el año 2020. La tasa de incidencia ajustada por edad fue de 212,4 casos por 100.000 habitantes, situando a Argentina entre los países con una incidencia de cáncer considerada media-alta[2] **(Figura 1).**

La distribución de los casos según los principales sitios tumorales muestra que el cáncer de mama, con 22.024 casos, fue el de mayor magnitud en 2020, representando el 16,8% de todos los casos nuevos y constituyéndose en el más frecuente en mujeres. Anualmente, esta enfermedad provoca 6.100 muertes en Argentina y se estima que se diagnostican más de 22.000 nuevos casos por año, lo que representa aproximadamente el 32,1% del total de incidencia de cáncer en el país. Las tasas de mortalidad más elevadas se observan entre los 50 años (41,6 por 100.000 mujeres) y los 80 años o más (215,8 por 100.000 mujeres)[3].

A pesar de que las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la principal causa de muerte tanto a nivel mundial como en Argentina, el cáncer está alcanzando cifras comparables debido al aumento de su prevalencia y al envejecimiento poblacional. En 2020, se atribuyeron a esta enfermedad casi 10 millones de defunciones en el mundo, lo que representa aproximadamente una de cada seis muertes registradas[2].

Desde 1980 se han logrado avances significativos en el tratamiento del cáncer de mama. Entre 1980 y 2020, en los países de ingresos altos, la mortalidad por cáncer de mama ajustada por edad se redujo en alrededor de un 40%. Sin embargo, en los países de ingresos bajos y medianos, estas mejoras aún no se han alcanzado en la misma magnitud que en las naciones desarrolladas.

La mejoría en los resultados se atribuye a la detección precoz y al desarrollo de terapias eficaces, que incluyen cirugía, radioterapia y tratamientos farmacológicos. Muchos casos pueden curarse si se detectan y tratan oportunamente.

Además, la supervivencia del cáncer de mama ha aumentado del 25% en 1970 al 80% en la actualidad, gracias a los programas de prevención, el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno[4,5].

TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO DEL CÁNCER DE MAMA

El tratamiento del cáncer de mama puede ser altamente efectivo, con tasas de supervivencia del 90% o más, especialmente cuando la enfermedad se detecta en etapas iniciales. Habitualmente incluye procedimientos quirúrgicos y radioterapia para detener su progresión, así como terapias sistémicas destinadas a tratar y/o reducir el riesgo de diseminación tumoral. Estas últimas comprenden la terapia endocrina (hormonal), la quimioterapia y, en determinados casos, la terapia biológica dirigida mediante anticuerpos monoclonales.

La quimioterapia para el cáncer de mama puede administrarse antes de la cirugía (*neoadyuvante*) o después de la cirugía (*adyuvante*), y su elección depende de la clasificación biológica de los subtipos tumorales. Los tumores que expresan receptores de estrógeno (RE) y/o de progesterona (RP) suelen responder favorablemente a terapias endocrinas, como el tamoxifeno o los inhibidores de la aromatasa. En cambio, los tumores sin expresión de RE o RP, es decir, receptores hormonales negativos, deben tratarse con quimioterapia, salvo en casos de tumores de tamaño muy reducido.

Un régimen de quimioterapia, ya sea neoadyuvante o adyuvante, suele consistir en una combinación específica de fármacos administrados en ciclos durante un período de tiempo predeterminado. Existen diversos esquemas quimioterápicos que se seleccionan según el tipo tumoral, el estadio de la enfermedad y el riesgo CV del paciente. Los fármacos más comúnmente utilizados incluyen doxorrubicina, epirrubicina, docetaxel, paclitaxel, capecitabina, carboplatino, ciclofosfamida, fluorouracilo, metotrexato y trastuzumab.

Durante los ciclos de tratamiento, un paciente puede recibir una o más drogas. Diversos estudios han demostrado que ciertas combinaciones de agentes quimioterápicos resultan más eficaces que los fár-

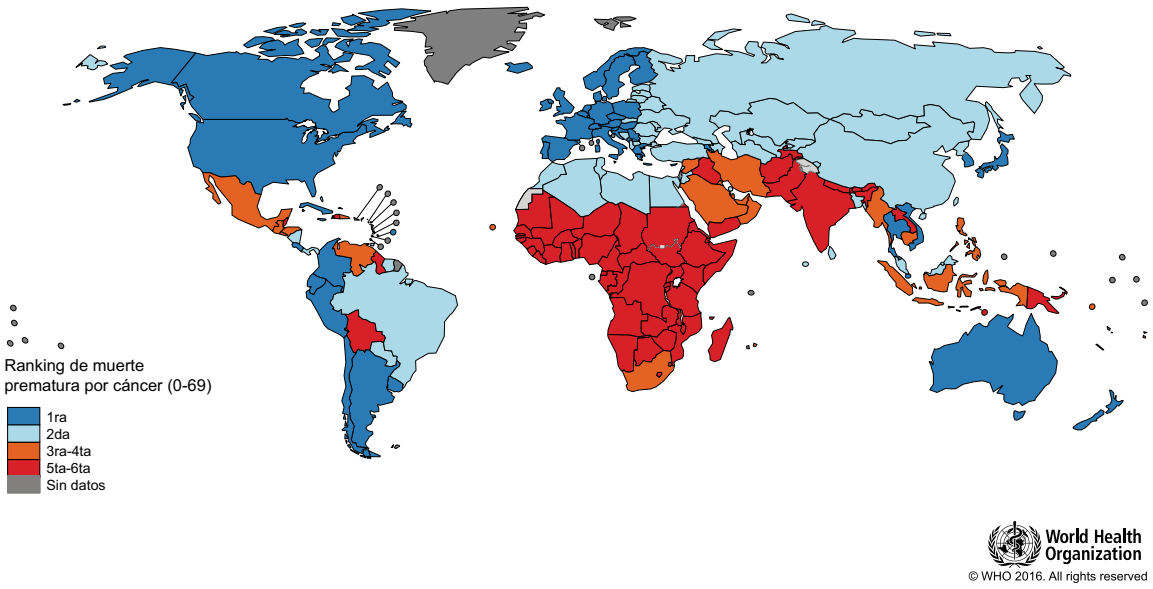

Figura 1. *Ranking de muerte prematura por cáncer en el mundo entre los cero y los sesenta y nueve años. Extraído de: Cancer Today. International Agency for Research on Cancer. 2024. https://gco.iarc.fr/today.*

macos individuales en el tratamiento adyuvante, aunque ello puede incrementar el riesgo de cardiotoxicidad.

El cáncer de mama puede sobreexpresar de forma independiente una molécula denominada oncogén *HER2/neu*. Este tipo de cáncer, denominado HER2 positivo, presenta un pronóstico más desfavorable, pero responde favorablemente al tratamiento quimioterápico convencional combinado con agentes biológicos dirigidos, como el trastuzumab.

Los efectos secundarios cardiotóxicos de la quimioterapia dependen de características individuales del paciente (riesgo CV, edad), del tipo de fármaco y esquema utilizado, de la dosis acumulada y del intervalo entre las administraciones.

CARDIOTOXICIDAD

Todas las definiciones de disfunción cardíaca relacionada con la terapia del cáncer (CTRCD) se fundamentan en una reducción de la FSVI. Sin embargo, la ausencia de un consenso unificado en su definición dificulta tanto la determinación precisa de su prevalencia como la comparación entre distintos ensayos clínicos. La prevalencia de cardiotoxicidad secundaria a la quimioterapia puede variar entre 13% y 42%, según el riesgo individual, la combinación de agentes empleados y las dosis administradas[6].

La definición más reciente, publicada en 2022, proviene de la Guía de la ESC sobre cardiooncología, desarrollada en colaboración con la Asociación Europea de Hematología, la Sociedad Europea de Radiología Terapéutica y Oncología y la Sociedad Internacional de Cardio-Oncología.

Esta guía clasifica la toxicidad CV en diversos subgrupos, que incluyen disfunción cardíaca, miocarditis, toxicidad vascular, hipertensión arterial (HTA) y arritmias. Además, subdivide la CTRCD en sintomática y asintomática.

La CTRCD sintomática comprende la IC y se categoriza en distintos niveles de gravedad:

- Muy grave, cuando requiere tratamiento inotrópico, asistencia circulatoria mecánica o se contempla la posibilidad de trasplante cardíaco.
- Grave, si precisa hospitalización.
- Moderada, cuando se requiere tratamiento diurético ambulatorio.
- Leve, si presenta signos leves de IC sin necesidad de intensificar el tratamiento.

Por otro lado, la CTRCD asintomática, objeto central de este estudio, se clasifica en leve, moderada y severa, de acuerdo con parámetros ecocardiográficos como la FEVI y SGL, y los biomarcadores cardíacos.

- La CTRCD asintomática severa se define por una reducción de la FEVI a menos del 40%.
- La moderada implica una disminución de la FEVI de más de 10 puntos porcentuales, alcanzando valores entre 40 y 49%, o una reducción <10 puntos porcentuales hasta 40–49%, acompañada de una disminución relativa del SGL >15% respecto del valor basal o un nuevo aumento de biomarcadores cardíacos.
- La CTRCD asintomática leve se caracteriza por una FEVI ≥50%, asociada a una reducción relativa del SGL >15% desde el valor inicial y/o un nuevo incremento de biomarcadores cardíacos[7] **(Tabla 1).**

Por otro lado, la Sociedad Americana de Ecocardiografía (ASE) define la CTRCD como una disminución de la FEVI >10% a un valor <53% (límite inferior de referencia para la ecocardiografía bidimensional). Esta reducción debe confirmarse mediante un estudio ecocardiográfico repetido, realizado entre 2 y 3 semanas después del examen inicial que evidenció la disminución de la FEVI[6].

La SAC, en su Consenso de Cardio-Oncología de 2019, adopta estos mismos criterios, basándose en la definición propuesta por la

Sociedad Americana de Ecocardiografía y en la última guía de la ESC publicada en 2016[8].

El consenso publicado en *European Journal of Heart Failure* en 2021 incorpora al SGL como uno de los parámetros relevantes para la definición de cardiotoxicidad, estableciéndola como una reducción >15% respecto del valor basal y por debajo del límite inferior de lo normal[9].

Si bien la FEVI continúa siendo una herramienta fundamental para evaluar la cardiotoxicidad, debe considerarse que la variabilidad inter- e intraobservador en su medición puede alcanzar hasta un 10%, precisamente el punto de corte utilizado para definir la presencia de cardiotoxicidad.

El cáncer y las enfermedades cardiovasculares comparten múltiples factores de riesgo. Actualmente, no existen escalas prospectivas que evalúen de manera integrada el riesgo CV y el riesgo de cardiotoxicidad. Las escalas de riesgo tradicionales tienden a subestimar el riesgo asociado al tratamiento oncológico.

Entre los factores de riesgo específicos vinculados a la cardiotoxicidad secundaria al tratamiento con antraciclinas, además de la dosis acumulada, se incluyen: sexo femenino, edad >65 años, insuficiencia renal, radioterapia concomitante, uso simultáneo de otros agentes quimioterápicos (como los agentes alquilantes y los antimicrotúbulos) y condiciones preexistentes tales como HTA, enfermedad CV previa y factores genéticos.

La cardiotoxicidad puede clasificarse en daño tipo I, cuyo fármaco prototipo es la doxorrubicina. Este tipo de daño se considera irreversible y, desde el punto de vista fisiopatológico, se caracteriza por la pérdida celular a través de necrosis y apoptosis, así como por la presencia de miocarditis, con elevación de marcadores de injuria miocárdica y disfunción contráctil.

Por otro lado, la disfunción tipo II se considera reversible, está más relacionada con una alteración funcional celular sin necrosis y su fármaco representativo es el trastuzumab. En este caso, el efecto tóxico no suele depender de la dosis acumulada.

Esta distinción, aunque útil con fines prácticos, no es absoluta, ya que en algunos casos de toxicidad tipo I puede observarse recuperación de la función miocárdica con el tratamiento adecuado[8].

Tabla 1. *Definición de toxicidad cardiovascular.*

Clasificación	Grado	Descripción
Sintomática	Muy severa	IC que requiere soporte inotrópico, soporte circulatorio mecánico o consideración de trasplante
	Severa	Hospitalización por IC
	Moderada	Necesidad de intensificación ambulatoria de diuréticos y del tratamiento para la IC
	Leve	Síntomas leves de insuficiencia cardíaca, no se requiere intensificación del tratamiento
Asintomática	Severa	Nueva reducción de la FEVI a <40%
	Moderada	Nueva reducción de la FEVI en ≥10 puntos porcentuales a una FEVI del 40-49% O Nueva reducción de la FEVI en <10 puntos porcentuales a una FEVI de 40 a 49 % y una nueva disminución relativa en SGL en >15 % desde el inicio O un nuevo aumento en los biomarcadores cardiovasculares
	Leve	FEVI ≥ 50% Y nueva disminución relativa en el SGL en >15 % con respecto al valor inicial Y/O nuevo aumento de los biomarcadores cardiacos

IC: Insuficiencia cardíaca. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. SGL: Strain longitudinal global. Modificado de: Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J. 2022;43(41):4229-4361.

ANTRACICLINAS

Las antraciclinas, derivadas del hongo *Streptomyces*, constituyen una familia de fármacos con un mecanismo de acción múltiple. La molécula de antraciclina se intercala entre las bases del ADN, generando alteraciones en la replicación y la transcripción proteica.

Además, estos compuestos inhiben la topoisomerasa tipo II, una enzima esencial para mantener la estructura terciaria del ADN, lo que provoca roturas en la doble hélice y afecta los procesos de reparación celular, resultando en muerte celular.

Finalmente, las antraciclinas inducen cambios en la membrana celular al unirse a proteínas específicas, como la cardiolipina, desencadenando la producción de radicales libres, responsables de la cardiotoxicidad asociada a estos fármacos[10] **(Figura 2).**

El subendocardio, por ser la capa más susceptible del corazón, es el principal sitio de daño inducido por agentes quimioterápicos, especialmente por las antraciclinas. El mecanismo fisiopatológico central de la CTRCD inducida por antraciclinas radica en el daño irreversible de los cardiomiocitos, mediado por estrés oxidativo a través de la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Además, el depósito mitocondrial de hierro representa un mecanismo clave de lesión miocárdica, derivado del daño al ADN y mediado por la inhibición de la topoisomerasa IIβ.

En condiciones normales, el subendocardio presenta una menor capacidad oxidativa mitocondrial, una mayor concentración de óxido nítrico, que inhibe parcialmente la cadena respiratoria, y una mayor producción basal de ROS en comparación con otras capas del miocardio, lo que lo hace particularmente vulnerable al daño por antraciclinas[10].

La relevancia de las antraciclinas radica en su uso frecuente en el tratamiento del cáncer de mama, especialmente en estadios tempranos y en la adyuvancia de pacientes con intención curativa. Por ello, resulta fundamental minimizar la aparición de toxicidades secundarias.

La cardiotoxicidad inducida por antraciclinas es dosis dependiente y, en la mayoría de los casos, irreversible. Puede manifestarse en forma aguda, durante la administración o dentro de las dos semanas posteriores; temprana, entre ese período y el primer año de tratamiento; o crónica, cuando aparece más allá del primer año.

La forma aguda puede presentarse con taquiarritmias o miocarditis, y en raras ocasiones con muerte súbita; en algunos pacientes puede progresar a IC. La forma crónica se manifiesta habitualmente como una miocardiopatía dilatada, que requiere seguimiento cardiológico y ecocardiográfico prolongado, incluso hasta 20 años después del tratamiento[10].

La relación entre la dosis acumulada de antraciclina y el riesgo de IC es exponencial: la incidencia es del 2% con 250 mg/m^2 de doxorrubicina, aumenta al 5% con 400 mg/m^2, al 17% con 550 mg/m^2 y se eleva significativamente al 48% con 700 mg/m^2.

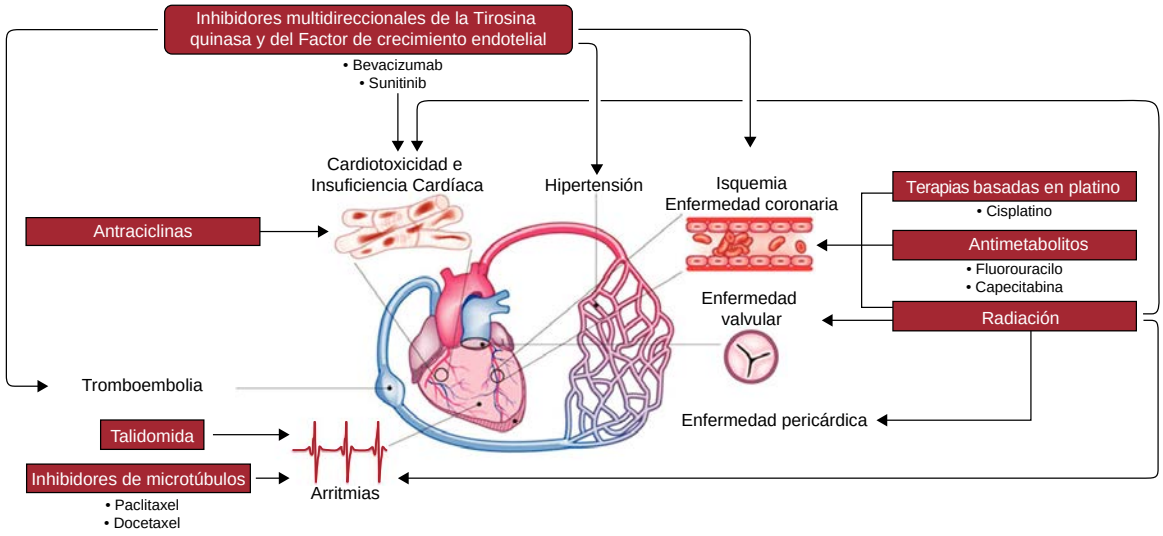

Figura 2. *Descripción de los efectos secundarios cardiovasculares de la quimioterapia y la radiación. Modificado de: Yeh ET, Chang HM. Cardio-oncology: an update on cardiotoxicity of cancer-related treatment. Circ Res. 2016;118(6):1008-1020.*

Por este motivo, la dosis máxima recomendada de doxorrubicina es de 550 mg/m^2, mientras que la daunorrubicina presenta una dosis máxima de 600 mg/m^2. En contraste, la epirrubicina muestra menor cardiotoxicidad, permitiendo dosis acumuladas de hasta 850 mg/m^2 [11] **(Tabla 2).**

Aunque dosis bajas de doxorrubicina producen IC clínica en menos del 5% de los pacientes, el daño subclínico puede alcanzar hasta un 10% con estas dosis, incrementándose al 30% con 550 mg/m^2 y hasta 56–74% con dosis superiores a 700 mg/m^2.

Es importante destacar que el porcentaje de daño subclínico supera ampliamente al de IC clínica.

En cuanto a la frecuencia de eventos adversos asociados a las antraciclinas, se reporta una incidencia aproximada de 2-4% de alteraciones clínicas, 9-11% de alteraciones subclínicas y 30-35% de alteraciones asintomáticas[12].

La incidencia de cardiotoxicidad es considerablemente menor con las formulaciones liposomales de antraciclinas, aunque su uso es limitado debido a su alto costo. En pacientes seleccionados, puede añadirse un quelante de hierro, como el dexrazoxano, con el fin de reducir el riesgo CV.

La susceptibilidad a la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas varía ampliamente según los factores genéticos y cardiovasculares del paciente[13]. Entre los principales factores de riesgo se incluyen la edad extrema (<15 o >75 años), la HTA, la enfermedad coronaria, la patología valvular o miocárdica previa, la radioterapia torácica y el tratamiento concomitante con otros fármacos antineoplásicos, como paclitaxel o trastuzumab, que incrementan la susceptibilidad al daño miocárdico.

La importancia del monitoreo estrecho se evidenció en un estudio con 2.625 pacientes y una mediana de seguimiento de 5,2 años, donde el 9% desarrolló cardiotoxicidad, definida como una reducción de la FEVI ≥10 puntos porcentuales hasta valores <50%. El 98% de los eventos ocurrió durante el primer año de seguimiento, con recuperación total en el 11% de los pacientes y recuperación parcial en el 71%[14].

La IC suele diagnosticarse en etapas avanzadas, cuando el daño ya es irreversible, debido a que la detección tradicional basada en la FEVI carece de sensibilidad para identificar alteraciones tempranas[10]. En cambio, métodos de detección precoz, como el SGL, permiten identificar la cardiotoxicidad subclínica.

Un diagnóstico temprano, seguido de un tratamiento oportuno, se asocia con una mayor tasa de recuperación funcional, una mejor supervivencia y una reducción significativa de la morbimortalidad a corto y largo plazo en pacientes con cáncer de mama.

Por lo tanto, el monitoreo cardiológico durante el primer año es fundamental, así como la evaluación ecocardiográfica de la FEVI al finalizar el tratamiento, ya que los pacientes con valores limítrofes de FEVI presentan una mayor probabilidad de desarrollar disfunción ventricular durante el seguimiento[14].

TRATAMIENTOS ASOCIADOS

Otra droga frecuentemente utilizada en combinación con las antraciclinas es el trastuzumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Este fármaco constituye el tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, dado que aproximadamente el 25% de los tumores mamarios expresan esta característica.

Los inhibidores del HER2 pueden alterar la función mitocondrial y el metabolismo energético intracelular, además de incrementar la producción de ROS y modular los mecanismos de apoptosis. En consecuencia, el trastuzumab puede ocasionar daño miocárdico significativo, particularmente a nivel del subendocardio[15].

El trastuzumab se emplea como tratamiento adyuvante, siempre en combinación con antraciclinas, y también en el contexto de enfermedad avanzada. No obstante, la disfunción cardíaca constituye el evento adverso más relevante asociado con su uso, potenciando la toxicidad cardíaca inducida por las antraciclinas.

La incidencia de disfunción cardíaca relacionada con trastuzumab se estima entre 7% y 18,6%, mientras que la de IC clínica varía entre 0,4% y 2,2%[16].

Este fármaco induce un deterioro funcional más marcado del VI en pacientes previamente tratados con antraciclinas, en comparación con aquellos que recibieron otros agentes quimioterápicos. En los estudios iniciales, donde trastuzumab y antraciclinas se administraban de manera concomitante, la incidencia de disfunción ventricular e IC superaba el 27%. Posteriormente, se demostró que la administración secuencial reduce dicha incidencia a aproximadamente 3%, motivo por el cual se estableció un intervalo mínimo de 90 días entre el inicio de trastuzumab y la administración de antraciclinas[17].

Las antraciclinas producen un daño miocárdico más intenso que otros agentes quimioterapéuticos, lo que sugiere que la lesión inducida por antraciclinas puede aumentar la vulnerabilidad del miocardio al trastuzumab, incluso tras la suspensión del tratamiento con antraciclinas.

STRAIN LONGITUDINAL GLOBAL

La ecocardiografía bidimensional (2D) es ampliamente utilizada por su disponibilidad, seguridad y bajo costo. El método actualmente recomendado para cuantificar la FEVI es el método biplano de Simpson modificado.

Sin embargo, diversos factores como la experiencia del operador, las limitaciones geométricas o la definición subóptima de los bordes endocárdicos pueden afectar su precisión, lo que confiere a la FEVI 2D una baja sensibilidad para detectar cambios sutiles en la función sistólica.

Las mediciones de FEVI bidimensional (2D) y tridimensional (3D) utilizadas de forma rutinaria pueden no detectar alteraciones subclínicas sutiles de la función ventricular izquierda, que constituyen los primeros indicios de cardiotoxicidad. Además, hasta el 50% de los casos de IC se presentan con una FEVI preservada[9].

Una vez que la FEVI disminuye, el daño miocárdico suele ser irreversible, limitando las posibilidades de revertir o interrumpir la cardiotoxicidad. Por ello, resulta fundamental el monitoreo precoz de la disfunción ventricular subclínica.

A diferencia de la FEVI, el *strain* se centra en el comportamiento de las fibras miocárdicas, permitiendo analizar el músculo cardíaco desde múltiples planos de deformación. La medición de esta deformación se conoce comúnmente como *strain* miocárdico.

El miocardio del VI está formado por dos capas helicoidales opuestas de fibras —endocárdicas (dextrógiras) y epicárdicas (levógiras)— que rodean una capa media de fibras circunferenciales. En conjunto, se distinguen tres tipos de fibras: longitudinales en el subendocardio, circunferenciales en la capa media y oblicuas en la superficie epicárdica.

El *strain* permite evaluar la deformación miocárdica en los tres ejes principales: longitudinal, circunferencial y radial. Durante la contracción, el miocardio se acorta en sentido longitudinal y circunferencial, y se engrosa en sentido radial. En síntesis, el *strain* refleja la orientación y dinámica de las fibras en las distintas capas del miocardio **(Figura 3)**.

El SGL representa el promedio de la deformación longitudinal de todos los segmentos miocárdicos y refleja el acortamiento de las fibras durante la sístole. Es el parámetro más utilizado para caracterizar la FSVI en la práctica clínica y el más estudiado para detectar disfunción subclínica[18].

Se expresa convencionalmente como un porcentaje, definido como el cambio relativo en la longitud o grosor del miocardio del VI en relación con su valor original (no tiene unidades). Se calcula a partir de las vistas apicales de cuatro, tres y dos cámaras **(Figura 4)**, mientras que el *strain* circunferencial global y el *strain* radial global se obtienen a partir de imágenes de eje corto.

Las plataformas actuales reportan los valores de SGL en números negativos, dado que mide el acortamiento del miocardio en dirección longitudinal; por lo tanto, valores más negativos indican mejor función sistólica. Sin embargo, las recomendaciones actuales reconocen el uso de valores absolutos, ya que facilitan la interpretación: valores menores reflejan una peor FSVI.

¿PUEDE EL STRAIN ACTUAR COMO UN MECANISMO DE COMPENSACIÓN?

En las miocardiopatías, especialmente en la hipertrofia, se observa un SGL disminuido con una FEVI sorprendentemente normal, acompañado de un *strain* circunferencial aumentado que actúa de forma compensatoria.

Tabla 2. *Equivalencia en la dosis de antraciclinas.*

Antraciclinas	Rango de equivalencia	Dosis máxima acumulada recomendada (mg/m^2)
Doxorrubicina	1	450
Daunorrubicina	0,83*	600
Epirrubicina	0,67	900
Idarrubicina endovenosa	5	150
Mitoxantrona	4	160
Antraciclinas liposomales		900

* Algunos estudios han reportado una equivalencia de 0.5

Modificado de: Gómez A, Soto E, Torighelli R, Artucio C, Delorenzi M, Lujambio M, et al. Recomendaciones para el manejo de la cardiotoxicidad relacionada con el tratamiento del cáncer. Segunda parte. Rev Urug Cardiol. 2021;36.

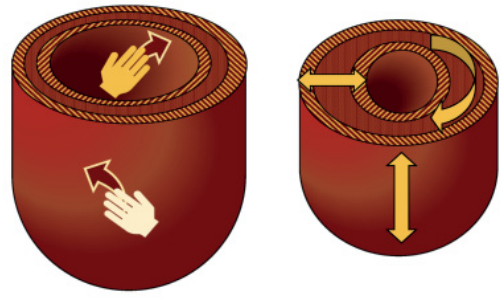

Figura 3. *Representación de la pared miocárdica del ventrículo izquierdo (VI). A la izquierda, la pared miocárdica del VI formada por tres capas: subendocárdica con las fibras dispuestas en la dirección de una hélice hacia la derecha (mano y flecha), subepicárdica con las fibras orientadas como una hélice hacia la izquierda (mano y flecha) y la capa miocárdica media con las fibras orientadas circunferencialmente. Cuando las capas subendocárdica y subepicárdica se acortan en direcciones opuestas y la capa miocárdica media se acorta en dirección circunferencial, el ventrículo se acorta en dirección longitudinal y circunferencial y se engrosa en dirección radial (flechas, imagen derecha). Extraído de: Collier P, Phelan D, Klein AL. Global longitudinal strain: clinical use and prognostic implications in contemporary practice. Heart. 2020;106(18):1438–1444.*

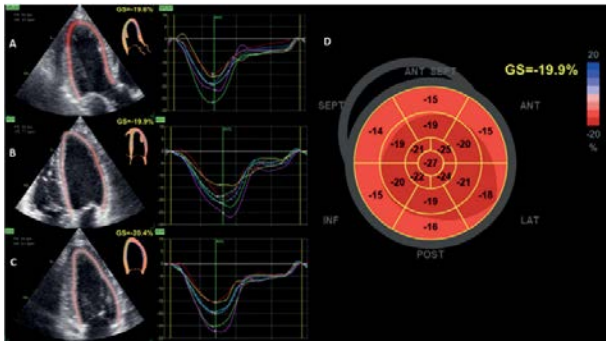

Figura 4. *Evaluación ecocardiográfica bidimensional del strain longitudinal global (SGL) ventricular izquierdo, desde las vistas de tres cámaras (A), cuatro cámaras (4CH) (B) y dos cámaras (2CH) (C), con las respectivas curvas de tiempo hasta la deformación. El valor de SGL se muestra en cada vista. (D) Mapa polar con los valores regionales y el valor SGL calculado a partir de los 17 segmentos que está dentro del valor normal. Extraído de: Collier P, Phelan D, Klein AL. Global longitudinal strain: clinical use and prognostic implications in contemporary practice. Heart. 2020;106(18):1438-1444.*

Esto no ocurre en la cardiotoxicidad secundaria a quimioterápicos, donde se produce un proceso similar a una miocarditis, con afectación no solo del subendocardio, sino también de las capas media y epicárdica. En consecuencia, se reducen el *strain* longitudinal, el circunferencial y el radial, pese a una FEVI normal, reflejando un daño miocárdico global.

La FEVI puede mantenerse preservada aun cuando todos los parámetros de deformación estén disminuidos, probablemente gracias a un aumento de la torsión ventricular, que actúa como mecanismo de compensación. Sin embargo, cuando la FEVI desciende por debajo del 50%, también disminuye la torsión.

Por ello, el SGL se plantea como un marcador sensible de detección temprana de cardiotoxicidad.

El *strain* se ve influido por las condiciones de carga y por factores como la disincronía mecánica o la lesión miocárdica. No solo la FEVI medida por Simpson depende del inotropismo, la contractilidad, la precarga y la poscarga, sino que el SGL miocárdico también está condicionado por estos mismos factores. A medida que aumenta la precarga, la deformación se incrementa; para una misma precarga, una mayor poscarga reduce la deformación, mientras que una menor poscarga la incrementa[19].

Sin embargo, el cálculo de la FEVI por el método biplano es, sin duda, uno de los parámetros más influenciados por las condiciones de carga y contractilidad. En cambio, con volúmenes latido y FEVI similares, el *strain* puede variar en etapas más tempranas, lo que se atribuye a un aumento de la rigidez miocárdica y a una disminución consecuente de la deformación de las fibras.

Cuando existe disfunción subendocárdica, disminuye el componente longitudinal; para compensar, se incrementan el *strain* circunferencial y la torsión, manteniéndose el *strain* radial y la FEVI. Si se agrega disfunción subepicárdica, disminuyen el *strain* circunferencial y la rotación, y aumenta la contracción longitudinal, lo que permite conservar el *strain* radial y la FEVI. Solo ante un daño transmural, todos los parámetros de deformación disminuyen y, en consecuencia, también la FEVI. Por lo tanto, el deterioro de la FEVI constituye un fenómeno tardío dentro de la disfunción miocárdica.

El SGL es más sensible para detectar la disfunción miocárdica precoz, ya que se ve afectado ante alteraciones de la capa subendocárdica. En cambio, es necesario que exista una disfunción transmural para que se modifique el componente radial, el cual es el que más influye en la FEVI[20]. Por ello, la FEVI presenta una baja sensibilidad para la detección temprana de la disfunción ventricular. Todo este concepto se sustenta en la teoría de la banda miocárdica continua de Torrent-Guasp[21].

Con el propósito de evaluar la función ventricular mediante un parámetro de función de fibra y no únicamente de cámara como la FEVI, el *strain* se perfila como una técnica con mayor reproducibilidad, simplicidad y rapidez en su medición, además de presentar menor variabilidad intra- e interobservador. Es un método altamente reproducible cuando es realizado por operadores capacitados (variabilidad inter- e intraobservador <4%)[22].

El *strain* puede superar muchas de las limitaciones de la FEVI en la evaluación de la FSVI. La precisión y reproducibilidad de la medición del SGL dependen principalmente de la experiencia del observador y de la calidad de la imagen. Sin embargo, un estudio demostró que el coeficiente de correlación intraclase para la medición del SGL del VI fue significativamente superior al reportado para la FEVI, independientemente de la calidad de la imagen[23].

Además, el SGL presenta ventajas frente a otras técnicas más complejas, como la resonancia magnética cardíaca o la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET), al ser un método no invasivo, ampliamente disponible, económico y fácilmente reproducible.

En un extenso metaanálisis que incluyó a más de 2.500 voluntarios sanos (edad media 47±11 años, 51% hombres), los valores normales de SGL oscilaron entre −15,9% y −22,1% (media −19,7%; IC95%: −20,4% a −18,9%)[24]. Aunque todos los participantes eran individuos sanos, las características clínicas como la edad, el sexo, el índice de masa corporal y la presión arterial, así como el software utilizado, pueden explicar la variabilidad observada en los valores de SGL. Este parámetro tiende a estar más deteriorado en personas mayores y en pacientes masculinos, y también disminuye con la frecuencia cardíaca elevada, incluso en sujetos sanos.

Aunque las directrices actuales aún no establecen valores umbral definitivos, se acepta que un SGL de −20% (±2%) puede considerarse dentro del rango normal.

Se ha debatido el impacto de utilizar equipos de distintas marcas, y hasta el momento las diferencias son mínimas. Lo esencial es realizar las mediciones con la misma tecnología y el mismo operador. Otro aspecto relevante es el grado de experiencia del observador: al comparar a un operador experimentado (más de 150 estudios de SGL) con otro sin experiencia, el coeficiente de correlación intraclase es naturalmente mayor en el primero. Sin embargo, incluso en operadores novatos, la variabilidad del SGL resulta inferior a la observada en la medición de la FEVI por personal sin experiencia[23].

PAPEL PRONÓSTICO DEL SGL EN LA CARDIOTOXICIDAD

Surge el interrogante acerca de si el SGL posee valor predictivo para la aparición de CTRCD inducida por antraciclinas. Se ha demostrado que, cuando el SGL basal es inferior al valor absoluto considerado normal antes del inicio del tratamiento quimioterá-

pico, se observa una disminución significativa posterior de la FEVI. Este hallazgo sugiere que el SGL constituye un marcador pronóstico útil para identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar cardiotoxicidad.

En el estudio realizado por Mohammed T. Ali et al., se evaluó la técnica de *strain* y su asociación con los efectos adversos cardiovasculares en pacientes tratados con antraciclinas[25]. En los pacientes que desarrollaron eventos cardiovasculares adversos durante el tratamiento, se registró un SGL de −15±2,8, mientras que aquellos que no presentaron complicaciones mostraron un SGL de −19,7±2,7, con una diferencia estadísticamente significativa (p<0,05). Estos resultados evidencian que los pacientes que desarrollan cardiotoxicidad presentan valores basales de SGL inferiores al rango de normalidad antes del inicio del tratamiento quimioterápico.

Surge la pregunta acerca de si es posible establecer un punto de corte del SGL que permita predecir eventos cardiovasculares futuros. En el estudio de Mohammed T. Ali et al., los pacientes con un valor de SGL > −17,5% prácticamente no presentaron eventos cardiovasculares, mientras que aquellos con valores inferiores mostraron una tasa significativamente mayor de efectos adversos (p<0,0001). Se observó una separación significativa desde el inicio en las curvas de Kaplan-Meier **(Figura 5)**, lo que permitió establecer un punto de corte para el SGL de −17,5%. Un valor absoluto de SGL < −17,5% se asoció con un riesgo seis veces mayor de muerte por causa cardíaca o IC sintomática[25].

Este concepto fue posteriormente respaldado por el consenso de imagen cardiovascular durante y después del tratamiento oncológico, en el cual se adoptó un punto de corte de SGL < −18%[6].

En el mismo estudio, se evaluó además el valor pronóstico combinado de la FEVI y las variables clínicas, sin encontrarse beneficio aditivo (p=0,014). En cambio, la inclusión del SGL en el modelo mejoró significativamente la capacidad predictiva (p<0,001)[25].

Hasta este punto, se evidencia que el SGL aporta información adicional antes del inicio del tratamiento quimioterápico, constituyendo una herramienta eficaz para la estratificación del riesgo de cardiotoxicidad.

El mayor beneficio del SGL, al corregir las limitaciones de medición y detectar la afectación de la FEVI, se observa en pacientes con valores basales de FEVI entre 50% y 59%, donde suele generarse el mayor punto de incertidumbre diagnóstica[26].

Según Liu et al., en estos casos puede utilizarse el SGL como parámetro complementario para la evaluación de la función ventricular izquierda. Los valores orientativos son los siguientes:

- SGL <−18%: función preservada.
- SGL entre −18% y −16%: función limítrofe.
- SGL > −16%: disfunción subclínica[27].

¿EN QUÉ OTRAS SITUACIONES RESULTA ÚTIL LA MEDICIÓN DE SGL ANTES DEL TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO?

La Asociación Americana de Oncología Clínica (ASCO) ha establecido recomendaciones específicas para la evaluación de pacientes con alto riesgo de desarrollar disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento antineoplásico.

Este grupo incluye a quienes reciben dosis elevadas de antraciclinas (más de 250 mg/m^2 de doxorrubicina o más de 600 mg/m^2 de epirrubicina), a los sometidos a radioterapia torácica (más de 30 Gy) o a aquellos que reciben ambas terapias combinadas, incluso a dosis bajas (menos de 250 mg/m^2 de doxorrubicina, 600 mg/m^2 de epirrubicina y 30 Gy de radiación).

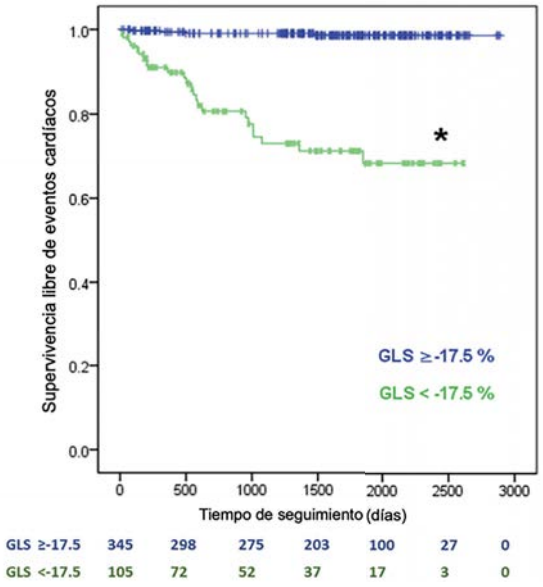

Figura 5. *Curvas de Kaplan-Meier que representan la supervivencia libre de eventos en pacientes con strain longitudinal global por encima o por debajo del valor absoluto de -17.5%. GLS: strain longitudinal global. *P < 0,0001. Modificado de: Ali MT, Yucel E, Bouras S, Wang L, Fei H, Halpern EF, et al. Myocardial strain is associated with adverse clinical cardiac events in patients treated with anthracyclines. J Am Soc Echocardiogr. 2016;29(6):522-527.*

Asimismo, se destaca que un paciente inicialmente no considerado de alto riesgo, pero tratado con dosis bajas de antraciclinas y que presenta dos o más factores de riesgo CV (como HTA, diabetes, dislipemia, obesidad o tabaquismo), además de edad >60 años, FEVI limítrofe (50-55%) o antecedentes de infarto de miocardio o enfermedad valvular moderada a severa antes del inicio del tratamiento, también debe ser evaluado cuidadosamente. Se enfatiza, además, el riesgo incrementado en pacientes tratados con dosis bajas de antraciclinas y posteriormente con trastuzumab de forma secuencial.

En todos estos escenarios, se recomienda la medición del SGL de manera sistemática y rigurosa, aunque las guías no especifican la frecuencia óptima de seguimiento[28].

DETECCIÓN TEMPRANA DE CARDIOTOXICIDAD A TRAVÉS DEL SGL

En la actualidad, la evaluación de la FSVI durante la quimioterapia continúa centrada en la FEVI. Sin embargo, los valores de SGL han demostrado ser predictivos de la disminución posterior de la FEVI.

Aunque aún no se ha validado el impacto terapéutico de esta detección temprana, las directrices de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (ASE) y la Asociación Europea de Imágenes Cardiovasculares (EACVI) recomiendan el uso rutinario del SGL para la monitorización de pacientes sometidos a regímenes de quimioterapia potencialmente cardiotóxica[7].

Todo paciente que recibe quimioterapia se considera, por definición, en estadio A de IC. En la actualidad, se están realizando mayores esfuerzos por identificar a los pacientes en estadio B, que implica la presencia de daño estructural cardíaco, secundario en este contexto a la quimioterapia. El SGL ha demostrado ser una herramienta eficaz para detectar dicho daño estructural, y resulta crucial reconocer este estadio para iniciar un tratamiento preventivo de la cardiotoxicidad en el momento oportuno.

La ecocardiografía bidimensional (2D), utilizada para determinar la FEVI, plantea interrogantes respecto a su precisión para detectar daño estructural. En un estudio realizado por Paaladinesh et al. en Cleveland, se evaluó la reproducibilidad de las técnicas ecocardiográficas empleadas para la medición de la FEVI. Se observó que la variabilidad inherente a la técnica *test-retest* con ecocardiografía 2D osciló entre 9% y 10,8%, coincidiendo con el umbral utilizado para definir la disfunción cardíaca secundaria a quimioterápicos. En contraste, la ecocardiografía tridimensional (3D) mostró una variabilidad significativamente menor, del 5%[29].

La primera evidencia del SGL como marcador de CTRCD proviene de un estudio multicéntrico en pacientes tratadas con antraciclinas y trastuzumab por cáncer de mama. Este estudio demostró una reducción del *strain* del 10% a los 3 meses, la cual predijo la posterior disminución de la FEVI a los 6 meses. La sensibilidad del método mejoró al combinarlo con la medición de troponina I ultrasensible, y la especificidad aumentó cuando ambos parámetros se evaluaron de forma conjunta[30] **(Tabla 3)**.

En un estudio realizado por Sawaya et al., que evaluó la capacidad del SGL para predecir la reducción de la FEVI en pacientes tratados con antraciclinas, taxanos y trastuzumab, se utilizó un punto de corte de SGL de −19%. Se incluyeron 81 pacientes, de los cuales 26 (32%) desarrollaron CTRCD: 3 al finalizar el tratamiento con antraciclinas y 23 durante la administración de trastuzumab. Solo 5 pacientes (6%) presentaron síntomas, lo que evidencia que la mayoría de los casos fueron asintomáticos.

En este estudio, la FEVI medida al finalizar el tratamiento con antraciclinas no predijo la aparición de cardiotoxicidad (p=0,075), y la variación de la FEVI tampoco resultó significativa. En contraste, el SGL fue altamente predictivo de cardiotoxicidad (p=0,0003). Se evaluaron además el *strain* radial y el *strain* circunferencial, los cuales no mostraron valor predictivo (p=0,25 y p=0,67, respectivamente). En conclusión, la sensibilidad del SGL para predecir una reducción de la FEVI a los 12 meses de seguimiento fue del 75%, con una especificidad del 73%[31].

La experiencia de Baratta et al., en Argentina, corroboró estos hallazgos, utilizando un punto de corte superior al propuesto por Sawaya. Se planteó una reducción del SGL >15% al tercer mes de tratamiento, lo que mostró una sensibilidad y especificidad del 86% para predecir el deterioro posterior de la FEVI[32].

En otro estudio, conducido por Kazuaki Negishi et al., se evaluaron 81 mujeres tratadas con quimioterapia, con una edad promedio de 55±11 años. Treinta y siete de ellas recibieron antraciclinas y trastuzumab de manera simultánea. La cardiotoxicidad se definió como una disminución del SGL >10% o la aparición de IC a los 12 meses. El punto que mostró mejor rendimiento en las curvas ROC fue una caída del SGL del 11% (IC95%: 8–15), valor que fue posteriormente adoptado en el consenso de la ASE. La sensibilidad del método fue del 65%, y la especificidad del 94%.

La guía conjunta de la ASE y la EACVI define la cardiotoxicidad como una disminución de la FEVI >10 puntos porcentuales, alcanzando un valor <53%. Estas guías introducen el concepto de deformación miocárdica (*strain*) en pacientes que no cumplen los criterios clásicos de cardiotoxicidad basados en la FEVI. Se sugiere que una reducción del SGL >15% indica disfunción ventricular subclínica, en concordancia con los hallazgos del estudio argentino de Baratta et al.[32]. En cambio, una reducción del SGL <8% no evidencia disfunción subclínica del VI, mientras que una caída entre 8% y 15% se considera una zona limítrofe.

El uso de una reducción porcentual relativa, en lugar de un valor absoluto de SGL, disminuye la variabilidad interplataforma entre diferentes equipos ecocardiográficos y mejora la reproducibilidad de las mediciones.

Posteriormente, se llevó a cabo un metaanálisis destinado a evaluar el valor pronóstico del SGL. Se incluyeron nueve estudios que emplearon un valor absoluto arbitrario de SGL, con una media de −18%. En este grupo, se calculó un *odds ratio* (OR) de 30 para la identificación de CTRCD.

Por otro lado, en 21 estudios se utilizó la estrategia basada en la reducción porcentual del SGL, con una media del 13,7%, obteniéndose un OR de 15,8 para la detección de disfunción cardíaca ulterior, definida por una reducción de la FEVI[33].

La relevancia de estas mediciones radica en la detección temprana de la IC, que permite iniciar un tratamiento cardioprotector efectivo.

Un estudio prospectivo de 159 pacientes, publicado en 2014 por Negishi et al., evaluó la respuesta terapéutica al uso de betabloqueantes en aquellos que presentaron una caída del SGL. En dicho trabajo, 28 pacientes recibieron betabloqueantes luego de detectar una disminución del SGL, mientras que 24 pacientes no lo hicieron. Durante el seguimiento, se observó una mejoría significativa tanto en los valores de FEVI como de SGL en el grupo tratado con betabloqueantes (p<0,001), mientras que en el grupo sin tratamiento no se evidenció mejoría significativa ni en la FEVI (p=0,06) ni en el SGL (p=0,08)[34].

Este pequeño estudio sentó las bases para el ensayo multicéntrico SUCCOUR, liderado por el Dr. Thavendiranathan Paaladinesh y publicado en la revista *JACC*, considerado un punto de inflexión en la cardiooncología moderna[35].

El estudio SUCCOUR comparó, de manera aleatorizada, dos estrategias de seguimiento en pacientes sometidos a quimioterapia potencialmente cardiotóxica: adjudicar el estadio B de IC ante una reducción del SGL >12%, frente a la estrategia convencional, que esperaba una disminución de la FEVI >10%[35]. Se trató de un ensayo prospectivo, aleatorizado, abierto y cegado por punto final, realizado en 28 centros de Australia, Asia, Europa, Canadá y Estados Unidos, entre enero de 2014 y diciembre de 2019. Se incluyeron 331 pacientes tratados con antraciclinas, de los cuales el 90% tenía cáncer de mama (50% HER2 positivos) y al menos un factor de riesgo adicional para desarrollar IC. Estos factores incluían la administración concomitante de otra quimioterapia cardiotóxica, como trastuzumab (80%) o un inhibidor de tirosina quinasa, así como la presencia de dos o más factores de riesgo cardiovascular clásicos (edad avanzada, diabetes me-

Tabla 3. *Comparación de los distintos predictores.*

Predictor	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
↓ 10% strain longitudinal sistólico a 3 meses	78%	79%	50%	93%
↑ Troponina I ultrasensible a 3 meses	67%	82%	50%	90%
↓ 10% strain longitudinal sistólico y ↑ Troponina I ultrasensible a 3 meses	55%	97%	83%	89%
↓ 10% strain longitudinal sistólico o ↑ Troponina I ultrasensible a 3 meses	89%	65%	40%	97%

Modificado de: Gripp EA, Oliveira GE, Feijó LA, Garcia MI, Xavier SS, Sousa AS. Global Longitudinal Strain Accuracy for Cardiotoxicity Prediction in a Cohort of Breast Cancer Patients During Anthracycline and/or Trastuzumab Treatment. Arq Bras Cardiol. 2018;110:140-150.

llitus, hipertensión arterial o enfermedad coronaria). Tras la aleatorización, fueron evaluados 307 pacientes: 154 en el grupo SGL y 153 en el grupo FEVI. La edad promedio fue de 54 años, el 94% eran mujeres, la FEVI basal media fue de 59±6% y el SGL basal de −20,6±2,4%, con una mediana de seguimiento de 1,02 años.

Se inició terapia cardioprotectora ante el diagnóstico de disfunción cardíaca en el 5,8% de los pacientes guiados por la estrategia basada en SGL, frente al 13,7% de los pacientes monitoreados con la estrategia convencional basada en los cambios de la FEVI, diferencia que resultó estadísticamente significativa (p=0,02). La CTRCD se definió, en el brazo FEVI, como una caída >5% en pacientes sintomáticos o >10% en pacientes asintomáticos, con una FEVI final <55%. En el brazo SGL, se consideró una reducción relativa >12%. La terapia cardioprotectora consistió en inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o, en caso de intolerancia, bloqueantes del receptor de angiotensina II (ARA-II), combinados con betabloqueantes, titulados a las dosis máximas toleradas.

En los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad, se observó un mayor deterioro de la FEVI en el grupo convencional en comparación con el grupo guiado por SGL (9,1±10,9% *vs*. 2,9±7,4%; p=0,03). Sin embargo, al año de seguimiento, no se hallaron diferencias significativas en la FEVI final entre ambos grupos (p=0,69), con una variación media de −2,7% y −3%, respectivamente. Tampoco se evidenció una diferencia significativa en la variación del SGL entre el valor basal y el de 12 meses (p=0,75), siendo 1,5% para el grupo FEVI y 1,4% para el grupo SGL. Al finalizar el seguimiento, 13,7% de los pacientes del grupo FEVI y 9% del grupo SGL cumplieron criterios de CTRCD, lo que representa una reducción del riesgo relativo del 57% y un número necesario a tratar (NNT) de 13. Durante el tratamiento, la proporción de pacientes que desarrollaron toxicidad por quimioterapia fue similar en ambos grupos.

En cuanto al manejo durante las visitas, 44 pacientes del grupo SGL recibieron tratamiento cardioprotector, frente a 20 pacientes del grupo FEVI, con una diferencia marcada en la proporción de pacientes tratados en forma precoz. De los 44 pacientes del grupo SGL, 37 presentaron una reducción aislada del SGL y 7 mostraron además una caída de la FEVI.

En conclusión, el estudio SUCCOUR demostró que la FEVI a 12 meses no difiere entre ambos métodos de monitoreo en pacientes tratados con antraciclinas de alto riesgo de cardiotoxicidad. Sin embargo, más del doble de los pacientes en el brazo SGL recibió tratamiento cardioprotector, y la titulación guiada por SGL logró reducir la caída de la FEVI al año, en comparación con la estrategia convencional basada en la FEVI[35].

Como críticas al estudio SUCCOUR, se destaca que fue un ensayo de estrategia de imagen y no un estudio de estrategia terapéutica. Una imagen sin la consecuente instauración de terapia cardioprotectora no puede, por sí sola, prevenir la caída de la FEVI. Además, el estudio utilizó la FEVI tridimensional (3D), que comparada con la FEVI bidimensional (2D), presenta una variabilidad temporal significativamente menor[36].

En contraste, el estudio de seguimiento de Milán, dirigido por la Dra. Daniela Cardinale, enfatiza la relevancia de la detección precoz, especialmente dentro de los primeros seis meses, dado que incrementa la proporción de pacientes respondedores al tratamiento. Este trabajo subraya que no solo es fundamental el monitoreo temprano para la detección, sino también el inicio oportuno del tratamiento cardioprotector. En dicho estudio, la administración temprana de IECA modificó el pronóstico y mejoró la supervivencia.

Por otra parte, un estudio retrospectivo realizado en Rotterdam entre 2014 y 2017 evaluó si el deterioro subclínico del SGL constituye un método más fiable que la FEVI 3D como predictor temprano de disfunción ventricular izquierda en pacientes con cáncer de mama tratadas con antraciclinas y trastuzumab[37]. El criterio principal de valoración fue la necesidad de pausar temporalmente la quimioterapia o inmunoterapia debido a una disminución de la FEVI 3D >10 puntos porcentuales hasta un valor <53%. Se incluyeron 51 mujeres (edad media 54 años; rango intercuartílico: 50,5-57,6), con un seguimiento medio de 1,1±0,45 años, que sumó 216 ecocardiogramas seriados. Los resultados mostraron que SGL y FEVI 3D se correlacionaron significativamente (p<0,001). Una disminución del SGL predijo una FEVI más baja en el ecocardiograma subsiguiente (p<0,006), mientras que la FEVI previa no predijo el SGL posterior de forma significativa (p=0,12). Nueve pacientes alcanzaron el evento primario, con una disminución relativa media del SGL del 15% hacia el día 205, y una reducción absoluta de la FEVI del 10% (<53%) hacia el día 235. En conclusión, este estudio demostró que el SGL fue capaz de identificar la disfunción ventricular izquierda subclínica aproximadamente 30 días antes que la FEVI 3D, en mujeres tratadas con antraciclinas seguidas de trastuzumab.

SGL COMO GUÍA DEL TRATAMIENTO CARDIOPROTECTOR

El SGL no solo permite identificar qué pacientes podrán recuperar la función ventricular una vez deteriorada la FEVI por cardiotoxicidad, sino que también contribuye a guiar la instauración de tratamiento cardioprotector en aquellos que reciben fármacos potencialmente cardiotóxicos, como las antraciclinas.

El estudio de Ciro Santoro et al. demostró la utilidad del SGL para orientar la estrategia terapéutica oncológica y la cardioprotección[38]. El análisis evidenció que, al finalizar la terapia con antraciclinas, tanto la FEVI como el SGL disminuyen. Sin embargo, cuando la terapia cardioprotectora se inicia basándose en el deterioro del SGL antes de que la FEVI descienda, la

mayoría de las pacientes logra recuperar la función ventricular. Solo una paciente no mostró mejoría de la FEVI y evolucionó con IC persistente.

En otro estudio, realizado por Ammon et al., sobre el manejo de la disfunción ventricular izquierda (FEVI <45%) posterior al tratamiento quimioterápico —en su mayoría con antraciclinas—, se incluyeron 1520 pacientes, con una edad media de 61 años y una FEVI promedio de 34 ± 8%. La mediana de tiempo al diagnóstico fue de 2,2 años (IC95%: 0,7-5,2). De los pacientes incluidos, 63 presentaron CTRCD. Menos de dos tercios recibieron tratamiento cardioprotector, y solo la mitad fue evaluada por un cardiólogo. La interconsulta cardiológica se asoció con una mayor prescripción de IECA o ARA-II (100% *vs*. 52%; p<0,001), de betabloqueantes (p<0,001) y con una mayor supervivencia (71% *vs*. 41%; p<0,05)[39].

Surge un problema adicional, la CTRCD a menudo no es tratada adecuadamente en los pacientes oncológicos, ya que con frecuencia pasa desapercibida. Muchos pacientes no llegan a la consulta cardiológica para su detección o, en su defecto, el médico clínico subestima la disfunción al ser asintomática.

No obstante, la evaluación cardiológica especializada mejora significativamente las tasas de indicación y titulación de medicación para IC, por lo que se recomienda su realización en pacientes tratados con antraciclinas que presenten disfunción ventricular inducida por quimioterapia.

Es evidente que el tratamiento de la disfunción ventricular modifica el pronóstico. Sin embargo, surge una pregunta clave: ¿Cuál es el momento óptimo para detectar la CTRCD?

Múltiples estudios han demostrado que la mayoría de las disfunciones inducidas por fármacos cardiotóxicos ocurren durante el primer año de tratamiento. En una cohorte de 142 pacientes con cáncer de mama tratadas con antraciclinas y seguimiento de tres años, la ecocardiografía 2D y 3D no logró detectar cambios sutiles, mientras que la medición del SGL y del *strain* circunferencial global (SCG) identificó caídas significativas meses después de iniciada la terapia, permitiendo detectar alteraciones subclínicas de forma temprana[40].

En otro estudio de Thavendiranathan et al., publicado en 2021, se analizó la evolución de los pacientes al año tras recibir tratamiento cardioprotector guiado por los cambios en la FEVI o en el SGL[35]. Se observó que el 65% de los pacientes tratados luego de un deterioro de la FEVI por CTRCD mantuvieron una FEVI anormal al año de seguimiento. En contraste, el 61% de los pacientes que recibieron tratamiento cardioprotector basado en la disminución del SGL presentaron una respuesta favorable, con normalización de la FEVI al año de seguimiento **(Figura 6)**.

En base a estos hallazgos, se recomienda no esperar la caída de la FEVI para iniciar el tratamiento cardioprotector, destacando la utilidad del SGL como marcador precoz para guiar las decisiones terapéuticas.

DISCUSIÓN

El SGL se ha consolidado como una herramienta fundamental en los pacientes que reciben tratamiento con antraciclinas por cáncer de mama, desempeñando roles clave como marcador pronóstico de cardiotoxicidad, detector temprano de daño miocárdico y guía para la instauración de terapia cardioprotectora.

La identificación temprana de pacientes con mayor riesgo de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas es esencial en el manejo del cáncer de mama. Los estudios disponibles han demostrado que el SGL puede cumplir eficazmente esta función, estableciendo un punto de corte entre −17,5% y −18%. A medida que el valor absoluto del SGL disminuye, aumenta el riesgo de cardiotoxicidad.

La utilidad del SGL se potencia especialmente en pacientes con una FEVI limítrofe (50-59%), donde la detección de disfunción subclínica puede modificar el abordaje terapéutico.

Dado que en la práctica clínica la evaluación ecocardiográfica de la FEVI y del SGL suele ser menos intensiva que en los ensayos clínicos, se destacan algunos escenarios prioritarios para su aplicación:

- Pacientes que recibirán dosis altas de antraciclinas o tratamientos combinados con trastuzumab.
- Pacientes tratados con dosis bajas de antraciclinas pero que presentan dos o más factores de riesgo CV, edad >60 años o antecedentes de enfermedad CV.

En cuanto a la disfunción miocárdica, el SGL se consolida como una medida sensible y robusta. Sin embargo, surge la interrogante sobre el verdadero significado clínico de su disminución y si esta justifica un abordaje terapéutico específico, considerando que muchas alteraciones pueden revertir sin manifestaciones clínicas evidentes.

Además, la literatura científica presenta discrepancias en los criterios de aplicación del SGL para la vigilancia de la cardiotoxicidad, variando entre la reducción del valor absoluto basal y la disminución porcentual relativa, con puntos de corte distintos según los estudios. Esto evidencia la necesidad de un criterio estandarizado y universal para la interpretación de este parámetro.

Por otra parte, el SGL ha demostrado ser especialmente útil para guiar la terapia cardioprotectora, ya que se altera antes que la FEVI, permitiendo una intervención más temprana y una mejor recuperación funcional. No obstante, resulta imperativo realizar estudios adicionales que definan con mayor precisión su rol en el seguimiento longitudinal de los pacientes oncológicos.

Los datos actuales sobre cardioprotección en presencia de disfunción subclínica del VI, detectada mediante SGL, aún son limitados, y la mayoría de los trabajos disponibles presentan muestras pequeñas y seguimientos de corta duración.

CONCLUSIÓN

La aproximación a la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas en el cáncer de mama no constituye un proceso unidireccional, sino más bien un enfoque multidimensional que integra múltiples aspectos interrelacionados. Estos abarcan desde la dosis específica del fármaco y los factores de riesgo inherentes al paciente, hasta la monitorización de la disfunción ventricular izquierda y la evaluación de la eficacia de las terapias preventivas.

El SGL se perfila como una herramienta prometedora, desempeñando un papel crucial en la detección temprana de la cardiotoxicidad, en la predicción de su aparición tanto antes como durante el tratamiento, y en la identificación de los pacientes con mayor probabilidad de recuperar la FEVI tras el inicio de una terapia cardioprotectora.

Si bien el SGL representa una técnica atractiva que ha generado altas expectativas, aún no se ha incorporado plenamente como criterio estándar en la práctica clínica cotidiana. A pesar de sus limitaciones, la FEVI conti-

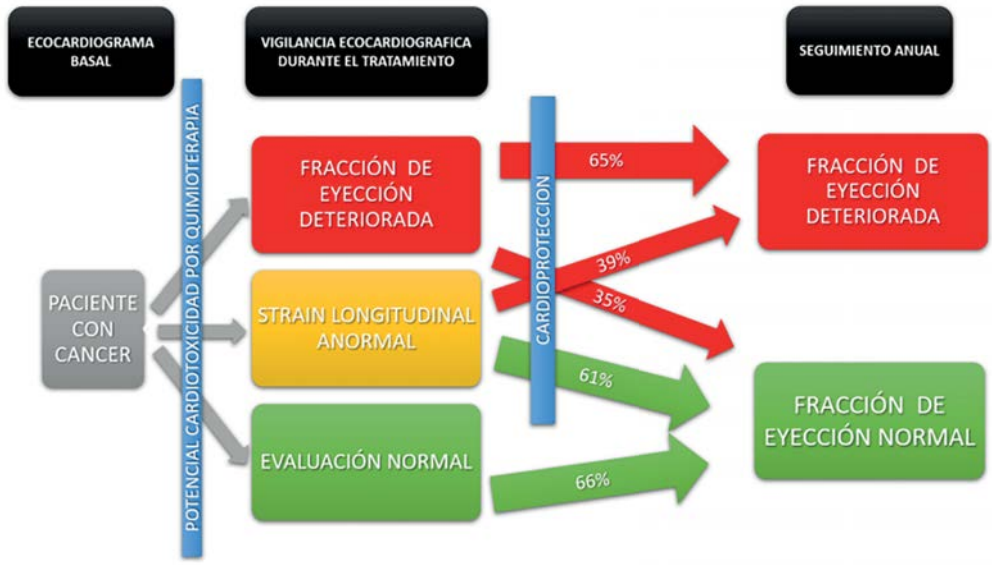

Figura 6. *Estrategias de vigilancia y seguimiento ecocardiográfico durante el tratamiento quimioterápico potencialmente cardiotóxico. Modificado de: Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, et al. Strain-guided management of potentially cardiotoxic cancer therapy: the SUCCOUR trial. J Am Coll Cardiol. 2021;77(4):392-401.*

núa siendo el método más disponible y utilizado, guiando la mayoría de las decisiones clínicas. En la actualidad, el SGL demuestra su utilidad en contextos específicos, aunque la evidencia aún es incipiente, lo que hace necesario desarrollar estudios multicéntricos y de mayor escala que permitan definir con precisión su rol en la toma de decisiones clínicas.

Asimismo, se requiere el diseño de algoritmos clínicos basados en evidencia, que proporcionen guías claras para su implementación práctica. En síntesis, aún queda un camino considerable por recorrer para consolidar al SGL como marcador temprano de cardiotoxicidad en el tratamiento con antraciclinas. No obstante, tan importante como el avance técnico es la difusión adecuada de este conocimiento en la comunidad médica, fomentando la colaboración sinérgica entre cardiólogos y oncólogos, elemento indispensable para optimizar la prevención y el tratamiento de la cardiotoxicidad a nivel poblacional.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Abdel-Qadir H, Austin PC, Lee DS, Amir E, Tu JV, Thavendiranathan P, et al. A Population-Based Study of Cardiovascular Mortality Following Early-Stage Breast Cancer. JAMA Cardiol. 2017;2(1):88-93.*
2. *Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249.*
3. *Fernández AÁ, Carla D, Tirado DS, Blanco S. Autoridades Presidente de la Nación. 2020. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-11/BOLETIN-Mortalidad 2020-Cancer.pdf. Consultado el 01/09/2024*
4. *Çol BK, Tufan G, Kiliç D. The evaluation of the effectiveness of a health promotion training on breast cancer survivors. J Educ Health Promot. 2024;13:31.*
5. *Cancer Today. International Agency for Research on Cancer. 2024. https://gco.iarc.fr/today.*
6. *Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert Consensus Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and after Cancer Therapy: A Report from American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Journal of the American Society of Echocardiography. 2014;27(9):911-939.*
7. *Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J. 2022;43(41):4229-4361.*
8. *Garagoli F, Kraselnik A, Lynch S, Paola D, Dra R, Milagros S, et al. Consenso de Cardio-Oncología Sociedad Argentina de Cardiología. 2019;87(5).*
9. *McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-3726.*
10. *Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-Oncology: An Update on Cardiotoxicity of Cancer-Related Treatment. Circ Res. 2016;118(6):1008-1020.*
11. *Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. Eur Heart J. 2016;37(36):2768-2801.*
12. *McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. Cardiovasc Drugs Ther. 2017;31(1):63-75.*
13. *Garcia-Pavia P, Kim Y, Restrepo-Cordoba MA, Lunde IG, Wakimoto H, Smith AM, et al. Genetic Variants Associated with Cancer Therapy–Induced Cardiomyopathy. Circulation. 2019;140(1):31-41.*
14. *Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early Detection of Anthracycline Cardiotoxicity and Improvement with Heart Failure Therapy. Circulation. 2015;131(22):1981-1988.*
15. *Kim MN, Kim SR, Kim HD, Cho DH, Jung SP, Park KH, et al. Serial changes of layer specific myocardial function according to chemotherapy regimen in patients with breast cancer. European Heart Journal Open. 2022;2(4):oeac008.*
16. *Suter TM, Procter M, Van Veldhuisen DJ, Muscholl M, Bergh J, Carlomagno C, et al. Trastuzumab-Associated Cardiac Adverse Effects in the Herceptin Adjuvant Trial. Journal of Clinical Oncology. 2007;25(25):3859-3865.*
17. *Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac Dysfunction in the Trastuzumab Clinical Trials Experience. Journal of Clinical Oncology. 2002;20(5):1215-1221.*

18. *Reiber JHC. Global longitudinal strain (GLS). Int J Cardiovasc Imaging. 2022;38(2):269-270.*
19. *López-Sendón J, Álvarez-Ortega C, Auñon PZ, Soto AB, Lyon AR, Farmakis D, et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. Eur Heart J. 2020;41(18):1720-1729.*
20. *Cikes M, Solomon SD. Beyond ejection fraction: an integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure. Eur Heart J. 2016;37(21):1642-1650.*
21. *Aguilar JC, Martínez AH. La disposición de las fibras miocárdicas en una banda condiciona la morfología y la función del corazón. Rev Esp Cardiol. 2013;66(10):768-770.*
22. *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. Journal of the American Society of Echocardiography. 2013;26(11):1258-1266.*
23. *Negishi T, Negishi K, Thavendiranathan P, Cho GY, Popescu BA, Vinereanu D, et al. Effect of Experience and Training on the Concordance and Precision of Strain Measurements. JACC Cardiovasc Imaging. 2017;10(5):518-522.*
24. *Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal Ranges of Left Ventricular Strain: Meta-Analysis. Journal of the American Society of Echocardiography. 2013;26(2):185-191.*
25. *Ali MT, Yucel E, Bouras S, Wang L, Fei H wen, Halpern EF, et al. Myocardial Strain Is Associated with Adverse Clinical Cardiac Events in Patients Treated with Anthracyclines. Journal of the American Society of Echocardiography. 2016;29(6):522-527.*
26. *Mousavi N, Tan TC, Ali M, Halpern EF, Wang L, Scherrer-Crosbie M. Echocardiographic parameters of left ventricular size and function as predictors of symptomatic heart failure in patients with a left ventricular ejection fraction of 50-59% treated with anthracyclines. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16(9):977-984.*
27. *Liu JE, Barac A, Thavendiranathan P, Scherrer-Crosbie M. Strain Imaging in Cardio Oncology. JACC CardioOncol. 2020;2(5):677-689.*
28. *Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. Journal of Clinical Oncology. 2017;35(8):893-911.*
29. *Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popović ZB, Marwick TH. Reproducibility of Echocardiographic Techniques for Sequential Assessment of Left Ventricular Ejection Fraction and Volumes. J Am Coll Cardiol. 2013;61(1):77-84.*
30. *Gripp EA, Oliveira GE, Feijó LA, Garcia MI, Xavier SS, Sousa AS. Global Longitudinal Strain Accuracy for Cardiotoxicity Prediction in a Cohort of Breast Cancer Patients During Anthracycline and/or Trastuzumab Treatment. Arq Bras Cardiol. 2018;110(2):140-150.*
31. *Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, et al. Early Detection and Prediction of Cardiotoxicity in Chemotherapy. Am J Cardiol. 2011;107(9):1375-1380.*
32. *Baratta S, Damiano MA, Marchese ML, Trucco JI, Rizzo MM, Bernok F, et al. Integración de marcadores humorales, ecocardiograma Doppler convencional y strain bidimensional sistólico en la detección de toxicidad miocárdica secundaria a la quimioterapia. Rev Argent Cardiol. 2013;81(2):110-114.*
33. *Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktsis PN, Amir EA, Marwick TH, Gupta D, et al. Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. JAMA Cardiol. 2019;4(10):1007-1018.*
34. *Negishi K, Negishi T, Haluska BA, Hare JL, Plana JC, Marwick TH. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2014;15(3):324-331.*
35. *Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, Negishi K, Penicka M, Lemieux J, et al. Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy. J Am Coll Cardiol. 2021;77(4):392-401.*
36. *Wood PW, Choy JB, Nanda NC, Becher H. Left Ventricular Ejection Fraction and Volumes: It Depends on the Imaging Method. Echocardiography. 2014;31(1):87-100.*
37. *Van der Linde D, Van Hagen I, Veen K, Zuetenhorst H, Van Dalen B. Global longitudinal strain: an early marker for cardiotoxicity in patients treated for breast cancer. Netherlands Heart Journal. 2023;31(3):103-108.*
38. *Santoro C, Esposito R, Lembo M, Sorrentino R, Santo I De, Luciano F, et al. Strain oriented strategy for guiding cardioprotection initiation of breast cancer patients experiencing cardiac dysfunction. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2019;20(12):1345-1352.*
39. *Ammon M, Arenja N, Leibundgut G, Buechel RR, Kuster GM, Kaufmann BA, et al. Cardiovascular Management of Cancer Patients with Chemotherapy-Associated Left Ventricular Systolic Dysfunction in Real-World Clinical Practice. J Card Fail. 2013;19(9):629-634.*
40. *Zhang KW, Finkelman BS, Gulati G, Narayan HK, Upshaw J, Narayan V, et al. Abnormalities in 3-Dimensional Left Ventricular Mechanics with Anthracycline Chemotherapy Are Associated with Systolic and Diastolic Dysfunction. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;11(8):1059-1068.*