

El papel del ecocardiograma en la valoración de la cardiotoxicidad por quimioterapia

Nilda Espinola Zavaleta,^{*,**} Eulo Lupi Herrera^{*}

RESUMEN

El presente estudio es una revisión de la utilidad del ecocardiograma en la detección subclínica de la disfunción sistólica ventricular izquierda de los pacientes sometidos a quimioterapia, antes de que el daño miocárdico sea irreversible. Se abordan los parámetros clásicos en la evaluación sistolo-diastólica ventricular así como los más actuales, resaltando el papel de las nuevas técnicas ecocardiográficas como son el ecocardiograma tridimensional en la evaluación de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo y la técnica de *speckle tracking* en la valoración de la deformación de la fibra miocárdica ventricular.

Palabras clave: Quimioterapia, cardiotoxicidad, función ventricular izquierda, deformación miocárdica.

Nivel de evidencia: III.

The role of echocardiography in the assessment of chemotherapy-induced cardiotoxicity

ABSTRACT

It is a review of the utility of echocardiography in the subclinical detection of left ventricular systolic dysfunction in patients undergoing chemotherapy, before the myocardial damage is irreversible. Classical and most current parameters used in the assessment of systolic and diastolic ventricular function will be addressed, highlighting the role of new echocardiographic techniques such as three-dimensional echocardiography in the evaluation of the ejection fraction of the left ventricle and the speckle tracking in the assessment of left ventricular myocardial fiber deformation.

Key words: *Chemotherapy, cardiotoxicity, left ventricular function, myocardial deformation.*

Level of evidence: III.

INTRODUCCIÓN

En la última década, las mejoras en la detección temprana de los diversos tipos de neoplasias y en el tratamiento de éstas han logrado una mayor supervivencia de los enfermos, pero también han permitido el desarrollo de complicaciones cardíacas relacionadas con el tratamiento.¹⁻³ Existen dos tipos de regímenes terapéuticos potencialmente asociados a la cardiotoxicidad:

- a) Tipo I que incluye a las antraciclinas tales como: doxorrubicina, epirrubicina, idarrubicina y mitoxantrone. Estudios experimentales han demostrado que la disfunción cardíaca está mediada por la topoisomerasa-IIb en los cardiomiositos a través de la formación de complejos ternarios cuyo daño depende de la dosis acumulativa. La microscopía electrónica de biopsias de miocardio en pacientes tratados con antraciclinas muestra diversos grados

* Centro Médico ABC Institución de Asistencia Privada, División Cardiovascular, México, D.F.

** Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez», Ecocardiografía en Consulta Externa, México, D.F.

Recibido para publicación: 02/07/2015. Aceptado: 20/08/2015.

Correspondencia: Dra. Nilda Espinola Zavaleta

Sur 136 Núm. 116, Col. Las Américas, 01120, Del. Álvaro Obregón, México, D.F.
Tel: 55732911, Fax: 55730994.

E-mail: niesza2001@hotmail.com

Abreviaturas:

FEVI = Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

SAE = Sociedad Americana de Ecocardiografía.

AEE = Asociación Europea de Ecocardiografía.

DGL = Deformación global longitudinal.

TEI = Índice de desempeño miocárdico.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

de daño de los miocitos como edema vacuolar que provoca desorden de las miofibrillas y muerte celular con un potencial mínimo de regeneración.^{4,5}

- b) Tipo II que incluye el trastuzumab (Herceptin), el cual es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la proteína HER2 y otros agentes inmunomoduladores como: lapatinib, pertuzumab, imatinib, sorafenib, sunitinib, bevacizumab y bortezomib. Estos nuevos agentes inmunomoduladores pueden ocasionar daño a los cardiomiocitos, pero éste no depende de la dosis y no conduce a la apoptosis. A pesar de que el efecto miotóxico es desconocido, estos agentes tienen la capacidad de revertir la disfunción cardíaca después de su suspensión, lo que no ocurre con las antraciclinas y agentes alquilantes. Sin embargo, la utilización de trastuzumab en pacientes que ya hicieron uso de antraciclinas previamente aumenta la incidencia de alteraciones cardíacas.⁶

La cardiotoxicidad causada por la quimioterapia puede ocurrir días después de su infusión o incluso después de varios años, lo que demuestra la importancia del monitoreo cardiológico a largo plazo en estos pacientes; ésta puede ser aguda, subaguda o crónica y se caracteriza por alteraciones electrocardiográficas, miocarditis, pericarditis e insuficiencia cardíaca.^{2,3,7} La enfermedad pericárdica inducida por quimioterapia generalmente se manifiesta como pericarditis, con o sin miocarditis asociada. La pericarditis puede estar asociada a derrame pericárdico con diferentes grados de deterioro hemodinámico. Los agentes que se asocian a enfermedad pericárdica son: antraciclinas, ciclofosfamida y citarabina, los cuales pueden provocar pericarditis aguda o subaguda con derrame pericárdico, que puede o no estar acompañado de miocarditis. Los inhibidores de la quinasa tirosina (imatinib y dasatinib) se asocian al desarrollo de derrame pleural y pericárdico; este último puede progresar a taponamiento cardiaco.

Existe un consenso del comité de expertos² que define la disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer como una disminución de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) mayor a 10%, a un valor de la FEVI < 53%. Esta disminución debe ser confirmada por estudios repetidos de ecocardiografía que deben realizarse 2 o 3 semanas después del diagnóstico basal que muestra la disminución inicial de la FEVI. La disminución de la FEVI puede categorizarse como sintomática o asintomática o en relación con su reversibilidad:

Reversible: disminución > 5% del estudio basal.

Parcialmente reversible: mejoría ≥ 10% del punto más bajo, pero > 5% por debajo del valor basal.

Irreversible: mejoría < 10% del punto más bajo, pero > 5% por debajo del valor basal.

Indeterminado: El paciente no está disponible para la reevaluación.

Los métodos de evaluación de la función ventricular prequimioterapia más habituales son la ecocardiografía y la ventriculografía radioisotópica. Estos métodos son bastante sensibles en la detección de la cardiotoxicidad. También puede utilizarse la resonancia magnética, considerada como el estándar de oro en el análisis de la función ventricular, pero la falta de disponibilidad en todos los hospitales y alto costo limitan su utilización.⁷⁻⁹

Por lo tanto, la ecocardiografía es el estudio de elección en la evaluación de los pacientes sometidos a quimioterapia con drogas cardiotóxicas, sobre todo por su disponibilidad, bajo costo, alta reproducibilidad, versatilidad, por no estar expuesto a radiación y seguridad.^{2,10,11} Actualmente, la ecocardiografía puede definir el inicio de la disfunción cardíaca mediante el cálculo de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo por técnicas modernas como el ecocardiograma tridimensional y de contraste para una mejor definición de los bordes endocárdicos y la evaluación de la deformación ventricular con la técnica de *speckle tracking* para determinar la disfunción subclínica.¹²⁻¹⁶ Además de la evaluación anatómica del ventrículo izquierdo, de su función sistólica y diastólica en reposo y con estrés farmacológico, la ecocardiografía permite también una evaluación precisa de las válvulas cardíacas, de la aorta y del pericardio.^{17,18}

Así como ocurre en la cascada de isquemia miocárdica, en la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia, las alteraciones de la función diastólica pueden preceder a la disfunción sistólica. Las anormalidades en los parámetros de función diastólica parecen corresponder a un signo temprano de disfunción del ventrículo izquierdo en los pacientes tratados con quimioterapia, por ello es importante la monitorización de los mismos como parte de la evaluación ecoardiográfica.¹⁹⁻²²

I) Función sistólica del ventrículo izquierdo

a) Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) por ecocardiograma transtorácico bidimensional

La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo es uno de los parámetros más utilizados para la evalua-

ción de la función ventricular, siendo ampliamente usada para el diagnóstico y seguimiento de la disfunción ventricular sistólica por cardiotoxicidad.

De acuerdo con las recomendaciones conjuntas de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (SAE) y de la Asociación Europea de Ecocardiografía (AEE), el método de elección para el cálculo de los volúmenes del ventrículo izquierdo y la FEVI es el biplanar de Simpson modificado (método de discos) por ecocardiograma bidimensional (*Figura 1*).^{23,24}

Las recomendaciones para la cuantificación de cámaras cardiacas de la SAE y de la AEE establecieron una $\text{FEVI} \geq 55\%$ como un rango de referencia normal.^{7,14} Nuevos datos extraídos de seis bases de datos, incluyendo Asklepios, FLEMENGHO, CARDIA5 y CARDIA25, Padua 3D Echo Normal y los rangos de referencia normal para el estudio de ecocardiografía (NORRE) indican que la FEVI normal calculada con el método Simpson modificado es de $63 \pm 5\%$. La FEVI normal oscila en el rango de 53 a 73%.^{14,23-25} Los cambios en la FEVI indicativos de disfunción del ventrículo izquierdo pueden identificarse con mayor precisión cuando se hacen comparaciones entre los estudios basales y los de seguimiento. El valor normal promedio de la FEVI según el método biplanar para hombres es $62\% \pm 5$ (rango: 52-72) y para mujeres $64\% \pm 5$ (rango: 54-74).

Aunque la FEVI es un predictor robusto de eventos cardíacos en la población general, tiene una baja sensibilidad para la detección de pequeños cambios en la función ventricular izquierda. La FEVI calculada por ecocardiografía bidimensional a menudo falla en la detección de alteraciones sutiles en la contracti-

lidad del ventrículo izquierdo debido a varios factores que incluyen la presunción geométrica del ventrículo izquierdo, la visualización inadecuada del verdadero ápex del ventrículo izquierdo y la variabilidad intra e interobservador. También es importante recordar que la FEVI depende de las condiciones de carga, las cuales pueden modificarse frecuentemente durante la quimioterapia y afectar el valor real de la FEVI.

b) Ecocardiograma de contraste

Desde 1968 se estableció la existencia de agentes de contraste para ultrasonido. Inicialmente eran microburbujas de aire relativamente inestables e incapaces de cruzar la barrera pulmonar. En la actualidad, existen ecorrealzadores de segunda generación aprobados por la FDA para uso clínico, como son Optison y Definity, que son gases de baja solubilidad y difusibilidad con una cubierta de lípidos, albúmina o galactosa que atraviesan la vasculatura pulmonar y opacan la cavidad ventricular, mejorando la resolución de los bordes endocárdicos.

En los pacientes con ventana técnicamente difícil, la ecocardiografía de contraste es una excelente opción, ya que permite definir en forma óptima los bordes endocárdicos del ventrículo izquierdo y de esta manera obtener una determinación precisa de los volúmenes ventriculares y de la FEVI con poca variabilidad inter e intraobservador.

De acuerdo con las recomendaciones actuales, el contraste debe utilizarse cuando dos segmentos contiguos del ventrículo izquierdo no se visualizan bien en las imágenes apicales sin utilización de contraste.^{13,26}

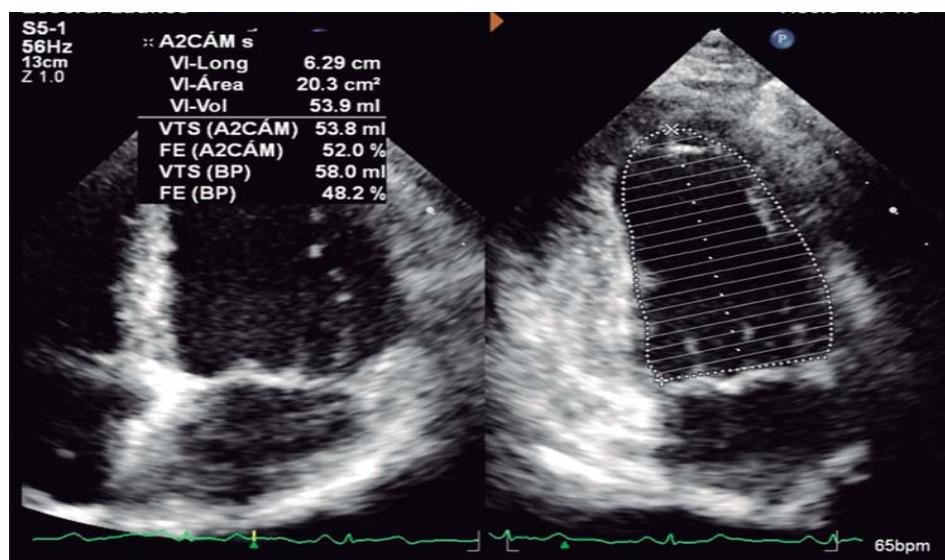


Figura 1.

Imagenes bidimensionales en el plano apical de 4 cámaras que muestra el cálculo de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) por el método de Simpson biplanar. La FEVI está deprimida (48%).

c) Ecocardiograma tridimensional

Con la introducción de la técnica tridimensional en tiempo real, el análisis de los volúmenes ventriculares y de la fracción de expulsión es más fidedigno y reproducible. Esta técnica permite cuantificar latido a latido los volúmenes del ventrículo izquierdo (*Figura 2*), sin ninguna presunción geométrica como sucede con la técnica bidimensional, con excelente correlación con los volúmenes determinados por la resonancia magnética nuclear ($r = 0.96$, $r = 0.97$ y $r = 0.93$ para el volumen telediastólico, el volumen telesistólico y la FEVI, respectivamente).^{2,7,10,12,14}

d) Strain y strain bidimensional

El análisis de la deformación miocárdica aporta parámetros de función sistólica y diastólica de cada uno de los segmentos miocárdicos en las tres direcciones del espacio: longitudinal, radial y circunferencial. En condiciones normales, durante la sístole ventricular, las fibras longitudinales se acortan hacia el ápex y se engrosan en sentido radial, mientras que las fibras circunferenciales convergen hacia el centro reduciendo su eje de contracción. La deformidad miocárdica (*strain*) se define como la diferencia entre la longitud final (ℓ) y la longitud original

(ℓ_0), dividida por la longitud original $((\ell - \ell_0)/\ell_0) \times 100\%$; es decir, es el cambio total que sufre el miocardio durante el ciclo cardíaco en relación con su dimensión inicial. El miocardio puede deformarse en acortamiento (deformación negativa) o elongación (deformación positiva); el *strain* se expresa como porcentaje (%) de cambio de longitud y se le representa con la letra $\dot{\epsilon}$.²⁷

Existen dos métodos para analizar la deformación miocárdica: el Doppler tisular y el *speckle tracking*. Con el Doppler tisular existen muchas limitantes, tales como la dependencia del ángulo de incidencia del haz de ultrasonido, la incapacidad de realizar mediciones en más de una dimensión y el tiempo para la adquisición de las imágenes; todo esto hace que los resultados tengan alta variabilidad interobservador (10 a 25%), lo que ha hecho que esta técnica no se haya difundido ampliamente.^{15,16}

El *speckle tracking* se basa en el principio de análisis del movimiento o desplazamiento (tracking) de los pequeños gránulos (*speckles*) producidos por la interacción del ultrasonido con la estructura del miocardio (marcas acústicas naturales); la deformación miocárdica bidimensional estudia el movimiento miocárdico en relación con el miocardio adyacente; estos gránulos están uniformemente distribuidos en el miocardio; cada gránulo puede ser identificado, lo

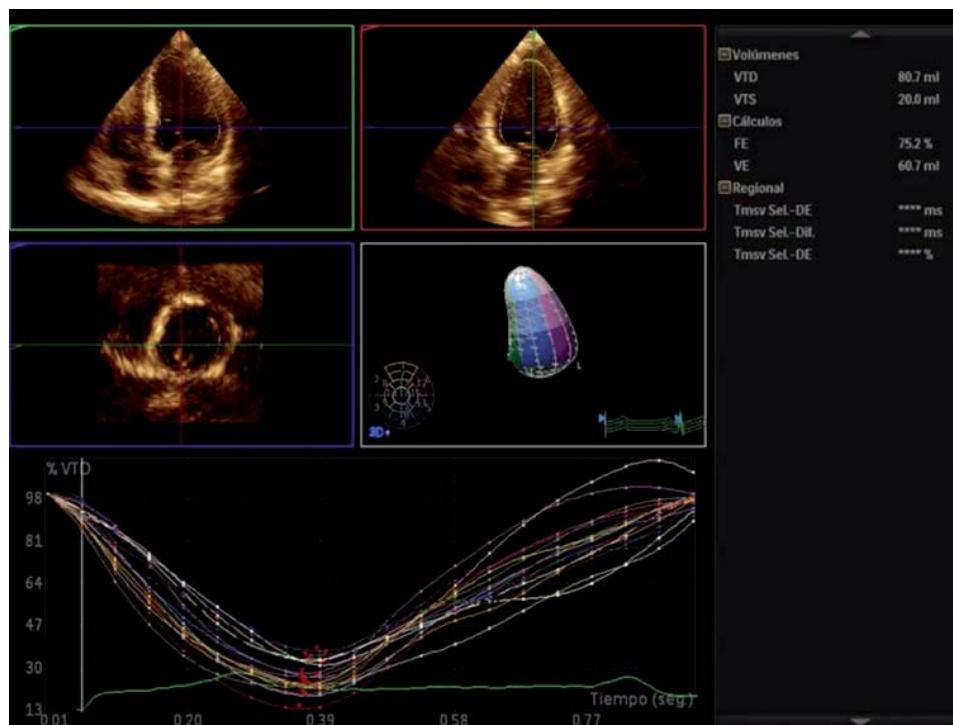


Figura 2.

Cálculo de los volúmenes y de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, mediante la técnica tridimensional.

que permite ver el cambio de su posición cuadro a cuadro durante un ciclo cardíaco.

El análisis de la deformación miocárdica longitudinal se grafica con una curva negativa con un pico máximo cercano al cierre de la válvula aórtica; esta curva representa el acortamiento longitudinal miocárdico máximo durante la contracción, que en hombres sanos varía entre -17% y -21%; las curvas de deformación circunferencial también son negativas y alcanzan su pico cerca del cierre aórtico; su valor normal varía entre -16% y -23%; algunos software miden automáticamente la deformación global pico sistólica de cada una de las tres vistas apicales y las promedia; esta deformación global pico sistólica promedio tiene buena correlación en los estudios clínicos con la FEVI.

Las imágenes de *strain* miocárdico proveen mediciones muy sensibles y reproducibles de la función ventricular izquierda con una variabilidad intraobservador e interobservador baja (3.6 a 5.3% y 7 a 11.8%, respectivamente).

Esta técnica no depende del ángulo del ultrasonido ni del movimiento de traslación cardiaca, consume menos tiempo en su procesamiento, es más fácil, exacta y permite analizar el ápex del ventrículo izquierdo.²⁷⁻²⁹

La estrategia ideal para la detección de la disfunción subclínica del ventrículo izquierdo es comparar las mediciones de la deformación global longitudinal (DGL) obtenidas durante la quimioterapia con las obtenidas antes del tratamiento, permitiendo al paciente ser su propio control (*Figura 3A y 3B*). Un porcentaje relativo de reducción en la DGL > 15% es muy probable que sea anormal, mientras que un cambio en la DGL < 8% no parece tener importancia clínica. El valor anormal de la DGL debe ser confirmado por un estudio de control, el cual debe realizarse de 2 a 3 semanas después del estudio anormal inicial.²

II) Función diastólica del ventrículo izquierdo

En la quimioterapia puede ocurrir aumento del tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo, disminución de la velocidad de llenado rápido (onda E) y disminución de la relación E/A (*Figura 4*). Estas alteraciones en la función diastólica pueden anteceder las alteraciones sistólicas en la cardiompatía inducida por quimioterapia. No obstante, los estudios realizados para definir el papel de la función diastólica en la quimioterapia son unicéntricos y poco representativos, por lo que deben realizarse estudios multicéntricos para definir mejor el papel de la disfunción diastólica en la cardiotoxicidad por quimioterapia.^{19,20}

ÍNDICE DE DESEMPEÑO MIOCÁRDICO (ÍNDICE DE TEI)

Se define como la suma del tiempo de contracción isovolumétrica y el tiempo de relajación isovolumétrica dividida por el tiempo del periodo eyectivo y refleja la función sistolo-diastólica ventricular. El índice de desempeño miocárdico es reproducible, no depende de las condiciones de pre- y postcarga, relativamente independiente de la frecuencia cardiaca y tampoco de la definición de los bordes endocárdicos, lo que lo hace un método ideal para el análisis de la función cardiaca en estudios longitudinales. Los valores mayores de 0.54 obtenidos por Doppler tisular son indicativos de disfunción ventricular.^{7,21,22,25}

FUTURO DE LA ECOCARDIOGRAFÍA EN LA CARDIOTOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA

La evaluación del *strain* en la aurícula izquierda podría ser un parámetro para predecir las alteraciones

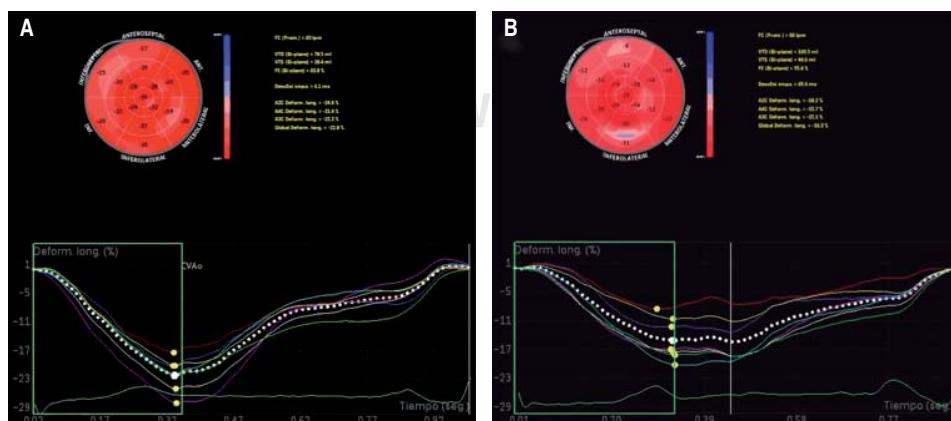


Figura 3.

Strain 2D. **A)** Strain bidimensional longitudinal prequimioterapia con Doxorrubicina con deformación global longitudinal (DGL) del ventrículo izquierdo normal (-22%). **B)** Strain bidimensional longitudinal tres meses después del tratamiento con disminución significativa de la DGL del ventrículo izquierdo (-16%).

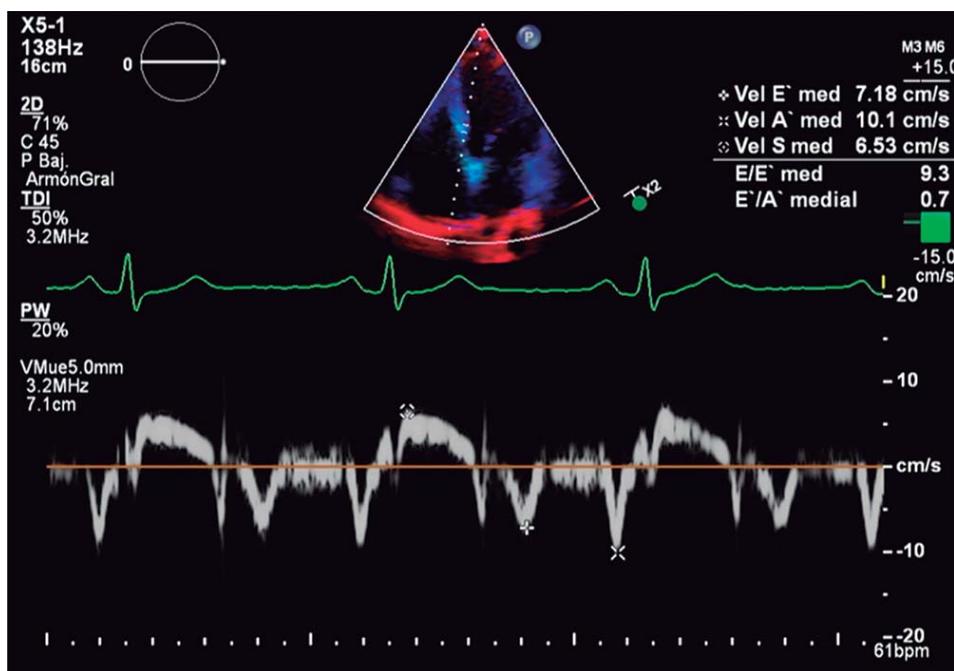


Figura 4.

Ecocardiograma transtorácico con Doppler tisular que muestra disfunción diastólica del ventrículo izquierdo tipo I y presiones de llenado del ventrículo izquierdo normales.

del *strain* ventricular y de esta manera llegar a identificar el «estadio temprano» de la disfunción ventricular subclínica.

CONCLUSIÓN

La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo es un parámetro predictor de morbimortalidad en pacientes que se encuentran en tratamiento con quimioterapia. Sin embargo, detecta cambios tardíos en el curso de la terapéutica, cuando la lesión miocárdica ya es irreversible. Los marcadores de disfunción subclínica como el *strain* y el *strain* bidimensional son herramientas útiles para la detección temprana de esta disfunción miocárdica en pacientes sometidos a terapia cardiotóxica, y sirven de alerta para una posible interrupción de la terapia o cambio de ésta por drogas menos cardiotóxicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Geiger S, Lange V, Suhl P, Heinemann V, Stemmler HJ. Anti-cancer therapy induced cardiotoxicity: review of the literature. *Anticancer Drugs*. 2010; 21: 578-590.
- Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: A report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014; 27: 911-939.
- Lal H, Kolaja KL, Force T. Cancer genetics and the cardiotoxicity of the therapeutics. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 267-274.
- Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu LS, Liu LF, Yeh ET. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med*. 2012; 18: 1639-1642.
- Friedman MA, Bozdech MJ, Billingham ME, Rider AK. Doxorubicin cardiotoxicity. Serial endomyocardial biopsies and systolic time intervals. *JAMA*. 1978; 240: 1603-1606.
- Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 2900-2902.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L 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: 1-39.
- Gottdiener JS, Mathisen DJ, Borer JS, Bonow RO, Myers CE, Barr LH et al. Doxorubicin cardiotoxicity: assessment of late left ventricular dysfunction by radionuclide cineangiography. *Ann Intern Med*. 1981; 94: 430-435.
- Epstein FH. MRI of left ventricular function. *J Nucl Cardiol*. 2007; 14: 729-744.
- Plana JC. La quimioterapia y el corazón. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64: 409-415.
- Salgado AA, Dias Coelho Filho C, de Souza Segregio Reis C. El papel del ecocardiograma en la quimioterapia. *Arq Bras Cardiol*. 2014; 27: 18-23.
- Badano LP, Boccalini F, Muraru D, Bianco LD, Peluso D, Bellu R et al. Current clinical applications of transthoracic three-dimensional echocardiography. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2012; 20: 1-22.
- Mulgagh SL, Rakowski H, Vannan MA, Abdelmoneim SS, Becher H, Bierig SM et al. American Society of Echocardiography Consensus Statement on the Clinical Applications of Ultrasonic Contrast Agents in Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008; 21: 1179-1201.
- Muraru D, Badano LP, Peluso D, Dal Bianco L, Casablanca S, Kocabay G et al. Comprehensive analysis of left ventricular geometry and function by three-dimensional echocardiography in healthy adults. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013; 26: 618-628.

15. Poterucha JT, Kutty S, Lindquist RK, Li L, Eidem BW. Changes in left ventricular longitudinal strain with anthracycline chemotherapy in adolescents precede subsequent decreased left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012; 25: 733-740.
16. Jassal DS, Han SY, Hans C, Sharma A, Fang T, Ahmadie R. Utility of tissue Doppler and strain rate imaging in the early detection of trastuzumab and anthracycline mediated cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22: 418-424.
17. Daher IN, Kim C, Saleh RR, Plana JC, Yusuf SW, Banchs J. Prevalence of abnormal echocardiographic findings in cancer patients: a retrospective evaluation of echocardiography for identifying cardiac abnormalities in cancer patients. *Echocardiography.* 2011; 28: 1061-1067.
18. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1077-1084.
19. Kuznetsova T, Herbots L, Lopez B, Jin Y, Richart T, Thijss L et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *Circ Heart Fail.* 2009; 2: 105-112.
20. Dorup I, Levitt G, Sullivan I, Sorensen K. Prospective longitudinal assessment of late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: the role of diastolic function. *Heart.* 2004; 90: 1214-1216.
21. Eidem BW, Sapp BG, Suarez CR, Cetta F. Usefulness of the myocardial performance index for early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Am J Cardiol.* 2001; 87: 1120-1122.
22. Ishii M, Tsutsumi T, Himeno W, Eto G, Furui J, Hashino K et al. Sequential evaluation of left ventricular myocardial performance in children after anthracycline therapy. *Am J Cardiol.* 2000; 86: 1279-1281.
23. Rietzschel ER, De Buyzere ML, Bekaert S, Segers P, De Bacquer D, Cooman L et al. Rationale, design, methods and baseline characteristics of the Asklepios Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007; 14: 179-191.
24. Friedman GD, Cutter GR, Donahue RP, Hughes GH, Hulley SB, Jacobs DR Jr et al. CARDIA: study design, recruitment, and some characteristics of the examined subjects. *J Clin Epidemiol.* 1988; 41: 1105-1116.
25. Lancellotti P, Badano LP, Lang RM, Akhaladze N, Athanassopoulos GD, Barone D et al. Normal reference ranges for echocardiography: rationale, study design, and methodology (NORRE Study). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013; 14: 303-308.
26. Senior R, Becher H, Monaghan M, Agati L, Zamorano J, Vanoverschelde JL et al. Contrast echocardiography: evidence-based recommendations by European Association of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2009; 10: 194-212.
27. Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, Surameliashvili N, Hetzer R. Strain and strain rate imaging by echocardiography-basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev.* 2009; 5: 133-148.
28. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63: 2751-2768.
29. Jurcut R, Wildiers H, Ganame J, D'hooge J, De Backer J, Denys H et al. Strain rate imaging detects early cardiac effects of pegylated liposomal Doxorubicin as adjuvant therapy in elderly patients with breast cancer. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008; 21: 1283-1289.