

Importancia de la cardiooncología. Cómo detectar la insuficiencia cardíaca subclínica

Importance of cardio-oncology. How to detect subclinical heart failure

Jesús De Rubens-Figueroa^{1*} y Rocío Cárdenas-Cardós²

¹Servicio de Cardiología, Laboratorio de Ecocardiografía; ²Servicio de Oncología. Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México

Resumen

Hoy una de las principales causas de mortalidad es el cáncer. La supervivencia en pacientes con cáncer ha incrementado de 1970 (25%) a la actualidad (80%). A raíz de la introducción de las antraciclinas como tratamiento de cáncer desde 1960-1970, más del 60% de los pacientes son tratados con estos agentes; sin embargo, la exposición de quimioterápicos conlleva las enfermedades cardiovasculares como la principal causa de mortalidad en enfermos supervivientes de cáncer en el s. XXI. Hay múltiples factores que incrementan la sensibilidad de cardiotoxicidad inducida por antracíclicos. En 1970 el estándar de oro para la detección de disfunción ventricular era la biopsia endomiocárdica, en forma posterior la detección y manejo de la cardiotoxicidad fue guiada por los síntomas, en 1981 la detección de cardiotoxicidad fue reportada con la determinación de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) por ecocardiografía 2D. En la actualidad el ecocardiograma 3D para FEVI y volúmenes sistólico y diastólico han presentado una alta correlación de los valores obtenidos por resonancia magnética para la evaluación de la función cardíaca. Hoy en día la ecocardiografía strain, strain-rate y speckle tracking se utilizan para determinar la función miocárdica regional y global. Para una valoración integral estos resultados se pueden complementar con biomarcadores cardíacos (troponinas y péptido natriurético tipo B) y cambios electrocardiográficos. De esta forma se puede detectar insuficiencia cardíaca subclínica y dar un tratamiento oportuno.

Palabras clave: Cardiotoxicidad. Cáncer. Strain. Insuficiencia cardíaca. Quimioterapia.

Abstract

Today one of the main causes of mortality is cancer. Survival in cancer patients has increased from 1970 (25%) to the present (80%). Following the introduction of anthracyclines as a cancer treatment since 1960-70, more than 60% of patients are treated with these agents, although chemotherapeutic exposure leads to cardiovascular diseases as the main cause of mortality in surviving patients of cancer in the 21st Century. There are multiple factors that increase the sensitivity of anthracycline-induced cardiotoxicity. In 1970 the gold standard for the detection of ventricular dysfunction was endomyocardial biopsy, subsequently the detection and management of cardiotoxicity was guided by symptoms, in 1981 the detection of cardiotoxicity was reported with the determination of the ejection fraction of the left ventricle (LVEF), by 2D echocardiography. Currently, the 3D echocardiogram for LVEF and systolic and diastolic volumes have presented a high correlation of the values obtained by magnetic resonance imaging for the evaluation of cardiac function. Today strain, strain-rate and speckle tracking echocardiography are used to determine regional and global myocardial function. For a comprehensive assessment, these results can be complemented with cardiac biomarkers (troponins) and electrocardiographic changes. In this way, subclinical heart failure can be detected and timely treatment can be given.

Key words: Cardiotoxicity. Cancer. Strain. Heart failure. Chemotherapy.

Correspondencia:

*Jesús De Rubens-Figueroa
E-mail: derubens@hotmail.com

Fecha de recepción: 11-12-2019
Fecha de aceptación: 07-02-2021
DOI: 10.24875/ACM.19000394

Disponible en internet: 12-04-2021
Arch Cardiol Mex. 2021;91(2):229-234
www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2020 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Hoy una de las principales causas de mortalidad es el cáncer. La supervivencia en pacientes con cáncer ha incrementado de 1970 (25%) a la actualidad (80%), debido a la prevención, diagnóstico temprano y tratamiento oportuno¹; sin embargo, el tratamiento oncológico conlleva complicaciones a mediano y largo plazo, la principal es la enfermedad cardiovascular prematura, debido a la exposición a quimioterápicos como las antraciclinas². Por lo tanto, las enfermedades cardiovasculares son la mayor causa de mortalidad en enfermos supervivientes de cáncer³. La mortalidad por afección cardíaca es 3.4 veces mayor que la esperada en la población general⁴.

A raíz de la introducción de las antraciclinas como tratamiento de cáncer desde 1960-1970, más del 60% de los pacientes con cáncer son tratados con estos agentes; sin embargo, muchos de ellos se han asociado con disfunción ventricular, cardiomiopatía, prolongación del QT, insuficiencia valvular, isquemia miocárdica, pericarditis, arritmia, síncope, coronariopatía y muerte súbita^{1,5-7}.

La afectación del miocardio respecto al tiempo de inicio del tratamiento con antraciclinas se ha dividido en: aguda (primera semana de administración), temprana o subaguda (de una semana al primer año) y crónica (mayor a un año de administración), e incluso se ha detectado un 10% de los pacientes con insuficiencia cardíaca hasta 20 años después de haber iniciado el tratamiento⁸⁻¹⁰.

Queremos mencionar la importancia de detectar los factores de riesgo, como: algunos polimorfismos, obesidad, hipertensión arterial sistémica, edad menor a cuatro años, sexo femenino, síndrome metabólico, radioterapia mayor de 5 Gy, anticuerpos monoclonales, trasplante de células hematopoyéticas, mitoxantrona, 5-fluoracilo, agentes alquilantes como ciclofosfamida, cisplatino, agentes biológicos como trastuzumab y rituximab, inhibidores de tirosinacinas como imitinib, sunitinib y dazatinib⁸⁻¹¹. El de mayor riesgo en los análisis estadísticos es la dosis acumulada ≥ 300 mg/m² de antraciclinas, con una incidencia hasta del 14.6%.

El mecanismo de cardiotoxicidad por los antracíclicos es la liberación de radicales libres y peróxidos que dañan la fibra cardíaca, inhiben la síntesis de proteínas, con inducción de la cascada de apoptosis y muerte celular^{10,12}. Las antraciclinas inhiben la síntesis de ADN y ARN, ocasionando ruptura de filamento con efecto mutágeno y carcinógeno, formación y depósito de

hierro férrico en los cardiomiocitos, disminuyendo el grupo quinona, formando radicales superóxidos y peróxido de hidrógeno, que lesionan la integridad de la membrana mitocondrial, inhiben la entrada de iones de calcio y sodio intracelular, necrosis y apoptosis, disminuyendo la contractilidad miocárdica, ocasionando fibrosis cardíaca, insuficiencia cardíaca y cardiomiopatía dilatada y/o restrictiva¹³⁻¹⁷. Por otro lado, incrementan las citocinas proinflamatorias induciendo la liberación de histamina y factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 2, provocando miocardiopatía dilatada y disfunción betaadrenérgica¹⁵.

El primer reporte de cardiotoxicidad se realizó en Nueva York en 1967¹⁸. En 1970 el estándar de oro para la detección de disfunción ventricular era la biopsia endomiocárdica, hoy en día se ha desechado esta posibilidad invasiva, sobre todo en niños, gracias a los avances tecnológicos en los métodos de detección de cardiotoxicidad¹⁰.

En 1980 la detección y manejo de la cardiotoxicidad fue guiada por los síntomas y con dificultad, ya que hay síntomas que son similares para la insuficiencia cardíaca y para el cáncer, como la disnea, la fatiga, el edema periférico, etc. En 1981 la detección de cardiotoxicidad fue reportada con la determinación de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) por ecocardiografía 2D. En el año 2000 se reportaron limitaciones en la FEVI, como un marcador imperfecto, porque es insensible a los cambios tempranos de la disfunción cardíaca, con conocidas limitaciones, donde el deterioro es en los estados tardíos de la enfermedad^{19,20}.

El ecocardiograma tridimensional (3D) ha presentado una alta correlación para la evaluación de la función cardíaca de la FEVI y los volúmenes sistólico y diastólico con los valores obtenidos por resonancia magnética (RM) (r: 0.96, r: 0.97 y r: 0.93, respectivamente). En cuanto a la FEVI, se considera anormal cuando está por debajo del 5% de la cifra normal del 53% o un 10% por debajo de la FEVI inicial en pacientes asintomáticos^{21,22}.

Hay estudios actuales donde se ha estudiado adecuadamente la afección en el ventrículo izquierdo, sin embargo, pocos estudios muestran que las antraciclinas pueden también afectar la función ventricular derecha, un concepto que no ha sido adecuadamente explorado aún²³.

Hoy en día los avances en imagen cardíaca, especialmente en los no invasivos, son de gran utilidad, como la ecocardiografía *strain* (deformación miocárdica) y el *strain-rate* (velocidad de deformación). La

medición de ambas para la función miocárdica regional y global derivadas del uso de *strain* 2D es el *speckle tracking*. Estas técnicas ecocardiográficas miden la deformación y desplazamiento existente en la contracción cardiaca, la cual tiene varios tipos o direcciones: longitudinal (base-ápex), circunferencial y radial. También hay que tomar en cuenta que las fibras miocárdicas también tienen mecanismos de torsión y rotación^{8,24,25}, que se estudiarán con más detalles en los próximos años.

La imagen de *strain* (deformación miocárdica)/*strain-rate* (velocidad de acortamiento) es la medición de las velocidades del movimiento de la fibra miocárdica, en su desplazamiento en movimientos de traslación/rotación, medido en gradiente en direcciones radial/longitudinal y la cual puede ser medida en diferentes segmentos miocárdicos. Este es un método muy útil para reconocer la deficiencia en la deformación y acortamiento de la fibra miocárdica antes de su manifestación clínica como insuficiencia cardiaca²⁶.

El *strain* es el porcentaje de cambio de tamaño de la fibra corregida por el tamaño original que se manifiesta en la siguiente fórmula: $Strain = (L1-L0)/L0$, donde L1 es igual a la longitud de la fibra en su máxima contracción y L0 es la longitud en reposo. El valor de *strain* se expresa en porcentaje de cambio de tamaño y puede ser positivo o negativo dependiendo de si el desplazamiento se acerca o se aleja del punto de referencia²⁶.

Por otro lado, el valor de *strain-rate* se obtiene del conocimiento de la longitud basal de una fibra (L0) y las velocidades iniciales y final (V0, V1) a los cuales se deforma la fibra. Se puede calcular el cambio en velocidad entre los dos puntos y corregirlo, por la longitud de la fibra con la siguiente fórmula: $(V0-V1)/L0$ ²⁶.

Para medir el *strain* y *strain-rate* cardiaco, que evalúa el desplazamiento de la fibra miocárdica con la técnica de *speckle-tracking* a lo largo del ciclo cardiaco puede ser por Doppler de tejidos o por rastreo de moteado con ecocardiograma 2D y así detectar diferentes segmentos miocárdicos (*speckle tracking*) con diferentes características de profundidad (*frame-rate*) (40-90 frames/s o $\geq 40\%$ de la función cardiaca) en los diferentes segmentos estudiados, durante ese ciclo cardiaco, ya sea en sístole como en diástole y de manera simultánea se informará el *strain* global de los 18 segmentos cardiacos²².

La disminución del *strain* longitudinal y o radial en pacientes sometidos a quimioterapia son indicadores

en forma temprana y de alta sensibilidad de toxicidad miocárdica por antraciclina.

En cuanto a la función diastólica, se ha reportado que los parámetros ecocardiográficos (E/A transmitral, prolongación de los tiempos de relajación isovolumétrica) preceden a disminuciones significativas de la FEVI, lo que parece corresponder a un signo temprano de disfunción del ventrículo izquierdo en pacientes tratados con quimioterapia²².

En forma general se consideran parámetros normales del *strain* global longitudinal (SGL) en niños de -19.4 (-20.4 a -18.9%) y en niñas de -20.5 ± 2.2 ²²; entre -16 y -18% son intermedios y $< 16\%$ anormales^{19,23} (Tabla 1). Es de importancia mencionar que se recomienda tener determinaciones ecocardiográficas basales (previos a la quimioterapia), tomados de referencias de valores Z para los niños en el *strain* del ventrículo izquierdo, que nos servirán para comparación con las medidas posteriores de control en forma personalizada, ya que no hay valores precisos normales universales para niños^{20,27}. El seguimiento por ecocardiografía es variable según cada centro hospitalario, pero en consenso se recomienda un primer control al mes del inicio de la quimioterapia, tres, seis y doce meses para la valoración temprana; en casos especiales se puede adelantar la valoración⁸.

En un estudio realizado en 2012 se detectó que en pacientes con administración de antracíclicos el SGL se alteró en el primer control ecocardiográfico, en cambio la FEVI disminuyó en forma más tardía al control de los ocho meses^{28,29} (Fig. 1). También es muy importante determinar la disfunción diastólica, ya que es la primera manifestación de cardiotoxicidad por antraciclina³⁰.

Para una valoración integral estos resultados se pueden complementar con biomarcadores cardiacos (se dice que las troponinas detectan la lesión y muerte de los cardiomiocitos y propéptido natriurético tipo B), los cuales se recomiendan tomar en una determinación basal y en forma posterior durante los controles, para realizar una comparación con los resultados anteriores, esto nos proporciona datos de inflamación que nos son de gran utilidad en la valoración del paciente, que junto a los resultados ecocardiográficos nos da una idea cercana del daño miocárdico.

También nos es útil el electrocardiograma para vigilar arritmias ocasionadas por la administración de antraciclina como: QT largo, taquicardia ventricular, supraventricular y bloqueo auriculoventricular completo^{10,16}.

Tabla 1. Cifras de control normales

Edad en años	Strain global longitudinal	Strain global circunferencial	Strain global radial
1-4	-20.7 ± 1.30	-20.0 ± 0.34	
5-9	-21.0 ± 1.30	-20.9 ± 2.00	
10-14	-21.8 ± 1.30	-21.5 ± 1.70	
15-19	-22.5 ± 1.30	-21.9 ± 2.10	38.6 ± 14.2

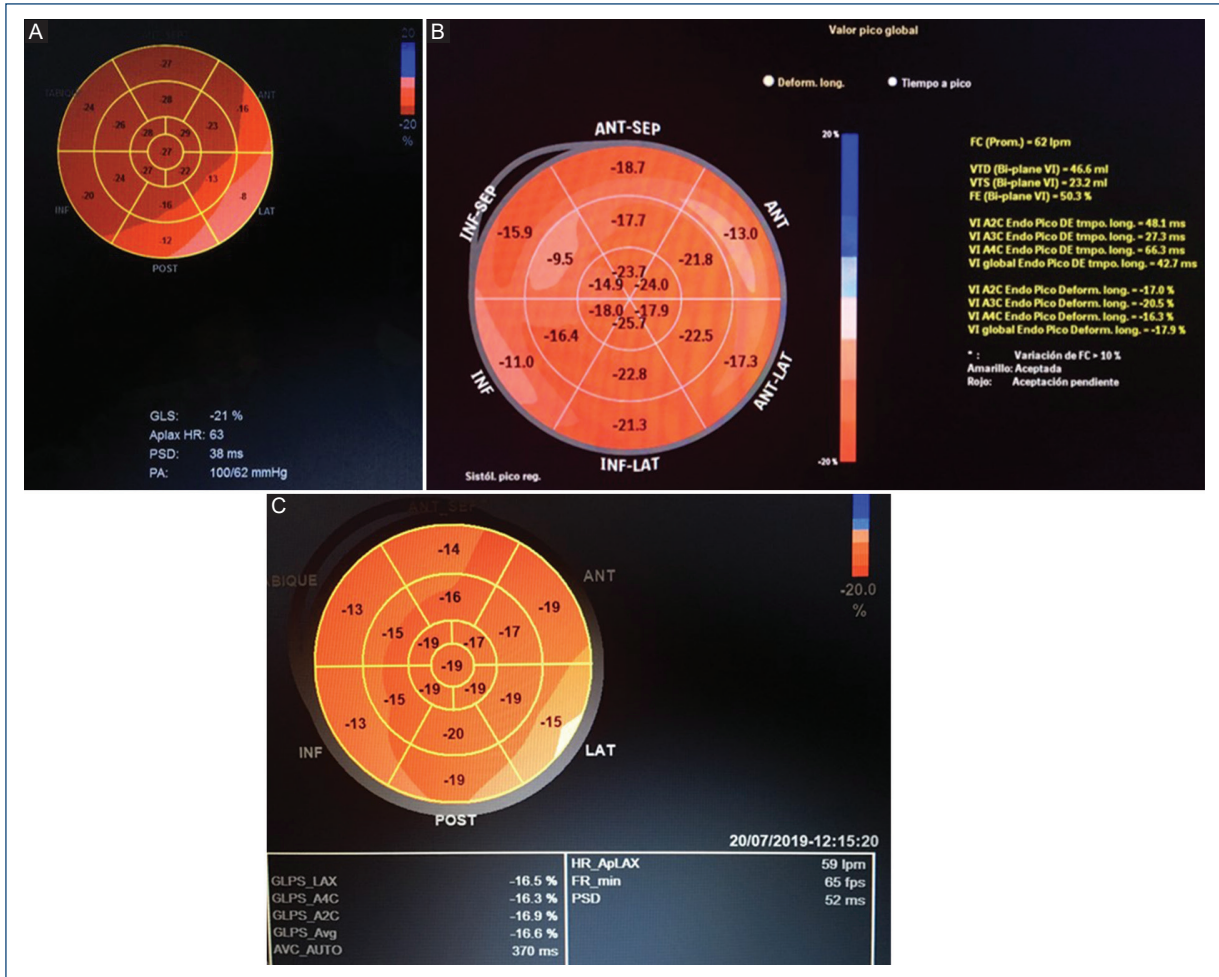


Figura 1. Donde se observa tres momentos de la evolución en el control *strain* de la fibra miocárdica en un paciente con administración de antraciclinas. **A:** medida basal (previo al tratamiento): FE 60% con SGL -21.0%. **B:** seis meses después: FE 50.3% con SGL -17.9%. **C:** doce meses después con FE 49% con SGL -16.6%. FE: fracción de eyección; SGL: *strain* global longitudinal.

En cuanto a los parámetros de *strain*, se sugirió que la reducción del SGL > 15% con el parámetro basal del 100%, tiene un importancia subclínica, así como disminución del 10% de la fracción de eyección basal^{10,29} (Fig. 1).

El corazón tiene una reserva significativa y el daño que altera los parámetros a la función sistólica y

diastólica se llega a manifestar hasta que la reserva cardiaca se ha perdido, así es que el daño cardiaco puede no llegar a presentarse hasta años o décadas después del tratamiento cardiotoxico y la disfunción ventricular tiene una media de supervivencia de 7.1 años^{4,22,31}.

Probablemente el seguimiento a largo plazo se deba hacer a los 2, 5 y 10 años posteriores a la quimioterapia³².

En cuanto al diagnóstico, la resonancia magnética nos es útil para valorar la función ventricular y se recomienda cuando hay pobre calidad de la imagen del ecocardiograma, o cuando se necesiten precisar algunos otros datos y/o bordes endocárdicos.

Para reducir la cardiotoxicidad que produce daño subclínico, tenemos tres opciones: a) disminuir la concentración de antracíclicos (no mayor a 300 mg/m² acumulado); b) desarrollar análogos menos cardiotóxicos (antraciclina liposomales, daunorubicina), y c) administración de agentes cardioprotectores para prevenir la remodelación miocárdica y la progresión a la insuficiencia cardíaca como dexrazoxano (quelante de hierro y estimulante de radicales libres de oxígeno). Y para el tratamiento contamos con diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina como el enalapril, y betabloqueadores como carvedilol, estatinas, metoprolol e bisoprolol, vitaminas A, E, C, coenzima Q y carnitina^{16,22,33,34}. Estas opciones pueden recuperar más del 50% de la FEVI, con lo que sobreviven el 85% de los pacientes, aumentando la frecuencia cardíaca.

A últimas fechas se ha mencionado como profiláctico los anticuerpos contra el gen *HER2/Neu* (ErbB2), disminuyendo el riesgo de recurrencia y muerte en los pacientes gen *HER2* positivos²².

La miocardiopatía inducida por antraciclina se ha asociado a un pronóstico especialmente desfavorable, con una mortalidad a dos años de hasta el 60%.

La mortalidad por cardiotoxicidad hoy en día para algunas revisiones es del 10%, pero aumenta en forma notable con dosis acumuladas de antraciclina^{29,34}.

Conclusiones

Para disminuir la morbimortalidad de los pacientes con cáncer tratados con quimioterápicos es necesario detectar en forma temprana y subclínica la disfunción ventricular con ecocardiografía *strain*. Por lo tanto, a todo paciente que recibe quimioterápicos potenciales a cardiotoxicidad deberá de darse seguimiento clínico sistemático, con biomarcadores y ecocardiográfico, para dar diferentes opciones de tratamiento que recuperen más del 50% la función ventricular y de esa forma evitar la insuficiencia cardíaca.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Shankar SM, Marina N, Hudson MM, Hogdson DC, Adams J, Landier W, et al. Monitoring for cardiovascular disease in survivors of childhood cancer: report from the cardiovascular disease Task Force of the children's oncology group. *Pediatrics*. 2008;121:387-96.
- Rathe M, Torp C NL, Oxhøj H, Nielsen G. Long-term cardiac follow-up of children treated with anthracycline doses of 300 mg/m² or less for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54:444-8.
- Kucharska W, Negrusz-Kawecka M, Gromkowska M. Cardiotoxicity of oncological treatment in children. *Adv Clin Exp Med*. 2012;21:281-8.
- Fidler MM, Reulen RC, Henson K, Kelly J, Cutter D, Levit GA, et al. Population-based long-term cardiac-specific mortality among 34 489 five-year survivors of childhood cancer in Great Britain. *Circulation*. 2017;135:951-63.
- Kremer LC, Caron HN. Anthracycline cardiotoxicity in children. *N Engl J Med*. 2004;351:120-1.
- Godshala A, Young S, Asnani A. Cardioprotection in the modern era of cancer chemotherapy. *Cardiol Rev*. 2018;26:113-21.
- Armenian SH, Armstrong GT, Avne G, Chow EJ, Erhardt MJ, Ky B, et al. Cardiovascular disease in survivors of childhood cancer. Insights into epidemiology, pathophysiology and prevention. *J Clin Oncol*. 2018;36:2135-44.
- Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer CM, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: A report from the American Society of Echocardiography and the European Association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27:911-39.
- González OA, Machín GS, Arencibia NA, Collazo AJ, Rivera KC, Bravo POL, et al. Evaluación ecocardiográfica longitudinal en pacientes con leucemia linfocítica aguda que recibieron antraciclina durante la edad pediátrica. *Rev Cub Hematol, Inmunol y Hemoter*. 2016;32:470-82.
- Asnani A, Neilan GT, Tripathy D, Scherrer CM. Clinical manifestations, monitoring and diagnosis of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Topic* 2018.
- Bini I, Asaftei DS, Riggi Ch, Tirtel E, Manicone R, Biasin E, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with paediatric bone sarcoma and soft tissue sarcoma. *Cardiol Young*. 2017;27(9):1815-22.
- Cardenas CR. Mecanismos de cardiotoxicidad de la quimioterapia. *Gac Mex Oncol*. 2009;8:3-7.
- Navarrete REM, Zapata T MM, Vizcaino AA, Garduño EJ, Dorantes AE, Palomo C MA. El ecocardiograma y su papel en niños con cáncer. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2013;70:133-7.
- La Russi D, Indolfi P, Casale F, Martino V, Di Tullio MJ, Calabró R. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children with cancer: Strategies for prevention and management. *Paediatr Drugs*. 2005;7:67-76.

15. Hurtado NS, Mejia CAM, Sanabria CHA. Cardiotoxicidad por quimioterapia. Un enfoque práctico para el clínico. *Insuficiencia Cardiaca*. 2011;3:131-43.
16. Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, Constine LS, Herman EH, Hsu DT, et al. Long term cardiovascular toxicity in children, adolescents and Young adults who receive cancer therapy pathophysiology, course, monitoring, management, prevention and research directions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128:1927-95.
17. Van der Pal JH, Van Dijk, Geskus BR, Kok EW, Koolen M, Sieswerda E, et al. Valvular abnormalities detected by echocardiography in 5-year survivors of childhood cancer: a long-term follow-up study. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*. 2015;91:213-22.
18. Tran CJ, Ruble K, Loeb MD, Chen RA, Thompson RW. Automated functional imaging by 2D speckle tracking Echocardiography reveals high incidence of abnormal longitudinal strain in a cohort of pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63:1075-80.
19. Negishi T, Negishi K. Echocardiographic evaluation of cardiac function after cancer chemotherapy. *J Echocardiogr*. 2018;16:20-7.
20. Pignatelli RH, Ghazi P, Chandra B RS, Thompson P, Cui Q, Castro J. Abnormal myocardial strain indices in children receiving anthracycline chemotherapy. *Pediatr Cardiol*. 2015;36:1610-6.
21. Narayan V, Ky B. Common cardiovascular complications of cancer therapy: Epidemiology, risk prediction, and prevention. *Annu Rev Med*. 2018;69:97-111.
22. Plana JC. Chemotherapy and the heart. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:409-15.
23. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2751-68.
24. Spewak BM, Williamson SR, Mertens CA, Border LW, Meacham RL, Wasilewski-Masker JK. Yield of screening echocardiograms during pediatric follow-up in survivors treated with anthracyclines and cardiotoxic radiation. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(6).
25. Olaya P, Sanchez J, Osorio LF. Strain y strain rate para dummies. *Rev Colomb Cardiol*. 2011;18:340-4.
26. Ganame J, Mertens L. Quantitative methods in echocardiography-advanced techniques in the assessment of ventricular function. En: Eidem WB, Cetta F, O'Leary WP, editores. *Echocardiography in pediatric and adult congenital heart disease*. Filadelfia: Lipincott Williams & Wilkinson; 2010. pp. 57-61.
27. Marcus KA, Mavinkurve-Groothuis AMC, Barends M, van Dijk A, Feuth T, de Korte C, et al. Reference values for myocardial two-dimensional strain echocardiography in a healthy pediatric and young adult cohort. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:625-36.
28. Poterucha JT, Kutty S, Lindquist RK, Li L, Eidem BW. Changes in left ventricular longitudinal strain with anthracycline chemotherapy in adolescents precede subsequent decreased left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25:733-40.
29. Cilsal E, Oguz DA, Tunaoglu SF, Kula S, Pektas A. Subclinical reduction in left ventricular function using triplane and 2D speckle tracking echocardiography after anthracycline exposure in children. *Anatol J Cardiol*. 2018;19:58-66.
30. Calabrese V, Menna P, Annibali O, Armento G, Carpino A, Cerchiara E, et al. Early diastolic dysfunction after cancer chemotherapy: Primary endpoint results of a multicenter cardio-oncology study. *Chemotherapy*. 2018;63:55-63.
31. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, Le Roy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation*. 2003;108:977-82.
32. López FT, García MA, Beltrán SA, Luis MA, Sanz GR, Ramos MP, et al. Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:474-86.
33. Loar RW, Noel CV, Tunuguntka H, Colquitt JL, Pignatelli RH. State of the art review: Chemotherapy-induced cardiotoxicity in children. *Cong Heart Dis*. 2018;13:5-15.
34. Navarrete HS, Castellanos MA, Chaparro SA. Cardiotoxicidad por quimioterápicos. Un enfoque práctico para el clínico. *Insuficiencia Cardiaca*. 2011;6:131-43.