

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

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

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

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

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

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

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 20 de octubre de 2020

Aceptado: 5 de diciembre de 2020

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Abreviaturas

CTx: cardiotoxicidad

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

RMC: resonancia magnética cardíaca

SLG: *strain* longitudinal global

ST-2D: *speckle-tracking* bidimensional

RESUMEN

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

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

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

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

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

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

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

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

ABSTRACT

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

Contribución de los autores

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INTRODUCCIÓN

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

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

A pesar de que la prevención farmacológica ha sido una estrategia reciente, la búsqueda de métodos clínicos y paraclínicos para la identificación, detección precoz y prevención de la cardiotoxicidad (CTx) ha tenido una trayectoria histórica³. Este efecto tóxico fue definido en sus inicios por el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, como “la

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

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

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

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

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

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

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

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

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

MÉTODO

Tipo de estudio y pacientes

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

Criterios de inclusión

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

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

Criterios de exclusión

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

Ecocardiograma

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

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

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

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

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

También se evaluó la función sistólica del ventrículo derecho (VD) mediante la excursión sistólica del anillo tricuspídeo (TAPSE), y se consideraron normales aquellos valores recomendados en la Guía para la Evaluación Ecocardiográfica de las Cámaras Derechas en el Adulto de 2010¹². Las dimensiones de la aurícula izquierda (AI) fueron valoradas según la Guía de Cuantificación de las Cavidades Cardíacas por Ecocardiografía en Adultos, de 2015¹¹.

Obtención de la información

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

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

Principales variables

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

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

Procesamiento estadístico

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

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

Aspectos éticos

La investigación fue realizada teniendo en cuenta lo

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

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

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

RESULTADOS

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

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

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

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

* Una paciente tuvo cáncer de mama bilateral.

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

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

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

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

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

Los valores expresan n (%).

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

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

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

Los valores expresan media ± desviación estándar.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

* *t-Student* o prueba de Wilcoxon.

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

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

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

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

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

Los valores expresan media ± desviación estándar.

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

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

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

DE, desviación estándar

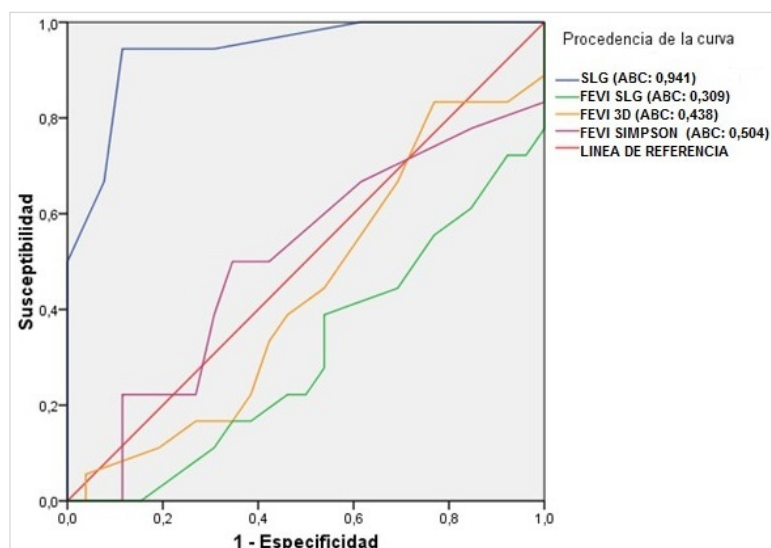


Figura. Curva ROC que evalúa la precisión diagnóstica de las distintas técnicas ecocardiográficas utilizadas para evaluar cardiotoxicidad. ABC, área bajo la curva.

DISCUSIÓN

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

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

En esta investigación no se evaluó el color de la

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

El cambio del valor del *strain* miocárdico en los

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

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

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

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

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

LIMITACIONES

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

CONCLUSIONES

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

RECOMENDACIONES

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

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

BIBLIOGRAFÍA

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

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

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

Saraí Torres González¹ , MD; Sheila Hechavarría Pouymiró² , MD; José A. Fernández Cueto¹ , MD; Reinel Álvarez Plasencia² , MD; Santa C. González Corrales³ , MD, PhD; and Danet Milán Roca⁴ , MD

¹ Department of Cardiology, Hospital Clínico Quirúrgico Provincial Abel Santamaría Cuadrado. Pinar del Río, Cuba.

² Department of Echocardiography, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Havana, Cuba.

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

⁴ Department of Cardiology, Hospital Clínico Quirúrgico Provincial Joaquín Albarrán. Havana, Cuba.

Este artículo también está disponible en español

ARTICLE INFORMATION

Received: October 20, 2020

Accepted: December 5, 2020

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Abbreviations

2D-ST: two-dimensional speckle-tracking

CMR: cardiac magnetic resonance

CTx: cardiotoxicity

GLS: global longitudinal strain

LVEF: left ventricle ejection fraction

ABSTRACT

Introduction: Advances in early detection and treatment of cancer have significantly reduced mortality. The net result is the emergence of a cohort of patients whose survival is sufficient to evidence the side effects of the used therapies. Cardiotoxicity is the set of cardiovascular diseases resulting from onco-hematological treatments.

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

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

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

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

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

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

RESUMEN

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

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

Authors' contribution

STG y SHP: Idea and design of the research; data collection, analysis and interpretation as well as manuscript writing.
 JAF y RAP, IMRF: Data collection and analysis as well as helping in the manuscript writing.
 SCGC y DMR: Data interpretation as well as helping in the manuscript writing.
 All authors critically reviewed the manuscript and approved the final report.

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

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

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

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

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

INTRODUCTION

Advances in early detection and treatment of cancer have significantly reduced patients' mortality. The introduction of targeted therapies has increased cure and remission rates in some cancers; in others, it has favored their conversion to a chronic disease. The net result is the emergence of a cohort of patients whose survival is sufficient to evidence the side effects of the used therapies¹.

In general, there are three conventional cancer treatments: surgery, radiotherapy and chemotherapy. Unfortunately, chemotherapy drugs do not have tumor specificity and cause damage to healthy cells, including cardiac cells, and it is the organ damage that limits their application and the safety of the therapeutic. The clinical consequences of a cardiac disease influence the survival of these patients, who require a multidisciplinary team to optimize their treatment².

Although pharmacological prevention has been a recent strategy, the search for clinical and paraclinical methods for the identification, early detection and prevention of cardiotoxicity (CTx) has had a historical trajectory³. This toxic effect was first defined by the National Cancer Institute of United States of America as "the toxicity affecting the heart"³; however, this simple concept has adopted many interpretations and has undergone several updates.

Although left ventricular ejection fraction (LVEF) remains the diagnostic parameter of CTx, its prognostic value is currently controversial. This made it necessary to continue the search for new methods based on two-dimensional echocardiography, which would provide additional information, overcome the advantages of LVEF and do not have the disadvantages that limit it⁴. The contraction of the myocardial fibers determines changes in size and shape of left ventricle that are the result of simultaneous longitudinal shortening, circumferential rotation and radial thickening of the myocardium. The LVEF provides a general index of left ventricular chamber function, without taking into account the relative role of the different components of myocardial function (strain in various directions and rotation), which may be affected to varying degrees in different cardiac diseases, even though LVEF remains within normal values⁵. This led to the development of tissue distortion measurements derived from Doppler myocardial imaging, strain and two-dimensional speckle-tracking analysis (2D-ST), capable of detecting myocardial disturbances before the existence of systolic or diastolic dysfunction detectable through other methods⁶.

López-Fernández *et al.*¹, in the Position Paper and Recommendations on Cardio-Onco-Hematology in clinical practice, published in 2017 in *Revista Española de Cardiología*, renewed the concept of CTx as the set of cardiovascular diseases derived from onco-hematological treatments, with diagnostic criteria similar to those used in the general population. For the first time, myocardial strain rate is taken into

account.

account as a predictor of heart failure and its reference values are indicated¹.

Advances in the early detection and treatment of cancer have improved cancer survival, resulting in more than 16.7 million cancer survivors in the United States of America nowadays; this, in turn, has led to an increased risk of morbidity and mortality from other causes for these individuals, mainly due to cardiovascular diseases⁷.

The incidence of CTx secondary to chemotherapy in patients with breast cancer or lymphoma at the Cuban Institute of Oncology is unknown. Cardiovascular diseases, followed by neoplasms, are the leading cause of death in cancer survivors and their treatment poses an enormous challenge. The onco-hematological therapies triple the risk of cardiovascular events in the medium and long terms. Cardiovascular toxicity secondary to chemotherapy treatment is a widely recognized problem, so the focus is no longer directed solely at overcoming the malignancy, but rather on early identification and treatment of possible side effects⁸. However, scientific evidence on the treatment of cardiovascular complications in onco-hematological patients is scarce, since these patients have been systematically excluded from clinical trials and current recommendations are based on expert consensus. There are many studies of cardiotoxicity around the world, but they continue to be scarce in comparison with the accelerated increase in cancer survival and, consequently, the increase in CTx.

In Cuba there is little knowledge about the behavior of such topic in the population with cancer. Historically, health statistics do not contain the causes of death secondary to CTx or due to side effects of the therapy for this oncological disease; likewise, the Cuban Health Statistical Yearbook is not exempt from this deficiency. Cardio-onco-hematology teams around the world bring together the professionals involved in the care of cancer patients, with the aim of optimizing treatment and minimizing cardiovascular toxicity¹. In our country, it was not until 2018 that the cardio-onco-hematology team was created at the *Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología* (INOR by its acronyms in Spanish) for the comprehensive follow-up of cancer patients, so this research was carried out in close interaction with specialists in Oncology to thus optimize patients follow-up; although this modality has not yet been extended to the rest of the country's oncology institutions.

Improving the prognosis of oncology patients is not only about curing the tumor, but also about pre-

venting, diagnosing and effectively treating the complications derived from onco-hematological therapies. We insist that there are very few published studies on cardiotoxicity in Cuba; therefore, it is not known at what point we begin to cause harm pretending a greater benefit. The global longitudinal strain (GLS) allows to early detect CTx before the LVEF measurement is altered. Therefore, the objectives of this study were: to evaluate the role of GLS in the early detection of cardiotoxicity in patients undergoing chemotherapy; to identify its incidence according to clinical and epidemiological variables and treatment regimens; to determine the possible differences in the evolution of echocardiographic variables measured at the beginning, at the end and at one year after cancer treatment according to the occurrence of cardiotoxicity; and to determine the discriminating capacity of GLS in the early detection of CTx.

METHOD

Type of study and patients

A quantitative, analytical, longitudinal, prospective study was carried out at the *Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular* (ICCCV by its acronyms in Spanish), with 44 patients (study's population and sample match) from the *Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología* (INOR by its acronyms in Spanish) of Cuba, diagnosed with breast cancer or lymphoma who started chemotherapy treatment between February 2017 and April 2018.

Inclusion criteria

Patients over 18 years old, with a diagnosis of *de novo* of breast cancer or lymphoma, who agreed to take part in the research, were able to undergo the planned echocardiographic studies and did not die before the end of the study.

Exclusion criteria

Patients with poor acoustic window for evaluation through transthoracic echocardiogram, previous chemotherapy or radiotherapy, and associated cardiovascular comorbidities: proven coronary artery

disease or heart failure, cardiomyopathies with decreased LVEF, acquired valve diseases, congenital heart diseases, left ventricular hypertrophy secondary to high blood pressure, electrical conduction disorders (atrioventricular or bundle branch blocks, accessory pathways and persistent or chronic tachyarrhythmias).

Echocardiography

A transthoracic echocardiogram was performed to each patient prior to the start of chemotherapy and successively, according to the recommendations of the Cardio-Onco-Hematology consensus published in 2017¹ for the type of drug and the administered doses, and another one at one year after the end of treatment; so that each patient became his or her own controller to evaluate relative changes throughout follow-up.

The echocardiographic studies were carried out in a Philips EPIQ 7 equipment with Quick SAVE function, with 2,5 MHz probe. Measurements were performed according to the American Society of Echocardiography (ASE) recommendations. The studies were carried out in the left lateral decubitus position, with electrocardiographic synchronization.

Systolic function values were obtained through linear methods like Teichholz (Teich); volumetric methods like Simpson and three-dimensional and through 2D-ST strain. The parameters considered normal were classified by the Cardio-Onco-Hematology consensus published in 2017¹. Using 2D-ST techniques, longitudinal peak systolic strain was quantified and 17 segments were averaged to obtain the GLS. The three apical views (two-, three- and four-chambers) were acquired in gray scales with a high frame rate, between 50-70 frames per second, by averaging two cardiac cycles, using Epic 7.1.1 software; those segments inadequately evaluated through 2D-ST were excluded from the analysis. Normal GLS values were considered to be those recommended by the software provider according to gender and age in healthy populations^{1,9,10}.

Through three-dimensional echocardiography, complete volumes were obtained from the apical view in real time, where four cardiac cycles were averaged in the acquisition of the images and end-diastolic and end-systolic volumes and LVEF were quantified. Normal values were considered according to the recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults⁹ of

2015.

Diastolic function was assessed through pulsed Doppler and early (E) and late (A) transmitral diastolic velocities were determined, and with the tissue Doppler imaging (TDI), early diastolic velocities of the lateral and septal mitral annulus (e'), as well as the E/e' ratio in this annulus. The diastolic function was classified according to the ASE recommendations¹¹.

Right ventricular (RV) systolic function was also assessed through tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), and those values recommended in the guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults¹² of 2010 were considered normal. Left atrial dimensions were assessed according to the recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults^{9,11} of 2015.

Data collection

Primary and secondary methods were used for data collection. The general data of the patients as well as those referring to the chemotherapy treatment were taken from their medical records, which were consulted in the archive department of the INOR of Cuba, as well as in the database of that center. For the collection of echocardiographic data, a form was designed that included the variables under study, which was validated by the opinion of experts from the ICCCV of Cuba.

All the information obtained was emptied and stored in an Excel 2013 data sheet for review, validation and processing. Results are shown in tables and graphs.

Main variables

Clinical variables: Age, treatment period, cardiovascular risk factors, tumor location and chemotherapy regimen.

Echocardiographic variables: LVEF (%) according to the used method, GLS through 2D-ST, TAPSE, mitral flow, mitral annulus TDT and left atrial volume.

Statistical processing

Quantitative variables were described as mean val-

ues and standard deviation, and qualitative or categorical variables as absolute and relative frequencies. The Kolmogorov-Smirnov non-parametric test was used to check compliance with the assumptions of normality. Chi square and Fisher's exact tests were used to determine the existence of associations among categorical variables. For quantitative variables, the repeated measures analysis of variance was used for the one-factor model in the comparison of echocardiographic measurements at the three time points of the study.

For the comparison between variables from the first echocardiogram and at one year of treatment, the Students' t test for paired observations or the Wilcoxon test were applied, and to classify the discriminating capacity of the GLS diagnostic test in the early detection of chemotherapy-induced cardiotoxicity, the ROC (receiver operating characteristic) curve statistical tool was used. A p value inferior to 0.05 was considered significant. All calculations were made using the SPSS statistical package. 21.0.

Ethical aspects

The research was carried out taking into account the Declaration of Helsinki of 1989 on ethical principles for medical studies on human beings, in accordance

with the four basic ethical principles: respect for persons, beneficence, non-maleficence and justice.

The principle of medical confidentiality in the scientific research was respected and the information was properly handled, since it was used only in the research.

In order to carry out this study, prior coordination was made with the involved centers and the approval of the scientific councils of both institutions was obtained. In addition, the informed consent was signed by every patient.

RESULTS

After analyzing the data of the 44 patients included in the study, an overall mean age of 47.7 years old was found, and of 49.1 years old among those who developed cardiotoxicity (**Table 1**), without reaching statistically significant differences ($p=0.61$). Nevertheless, the mean age of the studied population is relatively low due to the appearance of cancer at increasingly younger ages. The treatment period with chemotherapy was 5.05 months, slightly longer in those patients who presented cardiotoxicity, although also without statistical significance ($p=0.74$). Regarding risk factors, high blood pressure predom-

Table 1. Clinical-epidemiological distribution of the studied patients.

Variables	Total (n=44)	No cardiotoxicity (n=26)	Cardiotoxicity (n=18)	p
Age	47,7 ± 13,8	46,88 ± 14,9	49,1 ± 12,1	0,613
Months of treatment	5,05 ± 1,81	4,96 ± 1,5	5,17 ± 2,3	0,738
Risk factors				
High blood pressure	8 (18,1%)	5 (19,2%)	3 (16,7%)	0,576
Diabetes mellitus	3 (6,8%)	2 (7,7%)	1 (5,6%)	0,638
Cardiovascular disease	1 (2,3%)	0	1 (5,6%)	0,409
Obesity	2 (4,5%)	1 (3,8%)	1 (5,6%)	0,656
Smoking habit	2 (4,5%)	1 (3,8%)	1 (5,6%)	0,656
Previous diastolic dysfunction	7 (15,9)	2 (7,7%)	5 (27,8%)	0,073
Tumor location*				
Right breast	10 (22,7%)	3 (11,5%)	7 (38,9%)	0,04
Left breast	22 (50%)	14 (53,8%)	8 (44,4%)	0,760
Lymphoma	13 (29,5%)	9 (34,6%)	4 (22,2%)	0,507

Values express media ± standard deviation and n (%).

* One patient had bilateral breast cancer.

inated (18.1%), but it was not representative with respect to the appearance of cardiotoxicity, since only three (16.7%) of the patients who developed cardiotoxicity had it. The highest incidence of CTx was observed in those with previous diastolic dysfunction (27.8%; $p=0.07$) and cardiovascular disease, since only one patient had the latter one, but developed CTx ($p=0.41$). Regarding the location of the tumor, there was a predominance of left breast cancer (50%); however, only 36.4% of these patients presented CTx, which constituted 44.4% of the total patients who developed it; however, it was observed that in right breast cancer the incidence of CTx was higher, since it was present in 7 out of the 10 women

who suffered from it, representing 38.9% of the total patients with CTx ($p=0.04$). It is important to point out that there was one patient who presented cancer in both breasts.

The most commonly used treatment scheme was adriamycin-cyclophosphamide-docetaxel, which accounted for 20.5% of all patients, followed by those who received adriamycin-cyclophosphamide (**Table 2**). Greater CTx development was observed in those who received adriamycin-cyclophosphamide-docetaxel (22.2%). In patients with radiotherapy associated to chemotherapy, there was a higher incidence of CTx in those who were administered adriamycin-cyclophosphamide-taxanes plus two mono-

Table 2. Distribution of the studied patients according to the chemotherapy regimen used and cardiotoxic response to the treatment.

Treatment scheme	Total (n=44)	No cardiotoxicity (n=26)	Cardiotoxicity (n=18)	p
Chemotherapy				
ABVD	5	4 (15,4%)	1 (5,56%)	0,634
ABVD >	3	3 (11,5%)	0	0,258
AC	8	5 (19,2%)	3 (16,7%)	0,828
CHOP	2	1 (3,85%)	1 (5,56%)	0,656
CHOP >	1	0	1 (5,56%)	0,409
Taxane + Mc-ab	2	1 (3,85%)	1 (5,56%)	0,656
AC + Taxane	11	8 (30,8%)	4 (22,2%)	0,733
AC+ Taxane + Mc-ab	2	0	2 (11,1%)	0,162
AC+ Taxane + 2 Mc-ab	4	1 (3,85%)	3 (16,7%)	0,289
AC + Dctx + Pctx + Cbpl	1	0	1 (5,56%)	0,409
Dctx + Trzb + Cbpl	1	1 (3,85%)	0	0,591
ABVD + CHOP >	2	2 (7,69%)	0	0,505
CHOP + Rtxb	1	0	1 (5,56%)	0,409
Chemo + Radiotherapy	(n=19)	(n=10)	(n=9)	
ABVD	2	2 (20%)	0	0,505
AC	5	3 (30%)	2 (22,2%)	0,675
AC + Taxane	5	3 (30%)	2 (22,2%)	0,675
AC+ Taxane + 2 Mc-ab	4	1 (10%)	3 (33,3%)	0,289
AC + Dctx + Pctx + Cbpl	1	0	1 (11,1%)	0,409
ABVD + CHOP >	1	1 (10%)	0	0,591
CHOP + Rtxb	1	0	1 (11,1%)	0,409

Values express n (%).

>, adriamycin dose greater than 240 mg/m²sc; ABVD, adriamycin-bleomycin-vinblastine-dacarbazine; AC, adriamycin-cyclophosphamide; Cbpl, carboplatin; CHOP, adriamycin-cyclophosphamide-vincristine-prednisone; Dctx, docetaxel Mc-ab, monoclonal antibody; Pctx, paclitaxel; Rtxb, rituximab; Trzb, trastuzumab.

Table 3. Evolution of the echocardiographic variables measured before starting the treatment, after finishing and at one year of treatment in the studied patients.

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

Values express media ± standard deviation.

3D, three-dimensional; GLS: global longitudinal strain; LA, left atrium; LVEF, left ventricle ejection fraction; TAPSE, tricuspid annulus plane systolic excursion.

clonal antibodies (33.3%); however, the results were not statistically significant because of the sample size and the variety of treatment combinations, employed in an individualized manner for the optimal benefit of the patients.

Table 3 shows the echocardiographic evolution of the patients evaluated before starting treatment, at the end and at one year of finishing it, which made it possible to detect the development of acute and subacute CTx. When applying analysis of variance – with repeated measures for the one-factor model – in the comparison of echocardiographic measurements at the three study moments, greater significance was observed in the values of GLS ($p<0.0001$) and lateral e' ($p<0.0001$), both expressions of early ventricular dysfunction.

When comparing echocardiographic variables at the beginning and at one year of treatment (**Table 4**), differences were observed in terms of LVEF variation through different methods, as well as in terms of decrease in GLS (-1.8% decrease; $p<0.0001$), followed by LVEF per GLS which decreased 2% with respect to the basal value ($p=0.05$). There was no significant variation in terms of left atrial volume ($p=0.90$), but there was significant variation in parameters of right ventricular systolic function (TAPSE $p=0.02$) and left diastolic function: mitral E waves ($p=0.04$) and lateral e' ($p<0.0001$).

These variables, except for lateral e' , also showed significant statistical association with the development of CTx when comparing the echocardiographic evolution at the three time points of the research (**Table 5**). The lateral e' wave ($p=0.019$), despite

being one of the diastolic function variables that is usually altered in the early phase of CTx, did not show discriminating diagnostic value, since it also presented significant differences ($p=0.001$) in patients who did not develop CTx.

The group of patients who did not develop cardiotoxicity showed little differentiation in their echocardiographic values, in contrast to those who did (**Table 6**). The LVEF showed little variation; that one estimated through GLS was the most affected one ($p<0.0001$), but it showed an evolutionary decrease

Table 4. Evolutionary differences of the echocardiographic variables assessed in the studied patients after one year of treatment respect to the basal value in the total sample.

Variables	Mean	SD	p*
LVEF - Teich (%)	2,5	5,58	0,005
LVEF - Simpson (%)	0,727	4,031	0,238
LVEF - 3D (%)	1,932	5,462	0,024
LVEF - GLS (%)	2,045	6,820	0,053
GLS (%)	-1,864	2,474	<0,0001
TAPSE (cm)	1,205	3,366	0,022
Mitral E wave (cm/s)	9,523	29,80	0,040
Lateral e' (cm/s)	2,341	3,027	<0,0001
LA volume (ml/m ²)	0,091	4,783	0,900

* Student's t or Wilcoxon test.

3D, tridimensional; GLS: global longitudinal strain; LA, left atrium; LVEF, left ventricle ejection fraction; TAPSE, tricuspid annulus plane systolic excursion.

at one year of less than 10%, so it did not meet diagnostic criteria. The GLS did show significant variation, with a mean decrease of -4.27%, representing 19.6% with respect to the basal value ($p < 0.0001$) in the group of patients with CTx. The rest of the variables, regardless of their statistical significance, did not show diagnostic values of left ventricular dysfunction.

When analyzing the ROC (receiver operating characteristic) curves to compare the diagnostic accuracy

between the different echocardiographic techniques that evaluate disturbances in systolic function (**Figure**), it was observed that GLS had the highest discriminant value (area under the curve [AUC] of 0.94; $p < 0.0001$), followed by LVEF calculated by Simpson's method (AUC 0.50; $p = 0.962$). The remaining echocardiographic techniques have an AUC very close to the baseline and show no significant statistical difference.

Table 5. Evolution of the echocardiographic variables measured before starting the treatment, after finishing and at one year of treatment in specific groups according to the development or not of cardiotoxicity.

Variables	No cardiotoxicity				Cardiotoxicity			
	Basal	Enf of treatment	1 year	p	Basal	Enf of treatment	1 year	p
LVEF - Teich (%)	68,5 ± 6,2	67,2 ± 4,9	66,4 ± 4,4	0,070	68,0 ± 5,7	66,2 ± 5,7	64,9 ± 4,9	0,045
LVEF - Simpson (%)	66,2 ± 5,3	65,5 ± 5,1	65,9 ± 3,8	0,628	66,4 ± 4,0	65,6 ± 4,6	65,0 ± 4,9	0,371
LVEF - 3D (%)	66,9 ± 5,5	65,8 ± 4,4	65,6 ± 4,9	0,202	66,6 ± 4,9	65,8 ± 4,7	63,8 ± 5,8	0,217
LVEF - GLS (%)	64,5 ± 4,9	65,5 ± 4,8	65,6 ± 6,3	0,518	67,2 ± 4,5	65,2 ± 6,0	60,7 ± 6,0	<0,0001
GLS (%)	-21,4 ± 1,7	-21,1 ± 1,6	-21,2 ± 1,6	0,456	-21,8 ± 1,1	-20,1 ± 1,8	-17,5 ± 1,7	<0,0001
TAPSE (cm)	22,6 ± 2,6	22,8 ± 2,2	22,6 ± 2,5	0,843	23,2 ± 2,9	21,3 ± 2,5	20,2 ± 2,2	0,004
Mitral E wave (cm/s)	87,8 ± 19,3	89,5 ± 19,6	89,9 ± 19,5	0,741	89,9 ± 25,6	81,3 ± 13	63,6 ± 31,1	0,035
Lateral e' (cm/s)	15,2 ± 3,8	14,7 ± 3,9	13,1 ± 3,6	0,001	13,4 ± 3,5	12,7 ± 2,9	10,6 ± 2,9	0,019
LA volume (ml/m ²)	23,0 ± 7,2	23,5 ± 6,6	23,2 ± 7,8	0,775	23,8 ± 6,7	23,4 ± 6,7	23,4 ± 6,0	0,891

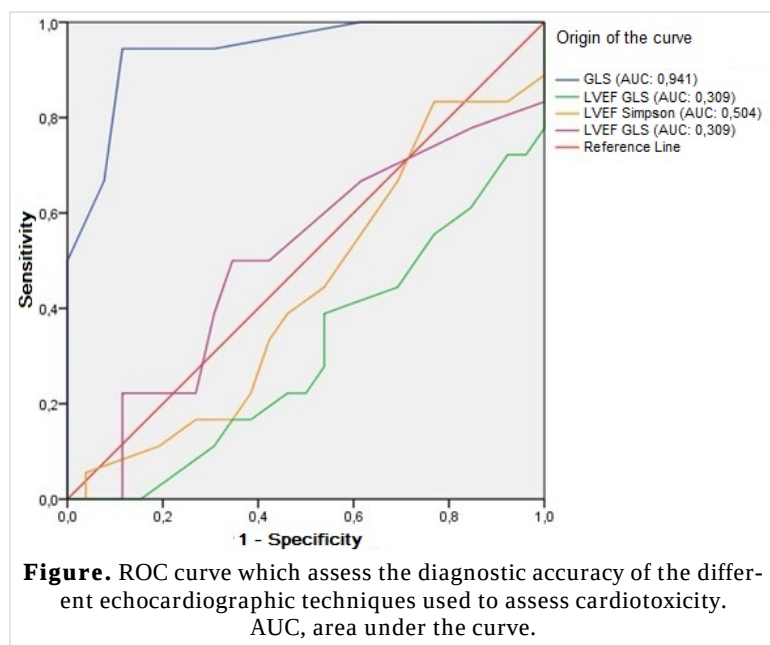
Data express media ± standard deviation.

3D, tridimensional; GLS: global longitudinal strain; LA, left atrium; LVEF, left ventricle ejection fraction; TAPSE, tricuspid annulus plane systolic excursion.

Table 6. Evolutionary differences of the echocardiographic variables assessed in the studied patients after one year of treatment respect to the basal value in specific groups according to the development of cardiotoxicity.

Variables	No cardiotoxicity			Cardiotoxicity		
	Mean	SD	p	Mean	SD	p
LVEF - Teich (%)	2,077	5,513	0,066	3,111	5,759	0,035
LVEF - Simpson (%)	0,231	3,204	0,717	1,444	5,008	0,238
LVEF - 3D (%)	1,385	4,158	0,102	2,722	6,994	0,117
LVEF - GLS (%)	-1,038	5,667	0,359	6,5	5,9	<0,0001
GLS (%)	-0,192	1,415	0,495	-4,278	1,447	<0,0001
TAPSE (cm)	-0,038	3,000	0,948	3,000	3,106	0,001
Mitral E wave (cm/s)	-2,115	15,042	0,480	26,333	37,512	0,008
Lateral e' (cm/s)	2,038	2,600	<0,0001	2,778	3,590	0,004
LA volume (ml/m ²)	-0,115	4,828	0,904	0,389	4,840	0,737

3D, tridimensional; GLS: global longitudinal strain; LA, left atrium; LVEF, left ventricle ejection fraction; TAPSE, tricuspid annulus plane systolic excursion; SD, standard deviation



DISCUSSION

Most of the measures applied to reduce cardiotoxicity focus on early diagnosis and treatment of left ventricular dysfunction. When analyzing the results of the study, alarming data are observed regarding early detection of cardiotoxicity through 2D-ST, not detected by other echocardiographic measurements such as LVEF, when this technique is not commonly used in Cuba for this purpose.

Regarding the development of CTx according to age, this is in agreement with studies published nationally and internationally^{1,8,13}, which explain an increase in risk with age, which may be caused by pre-existing subclinical myocardial damage. This result corresponds with some studies such as that of Fallah-Rad *et al.*⁸ who found a mean age of 47 years old in patients with CTx, while it contrasts with others –referenced by this same author– where age was higher and others who propose age >65 years old as a risk factor for CTx. This result may be influenced by the exclusion criteria of the studied sample (although age itself is not an exclusion criterion, elderly persons have a higher prevalence of comorbidities excluded in the sample under study), or due to the fact that in Cuba the incidence of cancer is higher in younger populations¹³.

Skin color was not evaluated in this research because no data were found to highlight the influence of this variable on the development of CTx. Gender

was not taken into account either since all breast cancers took place in women, and patients with lymphoma belong to both genders, which would produce a bias due to the predominance of females in the sample.

High blood pressure and dyslipidemia are the risk factors that internationally show the highest prevalence in studies of cardiotoxicity, but they do not show any influence on their subsequent development, as occurred in the current study. However, none of the consulted publications evaluated previous diastolic dysfunction as a risk factor for developing cardiotoxicity; it was included in the current study because of its high prevalence in the studied population when analyzing the basal echocardiogram data, and its significant association with this outcome¹⁴.

Our results coincide with international studies that show a greater development of cardiotoxicity among patients with right breast cancer, and they also contrast with others that show a greater association with left breast cancer^{8,14}.

There are no international studies that specify the variety of treatment scheme included in this research. Precisely one of our objectives was to directly associate them with the development of cardiotoxicity, but no statistically significant data were obtained.

Although it is internationally recognized that the risk of CTx increases with the dose of adriamycin, of the five patients exposed to doses higher than 240 mg/m² of body surface area, only two of them developed cardiotoxicity. This finding contrasts with most of the consulted literature, but corresponds to the study performed by Chibuzor *et al.*¹³ at the Hospital Hermanos Ameijeiras (Havana, Cuba), which did not show a higher incidence of CTx in the group exposed to high doses of adriamycin (only 31%). This study –in spite of evaluating myocardial strain by means of tissue Doppler imaging– is the one that has come closest in Cuba to the objectives of the current investigation. It leads to think that, in the Cuban patients suffering from oncologic diseases, measures were adopted for the prevention of damage caused by high doses of adriamycin, so that no significant incidence of CTx is obtained in the patients exposed to it. As for the exposure to radiotherapy associated to chemotherapy, there are also

international reports that state that this factor may increase the incidence of CTx. This association was not proved in the current study and it is consistent with the results of Fallah-Rad *et al.*⁸ and Sawaya *et al.*¹⁴.

The LVEF is a poorly sensitive measure of early myocardial dysfunction. When a patient has left ventricular dysfunction detectable by decreased LVEF, especially with the use of anthracyclines, myocardial injury is already established, and the likelihood of recovery, even with optimal medical treatment, decreases over time. Data continue to emerge indicating that cardiac biomarkers and new echocardiographic techniques may be more sensitive for early detection of cardiotoxicity^{14,15}.

The relative independence of angle and the ability to assess strain in two dimensions make of 2D-ST an attractive technique compared to tissue Doppler-based strain. The 2D-ST is the current imaging tool of choice for the detection of the subclinical cardiac dysfunction. In the JUSTICE study¹⁶ a standardized value of normality was not achieved for three different equipment, so ranges were established according to the used software. Cheng *et al.*¹⁷ observed an excellent reproducibility of 2D-ST when performed by trained operators, therefore a learning curve and training as well as quality monitoring (i.e., intra- and inter observer variability) are required to obtain good and reliable results. The most important limitation of 2D-ST in clinical practice is the variability between different manufacturers.

Farsalinos *et al.*¹⁸ compared GLS measurements with nine different manufacturers' equipment and reported an absolute mean GLS value of -18.0% to -21.5%; with a maximum difference between the different manufacturers of 3.7 strain units, showing a strong correlation. The different societies and the most recent guidelines still recommend using the same equipment and the same software version for serial evaluation of GLS, since the differences are moderate but statistically significant. In the current study, a single device was used (described in the Method) and the patient's own baseline value was taken as a reference¹⁶⁻¹⁸.

The change in myocardial strain value at the different times of analysis was superior to LVEF in the detection of subclinical cardiac dysfunction. Eighteen patients presented a decrease of more than 15% in GLS with respect to the basal value, the limit used as a diagnosis of CTx based on this parameter, while only three patients reached this limit in relation to LVEF (less than 53%), and only one presented clinical

symptoms developing a supraventricular arrhythmia without hemodynamic repercussions. Fallah-Rad *et al.*⁸ evaluated 42 patients with breast cancer and –using global longitudinal and longitudinal peak systolic strain– detected, over a three-month period, preclinical changes in left ventricular systolic function before a decrease in LVEF was observed. Kang *et al.*¹⁹ found a significantly reduced GLS, while LVEF remained within normal limits until the end of chemotherapy. Narayan *et al.*²⁰ prospectively analyzed echocardiographic changes in left ventricular structure and function in 277 women with breast cancer treated with doxorubicin or trastuzumab, and detected early variations in GLS; while Tang *et al.*²¹, in the follow-up of 86 patients, obtained a significant decrease in GLS at six months of treatment to a mean of -13.84%; as did Sawaya *et al.*¹⁴ who found a marked decrease in GLS, with little variation in LVEF and other parameters related to diastolic function, among the 45 studied patients. The findings of these studies coincided with the results obtained in the current work^{8,14,19-21}.

Left ventricular diastolic dysfunction, as occurs in ischemic heart disease, usually precedes systolic dysfunction; however, the consulted studies^{8,19-21} did not demonstrate significant changes, in correspondence with the data obtained in the current study.

Although cardiac magnetic resonance (CMR) is the reference test for the quantification of LVEF, López-Fernández *et al.*¹ in the Position Paper and Recommendations suggest using it only in patients with doubts in the echocardiographic assessment. Velásquez *et al.*²² recognize the importance of CMR as an eligible method, although endomyocardial biopsy is considered a more reliable method for assessing myocardial injury; however, due to the high cost and low availability of the former, and the invasiveness of the latter, where small portions of the myocardium are obtained without providing functional information –which is why it is little used–, it was decided not to include these diagnostic techniques in the study of these patients; for this reason, traditional LVEF and, recently, GLS, are the techniques recommended for the diagnosis and follow-up of cardiotoxicity. Therefore, in this study, the ROC curve was used to classify the discriminant capacity of GLS in the early detection of chemotherapy-induced cardiotoxicity.

Negishi *et al.*²³ also evaluated the diagnostic accuracy of GLS, compared to other echocardiographic techniques, by means of ROC curves, without using the aforementioned reference techniques. In

addition, at the beginning of this study, the *Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular* did not have CMR, but a research project will soon be launched to evaluate CTx as a starting point for echocardiography, using CMR and nuclear ventriculography as reference techniques.

LIMITATIONS

The results should be interpreted with caution since the small sample size limits its statistical power and may not represent the reality of large population groups. This small sample size is due to the scarce existing casuistry free of comorbidities, which is necessary in order not to falsify the incidence of chemotherapy in the development of CTx.

CONCLUSIONS

Diagnosis of breast cancer, age under 50 years old and the presence of cardiovascular risk factors were frequent. The incidence of cardiotoxicity was not influenced by sociodemographic or clinical variables nor by oncologic treatment schemes. Global longitudinal strain and lateral e' values showed the greatest variability among the three performed echocardiograms. The global longitudinal strain presented a significant discriminating value regarding the detection of cardiotoxicity.

RECOMMENDATIONS

It is recommended to carry out a research at the institution to evaluate the long-term follow-up of patients exposed to chemotherapy through similar variables, to materialize the detection of cardiotoxicity through different imaging techniques and to establish a treatment protocol to prevent the progression of CTx after its early detection in subclinical stages, which can be evaluated in future studies as an intervention study.

REFERENCES

1. López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Montero Luis A, García Sanz R, Mazón Ramos P. Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. Rev Esp Cardiol. 2017;70(6):474-86. [DOI]
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7-30. [DOI]
3. Villasmil Camacho JK, Escudero E. Evaluación ecocardiográfica de la función ventricular derecha para la detección temprana de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. Insuf Card. 2017;12(2):62-90.
4. Caro Codón J, Rosillo Rodríguez SO, López Fernández T. Cardiotoxicity from the cardiologist's perspective. Future Cardiol. 2015;11(4):425-32. [DOI]
5. Kocabay G, Muraru D, Peluso D, Cucchini U, Mihaila S, Padayattil-Jose S, *et al.* Mecánica ventricular izquierda normal mediante ecocardiografía speckle tracking bidimensional. Valores de referencia para adultos sanos. Rev Esp Cardiol. 2014;67(8):651-8. [DOI]
6. Mele D, Rizzo P, Pollina AV, Fiorencis A, Ferrari R. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: role of ultrasound deformation imaging as an aid to early diagnosis. Ultrasound Med Biol. 2015;41(3):627-43. [DOI]
7. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, Alfano CM, Franklin BA, Jones LW, *et al.* Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2019;139(21):e997-e1012. [DOI]
8. Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, Lytwyn M, Bohonis S, Fang T, *et al.* The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. J Am Coll Cardiol. 2011;57(22):2263-70. [DOI]
9. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU, *et al.* Recommendations for cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association Of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015;28(1):1-39. [DOI]
10. Menting ME, McGhie JS, Koopman LP, Vletter WB, Helbing WA, van den Bosch AE, *et al.* Normal myocardial strain values using 2D speckle tracking echocardiography in healthy adults aged 20 to 72 years. Echocardiography. 2016;33(11):1665-75. [DOI]
11. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF,

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