

República Dominicana

Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela de Medicina

Hospital Salvador B. De Gautier,

Residencia de Cardiología

CARDIOTOXICIDAD ASOCIADA A TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO,  
EVALUADO POR ECOCARDIOGRAFÍA CONVENCIONAL Y AVANZADA EN  
EL HOSPITAL SALVADOR BIENVENIDO GAUTIER,  
NOVIEMBRE 2016 A MAYO 2019.



Tesis de pos grado para optar por el título de especialista en:

**CARDIOLOGÍA**

Sustentante:

Dra. Leticia Rodríguez Castro

Asesores:

Dra. Claridania Rodríguez (Metodológico)

Dra. Trinidad Saldivar (Clínico)

Los conceptos emitidos en la presente tesis de pos grado son de la exclusiva responsabilidad de la sustentante de la misma.

Distrito Nacional: 2019

**TITULO:**

**CARDIOTOXICIDAD ASOCIADA A TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO,  
EVALUADO POR ECOCARDIOGRAFÍA CONVENCIONAL Y AVANZADA EN EL  
HOSPITAL SALVADOR BIENVENIDO GAUTIER, NOVIEMBRE 2016 A MAYO 2019.**

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A Dios**

Gracias a mi padre celestial por ser el motor de mi vida, tu amor gracia y misericordia me han sostenido en cada uno de mis pasos, abriste sendas donde no las había y cerraste aquellas que no fueron para mi beneficio.

### **Al Hospital Salvador Bienvenido Gautier**

Por abrirme sus puertas y ser parte fundamental de mi formación .Por enseñarme el valor de la disciplina, empeño y dedicación.

### **A mis maestros de Cardiología**

Gracias a todos mis maestros por su dedicación incansable y enseñarme la importancia de la educación médica continua, son una fuente de inspiración.

### **A mis amigos incondicionales**

Por creer en mí y darme fuerzas y aliento en los momentos más difíciles de este caminar .

**GRACIAS**

## **DEDICATORIA**

### **A mi familia**

Mis abuelos, Julio Castro Garrido, Eusebia Reyes, mis tíos ,Rhina Castro Reyes, Evangelista Castro, Juana Nilda y Isidro Castro reyes, son mi bastón de sostén, no hay palabras para agradecerles, solo puedo decir que les estaré eternamente agradecida, simplemente los amo

.

### **A mi hermano Johander Rodríguez Castro**

Solo puedo decirte gracias, eres lo más bonito que tengo en esta vida, Dios no me pudo regalar un mejor hermano, este logro también es tuyo, nadie imagina el apoyo que me has dado en estos años, eres la nobleza en persona, me inspiras a ser mejor, te amo.

**GRACIAS**

## RESUMEN

Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo, prospectivo, con el objetivo de determinar la Cardiotoxicidad asociada a tratamiento antineoplásico, evaluado por ecocardiografía convencional y avanzada en el Hospital Salvador Bienvenido Gautier, noviembre 2016 a mayo 2019. La población estuvo conformada por 67 pacientes oncológicos sometidos a tratamiento antineoplásico, de los cuales 17 fueron detectados con cardiotoxicidad por técnicas ecocardiográficas convencionales y avanzadas. Se diseñó un instrumento de recolección de datos consistente en un formulario estandarizado elaborado a partir de las variables pertinentes para el estudio con el cual se recolectó la información necesaria. Un 25% de todos los pacientes sometidos a tratamiento antineoplásico que fueron evaluados por técnicas ecocardiográficas convencionales y avanzadas en Hospital Salvador B Gautier, fueron detectados con cardiotoxicidad. Con relación al género, se determinó que el sexo más frecuente que se presentó la cardiotoxicidad fue el sexo femenino con un 71 % de los casos, mientras que el sexo masculino correspondió a un 29 %. Los pacientes que se encontraron en los rangos de 41-50, 51-60, 61-70, representaron el grupo de edades en que se encontró la cardiotoxicidad con mayor frecuencia con un 29 % de manera independiente, mientras que aquellos que se encontraron en edades mayores de 70 años, representaron el 12 % de los casos. Se determinó que el cáncer más común asociado a cardiotoxicidad fue el Ca de mama, con un 59 % de los casos, seguido por el Ca de cérvix 18 %, CA de próstata 18 % y CA de colon con 6 % respectivamente. Se identificó el tipo de quimioterapia que utilizaban los pacientes demostrando que 36 % de estos desconocía el tratamiento antineoplásico que utilizaba, mientras que un 12 % utilizaba fármacos alquilantes, 12% antraciclinas, 12 % ANTI EGF, 6% tenía combinación de taxanos, alquilantes y anticuerpos monoclonales, 6 % se manejó con antimetabolitos, 6% anticuerpos monoclonales, mientras que solo un 6% se manejó con netamente con taxanos y solo un 6% de los pacientes estaba manejado con otros tipos de antineoplásicos. Se determinó que un 76 % de los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad no tenía ningún factor de riesgo, mientras que un 12 % era netamente hipertenso, y un 12% de estos tenía HTA acompañado de dislipidemia.

Se identificó que un 76% de los pacientes sometidos a radioterapia no desarrollaron toxicidad, mientras que un 26% de los pacientes se detectó el desarrollo de la misma.

**Palabras claves:** Cardiotoxicidad , ecocardiografía , antineoplásicos .

## **ABSTRACT**

An observational, descriptive, prospective study was conducted with the objective of determining the Cardiotoxicity associated with antineoplastic treatment, evaluated by conventional and advanced echocardiography at the Hospital Bienvenido Gautier, November 2016 to May 2019. The population consisted of 67 patients Oncology patients undergoing antineoplastic treatment, of which 17 were detected with cardiotoxicity by conventional and advanced echocardiographic techniques. A data collection instrument consisting of a standardized form drawn up from the relevant variables was designed for the study with which the necessary information was collected. 25% of all patients undergoing antineoplastic treatment who were evaluated by conventional and advanced echocardiographic techniques at Hospital Salvador B Gautier, were detected with cardiotoxicity. Regarding gender, it was determined that the most frequent sex that presented cardiotoxicity was the female sex with 71% of the cases, while the male sex corresponded to 29%. The patients who were in the ranges of 41-50, 51-60,61-70, represented the age group in which the cardiotoxicity was found most frequently with 29% independently, while those found in ages over 70 years, accounted for 12% of cases. It was determined that the most common cancer associated with cardiotoxicity was breast Ca, with 59% of cases, followed by Cervix Ca 18%, prostate CA 18% and colon CA with 6% respectively. The type of chemotherapy used by the patients was identified, showing that 36% of them were unaware of the antineoplastic treatment they used, while 12% used alkylating agents, 12% anthracyclines, 12% ANTI EGF, 6% had a combination of taxanes, alkylating agents and monoclonal antibodies, 6% was handled with antimetabolites, 6% monoclonal antibodies, while only 6% was handled with clear taxanes and only 6% of patients were managed with other types of antineoplastics. It was determined that 76% of the patients who developed cardiotoxicity did not have any risk factor, while 12% were clearly hypertensive, and 12% of these had hypertension accompanied by dyslipidemia. It was identified that 76% of the patients submitted to radiotherapy did not develop toxicity, while 26% of the patients were detected the development of the same

Keywords: Cardiotoxicity, echocardiography, antineoplastic

<b>CONTENIDO</b>	<b>PÁGINAS</b>
<b>CAPÍTULO I</b>	
I.1 Introducción.....	1
I.1.1 Antecedentes .....	3
I.1.2 Justificación y propósito .....	6
I.2 Planteamiento del Problema .....	7
I.3 objetivos .....	9
I.3.1 Objetivo General .....	9
I.3.2 Objetivos Específicos .....	9
 <b>CAPITULO II</b>	
II.1 Marco Teórico .....	10
II.1.1 Definición .....	10
II.1.2 Epidemiología .....	11
II.2.1 Fisiopatología .....	12
II.2.2 Mecanismos fisiopatológicos generales y específicos de los medicamentos antineoplásico .....	12
II.2.3 Papel del balance redox (reducción oxidación en la cardiotoxicidad) .	13
II.2.4 Factores de riesgo de disfunción ventricular en pacientes tratados con farmacos antitumorales y radioterapia .....	15
II.3.1 Fármacos antineoplásico.....	16
II.3.2 Antraciclínas .....	17
II.3.3 Taxanos.....	20
II.3.4 Fármacos Alquilantes y antimetabolitos .....	20
II.3.5 inhibidores del proteasoma .....	22
II.3.6 otros fármacos.....	22
II.3.7 Tratamientos Dirigidos.....	23
II.3.8 Fármacos específicos y sus objetivos .....	24
II.3.9 inhibidores de la cinasa y anticuerpos monoclonales.....	25



II.3.10 Receptor HER2 y sus antagonistas: Trastuzumab y lapatinib .....	25
II.4.1 Cardiotoxicidad inducida por radioterapia .....	26
II.5.1 complicaciones cardiovasculares de la terapia del cáncer .....	27
II.5.2 Gestión Diagnóstica y terapéutica .....	27
II.5.3 Manejo cardiovascular de los pacientes tratados con antraciclinas ....	28
II.5.4 Manejo Cardiovascular de los pacientes tratados con Anti-HER2 .....	29
II.5.5 Manejo Cardiovascular de los pacientes tratados con inhibidores VEGF .....	29
II.5.6 Estrategia de detección y detección precoz .....	30
II.6.1 Herramienta diagnóstica para detectar toxicidad miocárdica .....	31
II.6.2 Electrocardiografía .....	31
II.6.3 Ecocardiograma .....	31
II.6.4 Resonancia Magnética nuclear .....	32
II.6.5 Biomarcadores Cardíacos .....	33
II.7.1 Enfermedad de la arteria Coronaria .....	34
II.7.2 Fisiopatología y presentación clínica .....	34
II.7.3 fluoropirimidinas .....	34
II.7.4 Ciplastino .....	35
II.7.5 Terapias inmunes y dirigidas .....	35
II.8.1 Enfermedad Valvular .....	35
II.8.2 Fisiopatología y presentación clínica .....	35
II.8.3 Gestión diagnóstica y terapéutica .....	36
II.9.1 Arritmias .....	36
II.9.2 fisiopatología y presentación clínica .....	36
II.9.3 Prolongación del QT .....	36
II.9.4 Arritmias Supraventriculares .....	37
II.9.5 Arritmias Ventriculares .....	37
II.9.6 Disfunción del nódulo sinusal y defectos de conducción .....	37
II.9.7 Gestión diagnóstica y terapéutica .....	37
II.9.8 Intervalo QT y factores asociados para la prolongación del QT .....	37

II.9.9 Fibrilación Auricular y aleteo auricular.....	38
II.9.10 Bradicardia o bloqueo auriculo- ventricular .....	39
II.10.1 Hipertensión Arterial.....	40
II.10.2 Fisiopatología y presentación Clínica.....	40
II.10.3 Gestión diagnóstica y terapéutica .....	40
II.11.1 Enfermedad Tromboembolica .....	42
II.11.2 Fisiopatología y presentación clínica.....	42
II.11.3 Trombosis Arterial .....	42
II.11.4 Trombosis venosa y tromboembolismo .....	42
II.12.1 Enfermedad vascular Periférica.....	43
II.12.2 Fisiopatología y presentación clínica.....	43
II.12.3 Gestión diagnóstica y terapéutica .....	44
II.13.1 Hipertensión Pulmonar .....	44
II.13.2 Fisiopatología y presentación.....	44
II.13.3 Gestión diagnóstica y terapéutica .....	45
II.14.1 otras complicaciones cardiovasculares del tratamiento para el cáncer.....	46
II.14.2 Enfermedad pericárdica .....	46
II.15.1 Población pediátrica para el cáncer .....	46
II.16.1 Pacientes de edad avanzada .....	47
II.17.1 Mujeres embarazadas.....	47
II.18.1 Algoritmo diagnóstico y terapéutico para pacientes sometidos a antineoplásicos.....	48
II.18.2 Algoritmo de monitorización de tratamiento con fármacos antitumorales.....	48
II.18.3 Tratamiento y monitorización de pacientes que toman cardiotoxicos y tiene Fevi < 53.....	48
II.18.4 Algoritmo de monitorización de tratamiento con radioterapia.....	49
II.18.5 Protocolo de inicio, monitorización y tratamiento de la presión arterial de pacientes con indicación de tratamiento con anti-VEGF .....	49
II.18.6 Algoritmo para la indicación de anticoagulación de pacientes con fibrilación auricular relacionada con el cáncer.....	50

II.18.7 Algoritmo de seguimiento de pacientes con larga supervivencia .....	50
---	----

### **CAPITULO III**

III.1 Variables .....	51
III.2 Operacionalización de las Variables .....	52
III.3 Diseño metodológico .....	54
III.3.1 Tipo de Estudio .....	54
III.3.2 Demarcación Geográfica.....	54
III.3.3 Unidad de Análisis .....	54
III 3.4 Tiempo de Realización .....	54
III.3.5 Población.....	54
III.3.6 Muestra .....	54
III.3.7 Criterios de inclusión .....	55
III.3.8 Criterios de exclusión .....	55
III.3.9 Técnica y Procedimiento .....	55
III.3.10 Procesamiento y Análisis de la información .....	55
III.3.11 Presentación de Resultados .....	55
III.3.12 Aspectos Éticos .....	56
III.4. Resultados y discusión.....	57
III.5 Conclusión.....	64
III.6 Recomendaciones.....	66

### **CAPITULO IV**

IV.1 Cronograma.....	67
IV.2 Costos y Recursos .....	68

**REFERENCIAS**

**ANEXOS**

**INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

**HOJA DE EVALUACION**

## I.1 Introducción

El cáncer es un problema de salud pública de gran envergadura en el mundo. Es la segunda causa de mortalidad en los Estados Unidos y se espera que aproximadamente entre los años 2025-2030, sobrepase a las enfermedades cardiovasculares como la principal causa de muerte. <sup>29</sup>

Aunque la tasa de incidencia ajustada a la edad ha disminuido en los últimos 10 años, el número total de pacientes que padecen de cáncer continúa creciendo; esto se asocia a una población de mayor edad y al incremento de la sobrevivencia, gracias a la detección temprana y los avances científico-tecnológicos en el tratamiento. <sup>29</sup>

La reducción de hasta un 20% de la mortalidad en los pacientes con cáncer y el aumento de la supervivencia en esta enfermedad, ha puesto de manifiesto toxicidades cardiovasculares a las que se prestaba poca atención hace años. Cáncer y corazón comparten múltiples factores de riesgo, pero además el tratamiento del cáncer se comporta como un nuevo factor de riesgo y se asocia a efectos secundarios graves, y al desarrollo de complicaciones cardíacas relacionadas con él.

La quimioterapia (QT) y la radioterapia (RT) se han convertido en dos de los pilares del tratamiento de varios tipos de cáncer. Su uso ha permitido un aumento en la sobrevivencia de los pacientes con esta enfermedad; no obstante, la frecuencia de su uso para lograr remisión, las dosis y su mecanismo de acción pueden generar efectos secundarios en los pacientes, dentro de los más preocupantes está la cardiotoxicidad, a pesar de tener muchas manifestaciones, una de las principales son los síntomas de fallo cardíaco, secundarios a un daño a nivel del miocardio por la toxicidad directa e indirecta de las terapias antineoplásicas. Debido a esto, la función cardíaca es una de las variables de dosis limitantes durante el tratamiento oncológico, ya que contribuye a la morbilidad y mortalidad de la población expuesta. <sup>29</sup>

El término cardiotoxicidad engloba diversas manifestaciones patológicas a nivel cardiovascular, la más frecuente es la insuficiencia cardíaca, que en algunos casos puede ser de grado avanzado y con alta mortalidad, como sucede por el uso de antraciclínicos. Los informes registran una mortalidad 3,5 veces mayor en comparación con la producida por miocardiopatías idiopáticas. <sup>29,30</sup>

La mayoría de estos pacientes no tienen previamente ninguna manifestación de enfermedad. Además, los índices y biomarcadores convencionales de la cardiotoxicidad a menudo muestran un cambio manifiesto solo después de que se haya producido el daño cardíaco. Por consiguiente, es necesario identificar exactamente a los individuos en riesgo de sufrir una enfermedad cardíaca

antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas. Es por esto que esta investigación está orientado a la detección Cardiotoxicidad asociada a tratamiento antineoplásico evaluado por ecocardiografía convencional y avanzada en el hospital salvador Bienvenido Gautier, en el período noviembre 2016 a mayo 2019.

### I.1.1 Antecedentes

#### 1. **Mornos C, Petrescu L. y colaboradores**

Early detection of anthracycline mediated cardiotoxicity: the value of considering both global longitudinal left ventricular strain and twist. *Can J Physiol Pharmacol* 2013. Estudiaron una cohorte de 74 pacientes con cáncer de mama, linfoma, LLA, LMA u osteosarcoma que recibieron tratamiento con antraciclinas. Se realizó ecocardiograma Doppler transtorácico (ETT), dosificación de troponinas (Tn) y péptido natriurético antes del inicio de la QT y posteriormente a las 6, 12, 24 y 52 semanas. A las seis semanas se observó un deterioro en tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV), velocidad sistólica del anillo mitral, SLG, SRG, torsión VI (TVI) y del producto SLG x TVI, así como elevación de las Tn con valores estadísticamente significativos. Se identificó el producto SLG x TVI como el mayor predictor de CT inducida por antraciclinas (AUC=0,93), seguido por el GLS (0,84).<sup>19</sup>

#### 2. **Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, y colaboradores**

Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012. Sobre una cohorte de 43 pacientes portadoras de cáncer de mama HER 2+ que fueron tratadas con antraciclinas y trastuzumab y evaluadas con ETT (FEVI, SLG, SRG) y biomarcadores (Tn y NT-proBNP) previo al inicio del tratamiento, a los 3, 6 y 9 meses se observó que nueve pacientes (21%) desarrollaron CT. La CT se detectó en el primer trimestre en un paciente (inmediatamente después de antraciclinas), mientras que otros ocho pacientes desarrollaron CT en los primeros seis meses. No hubo diferencias en ninguno de los parámetros ecocardiográficos o biomarcadores al inicio del estudio entre los pacientes que no desarrollaron CT. Es importante destacar que la variación de la FEVI desde el inicio hasta los tres meses no fue predictiva de CT posterior ( $p=0,19$ ). En contraste, la disminución del SLG y el SRG y la elevación de TnIHS a los tres meses fueron predictores del desarrollo de CT a los seis meses.<sup>33</sup>

3. **Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V y colaboradores** . Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol* 2011, realizaron un estudio prospectivo multicéntrico de 43 pacientes portadoras de cáncer de mama HER2+, tratadas con antraciclinas, luego taxanos y trastuzumab, para demostrar si la medición de los siguientes parámetros: FEVI, strain miocárdico, biomarcadores de injuria cardíaca y estrés parietal (Tn y NT-proBNP) obtenidos de forma precoz puede predecir el desarrollo de CT en el curso del tratamiento. La medición de la FEVI al final del tratamiento con antraciclinas no predijo el desarrollo posterior de CT ( $p=0,075$ ). Se observó un descenso de la FEVI  $>8\%$  en solo 15% de las pacientes que desarrollaron CT en la evolución. Por el contrario, el SLG máximo medido al final del tratamiento con antraciclinas fue predictivo del desarrollo posterior de CT ( $p=0,0003$ ). Basados en el análisis de la curva ROC, un valor  $<19\%$  al final del tratamiento con antraciclinas pudo detectar pacientes con alto riesgo de desarrollar CT. Se observó un valor de SLG  $<19\%$  en 74% de los pacientes que desarrollaron posteriormente CT. En contraste, 13% de los pacientes con SLG  $19\%$  al final del tratamiento desarrollaron CT. Una disminución SLG de 10% respecto al valor basal al final del tratamiento también fue predictivo de CT posterior ( $p=0,011$ ). Por último, el SLG al final del tratamiento con antraciclinas predijo disminuciones de la FEVI a  $<50\%$  ( $p <0,0001$ ) .<sup>34</sup>
  
4. **Baratta S, Damiano M, Marchese M, Trucco J, y colaboradores** . Serum Markers, Conventional Doppler Echocardiography and Two dimensional Systolic Strain in the Diagnosis of Chemotherapy-Induced Myocardial Toxicity. *Rev Argent Cardiol* 2013. Baratta y colaboradores(11) realizaron un estudio sobre 36 pacientes portadoras de cáncer de mama que fueron sometidas a tratamiento de QT con drogas potencialmente cardiotoxícas. Se estudió con ETT (FEVI, GLS, GRS) y dosificación de biomarcadores (Tn y NT-proBNP) previo al inicio del tratamiento, 2, 3, 4 y 6 meses después . Concluyeron que la dosificación de biomarcadores y la medición de SLG y SR fueron de utilidad para predecir el posterior desarrollo de disfunción sistólica leve en la población estudiada.<sup>12</sup>



5. **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 Echocardiography* 2013, estudiaron a 81 pacientes portadoras de cáncer de mama tratadas con trastuzumab o doxorubicina. Se realizó ETT previo al inicio de la QT y a los 6 y 12 meses. Un cambio en el SLG 11% mostró una sensibilidad de 65% y una especificidad de 95% para CT a los 12 meses.<sup>26</sup>
  
6. **Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC y colaboradores.** 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. Los parámetros son un signo de cambios miocárdicos subclínicos de terapia contra el cáncer y ocurre antes de cualquier cambio en la FEVI. Según lo evaluado por ecocardiografía 2D convencional. En este estudio ,aparece reducción precoz de la deformación miocárdica. para pronosticar el desarrollo de cardiotoxicidad posterior, con STE medido GLS siendo el más consistente parámetro. Los umbrales de cambio en GLS para predecir. La cardiotoxicidad ha oscilado entre el 10% y el 15% utilizando STE. Estos umbrales generalmente tienen mejor predicción negativa, que el valor predictivo positivo, probablemente reflejando la baja prevalencia de cardiotoxicidad en los pacientes estudiados. Desafortunadamente en sobrevivientes, aunque los parámetros de deformación, parece que detectan cambios miocárdicos subclínicos, el valor de estos cambios en la predicción de disfunción LV o falla cardiaca desconocida , la radioterapia también afecta al miocardio, deformación en los segmentos , cuando se recibe altas dosis de radiación. <sup>36</sup>

### **I.1.2 Justificación y propósito**

Las enfermedades cardiovasculares son, junto con las segundas neoplasias, la principal causa de muerte de los supervivientes al cáncer. Los avances en la detección precoz y el tratamiento del cáncer han reducido de manera significativa la mortalidad de los pacientes. Sin embargo, mejorar el pronóstico no es solo curar el tumor, sino prevenir, diagnosticar y tratar eficazmente las complicaciones derivadas de las terapias onco-hematológicas.<sup>30</sup>

Una preocupación excesiva por la aparición de toxicidad cardiovascular puede impedir terapias potencialmente curativas, mientras que la subestimación de este riesgo compromete el pronóstico vital a largo plazo. Los tratamientos onco-hematológicos triplican el riesgo de eventos cardiovasculares a medio y largo plazo, por lo que el desarrollo de protocolos locales de prevención y tratamiento precoz de la cardiotoxicidad evita las suspensiones precoces de los antitumorales, optimiza los resultados en salud y reduce costes.<sup>30</sup>

Las mejoras que se han producido en la detección y el tratamiento del cáncer han dado origen a una nueva cohorte de pacientes que alcanzan una supervivencia suficiente para que puedan aparecer complicaciones cardíacas derivadas del tratamiento del cáncer, por lo que se hace necesario que se realice una investigación donde se ponga en evidencia el valor predictivo de las técnicas de imágenes para la detección de cardiotoxicidad asociada a tratamiento antineoplásico evaluado por ecocardiografía convencional y avanzada.<sup>18</sup>

## I.2 Planteamiento del Problema

La cardiotoxicidad se define como el conjunto de ECV derivadas de los tratamientos onco- hematológicos, con criterios diagnósticos similares a los utilizados en la población general. Una de las complicaciones más frecuentes, pero que genera más controversia, es la disfunción ventricular (DV) secundaria a cardiotoxícos (DV-CTOX). Se define como una reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)  $> 10\%$  respecto al valor basal con FEVI inferior al límite normal. La Sociedad Europea de Cardiología identifica el 50% como punto de corte de normalidad, al igual que registros previos. Sin embargo, en pacientes tratados con antraciclinas y trastuzumab, una FEVI en rango bajo-normal (50-55%) aumenta de forma significativa el riesgo de DV-CTOX. Por ese motivo, y en concordancia con las recomendaciones de cuantificación de cámaras cardíacas, la Sociedad Americana de Ecocardiografía y la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular utilizan el 53% como límite normal.

El cáncer es un problema de salud pública de gran envergadura en el mundo. Es la segunda causa de mortalidad en los Estados Unidos y se espera que aproximadamente entre los años 2025-2030, sobrepase a las enfermedades cardiovasculares como la principal causa de muerte. Durante el año 2015, en Estados Unidos se han presentado aproximadamente 165.830 nuevos casos de cáncer, lo que equivale a más de 4.500 casos diagnosticados cada día; y se estima que 589.430 americanos morirán en el año 2015 secundario a una afección oncológica representando 1.600 muertes diarias.

Los avances en las terapias convencionales y el desarrollo de nuevas terapias contra el cáncer han conducido a un mejor pronóstico y han generado un aumento continuo de los supervivientes. Sin embargo, las tasas de morbilidad y mortalidad por enfermedades cardiovasculares han aumentado debido a los efectos secundarios directos e indirectos del tratamiento. En un estudio prospectivo de corte transversal de Wise con 1853 adultos sobrevivientes de cáncer en la infancia, se expone un aumento de la prevalencia de afecciones cardíacas en 3-24% en los sobrevivientes de 30-39 años, y 10-37% en los mayores de 40 años. Por tanto, el enfoque de manejo ya

no está dirigido únicamente a la superación de la malignidad, sino que se hace hincapié en la identificación temprana y el manejo de los posibles efectos secundarios.<sup>9</sup>

Es por esto que surge el interés de valorar la Cardiotoxicidad asociada a tratamiento antineoplásico evaluado por ecocardiografía convencional y avanzada en el hospital salvador Bienvenido Gautier, en el período noviembre 2016 a mayo 2019.

### **I.3 Objetivos de la investigación**

#### **I.3.1 General:**

Cardiotoxicidad asociada a tratamiento antineoplásico evaluado por ecocardiografía convencional y avanzada en el hospital salvador Bienvenido Gautier, en el período noviembre 2016 a mayo 2019 .

#### **I.3.2 Específicos:**

- Determinar la frecuencia de cardiotoxicidad detectada por técnicas convencionales y avanzadas en el Hospital Salvador Bienvenido Gautier.
- Determinar la frecuencia de cardiotoxicidad según el sexo.
- Identificar la edad más frecuente en que se presentó cardiotoxicidad.
- Identificar el tipo de cáncer que más se asocia con cardiotoxicidad
- Determinar los fármacos antineoplásicos que más asocian con cardiotoxicidad
- Identificar los factores de riesgos que se relacionaron con cardiotoxicidad
- Identificar la asociación entre radioterapia y cardiotoxicidad

## II.1.Marco teórico

### II.1.1 Definición

La cardiotoxicidad se define como la aparición de una disfunción del musculo cardiaco a causa de la exposición a un tratamiento antineoplásico, con la posibilidad de que progrese a insuficiencia cardiaca (IC). Se denomina cardiotoxicidad subclínica o cardiotoxicidad preclínica a la fase inicial de esta miocardiopatía, cuando la enfermedad aún no es clínicamente manifiesta. Dado que el diagnostico actual de la cardiotoxicidad sigue basándose en la aparición de síntomas de IC o una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), y teniendo en cuenta la variabilidad inter-observadores existente en la determinación de la FEVI, la incidencia de la cardiotoxicidad puede variar según el tipo de tratamiento antineoplásico y el tipo de sistema de detección utilizado para establecer el diagnostico.<sup>30</sup> Sin embargo, esta definición es limitada. Creemos que es necesario agregar a la insuficiencia cardíaca congestiva o a la disfunción ventricular izquierda asintomática el resto de los efectos tóxicos que pueden expresarse a través de la aparición de un síndrome coronario agudo, hipertensión, fenómenos tromboembólicos, pericardiopatías, valvulopatías, arritmias y alteraciones del intervalo QT. Los mecanismos de los efectos colaterales cardiovasculares del tratamiento antineoplásico son diversos, pero en el caso de la disfunción ventricular puede subdividirse.<sup>32</sup>

Tipo I: la cardiotoxicidad se produce por la muerte celular, por lo cual la disfunción ventricular y la insuficiencia cardíaca pueden presentarse incluso varios años después de concluido el tratamiento antineoplásico. Es dependiente de la dosis, implica peor pronóstico y el paradigma de la medicación son las antraciclina.<sup>32</sup>

Tipo II: en este caso se produce un compromiso de la función de los miocitos, sin pérdida de estos, por lo cual la disfunción ventricular y la insuficiencia cardíaca son reversibles, sin dejar secuelas a largo plazo. El ejemplo es el tratamiento anti-HER2 con trastuzumab.<sup>32</sup>

## II.1.2 Epidemiología

Las enfermedades cardíacas y el cáncer son las dos causas principales de mortalidad a nivel mundial, ya que representan el 46,1% de las muertes en todo el mundo. Las complicaciones cardiovasculares de la terapia contra el cáncer contribuyen significativamente a la carga mundial de enfermedades cardiovasculares (ECV). La insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), en particular, es una complicación relativamente común y potencialmente mortal. Si bien el tratamiento contemporáneo contra el cáncer realmente representa una historia de éxito médico porque las tasas de supervivencia a 5 años para todas las neoplasias malignas han aumentado del 50% en el período 1975-1997 al 68% en el período 1998-2005, este éxito ha producido una gran cohorte sobrevivientes de cáncer con mayor riesgo de enfermedades crónicas sistémicas. En 2014, hubo alrededor de 14.5 millones de sobrevivientes de cáncer en EE. UU. 5 y se prevé que la cifra alcance los 18 millones en 2020. En Europa, se diagnostican cáncer a más de 3 millones de pacientes cada año, lo que significa que hay un gran grupo en riesgo de complicaciones relacionadas con el tratamiento. La mejoría en la supervivencia suele ir acompañada de complicaciones relacionadas con el tratamiento, incluidos los efectos adversos de las terapias contra el cáncer en el corazón. Las terapias contra el cáncer, incluidas las quimioterapias citotóxicas, las terapias dirigidas molecularmente y la irradiación mediastínica, se han relacionado con el daño a los miocitos, las disfunciones diastólica y sistólica del ventrículo izquierdo, la ICC, la trombogénesis, la enfermedad pericárdica, la hipertensión, la isquemia miocárdica, la arritmia cardíaca, En particular, la ICC como resultado de la terapia del cáncer se ha vinculado a una 3.5 veces mayor riesgo de mortalidad en comparación con la cardiomiopatía idiopática .<sup>39,25</sup>

Un estudio de 1979, realizado antes del desarrollo del tratamiento moderno de la IC y de la implementación de la detección de la FEVI durante la quimioterapia, informó una prevalencia de IC clínica del 2,2% en una gran cohorte de más de 4.000 pacientes que recibieron antraciclinas. Sin embargo, un estudio más reciente de pacientes que recibieron más de 500 mg / m<sup>2</sup> de antraciclinas, informó una prevalencia del 63% de disfunción LV después de 10 años de seguimiento, en contraste con una prevalencia del 18% en aquellos que recibieron menos de 500 mg / m<sup>2</sup> de antraciclinas. <sup>39,25</sup>

## II.2.1 Fisiopatología

### II.2.2 Mecanismos fisiopatológicos generales y específicos de los medicamentos antineoplásicos

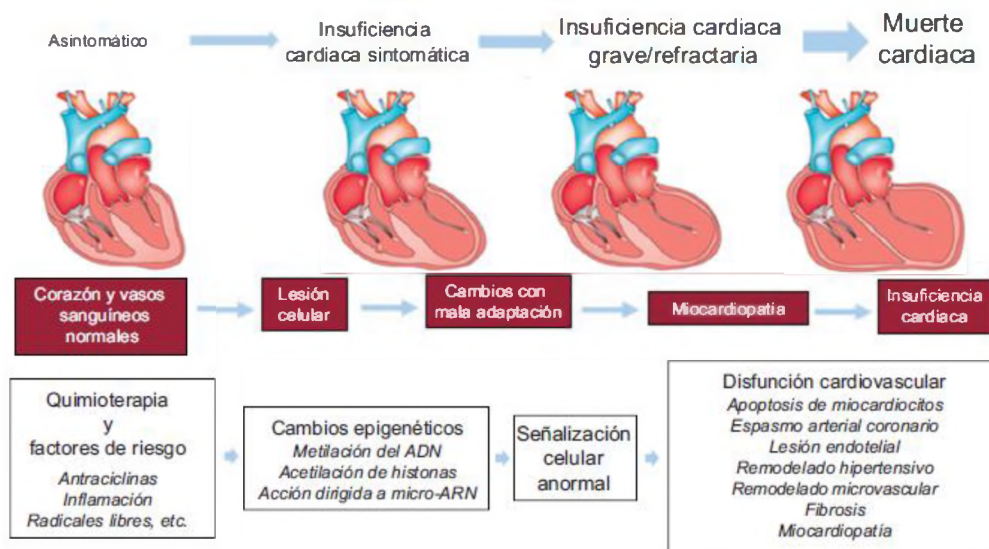
Generalmente, la cardiotoxicidad inducida por QT se debe a mecanismos multifactoriales entre los que se encuentran:

1. La producción de radicales libres (ROS).
2. Los defectos en la estructura y función mitocondrial.
3. La alteración en la homeostasis del calcio y el hierro.
4. La alteración en la expresión genética. <sup>32</sup>

**La consecuencia final es la muerte miocárdica celular, demostrada por la inducción de apoptosis, asociada a la privación del crecimiento y supresión de la angiogénesis, comprometiéndose la capacidad de reparación.** <sup>7</sup>

580

R. Madonna / Rev Esp Cardiol. 2017;70(7):576-582



30



### II.2.3 Papel del balance redox (reducción /oxidación) en la cardiotoxicidad

Los mecanismos de cardiotoxicidad de diversos fármacos antineoplásicos, como las antraciclinas, los inhibidores de la tirosinasa y los antimetabolitos, pueden estar relacionados con el estrés oxidativo a causa de una inactivación insuficiente de las especies de oxígeno reactivas (ROS), así como un aumento de la generación de ROS por las xantina oxidasas, las NAD(P)H oxidasas (NOX) y los complejos mitocondriales I y III. Concretamente, los electrones que escapan de los complejos mitocondriales I y III pueden constituir la principal fuente de aniones superóxido ( $O_2^-$ ). Los fármacos antineoplásicos pueden activar la NOX2 miocárdica, que se encuentra normalmente en estado latente, la cual produce a su vez  $O_2^-$ , mientras que la NOX4, que es activa de forma constitutiva, genera peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ). El estrés oxidativo se amplifica, además, por la conversión de las ROS en el radical hidroxilo más tóxico ( $OH^-$ ) a través de varios procesos que tienen lugar dentro y fuera de las mitocondrias, incluida la reacción del óxido nítrico (NO) con posterior formación de especies de nitrógeno reactivas (RNS). Generan el NO las óxido nítrico sintasas endotelial (eNOS o NOS3) y neuronal (nNOS o NOS1), que se expresan de forma constitutiva en los miocardiocitos, así como por la NOS2 inducible (iNOS), que se estimula por mediadores proinflamatorios o precondicionamiento isquémico. El NO puede producirse también por otras reacciones, a las que se denomina globalmente procesos «no NOS». Entre ellas se encuentran las reacciones catalizadas por «enzimas no NOS», como el citocromo C, la hemoglobina y la xantina oxidoreductasa, y reacciones debidas a procesos «no enzimáticos» en condiciones ácidas, como la reducción del nitrito a NO. El nitrito y el NO pueden producir diferentes acciones biológicas a través de una nitración postraslacional directa o indirecta (formación de 3-nitrotirosina) o la nitrosación/nitrosilación de dianas específicas, como los metales y los residuos de cisteína tiol. El NO y las ROS conducen a la formación de RNS, incluido el peroxinitrito ( $ONOO^-$ ). Las altas concentraciones de ROS y RNS pueden dañar las células cardiovasculares o afectar a las vías de señalización celular en el sistema cardiovascular. Concretamente, las ROS pueden causar una peroxidación de los lípidos de la membrana y un daño del ADN, con posterior lesión de la membrana y muerte celular por apoptosis. Las ROS/RNS estimuladas y el daño causado por la NOX contribuyen a producir el inicio y la progresión de muchos cánceres sólidos y hematopoyéticos, mientras que los fármacos antineoplásicos, y en especial las antraciclinas, pueden inducir cardiotoxicidad a través de una alteración de la producción de ROS/RNS o del sistema antioxidante endógeno en el sistema cardiovascular. Las alteraciones redox específicas inducidas por las antraciclinas pueden rastrearse hasta la generación de metabolitos inestables (como la doxorubicina-semiquinona), que a su vez pueden reaccionar con  $O_2$  y producir  $H_2O_2$  y  $O_2^-$ . Además, las antraciclinas producen una quelación del hierro libre intracelular, formando complejos de hierro-doxorubicina.

Estos compuestos pueden reaccionar con el O<sub>2</sub> y dar lugar a la generación de ROS. Además, las antraciclinas pueden interferir directamente en las proteínas transportadoras y fijadoras del hierro, lo que causa una acumulación de hierro mitocondrial y una mayor generación de ROS, lo que causa una acumulación de hierro mitocondrial y una mayor generación de ROS. Finalmente, las ROS interactúan con la cardiolipina, un fosfolípido de la membrana mitocondrial que interviene en las vías apoptóticas causando la liberación de factores apoptogénicos mitocondriales, como el citocromo C. Dado que el NO puede bloquear la oxidación de la cardiolipina al inhibir la actividad de peroxidasa del citocromo C en el complejo de cardiolipina, las cantidades apropiadas en lugares específicos de NO pueden contrarrestar los efectos tóxicos de las antraciclinas. El estrés oxidativo puede desempeñar también un papel en la cardiotoxicidad derivada de los inhibidores de la tirosinasa: la infusión directa del sunitinib en diferentes preparaciones experimentales tuvo un efecto cardiodepresor dependiente de la dosis, acompañado de una reducción de las concentraciones de Ca<sup>2+</sup>, junto con un aumento simultáneo de la generación de ROS<sup>2</sup>.

Por otra parte, el 5-fluorouracilo, así como la capecitabina y la gemcitabina, pueden inducir un estrés oxidativo en los miocardiocitos y una desregulación de la NOS endotelial, una regulación positiva de la endotelina 1 y la activación de la proteincinasa C. Estos efectos pueden conducir a una vasoconstricción dependiente e independiente del endotelio, y luego a espasmos coronarios<sup>28–30</sup>. Aunque el estrés oxidativo es esencial para que se produzca la cardiotoxicidad inducida por las antraciclinas, los estudios clínicos han indicado que el bloqueo de las reacciones redox mediante productos antioxidantes no tiene un efecto de protección cardíaca. La falta de resultados de estos productos puede atribuirse a la etiología multifactorial de la cardiotoxicidad, que no se debe exclusivamente al estrés oxidativo.

Otra razón de su falta de efecto es el papel fisiológico de las ROS/RSN, que se ve alterado por los productos antioxidantes. En consecuencia, es importante desarrollar tratamientos inteligentes y sofisticados que permitan modificar el sistema redox en puntos clave, sin alterar el papel fisiológico del estrés oxidativo. No obstante, cualquier fármaco nuevo requiere experimentos realizados en modelos apropiados *in vitro* y en animales, así como estudios comparativos con otros fármacos cardioprotectores ya autorizados (p. ej., dexrazoxano) y ensayos aleatorizados en el contexto de la cardiotoxicidad de los antineoplásicos.<sup>30</sup>

## II.2.4 Factores de riesgo de disfunción ventricular en pacientes tratados con fármacos antitumorales y radioterapia .

Factores de riesgo de disfunción ventricular, en pacientes tratados con fármacos antitumorales y radioterapia (si el volumen de irradiación incluye, total o parcialmente, el corazón)<sup>19-12,14,19,20</sup>

Factores de riesgo de DV-CTOX	Antraciclinas	Anti-HER2	Anti-VEGF	Radioterapia torácica
Factores genéticos	X			
Dosis acumulada	X			≥ 35 Gy o ≥ 2 Gy/día
Mujeres	X			X
< 15 o > 65 años	X	X		X
Hipertensión arterial	X	X	X	
Cardiopatía isquémica	X	X	X	X
FEV1 en rango bajo de la normalidad (50-55%) antes del tratamiento <sup>13,22</sup>	X	X		
Historia de insuficiencia cardiaca/DV-CTOX	X	X	X	
Tratamiento combinado antitumorales <sup>4</sup> y radioterapia torácica	X	X	X	X
Insuficiencia renal	X			
Obesidad (IMC > 30) y sedentarismo		X		
Tiempo transcurrido desde el tratamiento				X

36,24

### II.3.1 Fármacos antineoplásicos

Algunos quimioterapéuticos pueden afectar negativamente a la función cardíaca, se ha informado de que algunas de estas sustancias producen hipertensión, miocardiopatía aguda, isquemia o infarto de miocardio, arritmias, prolongación del intervalo Q T y/o muerte súbita. Entre los fármacos que causan cardiotoxicidad, se sabe que las antraciclinas producen miocarditis aguda y miocardiopatía de larga duración. Los inhibidores de la tirosina cinasa pueden causar una disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda, y es especialmente probable que se produzca si se administran junto con paclitaxel o antraciclinas. Sin embargo, al contrario que en la cardiotoxicidad de la antraciclina, la cardiotoxicidad asociada a un inhibidor de la tirosina cinasa no es acumulativa o dependiente de la dosis, y la función cardíaca suele volver a la normalidad cuando se suspende la administración, por lo que es aceptable repetir la administración una vez que se ha normalizado la función cardíaca. También se han observado isquemia e infarto de miocardio, episodios tromboembólicos y prolongación del intervalo QT cuando se han utilizado inhibidores de la tirosina cinasa.

Se produce bradicardia asintomática transitoria hasta en el 31% de los pacientes tratados con paclitaxel como quimioterapéutico. Hasta en el 5% de los sujetos se producen trastornos cardíacos más importantes, como bloqueo auriculoventricular, bloqueo de la rama izquierda del haz de His, taquicardia ventricular o isquemia de miocardio. Los anticuerpos monoclonales se han asociado a disfunción sistólica ventricular izquierda. Finalmente, el 5-fluorouracilo y la capecitabina pueden causar isquemia o infarto de miocardio mediante la inducción de vasoespasmo coronario.

Debido a los avances en los tratamientos modernos para el cáncer, los resultados de los pacientes han mejorado sustancialmente, por lo que su esperanza de vida ha aumentado. Sin embargo, al prolongarse la supervivencia, más pacientes de cáncer tienen riesgo de desarrollar problemas cardiovasculares, como insuficiencia cardíaca (IC). De hecho, se ha observado que la incidencia acumulada de enfermedad cardiovascular a los 10 años llega al 22% en los pacientes que se han tratado de un tumor maligno. Por tanto, cada vez es más importante para los cardiólogos familiarizarse con las cuestiones relacionadas con las complicaciones cardiovasculares del tratamiento contra el cáncer, así como aprender a manejar estas consecuencias del tratamiento a largo plazo.

Para complicar la situación, el desarrollo de fármacos para el tratamiento del cáncer ha cambiado mucho más en la última década que en cualquier otra época. <sup>15</sup>

### II.3.2 Antraciclinas

Las antraciclinas que están actualmente aprobadas en EE. UU., la doxorubicina, la daunorrubicina, la epirubicina y la idarrubicina, y un compuesto relacionado, la mitoxantrona, son componentes clave de muchos regímenes de quimioterapia, que han demostrado su eficacia en los linfomas y en muchos tumores sólidos, como el cáncer de mama y el cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP). Esta clase de fármacos es, claramente, la más cardiotoxica hasta la fecha; de forma aguda, produce arritmias, disfunción del ventrículo izquierdo (VI) y pericarditis, y de forma crónica, causa disfunción VI e IC. La toxicidad está muy relacionada con la dosis. Los análisis retrospectivos iniciales indicaron que la incidencia de IC fue del 2,2% en general y del 7,5% en los pacientes que recibieron una dosis acumulativa de 550 mg/m<sup>2</sup>. Sin embargo, análisis más exhaustivos indican que la incidencia es más alta. Estos valores aumentan significativamente para las dosis acumuladas de doxorubicina por encima de 400-450 mg/m<sup>2</sup> (fig. 69-1). <sup>15,4,10,31</sup>

En consecuencia, los oncólogos suelen limitar la dosis a 450-500 mg/m<sup>2</sup> en la mayoría de los tumores. Si se desarrolla miocardiopatía por antraciclina, suele aparecer en el primer año tras terminar el tratamiento, con un promedio de 5-9 meses, y sigue avanzando. <sup>15,4</sup>

La miocardiopatía inducida por antraciclina también puede ser de aparición tardía, y, si es así, generalmente es crónica. Los factores de riesgo de la cardiotoxicidad, además de dosis superiores a 450 mg/m<sup>2</sup>, son la edad avanzada, los antecedentes de enfermedad cardíaca y la irradiación previa del mediastino. Los factores predictivos de la cardiotoxicidad basados en la evaluación de la función del VI son una fracción de eyección del VI (FEVI) menor del 50% y una disminución de la FEVI de más del 10% durante el tratamiento hasta un nivel inferior al 50%. <sup>15,4,10,31</sup>

La disfunción diastólica puede ser la primera anomalía que se observe. Los niños son especialmente sensibles a la cardiotoxicidad de la antraciclina; en una serie, se desarrolló IC en el 5% a los 15 años de seguimiento, y la incidencia aumentó al 10% para las dosis acumuladas de 550 mg/m<sup>2</sup>. Además de la dosis y la irradiación del mediastino, la edad en el momento del diagnóstico y el sexo femenino son factores predictivos de resultados adversos en los niños. La IC puede hacerse clínicamente evidente años después del tratamiento, cuando estos niños se han convertido en adultos. <sup>15,4,10,31</sup>

La biopsia endomiocárdica es el método más sensible para detectar la cardiotoxicidad de la antraciclina, con hallazgos típicos de vacuolización citosólica, lisis de las miofibrillas e inflamación celular (las características más típicas de una forma necrosante de muerte celular). <sup>15,4</sup>

Sin embargo, no se ha demostrado que las anomalías en la microscopía electrónica tengan mucha relación con el riesgo de desarrollar IC y, con frecuencia, se observan en pacientes que recibieron dosis acumulativas muy por debajo de las que se asocian a un riesgo mayor de IC. Debido a los conocimientos técnicos necesarios para realizar esta prueba y a sus riesgos inherentes, la biopsia endomiocárdica no es una forma práctica de detectar la cardiotoxicidad de la antraciclina o de hacer el seguimiento de los pacientes, y la determinación en serie de la función del VI, aunque insensible, es el método que se acepta actualmente.<sup>15,4,10,31</sup>

Recientemente, se ha informado del uso de biomarcadores de la lesión, principalmente hs-Tnl (troponina I altamente sensible), para identificar a los pacientes con riesgo de desarrollar disfunción del VI. En un estudio, una concentración elevada de Tnl después del tratamiento con antraciclinas pudo predecir qué pacientes estaban en situación de riesgo para el desarrollo de disfunción del VI, y el tratamiento profiláctico inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) limitó la disfunción. También se ha demostrado que las nuevas estrategias de las técnicas de imagen, como la ecografía con deformación longitudinal del pico sistólico, pueden ser útiles, añadiendo ventajas a los biomarcadores, aunque se necesita más validación antes de implantar estos métodos en la clínica.<sup>15,4,10,31</sup>

Se han utilizado otras estrategias para limitar la cardiotoxicidad de la antraciclina, como el uso de epirrubicina, un estereoisómero de la doxorubicina. Este fármaco produce menos cardiotoxicidad que la doxorubicina en dosis comparables; 900-1.000 mg/m<sup>2</sup> de epirrubicina producen una cardiotoxicidad similar a 450-500 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina, pero parece que la eficacia de los dos fármacos es comparable en dosis equivalentes. Existe información previa sobre el uso de la ECA, pero estudios seleccionados con bloqueantes del receptor de la angiotensina II y  $\beta$ -bloqueantes también indican efectos cardioprotectores. De momento, es probable que sea razonable utilizar estos tratamientos de forma profiláctica en los pacientes de alto riesgo hasta que se disponga de más información.<sup>15,10</sup>

Debido a los grandes avances, se están empezando a identificar los mecanismos celulares que dan lugar a la cardiotoxicidad de la antraciclina. La doxorubicina se une tanto al ADN como a la topoisomerasa de tipo II, y este complejo ternario provoca la escisión del ADN y la muerte celular. Zhang et al. descubrieron que la isoforma IIB de la topoisomerasa es el mediador específico que produce la rotura del filamento doble del ADN inducida por la doxorubicina y los cambios del transcriptoma que producen disfunción mitocondrial y la producción de especies reactivas de oxígeno (hace tiempo se propuso que desempeña una función en la cardiotoxicidad de la antraciclina).<sup>15,11,10</sup>

Cabe destacar que la supresión de la topoisomerasa IIB en ratones evitó, en gran medida, la cardiotoxicidad inducida por la antraciclina. Así, la inhibición de la topoisomerasa IIB quimioterapia. En estos pacientes, un nivel elevado de Tnl predijo el posterior desarrollo de disfunción del VI con una alta sensibilidad, aunque con baja precisión predictiva. Un resultado negativo de la prueba de la Tnl predijo, en gran medida, la probabilidad de que la función del VI no se deteriorase. En estudios anteriores de la cardiotoxicidad de la antraciclina se ha observado una mortalidad elevada, pero con los abordajes más modernos para el tratamiento de los pacientes con IC, el pronóstico es mejor.<sup>15,18</sup>

Antes de empezar el tratamiento con antraciclina está indicado determinar los valores basales de la función del VI del paciente, y hay que hacer un seguimiento de estos parámetros periódicamente, especialmente cuando la dosis acumulada se eleva por encima de 300- 350 mg/m<sup>2</sup> para la doxorubicina o por encima de las dosis comparables para las otras antraciclinas. Los criterios mencionados antes sobre los factores de riesgo, la función basal del VI y el deterioro de la función del VI, en combinación con las consideraciones sobre la dosis, pueden utilizarse para clasificar el riesgo de los pacientes de desarrollar IC. Medir la hs-Tnl puede mejorar la exactitud de la predicción y puede ser especialmente útil en los pacientes que reciben dosis altas de quimioterapia. En estos pacientes, un nivel elevado de Tnl predijo el posterior desarrollo de disfunción del VI con una alta sensibilidad, aunque con baja precisión predictiva. Un resultado negativo de la prueba de la Tnl predijo, en gran medida, la probabilidad de que la función del VI no se deteriorase. En estudios anteriores de la cardiotoxicidad de la antraciclina se ha observado una mortalidad elevada, pero con los abordajes más modernos para el tratamiento de los pacientes con IC, el pronóstico es mejor.<sup>15</sup>

### **II.3.3 Taxanos**

El mecanismo de acción de los taxanos, el paclitaxel y su análogo semisintético el docetaxel, consiste en alterar las redes microtubulares, y son

eficaces para el cáncer de mama. Si se utilizan solos, estos fármacos tienen relativamente poca cardiotoxicidad, causan sobre todo bradicardia asintomática y, con mucha menos frecuencia, bloqueo cardíaco. Sin embargo, cuando se administró paclitaxel en estrecha combinación con altas dosis de doxorubicina, se observaron tasas elevadas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (21%) Se descubrió que la causa era la alteración del metabolismo de la doxorubicina por los taxanos. En otros estudios se demostró que las dosis de doxorubicina inferiores a 380 mg/m<sup>2</sup> y administrar la infusión de paclitaxel hasta 4 h después de la administración de doxorubicina disminuyen el riesgo de IC a menos del 5%. Se ha observado que, cuando se administra docetaxel con antraciclinas, el riesgo de IC aumenta solo ligeramente, y se cree que se debe a las diferencias en la farmacocinética y la farmacodinámica.<sup>15,37</sup>

### **II.3.4 Fármacos alquilantes y antimetabolitos**

Los alquilantes y los antimetabolitos son clases de fármacos que generalmente se asocian a una baja incidencia de cardiotoxicidad. La ciclofosfamida se tolera relativamente bien cuando se utiliza en dosis convencionales, pero en pacientes que reciben regímenes de acondicionamiento antes del trasplante de células madre autólogas, con altas dosis de ciclofosfamida, puede producirse cardiotoxicidad aguda.<sup>15,37,40</sup>

La diferencia de la dosis acumulativa total en el caso de las antraciclinas, la dosis de un ciclo individual de tratamiento es más predictiva de la toxicidad de la ciclofosfamida. Los factores de riesgo son el tratamiento previo con antraciclinas y la irradiación del mediastino, y posiblemente el tratamiento anterior con imatinib. Clínicamente, los pacientes pueden presentarse con IC, miocarditis o pericarditis. En una serie de 17 pacientes consecutivos que recibieron tratamiento de inducción y no desarrollaron insuficiencia cardíaca, fue evidente la dilatación del VI desde el inicio, según reveló la resonancia magnética cardíaca (RMC). Se cree que los mecanismos que subyacen a la toxicidad son las lesiones de las células endoteliales y de los miocitos, y puede aparecer un cuadro de necrosis miocárdica hemorrágica. Generalmente, los pacientes que sobreviven a la fase aguda no tienen disfunción del VI residual. La ifosfamida en dosis altas produjo IC en el 17% de los pacientes.<sup>15,40</sup>

Los regímenes basados en el cisplatino son la piedra angular del tratamiento para el cáncer testicular de células germinales, la neoplasia maligna más frecuente en los hombres de 20 a 40 años de edad; el 80% de los que tienen tumores no seminoma diseminados logran una supervivencia a largo plazo. Por



tanto, además de la toxicidad a corto plazo, la toxicidad a largo plazo puede ser un problema en este grupo.<sup>40</sup>

El cisplatino se caracteriza por causar hipertensión, que a veces es grave. También se han observado síndromes de dolor torácico agudo, como infarto de miocardio (IM), posiblemente relacionados con espasmo coronario. Debido a que el cisplatino suele utilizarse combinado con bleomicina, un fármaco que puede producir el fenómeno de Raynaud en aproximadamente un tercio de los pacientes, la toxicidad vascular a largo plazo es un problema especial. En efecto, después de un período de seguimiento promedio de 10 años tras el tratamiento con regímenes basados en el platino (cisplatino o carboplatino) frente a la radioterapia, el 6,7% de los pacientes del grupo de la quimioterapia y el 10% de los del grupo de la irradiación sufrieron episodios cardíacos, con un riesgo relativo de 2,4-2,8 veces en comparación con los pacientes tratados solo con cirugía. Se detectaron cambios en la proporción entre el espesor de la íntima y de la media de la carótida ya a las 10 semanas después de un ciclo de quimioterapia basada en el cisplatino. Debido a los datos de la morbilidad, ahora se utilizan enfoques más conservadores en los pacientes con bajo riesgo de recurrencia del cáncer. La nefrotoxicidad también es frecuente.<sup>15</sup>

El fluorouracilo se ha utilizado en el tratamiento de muchos tumores sólidos, y los regímenes basados en este fármaco han sido el pilar del tratamiento del cáncer colorrectal. El fluorouracilo puede causar síndromes isquémicos agudos cuya gravedad varía desde la angina de pecho al IM. Estos síndromes pueden afectar a pacientes sin enfermedad arterial coronaria (EAC) (aproximadamente el 1% de los pacientes), aunque son más frecuentes en pacientes con enfermedad preexistente (4-5% ). En general, las tasas van del 0,55 al 8% , aunque con los métodos más sensibles de detección de una posible isquemia subclínica (monitorización electrocardiográfica ambulatoria) se encuentran tasas mucho más altas. Los síntomas suelen resolverse si se interrumpe el tratamiento y se administran antianginosos estándar, pero la isquemia suele recurrir si se reinicia el tratamiento. Un fármaco alternativo, la capecitabina, se metaboliza a fluorouracilo, preferentemente en las células tumorales, lo que indica que puede tener menos cardiotoxicidad.<sup>15</sup>

Sin embargo, en una revisión retrospectiva (que excluyó a los pacientes con enfermedad cardíaca «significativa»), se observó una incidencia del 6,5% de episodios cardíacos mayores cuando se utilizó una combinación de capecitabina y oxaliplatino, que comprendían la angina de pecho (4,6% ), el IM, la taquicardia ventricular y la muerte súbita. Se cree que el vasoespasmo es el mecanismo que desencadenó la isquemia, aunque también habían aumentado los episodios tromboembólicos. No está claro en este punto si los nitratos profilácticos previenen los eventos isquémicos. Parece que la monoterapia con capecitabina se asocia a una menor toxicidad cardíaca que la monoterapia con fluorouracilo.<sup>15</sup>

### **II.3.5 Inhibidores del proteasoma**

El bortezomib es un inhibidor del sistema del proteasoma responsable de la degradación de las proteínas plegadas incorrectamente y de las proteínas que ya no son necesarias en la célula. El fármaco está aprobado para su uso en pacientes con mieloma múltiple. El concepto por el que se utiliza es que las células malignas alteran las proteínas que regulan el ciclo celular, por lo que la división celular es más rápida y, como consecuencia, aumenta la acumulación de proteínas dañadas. Por tanto, la salud de las células malignas, a diferencia de las células normales, puede ser más dependiente de la degradación de las proteínas dañadas. En apoyo a este concepto, los inhibidores del proteasoma son más tóxicos para la proliferación de células malignas en los cultivos que en células normales. Los objetivos son la activación de las rutas de estrés del retículo endoplásmico que conducen a la activación de los factores proapoptóticos y a la inactivación de los factores de supervivencia. Los miocardiocitos tienen un sistema de proteasoma activo, lo que aumenta la inquietud de que los inhibidores puedan ser cardiotoxicos. Sin embargo, en los estudios de fase III del bortezomib, se desarrolló IC en el 5% de los pacientes tratados, así como en el 4% de los del grupo de dexametasona. Se han observado tasas más altas, y en los ratones tratados con este fármaco se produjeron disfunción del VI significativa, anomalías ultraestructurales y disfunción mitocondrial.<sup>15</sup>

### **II.3.6 Otros fármacos**

La cardiotoxicidad de otros fármacos quimioterapéuticos, como las citosinas (interleucina-2 pL-2], aldesleucina y denileucina diftitox), los interferones y el ácido hidroxámico suberoilánilida, así como los inhibidores de la topoisomerasa (etopósido y tenipósido), los análogos de la purina (pentostatina y cladribina), el ácido transretinoico (ATRA), el trióxido de arsénico, y la talidomida y la lenalidomida, se analiza en el suplemento

### **II.3.7 Tratamientos dirigidos**

En la literatura médica pueden encontrarse revisiones que cubren los temas de los fármacos dirigidos y la cardiooncología en general. El tratamiento de una serie de tumores malignos ha cambiado radicalmente durante los últimos años

con la aparición de las llamadas terapias dirigidas. A diferencia de los fármacos quimioterapéuticos tradicionales, que se dirigen a los procesos celulares básicos presentes en la mayoría de las células, estas terapias se dirigen a factores que están mal regulados específicamente en las células cancerosas. Se esperaba que este enfoque redujera los efectos tóxicos que se observan típicamente con la quimioterapia estándar (p. ej., alopecia, toxicidad gastrointestinal, mielotoxicidad) y, al mismo tiempo, fuera más eficaz el tratamiento del cáncer. En algunas situaciones, este ha sido el caso, pero la cardiotoxicidad de algunos de estos fármacos ha generado inquietud.<sup>15</sup>

### **Mecanismo de acción**

La mayoría de los fármacos contra el cáncer dirigidos inhiben la actividad de las tirosina cinasas (TC). Estas cinasas unen grupos fosfato a residuos de tirosina de otras proteínas, cambiando así la actividad, la localización subcelular, la velocidad de degradación y otras características de la proteína. En la célula normal, estas TC de tipo salvaje (es decir, normales) desempeñan muchas actividades en la regulación de las funciones celulares básicas. Sin embargo, en las leucemias y los cánceres, el gen que codifica la TC causal (o contribuyente) se amplifica (lo que conduce a la sobreexpresión) o muta, lo que lleva a un estado activado de forma constitutiva que impulsa la proliferación de las células clonales o impide su muerte normal. Así, la inhibición de estas cinasas podría retardar la proliferación de las células tumorales o inducir la muerte celular. La cardiotoxicidad se produce cuando la cinasa normal, que suele estar presente en los miocardiocitos y también es inhibida por el fármaco, desempeña un papel central en el mantenimiento de la homeostasis de los miocardiocitos. En algunos casos, la cardiotoxicidad de estos fármacos puede ser predecible, pero por lo general no lo es, porque normalmente no se sabe si la cinasa objetivo tiene una función importante en el corazón, o porque puede tener otros objetivos distintos (es decir, la inhibición de otras TC distintas que no eran el objetivo del fármaco cuando se diseñó). La mayoría de los inhibidores de las TC (ITC) compiten con el ATP por la unión a un bolsillo en la cinasa que se conserva moderadamente bien a través de muchas TC. Hay aproximadamente 500 proteínas cinasas en el genoma humano, de las cuales alrededor de 90 son TC.<sup>15</sup>

Aunque estos fármacos normalmente están diseñados para dirigirse a entre dos y cinco cinasas, en realidad es inusual que inhiban menos de 10 cinasas, y algunos de los que se utilizan inhiben 30 o más cinasas. Además, también pueden inhibirse otras TC, así como muchas otras serina o treonina cinasas (la otra familia principal), y el oncólogo y el cardiólogo que cuidan al paciente no suelen conocer esto. Por tanto, si los pacientes se presentan con IC después

de iniciar el tratamiento, debe considerarse la posibilidad de que los efectos fuera del objetivo sean responsables de la toxicidad frente a otras causas de la IC.<sup>15</sup>

### **II.3.8 Fármacos específicos y sus objetivos**

#### **Moduladores del RE**

##### **Tamoxifeno**

Los primeros tratamientos para el cáncer dirigidos molecularmente fueron los fármacos que inhiben el receptor de estrógeno (RE) en pacientes con cánceres RE-positivos. Entre estos fármacos están los moduladores selectivos del RE (MSRE) (p. ej., tamoxifeno, que impide la unión de los estrógenos al RE) y los inhibidores de la aromatasa (p. ej., anastrozol, letrozol), que disminuyen las concentraciones de estrógenos. El tamoxifeno se utiliza mucho en el tratamiento del cáncer de mama. Basándose en gran medida en los datos experimentales, se ha propuesto que tiene efectos cardioprotectores. Sin embargo, en un amplio estudio de 13.388 pacientes, mujeres con y sin enfermedad arterial coronaria (EAC), el tratamiento con tamoxifeno no disminuyó ni aumentó la incidencia de IM mortal, IM no mortal, angina inestable o angina grave. Hay que destacar que el riesgo de accidente cerebrovascular aumentó a partir de los 60 años de edad en esta población. El raloxifeno también puede aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular.<sup>15</sup>

### **II.3.9 Inhibidores de la cinasa y anticuerpos monoclonales**

El enfoque principal en el cáncer, sin embargo, ha sido el desarrollo de fármacos diseñados para dirigirse específicamente a las proteínas cinasas mutadas o sobreexpresadas que impulsan el cáncer. El factor de crecimiento en la superficie de las células cancerosas (trastuzumab) e inhibidores de

molécula pequeña de receptores o de rutas intracelulares que regulan el crecimiento de las células cancerosas (imatinib).<sup>15,28</sup>

### **II.3.10 Receptor de HER2 y sus antagonistas: trastuzumab y lapatinib**

El receptor del factor de crecimiento HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano) se amplifica en el 15-30% de los cánceres de mama, y los cánceres HER2 positivos tienen un pronóstico peor. Esta amplificación y la sobreexpresión resultante (hasta 100 veces) y la activación de HER2 aumentan la progresión del ciclo celular (la proliferación) e inhibe la apoptosis de las células cancerosas. El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al receptor Her2 e inhibe su actividad. El tratamiento con trastuzumab mejora la supervivencia en pacientes con enfermedad metastásica y, cuando se usa como tratamiento adyuvante después de la cirugía, reduce las recurrencias del cáncer.<sup>15,28</sup>

El trastuzumab se tolera bien en cuanto a su perfil de efectos adversos. Sin embargo, puede producir IC en un porcentaje de los pacientes. En los estudios originales del trastuzumab, se desarrolló disfunción del VI en el 3-7% de los pacientes, y esta incidencia aumentó al 27% con el uso concomitante de doxorubicina (el 16% de los pacientes con clase III o IV según la New York Heart Association [NYHA]). Esto se compara con las tasas de IC total del 8% y de IC de clase III o IV de la NYHA del 3% cuando se utilizan antraciclinas con ciclofosfamida. Cuando se utilizó con paclitaxel, se produjo cardiotoxicidad en el 13% de los pacientes, y solo en el 1% cuando se utilizó solamente paclitaxel.<sup>15,28,5</sup>

Más recientemente, la cardiotoxicidad del trastuzumab se ha analizado en varios estudios de pacientes con cáncer de mama en los que se evaluó la eficacia del fármaco como tratamiento adyuvante. En un estudio, los pacientes que se sometieron a la cirugía más quimioterapia adyuvante o neoadyuvante o radioterapia se clasificaron de forma aleatoria para recibir trastuzumab o simplemente para observación.<sup>15,28</sup>

Después de 1 año de seguimiento, en el 7,1% de los pacientes del grupo de trastuzumab frente al 2,2% en el grupo de observación se produjo una disminución significativa de la FEVI, y solo el 1,7% del grupo de trastuzumab y el 0% del grupo de observación desarrollaron IC sintomática. Estas cifras representan los riesgos a corto plazo del trastuzumab en pacientes que, por otro lado, están sanos, sin morbilidad cardíaca y con la función del VI normal, que recibieron quimioterapia adyuvante en dosis moderadas y sin irradiación del mediastino.<sup>15,28,5</sup>

Que el trastuzumab sea cardiotoxico no es del todo sorprendente, porque los ratones en los que se eliminó el gen HER2 (que se denomina ErbB2 en los ratones) desarrollaron una miocardiopatía dilatada. Así, parece que el receptor de ErbB2, al menos en los ratones, tiene una función de «mantenimiento» en los miocardiocitos. Además, los miocardiocitos aislados a partir de corazones knockout eran más susceptibles a la toxicidad de la antraciclina, que es consistente con el concepto de que la inhibición de HER2 en los pacientes puede haber amplificado la gravedad de la toxicidad de la doxorubicina e impedido la reparación. En consonancia con este hallazgo, la neuregulina, el ligando endógeno para Her2, puede disminuir la cardiotoxicidad de la antraciclina.<sup>31</sup> Los mecanismos celulares de la toxicidad de la inhibición de ErbB2 siguen debatiéndose.<sup>32</sup> En las revisiones de los datos sobre el lapatinib, otro ITC que se dirige a Her2, se han observado índices menores de disfunción del VI (1,4% ) y de IC (0,2% ),<sup>33</sup> aunque otros estudios discrepan. Estos hallazgos indican que no todos los antagonistas de Her2 son equivalentes en cuanto a la inducción de disfunción del VI. Aunque las diferencias aparentes podrían deberse a los diferentes mecanismos de acción de los ITC frente a los anticuerpos monoclonales, también pueden contribuir las diferencias del diseño de los estudios, la selección de los pacientes o ambos.<sup>15,28,14,5</sup>

#### **II.4.1 Cardiotoxicidad inducida por Radioterapia**

La incidencia real de la cardiotoxicidad inducida por radiación es difícil evaluar por varias razones. Estos incluyen el largo retraso entre exposición y manifestación clínica de cardiopatías, el uso de quimioterapia cardiotoxica concomitante, mejoras continuas en técnicas de radiación y cambios en el tratamiento, población y fracaso para atribuir enfermedad cardíaca a radioterapia previa. A pesar de aumentar la conciencia de los médicos cardiovasculares de sus efectos secundarios a largo plazo. Algunos estudios encontraron un riesgo relativo de muerte eventos cardiovasculares entre 2.2 y 12.7 en sobrevivientes de Hodgkin. Linfoma y entre 1 y 2.2 en pacientes con cáncer de mama. El exceso de riesgo absoluto de mortalidad varía de 9,3 a 28 por 10 000 persona-año de seguimiento.<sup>80</sup> Entre los sobrevivientes, el riesgo de IC fue aumento de 4.9 veces en pacientes con cáncer de mama tratados.

En la época 1980-2000, el riesgo de cardiotoxicidad fue mayor en los pacientes tratados con radioterapia de mama izquierda y quimioterapia cardiotoxica, sugiriendo un efecto sinérgico sobre el riesgo cardíaco. La fibrosis miocárdica intersticial es común en la radioterapia induciendo cardiotoxicidad, con lesiones de volúmenes y distribución variable.<sup>9</sup>

#### **II.5.1 Complicaciones cardiovasculares de la terapia del cáncer**

Disfunción miocárdica y IC, frecuentemente descrita como cardiotoxicidad, son las complicaciones cardiovasculares más preocupantes del cáncer, las terapias causan un aumento de la morbilidad y la mortalidad. El momento en que la cardiotoxicidad se vuelve clínicamente manifiesta varía sustancialmente; Algunos tratamientos contra el cáncer inducen efectos secundarios, que aparecen temprano después de la exposición y, por lo tanto, pueden ser adversos afectan la terapia oncológica, mientras que otros generan lesiones cardíacas que resultan en problemas clínicos solo años después. Además, algunos cánceres, las drogas, por ejemplo, las antraciclinas, pueden inducir remodelación cardíaca progresiva, como una consecuencia tardía de un daño de miocito, resultando en la cardiomiopatía tardía, mientras que otros pueden causar disfunción cardíaca transitoria sin consecuencias a largo plazo.<sup>17</sup>

La predicción del pronóstico cardiovascular a largo plazo es frecuentemente desafiante, porque los pacientes con cáncer suelen recibir múltiples medicamentos contra el cáncer y, a veces, radiación, con el potencial de cardiopélicos. efectos de las interacciones entre los diferentes terapéuticos.<sup>17</sup>

La disfunción del ventrículo izquierdo (LV) y la IC son relativamente comunes y graves efectos secundarios del tratamiento del cáncer. Sobrevivientes pediátricos con cáncer, tratado con antraciclinas y / o radioterapia mediastínica, tiene un riesgo 15 veces mayor de morir por la insuficiencia cardíaca en comparación con el pareado controles. En pacientes mayores con riesgo cardiovascular preexistente, el riesgo a corto plazo de desarrollar insuficiencia cardíaca también aumenta. Por ejemplo, los sobrevivientes de linfoma no Hodgkin agresivo tienen una incidencia del 17% de la IC clínica a los 5 años, también hay una conciencia creciente de la aparición de disfunción LV o HF causada por tirosina quinasa inhibidores (TKI), particularmente en pacientes con cáncer con enfermedades preexistentes.<sup>17</sup>

## **II.5.2 Gestión diagnóstica y terapéutica**

### **Estrategias de detección, estratificación de riesgo y detección temprana**

El primer paso para identificar a los pacientes con mayor riesgo de cardiotoxicidad consiste en una cuidadosa evaluación inicial de los factores de riesgo cardiovascular. Un número limitado de estudios ha generado puntuaciones de riesgo para diferentes cohortes de pacientes oncológicos. Sin embargo, ninguno de estos riesgos los puntajes se han validado prospectivamente y se requiere un juicio clínico al evaluar el riesgo a nivel individual. La evaluación de riesgos debe incluir historia clínica y examen y medición basal de la función cardíaca.<sup>17,3</sup>

Biomarcadores cardíacos (péptidos natriuréticos o troponinas) se pueden considerar además, preferiblemente usando las mismas técnicas que se

utilizará durante las mediciones de seguimiento, para aumentar comparabilidad. Es crítico detectar anomalías cardíacas subclínicas, que puede influir en las decisiones clínicas sobre la elección de la quimioterapia. Indicación de cardioprotección o aumento de la vigilancia, finalmente evaluación de línea de base.<sup>17</sup>

Las estrategias para la detección de cardiotoxicidad incluyen imagen cardíaca [ecocardiografía, imagen nuclear, magnética cardíaca resonancia (CMR)] y biomarcadores (troponina, péptidos natriuréticos). La misma modalidad de imagen y / o ensayo de biomarcadores debe ser utilizado para la detección continua a lo largo de la vía de tratamiento. Se desaconseja encarecidamente el cambio entre modalidades o ensayos. Se prefieren las modalidades y pruebas con la mejor reproducibilidad. Modalidades de imágenes que proporcionan información clínica relevante adicional son los preferidos (por ejemplo, la función ventricular derecha, pulmonar. Presiones, función valvular, evaluación pericárdica). Se prefieren imágenes de alta calidad sin radiación, si están disponibles. La sincronización precisa y la frecuencia de las imágenes y / o el muestreo de biomarcadores dependerá del tratamiento específico del cáncer, total acumulativa, dosis de quimioterapia cardiotoxica, protocolo de administración y la duración y el riesgo cardiovascular basal del paciente.<sup>17</sup>

### **II.5.3 Manejo cardiovascular de pacientes tratados con antraciclinas**

Para pacientes tratados con antraciclinas, la función debe ser evaluada. Si existe disfunción sistólica, el paciente debe ser discutido con oncología equipo y opciones para la quimioterapia que no contengan antraciclina y / o la cardioprotección debe ser considerada. Si se usa, una segunda evaluación de la función cardíaca debe realizarse al final del tratamiento, especialmente cuando el paciente tiene un mayor riesgo de cardiotoxicidad o tratamiento consecutivo son potencialmente cardiotoxicos.<sup>17</sup>

Para dosis altas de antraciclina que contienen regímenes y en pacientes con alto riesgo basal, antes evaluación de la función cardíaca después de una doxorubicina total acumulada, se debe considerar una dosis (o equivalente) de 240 mg / m<sup>2</sup>, medición de al menos un biomarcador cardíaco: La troponina de alta sensibilidad (I o T) o un péptido natriurético pueden ser considerado al inicio del estudio y determinación de troponina de alta sensibilidad, se ha sugerido con cada ciclo de antraciclina. Hasta la fecha, esta estrategia sugerida no ha sido validada para prevenir o mejorar los eventos de toxicidad a largo plazo, pero la elevación de biomarcadores cardíacos identifica pacientes con mayor riesgo de cardiotoxicidad.<sup>17</sup>

### **II.5.4 Manejo cardiovascular de pacientes tratados con anti-HER2.**



Pacientes que reciben terapias anti-HER2 con frecuencia, aunque no siempre, reciba antraciclinas antes de comenzar la terapia dirigida. En tales casos, la vigilancia debe comenzar antes de la antraciclina. La detección estándar durante el tratamiento depende de protocolos y recomendaciones locales, pero típicamente cardíacos. El monitoreo se realiza cada 3 meses durante y una vez finalizado el tratamiento anti-HER2. Algunos investigadores encontraron que la tasa de disfunción cardíaca clínicamente relevante inducida por trastuzumab es sustancialmente menor cuando se lleva a cabo una evaluación confirmatoria del VI 3 semanas después de una disminución de la FEVI (asintomática) inicial. Varios estudios han demostrado una mejora en la detección temprana de la FEVI disminuye cuando se realizan troponinas y ecocardiografía de seguimiento de moteado. Se utilizan cada 3 meses durante el tratamiento con trastuzumab adyuvante. Dada la variabilidad en el tiempo del LV inducido por trastuzumab, la disfunción se puede considerar con medición de troponina con cada ciclo. <sup>17,1,2</sup>

### **II.5.5 Manejo cardiovascular de pacientes tratados con Inhibidores de VEGF**

Los inhibidores que se sabe que causan disfunción miocárdica aún deben ser aclarado. Después de la evaluación inicial, algunos pacientes parecen desarrollar disfunción del VI temprano después del inicio del tratamiento, mientras que en otros se retrasa durante varios meses. Si el riesgo inicial es alto, puede ser apropiado considerar el seguimiento clínico temprano en los primeros 2–4 semanas después de comenzar la terapia molecular dirigida con, por ejemplo, sunitinib, sorafenib o pazopanib. A partir de entonces, las etiquetas de medicamentos para todos estos fármacos sugieren una reevaluación periódica de la función cardíaca, pero no indiquen específicamente cuándo y cómo. Actualmente, es razonable considerar la ecocardiografía periódica, por ejemplo, cada 6 meses hasta alcanzar la estabilidad en valores de FEVI. Sin embargo, la evidencia está disponible para apoyar cualquier estrategia de vigilancia específica. Un estudio observacional sugirió vigilancia cada 2-3 meses con troponina o péptido natriurético tipo pro-B N-terminal (NT-proBNP), y ecocardiografía detectó toxicidad miocárdica en el 33% de los pacientes que toman inhibidores de VEGF para el carcinoma de células renales.<sup>17</sup>

### **II.5.6 Estrategias de detección y detección precoz.**

Todos los pacientes que reciben quimioterapia cardiotoxica deben someterse a evaluación cardíaca, incluida la función del ventrículo izquierdo, durante el

seguimiento y finalización del tratamiento. Un estudio reciente reportó una incidencia del 9% de deterioro del VI después de la quimioterapia con antraciclina en un gran estudio no seleccionado cohorte de 2,625 pacientes, detectables en el 98% de los casos dentro de 12 meses después del último ciclo de quimioterapia. Vigilancia a largo plazo debe ser considerado para aquellos que desarrollaron evidencia de cardiotoxicidad durante el tratamiento y para aquellos en los que se aplica cardioprotección. Los datos emergentes sugieren que los adultos expuestos a altas dosis acumuladas de antraciclina y / o radioterapia torácica debe ofrecerse vigilancia de por vida, y esto es ahora recomendado para sobrevivientes de cánceres infantiles. Además, recomendaciones para el monitoreo de sobrevivientes de cáncer de inicio en adultos actualmente se encuentran en desarrollo.<sup>17,3,16</sup>

Se recomienda la evaluación ecocardiográfica basal de la función del ventrículo izquierdo, antes del inicio de un cáncer potencialmente cardiotoxico en todos los pacientes, independientemente de la historia clínica, para confirmar el riesgo. Para pacientes de bajo riesgo (línea de base normal ecocardiograma, sin factores de riesgo clínico), se debe considerar la vigilancia con ecocardiografía cada 4 ciclos de tratamiento anti-HER2 o después de 200 mg /m<sup>2</sup> de doxorubicina (o equivalente) para tratamiento con antraciclinas. La vigilancia más frecuente puede ser considerado para pacientes con ecocardiografía basal anormal,(por ejemplo, FEVI reducida o baja normal, enfermedad cardíaca estructural) y aquellos con mayor riesgo clínico basal (por ejemplo, antraciclinas anteriores, MI, HF tratado. Sobrevivientes que han completado dosis más altas, quimioterapia que contiene antraciclina ( $\geq 300$  mg / m<sup>2</sup> de doxorubicina o equivalente) o quién desarrolló cardiotoxicidad (por ejemplo, deficiencia de LV) se puede considerar la necesidad de tratamiento durante la quimioterapia para la vigilancia ecocardiográfica de seguimiento a 1 y 5 años después de la finalización del tratamiento del cáncer.<sup>17</sup>

La modalidad óptima, extensión y frecuencia de vigilancia en adultos expuestos a tratamiento de cáncer cardiotoxico asintomáticos en el momento del tratamiento inicial no están claros y son frecuentes basado en el consenso de expertos en lugar de datos de ensayos. Datos observacionales retrospectivos en pacientes ancianos con mama el cáncer tratado con antraciclinas adyuvantes muestra que el riesgo del el desarrollo de la insuficiencia cardíaca congestiva continúa aumentando a través de los años de seguimiento. Sin embargo, no hubo tal aumento en el riesgo de IC congestiva en el seguimiento a largo plazo de pacientes tratados con adyuvante antraciclinas seguidas de trastuzumab. Este hallazgo es más probable porque los últimos pacientes eran sustancialmente más jóvenes y por lo tanto su riesgo de desarrollar cardiotoxicidad fue menor. Basado en estas observaciones, parece apropiado llevar a cabo vigilancia a largo plazo en pacientes ancianos y

en pacientes con factores de riesgo para cardiotoxicidad que han sido tratados con antraciclínicas.<sup>17</sup>

### **II.6.1 Herramientas de diagnóstico para detectar la toxicidad miocárdica.**

#### **II.6.2 Electrocardiografía**

Se recomienda la electrocardiografía en todos los pacientes antes y durante el tratamiento. Es útil para detectar cualquier signo de ECG de toxicidad, incluyendo taquicardia en reposo, cambios de onda ST-T, conducción alteraciones, prolongación del intervalo QT o arritmias. Sin embargo estas anomalías en el ECG no son específicas y pueden estar relacionadas a otros factores. Es de destacar que estos cambios de ECG pueden ser transitorios y no están relacionados con el desarrollo de enfermedades crónicas.<sup>17</sup>

#### **II.6.3 Ecocardiografía.**

La ecocardiografía es el método de elección para la detección de disfunción miocárdica antes, durante y después de la terapia contra el cáncer. Se utiliza la ecocardiografía (3D), que es el mejor método para medir la FEVI cuando la definición endocárdica es clara, Se recomienda el método Simpson biplano bidimensional (2D) para la estimación de volúmenes de LV y fracción de eyección en estos pacientes. Se define la disfunción cardíaca relacionada con la terapia del cáncer (CTRCD) como una disminución en la FEVI de 10 puntos porcentuales, a un valor por debajo de el límite inferior de lo normal. Esta disminución debe ser confirmada por con la repetición de imágenes de 2 a 3 semanas después del diagnóstico de referencia.<sup>17,13,35</sup>

La disminución de la FEVI puede ser categorizado como sintomático o asintomático, o con respecto a la reversibilidad. Aunque el intervalo exacto no está establecido, el examen ecocardiográfico debe repetirse durante seguimiento para confirmar la recuperación, o para detectar LV irreversible. La ecocardiografía también puede detectar otras complicaciones del tratamiento del cáncer, incluidas las enfermedades valvulares y pericárdicas y hallazgos sugestivos de hipertensión pulmonar.<sup>17,13,35</sup>

La principal limitación de la ecocardiografía 2D es su relativa reproducibilidad moderada, que puede mejorarse mediante el uso de ecocardiografía 3D. Este último se asocia con mejor reproducibilidad, pero sigue dependiendo de la calidad de la imagen, la disponibilidad. y la experiencia del operador. Para la evaluación en serie de pacientes con cáncer,

las mediciones de la FEVI deberían realizarse idealmente por mismo observador con el mismo equipo para reducir la variabilidad.<sup>17</sup>

Otras técnicas ecocardiográficas útiles incluyen la ecocardiografía con contraste indicada en pacientes con ecocardiogramas subóptimos para mejorar la delineación de los bordes endocardiales del VI. La ecocardiografía de estrés puede ser útil en la evaluación de pacientes con probabilidad de prueba previa intermedia o alta para CAD. Doppler de imagen y deformación miocárdica son una herramienta prometedora y su uso debe considerarse siempre que sea posible. Varios estudios recientes han demostrado el valor de la deformación de Imagen para la detección precoz de disfunción LV secundaria a la terapia de cáncer. El strain global longitudinal del miocardio (GLS) se ha informado para predecir con precisión una disminución posterior en la FEVI.<sup>17</sup>

Una reducción porcentual relativa de GLS de 15% de la línea de base se considera anormal y un marcador de inicio LV disfunción subclínica. Hasta la estandarización de las imágenes de tensión a través de diferentes proveedores se logra plenamente, la recomendación actual es utilizar el mismo equipo para el seguimiento longitudinal de pacientes con cáncer para facilitar la interpretación de los resultados.<sup>17</sup>

La disfunción diastólica es común en pacientes con cáncer, tanto a basal y durante el tratamiento; sin embargo, ninguna evidencia ha demostrado que el tratamiento debe interrumpirse en base a estos hallazgos.<sup>17</sup>

Imagen cardiaca nuclear evalúa la función de LV utilizando multigated. La angiografía con radionúclidos se ha utilizado durante años para diagnosticar cardiotoxicidad inducida por quimioterapia con buena precisión y reproducibilidad y pocas limitaciones técnicas. Sin embargo, es limitado por la exposición a la radiación y proporciona sólo limitada información adicional sobre estructura cardíaca y hemodinámica.<sup>17</sup>

La angiografía tiene diferentes valores de referencia, la misma técnica debe realizarse para estudios de línea de base y de seguimiento

#### **II.6.4 Resonancia magnética cardíaca**

CMR es una herramienta útil para la evaluación de la estructura y función cardíaca. Es útil determinar la causa de la disfunción del ventrículo izquierdo y para aclarar disfunción ventricular izquierdo (es decir, resultados límite o contradictorios) de otras modalidades de imagen). También sirve para evaluar el pericardio, especialmente en pacientes con irradiación torácica.

Las imágenes tardías de gadolinio pueden ser útiles para detectar cicatrices o fibrosis, que puede tener implicaciones pronósticas en el contexto de función LV deteriorada. Además, CMR es una excelente Test para la evaluación integral de masas cardíacas e infiltrantes, fibrosis difusa de antraciclina.<sup>17,8</sup>

## II.6.5 Biomarcadores cardíacos

El uso de biomarcadores cardíacos durante el cardiotóxicidad puede ser considerada para detectar cardiopatías tempranas. La definición del límite superior de normal para una determinada prueba, el uso de diferentes ensayos de laboratorio, así como el desafío de la estrategia a emprender en caso de un resultado anormal. Actualmente no hay evidencia clara para retener o interrumpir quimioterapia. Los estudios de un solo centro muestran, en pacientes que reciben una combinación de dosis alta de quimioterapia, que una reciente elevación de troponina cardíaca a partir de una línea de base normal se pueden identificar aquellos que desarrollan disfunción cardíaca, con un mal pronóstico, particularmente cuando la elevación de troponina persiste, y quién puede beneficiarse del tratamiento con inhibidores de la ACE. Los pacientes hospitalizados tratados con trastuzumab, en particular cuando previamente se expuso a las antraciclinas, la elevación de troponina I puede identificar pacientes que desarrollarán disfunción cardíaca. <sup>17,4,38</sup>

En pacientes con cáncer de mama un pequeño estudio demostró que la combinación de alta sensibilidad, la troponina con GLS podría proporcionar la mayor sensibilidad. (93%) y valor predictivo negativo (91%) para predecir el futuro de la cardiotoxicidad. <sup>17,4,38</sup>

El papel de los biomarcadores cardíacos para detectar la cardiotoxicidad debida a las terapias moleculares dirigidas, incluido el trastuzumab, aún no están claras. Pruebas que apoyan la vigilancia utilizando troponina para predecir el futuro. <sup>17,4</sup>

El uso de péptidos natriuréticos para detectar HF está ampliamente establecido, e incluso niveles muy bajos pueden identificar a pacientes de alto riesgo y guiarlos. En el contexto de la quimioterapia, péptido natriurético tipo B (BNP) y NT-proBNP pueden ser útiles, pero su papel no se establece vigilancia de rutina para definir al paciente de alto riesgo. <sup>17</sup>

La investigación futura debe determinar el momento óptimo de medición de biomarcadores para diferentes quimioterapias y confirmación. Límites superiores para cada ensayo para guiar mejor a los clínicos. El momento de la vigilancia de cardiotoxicidad mediante ecocardiografía y biomarcadores debe ser personalizados para el paciente en el contexto de su línea base cardiovascular. <sup>17</sup>

El elemento más importante es la estratificación del riesgo para guiar la frecuencia de la evaluación y garantizar que los pacientes de mayor riesgo tengan una revisión anterior para evitar la toxicidad temprana. Se basa en la opinión de expertos, y faltan pruebas con respecto a la estrategia de vigilancia

óptima para impactar positivamente los resultados clínicos. Las investigaciones futuras deben establecer el momento óptimo de medición de biomarcadores para las diferentes vías de tratamiento del cáncer.<sup>17</sup>

Pacientes que desarrollan disfunción LV asintomática o IC durante es probable que la terapia contra el cáncer se beneficie de los inhibidores de la ECA o de la angiotensina, Bloqueadores de receptores II (BRA) y tratamiento con bloqueadores beta similares a la población general de HF.<sup>17</sup>

### **II.7.1 Enfermedad de la arteria coronaria**

### **II.7.2 Fisiopatología y presentación clínica**

Isquemia miocárdica y, en menor grado, infarto y las arritmias inducidas por isquemia son efectos secundarios de varios cánceres. Los mecanismos por los cuales estos fármacos causan la isquemia son diversos y van desde un efecto vasoespástico directo hasta lesiones endoteliales y trombosis arterial aguda, a largo plazo.<sup>17,6</sup>

### **II.7.3 Fluoropirimidinas**

Fluoropirimidinas como el 5-fluorouracilo (5-FU) y su forma oral. La capecitabina se usa para tratar pacientes con trastornos gastrointestinales y otras neoplasias malignas. La incidencia de isquemia miocárdica varía considerablemente y puede ser tan alto como el 10%, dependiendo de la dosis, la programación y vía de administración. La isquemia miocárdica es multifactorial e incluye espasmo coronario y lesión endotelial. Dolor torácico y ECG isquémico, los cambios suelen ocurrir en reposo, y con menos frecuencia durante el ejercicio, a los pocos días de la administración del fármaco y a veces persiste incluso cese del tratamiento. Sin embargo, el problema de la inducido.<sup>17</sup>

La isquemia miocárdica inducido por la fluoropirimidin puede estar subestimada clínicamente; un reciente estudio encontró isquemia silenciosa en 6 a 7% de los pacientes tratados con 5-FU examinado mediante una prueba de esfuerzo. El 5-FU también puede resultar en un miocardio agudo.<sup>17</sup>

### **II.7.4 Cisplatino**

El cisplatino puede inducir trombosis arterial en el miocardio posterior e isquemia cerebrovascular en el 2% de los pacientes. La fisiopatología es multifactorial, incluyendo procoagulante y toxicidad endotelial directa. Sobrevivientes de cáncer testicular tratados con cisplatino, tiene una mayor incidencia de EAC, con un riesgo absoluto de hasta un 8% en 20 años.<sup>17</sup>

### **II.7.5 Terapias inmunes y dirigidas**

Entre las terapias inmunitarias y dirigidas, las que inhiben la vía de señalización de VEGF tiene un mayor riesgo de trombosis coronaria. La señalización de VEGF es importante para la supervivencia de las células endoteliales, y la inhibición puede inducir lesión endotelial. La incidencia de trombosis arterial varía según el compuesto y la enfermedad estudiada; para el bevacizumab monoclonal del anticuerpo VEGF, varía desde , 1% en el contexto de cáncer de mama adyuvante a 3,8% en enfermedades metastásicas.<sup>17</sup>

Un reciente meta-análisis sobre el riesgo de trombosis arterial inducida por anti-VEGF molécula pequeña TKIs encontró un total de incidencia de 1.7% para sorafenib y 1.4% para sunitinib.<sup>123</sup> Sorafenib también se ha informado que induce vasoespasmo.<sup>17</sup>

### **II.8.1 Enfermedad valvular**

#### **II.8.2 Fisiopatología y presentación clínica.**

Los agentes quimioterapéuticos no afectan directamente las válvulas cardíacas, pero puede observarse en pacientes con cáncer por varias razones, incluyendo lesiones valvulares preexistentes, radioterapia, endocarditis infecciosa y secundaria a disfunción del VI. inducida por radiación. La VHD ha sido reportado como común, afectando al 10% de los pacientes tratados, e incluye fibrosis y calcificación de la raíz aórtica y cúspides de la válvula aórtica, anillo de la válvula mitral y las partes de base y media de las valvas de la válvula mitral, evitando las puntas de la válvula mitral y Comisuras, permitiendo diferenciar de enfermedad reumática. Pacientes con linfoma de Hodgkin, dosis de radiación a las válvulas cardíacas, puede aumentar el riesgo de VHD clínicamente significativo como la primera enfermedad cardiovascular, evento después del tratamiento, especialmente a dosis 30 Gy. Sin embargo, para pacientes con afectación mediastínica tratados hoy con 20 o 30 Gy, el riesgo a 30 años se incrementaría solo en un 1.4%.<sup>17,6</sup>

### **II.8.3 Gestión diagnóstica y terapéutica**

La ecocardiografía es el método de evaluación de elección, la ecocardiografía 3D puede ser útil, particularmente para la evaluación de la comisura de la válvula mitral. Ecocardiografía basal y repetida después de la radioterapia se recomienda. Se pueden usar CMR y tomografía computarizada (TC) para evaluar la Gravedad de la VHD, pero la TC cardíaca es principalmente útil para la detección extensa de calcificaciones de la aorta ascendente, que pueden conducir a un mayor riesgo operatorio y en ocasiones prohíbe el uso cardiovascular convencional. La cirugía cardíaca también es frecuentemente un desafío en tales pacientes, debido a la fibrosis mediastínica, la cicatrización de la herida deteriorada y enfermedad de la arteria coronaria asociada, del miocardio y patología pericárdica. Implante de válvula transcáteter (por ejemplo, implante de válvula aórtica transcáteter) puede ser una opción adecuada en esta situación.<sup>17,1,6</sup>

### **II.9.1 Arritmias**

#### **II.9.2 Fisiopatología y presentación clínica**

Los pacientes con cáncer pueden experimentar un amplio espectro de arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia sinusal, bradiarritmias o taquiarritmias, y defectos de conducción, algunos de los cuales pueden causar graves síntomas o convertirse en una amenaza para la vida o imponer un cambio en el plan de tratamiento. Las arritmias pueden estar presentes al inicio del tratamiento en 16 a 36% de los pacientes tratados con cáncer.<sup>17,6</sup>

#### **II.9.3 Prolongación QT**

La prolongación del intervalo QT puede ser causada por terapias contra el cáncer, electrolitos, alteraciones, factores predisponentes y medicamentos concomitantes. (por ejemplo, antieméticos, medicamentos para el corazón, antibióticos, psicotrópicos). La prolongación del intervalo QT puede llevar a arritmias que ponen en peligro la vida como la torsade de pointes. La duración del intervalo QT y los factores de riesgo para la prolongación de QT deben ser controlados, antes, durante y después del tratamiento del cáncer. El riesgo de prolongación del intervalo QT. Varía según los diferentes fármacos, siendo el trióxido de arsénico el más pertinente. Este medicamento, que se usa para tratar algunas leucemias y mielomas, prolonga el intervalo QT en 26 a 93% de los pacientes, y amenaza la vida. Se observó prolongación del intervalo QTc 1–5 semanas después de la infusión de trióxido de arsénico y luego regresó a línea de base al final de las 8 semanas, es decir, antes del segundo curso de quimioterapia. Entre estos, el fármaco TKI clase, y específicamente vandetanib, tiene la segunda incidencia más alta de la prolongación del intervalo QT.<sup>17,6</sup>

#### **II.9.4 Arritmia supraventricular**



Cualquier tipo de arritmia supraventricular puede surgir de manera aguda durante o incluso después de la quimioterapia o la radioterapia, de los cuales la fibrilación auricular es el más común. La arritmia puede estar relacionada con comorbilidades o por efectos directos del tumor, disfunción del VI o tóxico, efectos del tratamiento del cáncer. La forma más común de cáncer relacionado la fibrilación auricular es la fibrilación auricular postoperatoria, en particular en pacientes sometidos a resección pulmonar. Una visión general de la patogenia.<sup>17,6</sup>

### **II.9.5 Arritmias ventriculares**

Las arritmias ventriculares pueden estar relacionadas con la prolongación del intervalo QT, toxicidad aguda y crónica de la quimioterapia y radioterapia, principalmente disfunción e isquemia del VI) y a factores predisponentes.<sup>17</sup>

### **II.9.6 Disfunción del nódulo sinusal y defectos de conducción**

La disfunción del nodo sinusal y los defectos de conducción pueden surgir después de la radioterapia y a menudo son permanentes. Paclitaxel y talidomida puede dar lugar a disfunción del nodo sinusal y bradiarritmias .<sup>17</sup>

### **II.9.7 Gestión diagnóstica y terapéutica.**

Las arritmias en pacientes con cáncer pueden ocurrir antes, durante y poco después del tratamiento. La gestión debe ser individualizada en las decisiones sobre el uso de fármacos antiarrítmicos o terapia de dispositivos (implantable o desfibriladores cardioversores externos) deben considerar los riesgos competitivos de la esperanza de vida relacionada con el cáncer y el corazón, calidad de vida y riesgos de complicaciones.<sup>17</sup>

### **II.9.8 Intervalo QT y factores de riesgo asociados para la prolongación QT**

El intervalo QT y los factores de riesgo asociados para la prolongación de QT debe evaluarse antes y durante el tratamiento. Intervalos QTc Se sugieren 450 ms en hombres y 460 ms en mujeres como guía para el límite superior de normal en la evaluación de ECG de referencia. QTc prolongación 500 ms y un DQT (es decir, cambio desde la línea de base) de .60 ms se consideran de particular preocupación porque la torsade de pointes rara vez ocurre cuando QTc es menos 500 ms.<sup>17</sup>

Ekg y medición de electrolitos debe considerarse al inicio del estudio, 7 a 15 días después del inicio o cambios en la dosis, mensualmente durante los primeros 3 meses y luego periódicamente durante el tratamiento dependiendo de la quimioterapia y estado del paciente. Los pacientes con diarrea deben ser monitoreados con mayor frecuencia, y aquellos que reciben tratamiento con trióxido de arsénico debe controlarse semanalmente con ECG.<sup>17</sup>

El manejo suele depender de la corrección de los factores que predisponen (por ejemplo, anomalías electrolíticas concomitantes, Medicamentos que prolongan el QT). Una lista completa de medicamentos que prolongan el QT y que se deben evitar los medicamentos concomitantes siempre que sea posible.

17

Una recomendación general de la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. y Medicamentos Europeos, es que si durante el tratamiento, QTc es  $\geq .500$  ms (o QTc la prolongación es de  $\geq .60$  ms por encima de la línea de base), el tratamiento debe ser temporalmente Interrumpido, corrección de anomalías electrolíticas y cardíaca. El tratamiento se puede reanudar a una dosis reducida una vez que el QTc normaliza como la malignidad se asocia generalmente con substancial morbilidad y mortalidad. Las terapias tienen el potencial de superar el riesgo de torsade de pointes. Si no existe una terapia alternativa, se debe aumentar la monitorización ECG del intervalo QT. La frecuencia de monitoreo debe ser individualizado dependiendo de las características del paciente y el fármaco causal.<sup>17</sup>

El desarrollo de ráfagas de torsade de pointes es inusual, pero requiere la administración intravenosa de sulfato de magnesio (10 ml) y, en algunas situaciones agudas, sobreestimulación de la estimulación transvenosa o isoprenalina, titulado a una frecuencia cardíaca de 90 latidos por minuto para prevenir nuevos episodios en el contexto agudo. Si se mantienen arritmias ventriculares y se produce inestabilidad hemodinámica, desfibrilación no sincronizada se debe realizar.<sup>17</sup>

### **II.9.9 Fibrilación auricular y aleteo auricular**

El enfoque inicial para el manejo de la fibrilación auricular y el aleteo auricular, requiere las decisiones usuales con respecto a la gestión del ritmo, la profilaxis tromboembólica y la prevención eficaz del ictus con anticoagulación oral. Sin embargo, el equilibrio entre tromboembólicos y los riesgos de sangrado de la fibrilación auricular {según lo evaluado por el CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [Insuficiencia cardíaca congestiva o ventricular izquierda disfunción, hipertensión, edad  $\geq 75$  años (doble), diabetes, accidente cerebrovascular (doble), enfermedad vascular, edad 65–74 años, categoría sexual (hembra)] y HAS-BLED [Hipertensión, función renal / hepática anormal (1 punto cada una), trazo, historial de sangrado o predisposición, lável Proporción internacional normalizada, Ancianos ( $\geq 65$  años), Drogas / alcohol de forma concomitante (1 punto cada una)], respectivamente} es particularmente difícil en pacientes con cáncer. Mientras que el cáncer puede causar un estado protrombótico. En el otro lado, los puntajes de riesgo CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc y HAS-BLED no han sido validado en pacientes con cáncer. Así, la decisión sobre antitrombóticos, para la prevención del accidente cerebrovascular puede ser bastante desafiante y no debe basarse únicamente en las puntuaciones de evaluación de riesgos utilizadas para la población en general.<sup>17</sup>

En pacientes con un puntaje CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$ , la anticoagulación puede en general, se debe considerar si el recuento de plaquetas es de  $.50\ 000 / \text{mm}^3$ , generalmente con un antagonista de la vitamina K y con un buen control de la anticoagulación. (Con el tiempo en el rango terapéutico 70%). La aparición de fibrilación auricular en cualquier punto (por ejemplo, durante la quimioterapia, cirugía o radioterapia) sugiere una predisposición intrínseca a la arritmia. En términos de tromboprolifaxis, esto también depende de la presencia de factores de riesgo de ictus, donde se recomendaría la anticoagulación con una puntuación de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 2$ . Incluso con pacientes de menor riesgo con fibrilación auricular, se puede considerar la profilaxis, dado el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con cáncer.<sup>17</sup>

La evaluación completa del paciente, incluido la ecocardiografía, es aconsejado, y las decisiones sobre anticoagulación deben considerar otros comorbilidades, riesgos de sangrado y valores y preferencias de los pacientes. Las opciones de anticoagulación incluyen bajo peso molecular terapéutico. heparina (HBPM) (como una medida de corto a mediano plazo), una Antagonista de la vitamina K (VKA; por ejemplo, warfarina) si el internacional normaliza, es estable y efectivo o un anticoagulante oral sin VKA (NOAC). Con frecuencia, se evita la administración de warfarina en pacientes con cáncer con metástasis y alto riesgo de hemorragia, con LMWH el preferido tradicionalmente. El papel y la seguridad de los NOAC en este grupo de pacientes queda por aclarar. Aunque los ensayos en general excluyeron a los pacientes con un recuento de plaquetas menos  $,\ 100\ 000 / \text{mm}^3$  o supervivencia limitada, un metanálisis de los pacientes con el cáncer en los ensayos NOAC sugirió que estos nuevos medicamentos son seguros.<sup>17</sup>

### **II.9.10 Bradicardia o bloqueo auriculoventricular**

El desarrollo de bradicardia o bloqueo auriculoventricular requiere un enfoque individualizado de la gestión, con corrección de la factor (es) causal (es), cuando sea factible, antes de que se tomen decisiones sobre drogas y / o ritmo (ya sea temporal o permanente)

#### **II.10.1 Hipertensión arterial**

#### **II.10.2 Fisiopatología y presentación clínica.**

La hipertensión es una comorbilidad frecuente en pacientes con cáncer. Eso también puede ser un factor causal, como en el cáncer renal. Los VEGF inhibidores tienen un alto riesgo (11 a 45%) de inducir nueva hipertensión o desestabilizar la hipertensión previamente controlada, incluyendo severas hipertensión en 2 a 20% de los casos. La incidencia y gravedad dependen de la edad del paciente, historial de hipertensión, historial de ECV, tipo de cáncer (es decir, cáncer de células renales frente a células no renales), tipo de fármaco y dosis, horario utilizado y terapias asociadas contra el cáncer, en un metaanálisis de ensayos clínicos, se incrementó la incidencia de hipertensión por un factor de 7.5, 6.1 y 3.9, respectivamente, bajo bevacizumab, sorafenib y sunitinib. Inhibición de la vía del óxido nítrico, rarefacción vascular (es decir, número reducido de vasos), estrés oxidativo y glomerular lesión en desarrollo a partir de la pérdida del efecto VEGF representan algunos de los principales mecanismos propuestos. La inhibición de VEGF también pueden causar microangiopatía trombótica renal. Hipertensión relacionada con el fármaco puede ocurrir desde el inicio hasta 1 año después del inicio del tratamiento. En el caso de sunitinib, la eficacia del cáncer puede estar correlacionada con la aparición y grado de hipertensión, pero no hay evidencia que la terapia antihipertensiva perjudica las respuestas oncológicas.<sup>17,6</sup>

### **II.10.3 Gestión diagnóstica y terapéutica.**

El manejo de la hipertensión tiene como objetivo reducir el riesgo a corto plazo de sus morbilidades relacionadas al tiempo que mantienen un eficaz antiangiogénico, terapia para el tratamiento óptimo del cáncer. El objetivo es identificar hipertensión (140 / 90 mmHg) y mantener la presión arterial (140/90 mmHg, o menor en caso de proteinuria manifiesta). Evaluación de los factores de riesgo de ECV (incluyendo un historial de hipertensión y los niveles actuales de presión arterial) y manejo de la hipertensión debe realizarse antes del inicio de un inhibidor de VEGF. El control del dolor y el manejo del estrés son necesarios para una adecuada estimación de la presión arterial. Otros medicamentos utilizados en estos pacientes (por ejemplo, esteroides, antiinflamatorios no esteroideos, la eritropoyetina también puede predisponer o causar hipertensión. Cuando se sospecha de hipertensión de bata blanca, se debe considerar la medición de la presión y la modificación del estilo de vida. Después del inicio de los inhibidores de VEGF, la detección temprana y el manejo reactivo de las elevaciones de la presión arterial es necesario evitar complicaciones severas y farmacológicas agresivas, se recomienda el manejo. inhibidores de la ECA, BRA y Bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos (amlodipina, felodipina) se proponen como terapias de primera línea inhibidores de la ECA y con HF o en riesgo de disfunción de HF o LV. El bloqueador beta1 nebivolol, puede representar una opción valiosa en esta población. Otros bloqueadores beta con efectos vasodilatadores, tales como el carvedilol, se puede considerar. Diltiazem y verapamilo inhiben

citocromo P450 3A4, y debido a que muchos inhibidores de VEGF son un sustrato de esta isoenzima, esta combinación resulta en un aumento de la droga en los niveles plasmáticos y por lo tanto deben evitarse. <sup>17,3,6</sup>

Los Inhibidores de la fosfodiesterasa-5, como sildenafil y tadalafil, también puede ofrecer una opción de tratamiento antihipertensivo, aunque los datos disponibles son limitados en pacientes con hipertensión arterial. Los diuréticos tienen el riesgo de agotamiento de electrolitos y la consiguiente prolongación del intervalo QT y, aunque se pueden usar, se recomienda precaución y no deben ser considerada como terapia de primera línea porque los inhibidores de VEGF pueden producir diarrea severa y posible deshidratación. Sin embargo, existe una evidencia mínima basada en el juicio que sugiere una superioridad de cualquier clase específica de fármaco antihipertensivo en pacientes tratados con estos inhibidores de VEGF. <sup>17,3,6</sup>

El seguimiento cercano y la evaluación de la adherencia al tratamiento es necesario cuando hay hipertensión severa. Para asegurar la eficacia y tolerancia a los fármacos antihipertensivos, el seguimiento es obligatorio. Los pacientes con hipertensión resistente deben ser remitidos a cardiooncología o ser evaluados por un especialista en hipertensión para minimizar la interrupción de los inhibidores de VEGF. <sup>17,3,6</sup>

### **II.11.1 Enfermedad tromboembólica**

#### **II.11.2 Fisiopatología y presentación clínica.**

Las células tumorales pueden desencadenar la coagulación a través de diferentes vías, incluyendo actividades procoagulantes, antifibrinolíticas y proagregantes; Liberación de citoquinas proinflamatorias y proangiogénicas e interacción con células vasculares y sanguíneas a través de moléculas de adhesión.<sup>17</sup>

### **II.11.3 Trombosis Arterial**

Los eventos tromboticos intraarteriales son raros en pacientes con cáncer, con una incidencia del 1%. Se producen principalmente en el páncreas metastásico, cáncer de mama, colorrectal y pulmón, bajo antraciclinas y quimioterapias a base de taxano y platino, y pacientes afectados. tienen un mal pronóstico. El estado protrombotico puede facilitar eventos embólicos secundarios a fibrilación auricular. Algunas terapias contra el cáncer, especialmente los inhibidores de VEGF, pueden favorecer complicaciones tromboembólicas . En pacientes con cáncer de mama bajo terapia hormonal hay mayores tasas de trombosis arterial. Los eventos tromboticos se reportan bajo los inhibidores de la aromatasa en comparación con tamoxifeno, que se explican al menos en parte por la efectos más favorables del tamoxifeno en el perfil lipídico.<sup>17,6</sup>

### **II.11.4 Trombosis venosa y tromboembolismo.**

La trombosis venosa y el TEV ocurren con frecuencia en pacientes con cáncer, puede afectar hasta el 20% de los pacientes hospitalizados y es frecuente no reconocidos, pueden estar relacionados con la quimioterapia, incluyendo su vía de administración (uso de catéteres venosos permanentes), y también al cáncer en sí y al riesgo previo de trombosis venosa del paciente.<sup>17</sup>

El TEV es la causa más común de muerte después de la cirugía para el cancer. La profilaxis antitrombotica debe administrarse por lo menos de 4 semanas después de la cirugía. El TEV es frecuente en pacientes ambulatorios con cáncer (vejiga, colon, ovario, pulmón, estómago y páncreas) durante el tratamiento de quimioterapia; sin embargo, el papel de la profilaxis no está clara. <sup>17,6</sup>

Algunos factores biológicos son también considerado como predictivo de TEV en el cáncer (recuento de plaquetas, leucocitos recuento, d-dímeros, etc.). La combinación de quimioterapia y VEGF, los inhibidores aumentan el riesgo de TEV y el TEV recurrente seis veces y dos veces, respectivamente. En pacientes con cáncer de mama, tasas más altas de VTE se reportan bajo tamoxifeno en comparación con aromatasa inhibidores.<sup>17</sup>

Detección de eventos tromboticos en pacientes sometidos a quimioterapia se basa principalmente en los síntomas clínicos, sin detección sistemática, La estrategia ha demostrado algún beneficio. Embolia pulmonar incidental o

trombosis venosa puede detectarse durante la formación de imágenes para el cáncer (por ejemplo, tomografía de emisión de positrones de tórax, tomografía computada). El manejo de estos eventos tromboticos silenciosos aún no está claro. A medida que aumenta el riesgo de recurrencia (sintomática) y mortalidad, estos casos suelen tratarse de manera similar a los sintomáticos.<sup>17</sup>

La decisión de administrar anticoagulación para la prevención del TEV en pacientes con cáncer siempre se debe tener en cuenta la riesgo de hemorragia y esperanza de vida; estos pueden cambiar con el tiempo, y requerir reevaluación periódica. Tratamiento de un episodio confirmado de la ETV aguda en pacientes hemodinámicamente estables consiste en LMWH administrado durante un período de 3 a 6 meses. Esta estrategia es superior a la terapia con AVK en pacientes con cáncer en términos de TEV reducido, sin diferencia en cuanto a mortalidad o sangrado. El riesgo de hemorragia puede ser seis veces mayor bajo la anticoagulación para la trombosis venosa profunda en pacientes con y sin cáncer. El cáncer es un fuerte factor de riesgo para la recurrencia de TEV. Por consiguiente, anticoagulación crónica después de la fase aguda del tratamiento, y hasta que el cáncer se considera curado, debe considerarse. La elección de discontinuación o mantenimiento de la anticoagulación bajo LMWH o el cambio a los AVK debe discutirse de forma individual después de considerando el éxito de la terapia contra el cáncer, el riesgo de recurrencia de TEV sangrado, así como la preferencia del paciente. Los NOAC se limitan a un análisis de subgrupos de pacientes con cáncer dentro de grandes ensayos que comparan estos fármacos con VKAs. En general, no se informaron diferencias entre los NOAC y AVK para la recurrencia de VTE o sangrado.<sup>17</sup>

## **II.12.1 Enfermedad vascular periférica**

### **II.12.2 Fisiopatología y presentación clínica.**

La enfermedad arterial periférica aterosclerótica grave y no aterosclerótica. La enfermedad (PAD) en las extremidades inferiores puede ocurrir (hasta en un 30%) en pacientes tratados con nilotinib, ponatinib o BCR-ABL TKI utilizados para la leucemia mieloide crónica, incluso en ausencia de riesgo de ECV factores, aunque este último aumenta la probabilidad de PAD.

Puede ocurrir tan pronto como en los primeros meses de terapia o como un efecto tardío. Varios años después del tratamiento. La toxicidad arterial incluye el fenómeno de Raynaud y la isquemia, accidente cerebrovascular (es decir, con L-asparaginasa, cisplatino, metotrexato, 5-FU) y paclitaxel).<sup>17</sup>

El riesgo de accidente cerebrovascular aumenta, al menos se duplica, después del mediastino, radioterapia cervical o craneal. Daño endotelial y trombo La formación puede ocurrir después de la irradiación del cerebro pequeño. Vasos. En vasos medianos o grandes, se describen tres

mecanismos: oclusiones de vasa vasorum con necrosis medial y fibrosis; fibrosis adventicia y aterosclerosis acelerada, lo que lleva a un aumento de rigidez de la carótida y grosor íntimo y avanzado. Aterosclerosis (ocurriendo 10 años después de la radioterapia) Se reportan consecuencias similares para la aorta y otras arterias periféricas, incluyendo la subclavia e iliofemoral, con síntomas de isquemia de las extremidades.<sup>17</sup>

### **II.12.3 Gestión diagnóstica y terapéutica.**

La evaluación del riesgo de EAP en la línea base (evaluación del factor de riesgo, se recomienda examen clínico, medición del índice tobillo-brazo. Etapas Fontaine (asintomáticas o intermitentes) sólo claudicación requieren control de factores de riesgo y pruebas clínicas periódicas, seguimiento metabólico y hemodinámico, medicamentos antiplaquetarios. Debe ser considerado principalmente en PAD sintomática. En caso de PAD grave al inicio o durante el irradiación. Las imágenes dúplex se pueden considerar al menos cada 5 años, o antes y / o con mayor frecuencia si los resultados del primer examen es anormal. tratamiento del cáncer, la revascularización debe ser individualizado y discutido en una reunión multidisciplinaria con expertos en hematología, cirugía vascular y cardio-oncología.<sup>17</sup>

Los pacientes irradiados por cáncer de cabeza y cuello o linfoma deben someterse a un examen de ultrasonido cerebrovascular, especialmente más allá de 5 años. Las lesiones arteriales suelen descubrirse mediante examen clínico o cuando esta sintomático Se requiere una estricta gestión del factor de riesgo para detener la progresión de la placa. Puede considerarse terapia antiplaquetaria. La estenosis significativa (por ejemplo, las arterias carótidas) puede requerir colocación de stent o cirugía.<sup>17</sup>

### **II.13.1 Hipertensión pulmonar**

#### **II.13.2 Fisiopatología y presentación clínica.**

La hipertensión pulmonar es una complicación rara pero grave de algunos agentes de cáncer y trasplante de médula ósea de células madre. TKI imatinib mejoró la hemodinámica en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) avanzada. Sin embargo, un fármaco de la misma familia TKI: dasatinib, utilizada como tratamiento de segunda línea para Leucemia mielógena crónica: puede inducir Hipertensión pulmonar pre-capilar grave. Esta condición aparece de 8 a 40 meses después de la exposición a dasatinib, con presentación clínica y hemodinámica sugestivo de HAP. A diferencia de otras formas de HAP, esto es a menudo reversible después de la interrupción o reemplazo del medicamento con otroTKI, como el nilotinib. Recientemente, ciclofosfamida y otros alquilantes se sugirieron agentes como contribuyentes al desarrollo de enfermedad venooclusiva pulmonar. <sup>17</sup>



### **II.13.3 Gestión diagnóstica y terapéutica**

Evaluación ecocardiográfica de referencia, incluida la búsqueda de signos de sobrecarga del ventrículo derecho, deben ser considerados en individuos que puedan requerir tratamiento con medicamentos contra el cáncer que causen hipertensión pulmonar (por ejemplo, dasatinib) Este enfoque puede ayudar en la interpretación de los exámenes ecocardiográficos de seguimiento en pacientes que reportan limitación de ejercicio o disnea de esfuerzo durante la terapia del cáncer. Pacientes con signos ecocardiográficos que sugieren aumento de la presión arterial pulmonar basal requiere evaluación cardiológica para determinar su etiología, ya que puede afectar la estrategia de tratamiento del cáncer, especialmente cuando se debe a una disfunción del VI o Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Se debe considerar la vigilancia cardiovascular no invasiva. en todos los pacientes durante el tratamiento con medicamentos contra el cáncer que se sabe causan HAP, especialmente en caso de aparición de nuevos esfuerzos.<sup>17</sup>

La ecocardiografía puede ser Considerado cada 3 - 6 meses en pacientes asintomáticos. No está claro si los pacientes con signos basales de ventricular derecho sobrecarga debida a comorbilidades comúnmente asociadas con presión arterial pulmonar elevada (por ejemplo, obstrucción crónica enfermedad pulmonar, disfunción cardíaca izquierda) tienen un mayor riesgo de HAP inducida por quimioterapia y requieren vigilancia más frecuente con ecocardiografía. Cuando se sospecha una HAP inducida por fármacos, se debe remitir a un especialista Se recomienda equipo de hipertensión pulmonar para evaluar las indicaciones para cateterismo cardíaco derecho. Discusiones de equipos multidisciplinarios .Debe realizarse con oncología o hematología en relación con la relación riesgo-beneficio del tratamiento continuo del cáncer con HAP. Terapia farmacológica versus detener o reemplazar el fármaco culpable. La hipertensión pulmonar inducida por dasatinib a menudo es reversible con el cese de la droga, aunque por lo general sin restauración de la hemodinámica normal del corazón derecho. Se utiliza terapia dirigida para la HAP temporalmente o permanentemente.<sup>17</sup>

### **II.14.1 Otras complicaciones cardiovasculares del tratamiento para el cáncer**

#### **II.14.2 Enfermedad pericárdica**

La pericarditis aguda puede ocurrir con el uso de varios quimioterapéuticos. drogas (predominantemente antraciclinas, pero también ciclofosfamida, citarabina y bleomicina), aunque se ha vuelto poco frecuente durante la radioterapia y generalmente se asocia con pericarditis mediastinal tumorales, pericarditis aguda con dolor torácico típico y fiebre.<sup>17</sup>

Los cambios de ST-T y los grandes derrames, incluso conduciendo a un taponamiento, pueden desarrollarse 2–14 meses después de la radioterapia torácica, con una incidencia absoluta acumulada del 2 al 5%. ecocardiografía transtoracica. Es el método de elección para la evaluación de pacientes con sospecha de enfermedad pericárdica debido a la quimioterapia, pero la TC puede ser de ayuda, en particular para identificar la calcificación. Tratamiento del derrame pericárdico, se compone principalmente de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y colchicina. La pericardiocentesis puede ser necesaria para derrames grandes y aquellos que causan compromiso hemodinámico, eventualmente seguidos por ventana pericárdica quirúrgica. La enfermedad pericárdica tardía puede desarrollarse de 6 meses a 15 años después del tratamiento de radiación, e incluye pericarditis y derrame pericárdico crónico (generalmente asintomático). A pesar de que la mayoría de los casos se resuelven espontáneamente, hay informes de ocurrencia de la pericarditis crónica y / o constrictiva después de la radioterapia de altas dosis .<sup>17</sup>

### **II.15.1 Población pediátrica con cáncer**

Un número cada vez mayor de sobrevivientes de cáncer infantil se enfrentan a los efectos secundarios de las terapias contra el cáncer de por vida, algunos de ellos afectan el sistema cardiovascular. De hecho, el riesgo de enfermedad cardiovascular grave, las condiciones se multiplican por ocho, poniendo la enfermedad cardíaca entre las principales causas de muerte en sobrevivientes de la infancia a largo plazo. Las antraciclinas y la radioterapia son las más frecuentes agentes cardiotóxicos implicados en el cáncer infantil. Reciente un gran ensayo de seguimiento encontró complicaciones cardiovasculares en 1% de 32 000 sobrevivientes de cáncer infantil. Terapias para el cáncer hepático , linfoma de Hodgkin y leucemia se relacionaron con el más alto riesgos generales para ECV, el más común, seguido de disfunción valvular y enfermedades cerebrovasculares. <sup>17</sup>

### **II.16.1 Pacientes de edad avanzada**

Los pacientes ancianos tratados con terapia contra el cáncer son la segunda subpoblación más comúnmente afectados por la cardiotoxicidad, debido en

gran parte a la prevalencia común de factores de riesgo cardiovascular clásicos y comorbilidades. Antecedentes de insuficiencia cardíaca, disfunción cardíaca, hipertensión arterial, La diabetes o la EAC hacen que el sistema cardiovascular sea más vulnerable a la carga adicional de quimioterapia o radiación.<sup>17</sup>

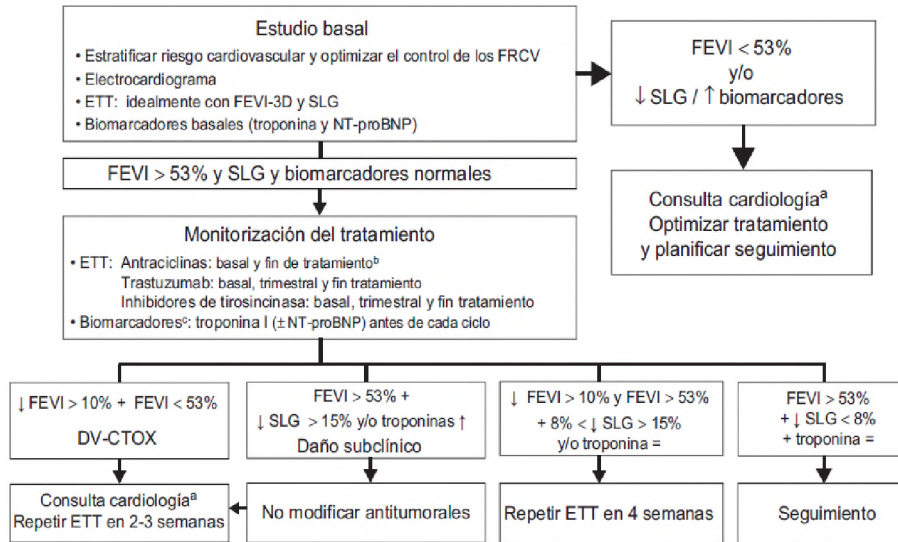
### **II.17.1 Mujeres embarazadas**

Hay muy poca evidencia con respecto al riesgo materno de cardiotoxicidad. Se puede esperar que la cardiotoxicidad puede ser influenciada por cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que ocurren durante el embarazo. En una revisión reciente, los autores mencionaron disminución de antraciclina ,niveles plasmáticos en embarazadas vs. no embarazadas. Por otro lado, la sobrecarga cardiovascular debida a la alta producción, el estado del embarazo puede contrarrestar este efecto limitante de la toxicidad. y el resultado neto es difícil de predecir. Datos de un pequeño registro. y un ensayo de casos y controles con 10 mujeres embarazadas sugiere que el riesgo de cardiotoxicidad en el embarazo es similar al de un pariente de población femenina. Sin embargo, ante incertidumbres y el número limitado de mujeres embarazadas que requieren quimioterapia, una estrategia de monitorización, incluida la evaluación cardíaca clínica y evaluación funcional ecocardiográfica, antes de comenzar quimioterapia y reevaluación antes de cada dosis considerado.<sup>17</sup>

Los escasos datos existentes, que en su mayoría son in vitro y experimentales, sugieren una baja transferencia placentaria de medicamentos contra el cáncer, incluidas las antraciclinas, con exposición limitada del feto Sin embargo, no es claro si incluso pequeñas concentraciones de antraciclinas afectan el desarrollo normal de los cardiomiocitos. La observación de casos a largo plazo no muestra efectos cardiotóxicos significativos.<sup>17</sup>

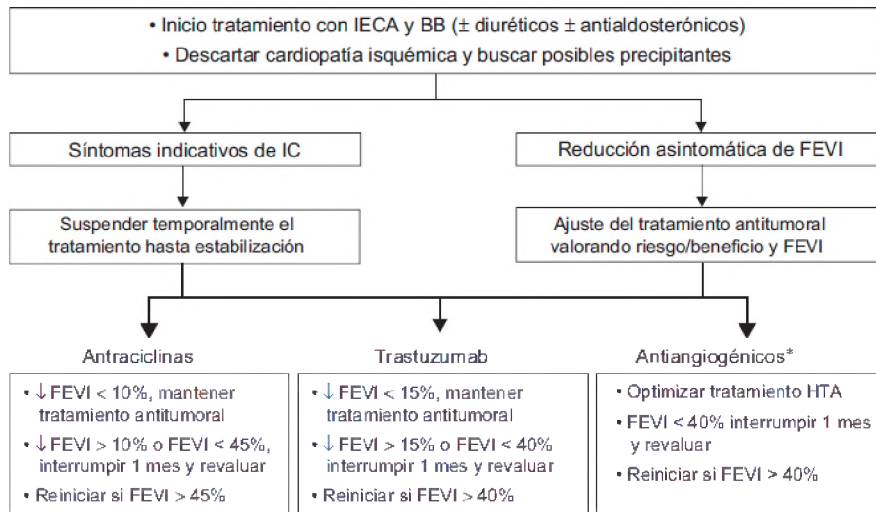
### **II.18.1 Algoritmos diagnosticos y terapeuticos para pacintes sometidos a tratamiento antineoplásico**

## II.18.2 Algoritmo de monitorización de tratamiento con fármacos antitumorales



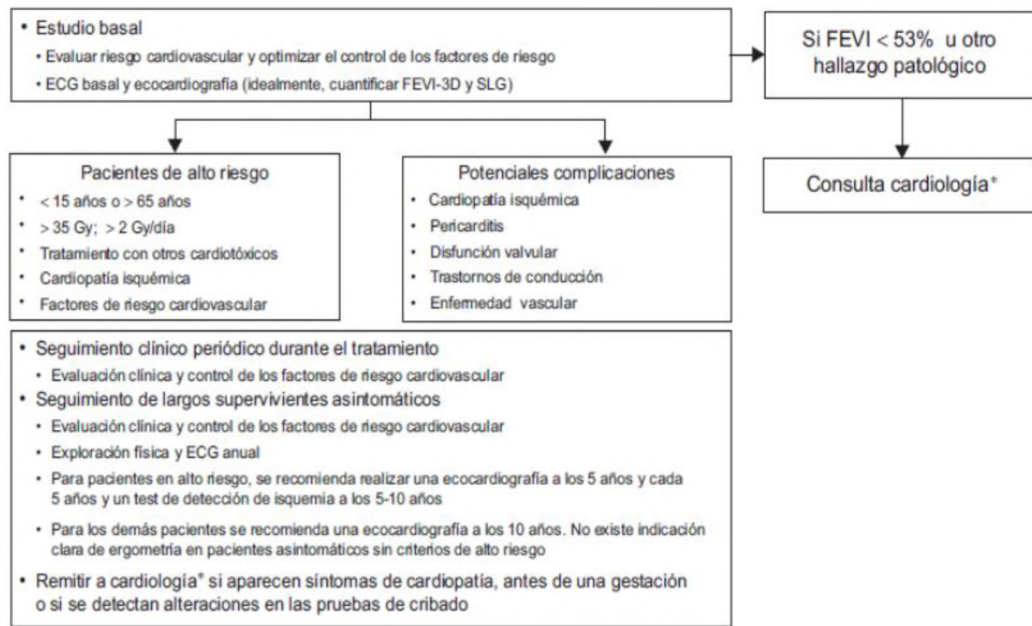
36

## II.18.3 Tratamiento y monitorización de pacientes que toman cardiotóxicos y tienen FEVI < 53%



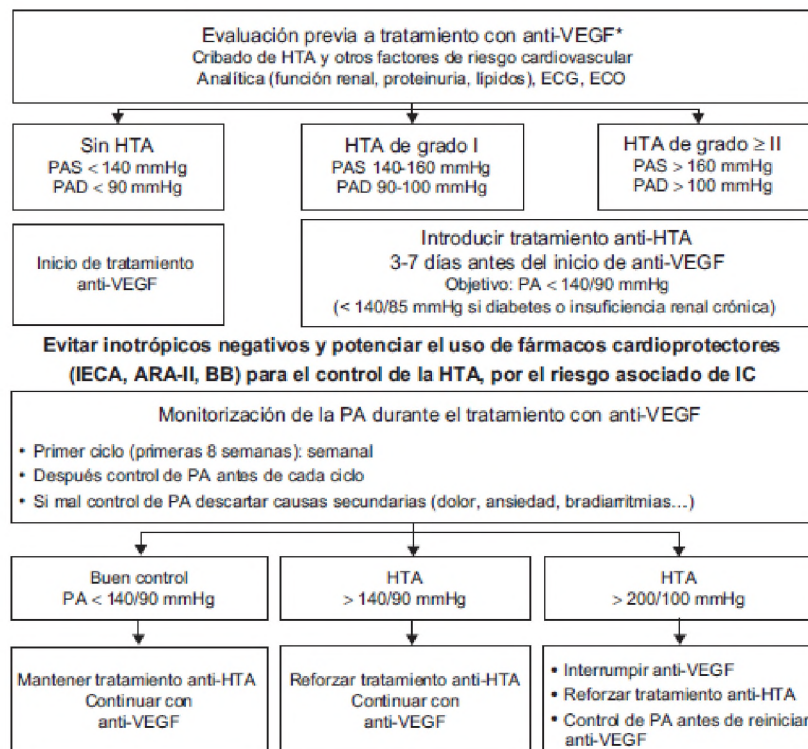
36,20,21,22

## II.18.4 Algoritmo de monitorización de tratamiento con Radioterapia



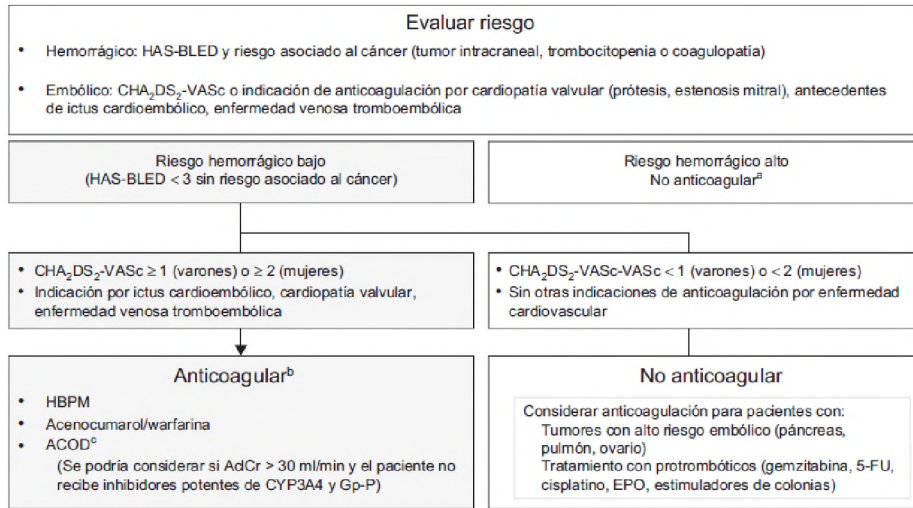
36

## II.18.5 Protocolo de inicio, monitorización y tratamiento de la presión arterial de pacientes con indicación de tratamiento con anti-VEGF



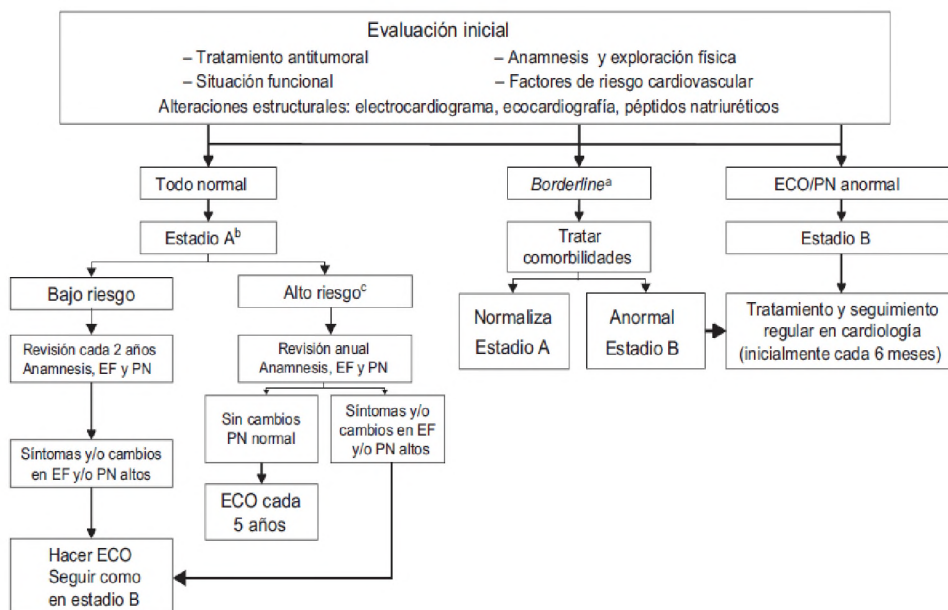
36

## II.18.6 Algoritmo para la indicación de anticoagulación de pacientes con fibrilación auricular relacionada con el cáncer



36

## II.18.7 Algoritmo de seguimiento de pacientes con larga supervivencia



36

## **CAPITULO III**

### **III.1 Variables**

- 1) Sexo
- 2) Edad
- 3) Factores de riesgo de cardiotoxicidad
- 4) Diagnóstico
- 5) Tratamiento

### III.2 Operacionalización de las Variables

<b>Variables</b>	<b>Concepto</b>	<b>Indicador</b>	<b>Escala</b>
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha en años cumplidos.	A. 30-40 años B. 40-50 años C. 50-60 años D. >60 años	Ordinal
Sexo	Género al que pertenece un individuo.	A. Femenino B. Masculino	Nominal
Factores de riesgo para cardiotoxicidad	Patologías o factores asociadas que pueden predisponer o precipitar cardiotoxicidad	A. Mujeres B. < 15 o > 65 años C. Hipertensión arterial D. Cardiopatía isquémica E. FEVI en rango bajo de la Normalidad (50–55%) antes del tratamiento F. Historia de insuficiencia cardíaca G. Tratamiento combinado antitumorales y radioterapia torácica H. Insuficiencia renal I. Tiempo transcurrido desde el tratamiento	Nominal



Diagnostico	identificar una enfermedad o anomalía.	A. Ecocardiograma 2D B. Strain Global longitudinal	Nominal
Tratamiento	Medicamentos o terapias que indujeron a la cardiotoxicidad	A. Antraciclinas B. Agentes Alquilantes C. Taxanos D. Inhibidores de proteasa E. Anticuerpos monoclonales F. Inhibidores de la tirosina Kinasa G. Radioterapia	Nominal

### **III.3 Diseño Metodológico**

#### **III.3.1 Tipo de Estudio**

Se realizara un estudio prospectivo, transversal, con el objetivo de determinar Cardiotoxicidad asociada a tratamiento antineoplásico evaluado por ecocardiografía convencional y avanzada en el hospital salvador Bienvenido Gautier, en el período noviembre 2016 a mayo 2019.

#### **III.3.2 Demarcación Geográfica**

Este estudio se realizara en el Hospital Salvador Bienvenido Gautier, el cual se encuentra ubicado en la Calle Alexander Fleming Esq. Pepillo salcedo , Santo Domingo, República Dominicana.

#### **III.3.3 Unidad de Análisis**

Protocolo de investigación con entrevista directa del paciente más la realización de ecocardiograma 2D y Strain Global longitudinal

#### **III 3.4 Tiempo de Realización**

El estudio abarcó los meses de Noviembre 2016 - Mayo 2019.

#### **III.3.5 Población**

La población está constituida por todos los pacientes oncológicos que fueron referidos al departamento de ecocardiografía del Hospital Salvador Bienvenido Gautier Noviembre 2016- Mayo 2019.

#### **III.3.6 Muestra**

La muestra de la cual obtendremos la información necesaria para realizar esta investigación serán todos los pacientes oncológicos referidos al departamento de ecocardiografía del Hospital Salvador Bienvenido Gautier , en el periodo comprendido de Noviembre 2016 -Mayo del 2019.

### **III.3.7 Criterios de Inclusión**

Se incluirán a todos los pacientes oncológicos referidos al departamento de ecocardiografía del Hospital Salvador Bienvenido Gautier , en el periodo comprendido de Noviembre 2016 -Mayo del 2019.

### **III.3.8 Criterios de Exclusión**

Se excluyeron a todos los los pacientes que no tenían patologías oncológicas y que no serian sometidos a tratamiento antineoplásico

### **III.3.9 Técnica y Procedimiento**

Los datos se obtendrán de entrevistas directas, por medio de la aplicación de un cuestionario diseñado en función de los objetivos y las variable, además a todos los pacientes se le realizo ecocardiografía 2D y Strein Global longitudinal.

### **III.3.10 Procesamiento y análisis de la Información**

Para la correlación funcional de algunas variables susceptibles de medición se usaran los modelos estadísticos de regresión lineal y/o Regresión logística. El procesamiento de datos se realizara electrónicamente utilizando el programa estadístico Epi Info. Para mejor comprensión de los datos se elaboraran tablas y gráficos analizados a través del programa Microsoft Excel 2013.

### **III.3.11 Presentación de los Resultados**

Los datos obtenidos para publicaciones y presentaciones siempre serán revelados como informaciones grupales, mediante tablas y gráficos que faciliten su comprensión. Se podrán obtener de los datos varios resultados que se presentaran en congresos, revistas y otros medios científicos especializados.

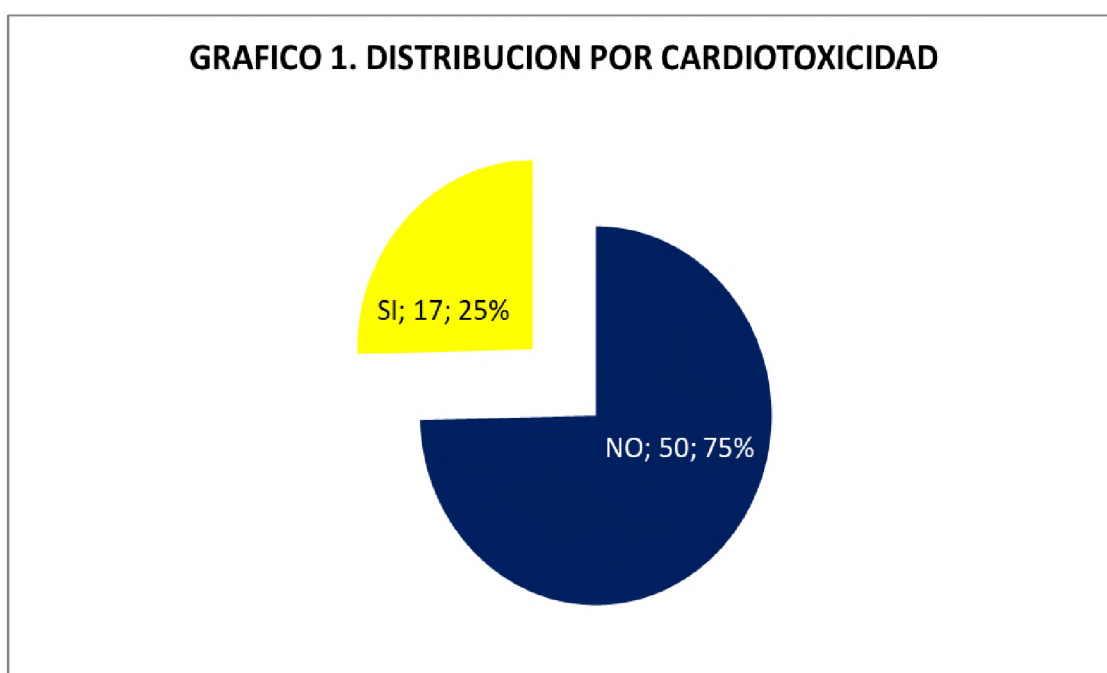
### **III.3.12 Aspectos Éticos**

Todos los datos recopilados en este estudio se manejaron con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de pacientes participantes fue protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento. Finalmente, toda información incluida en el texto de la presente tesis tomada de otros autores, fue justificada por su llamada correspondiente.

### III.4 Resultados y Discusión

#### Grafico 1. Porcentaje de pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad

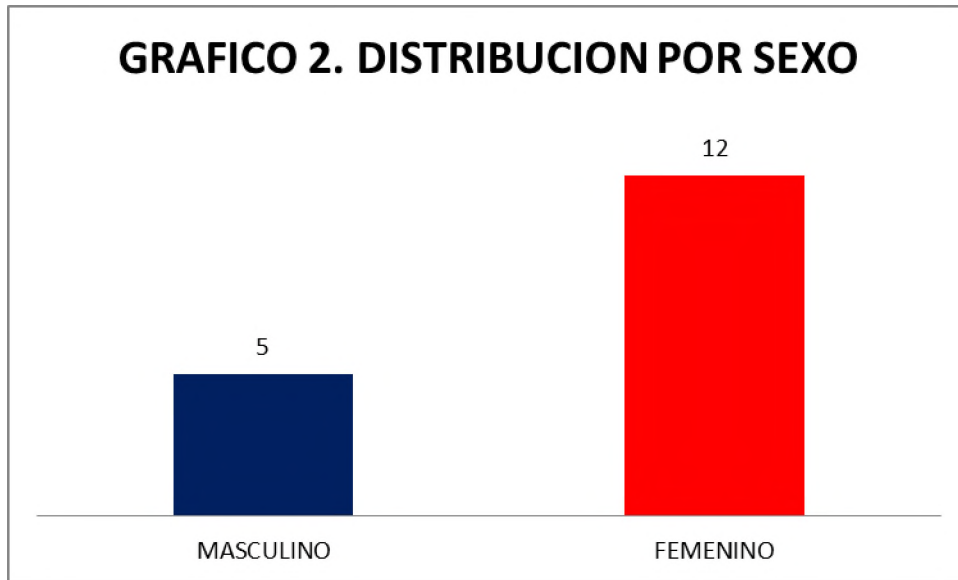
Se recopiló el número de pacientes oncológicos que había asistido a la unidad de ecocardiografía del Hospital Salvador B. Gautier, en los periodos noviembre 2016 a mayo 2019, siendo estos 67, de los cuales 17 pacientes fueron detectados con cardiotoxicidad correspondiendo a un 25 %, mientras que 50 pacientes no desarrollaron cardiotoxicidad durante el estudio, correspondiendo a un 75 % respectivamente.



Fuente: Datos obtenidos del Hospital Salvador B. Gautier

## Gráfico 2. Distribución de los pacientes según el sexo

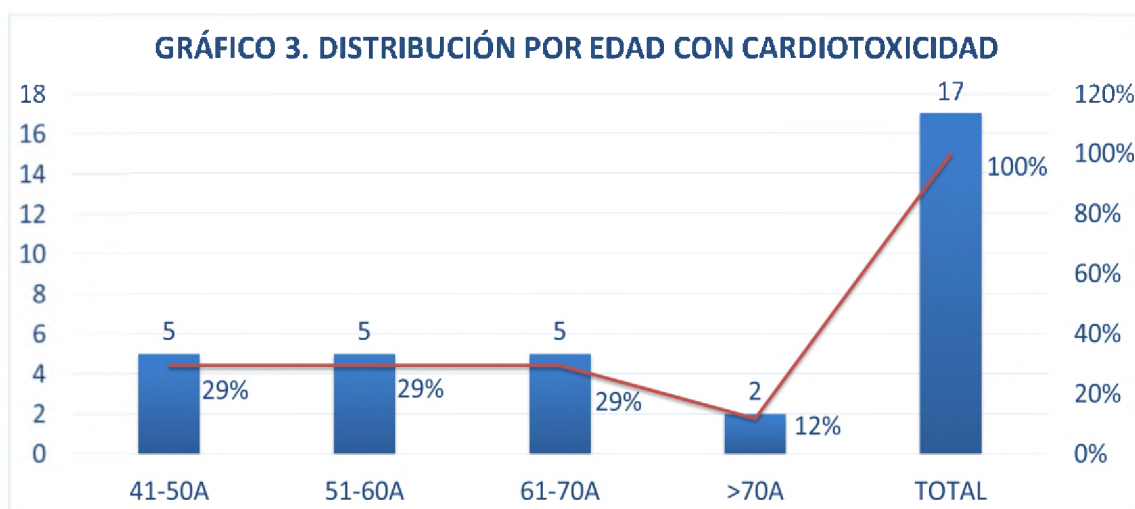
Se analizaron los pacientes que se le detectó cardiotoxicidad según el sexo, donde se determinó que el sexo más frecuente en que se presentó la cardiotoxicidad fue el sexo femenino con 12 pacientes, correspondiendo al 71 % de los casos, mientras 5 correspondieron al masculino con un 29 % de los casos.



Fuente: Datos obtenidos del Hospital Salvador B. Gautier

### Gráfico 3. Grupo de edades de presentación de la cardiotoxicidad

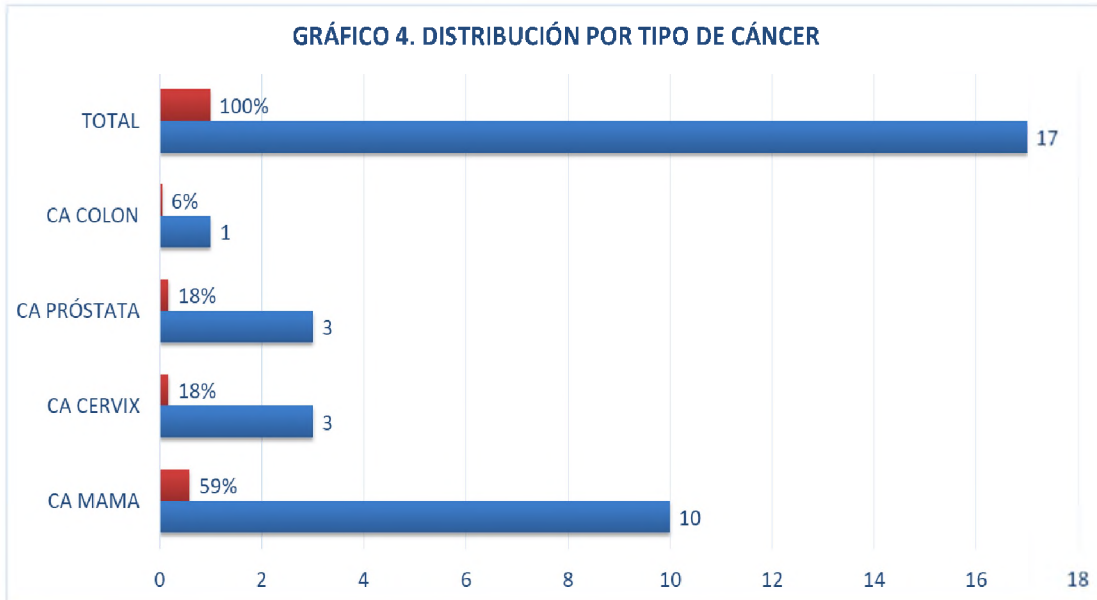
Se clasificaron a los pacientes en 4 grupo de edades, con el fin de evidenciar en cuales de estas se presentaba la cardiotoxicidad con mayor frecuencia, se demostró que en las edades de 41-50, 51-60, 61-70 la cardiotoxicidad se presentó en un 29 % de manera independiente, mientras que en aquellos pacientes mayores de 70 años, solo de presento en un 12% de los casos.



Fuente: Datos obtenidos del Hospital Salvador B. Gautier

#### Gráfico 4. Distribución de los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad según el tipo de cáncer

Se analizaron los pacientes según el tipo de cáncer y se determinó que el cáncer más común asociado a cardiotoxicidad fue el Ca de mama con un 59 % de los casos, seguido por el Ca de cervix 18 %, CA de próstata 18 % y CA de colon con 6 % respectivamente.

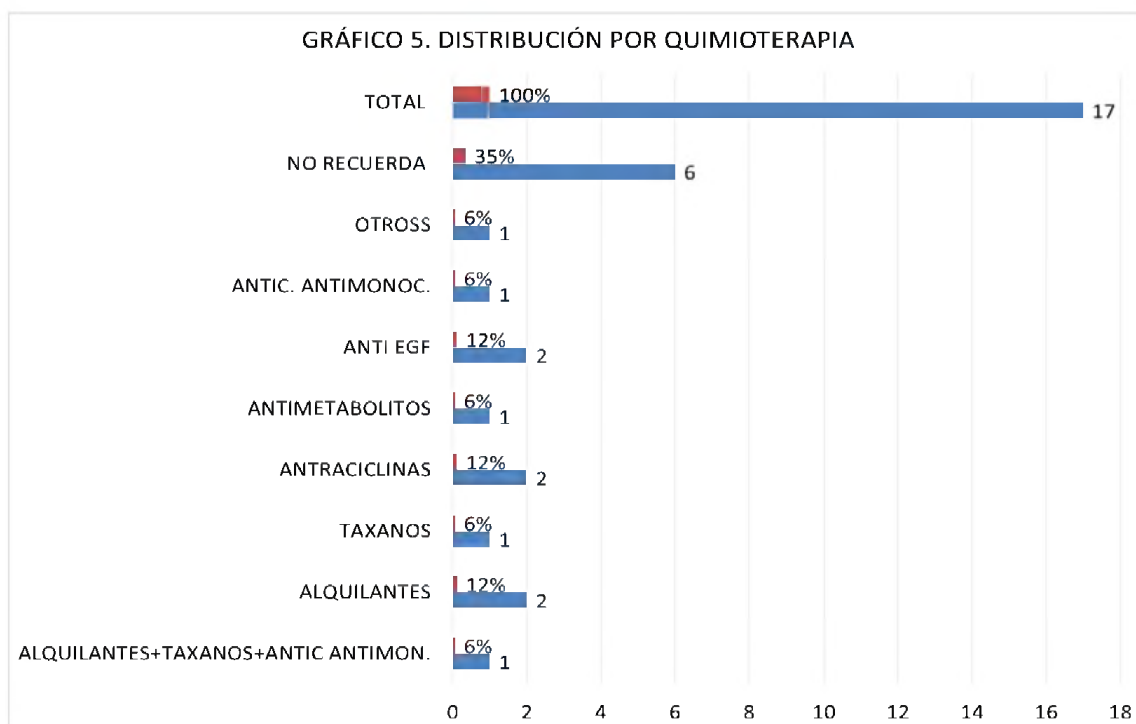


Fuente: Datos obtenidos del Hospital Salvador B. Gautier



### Gráfico 5. Distribución de los pacientes según el tipo de quimioterapia

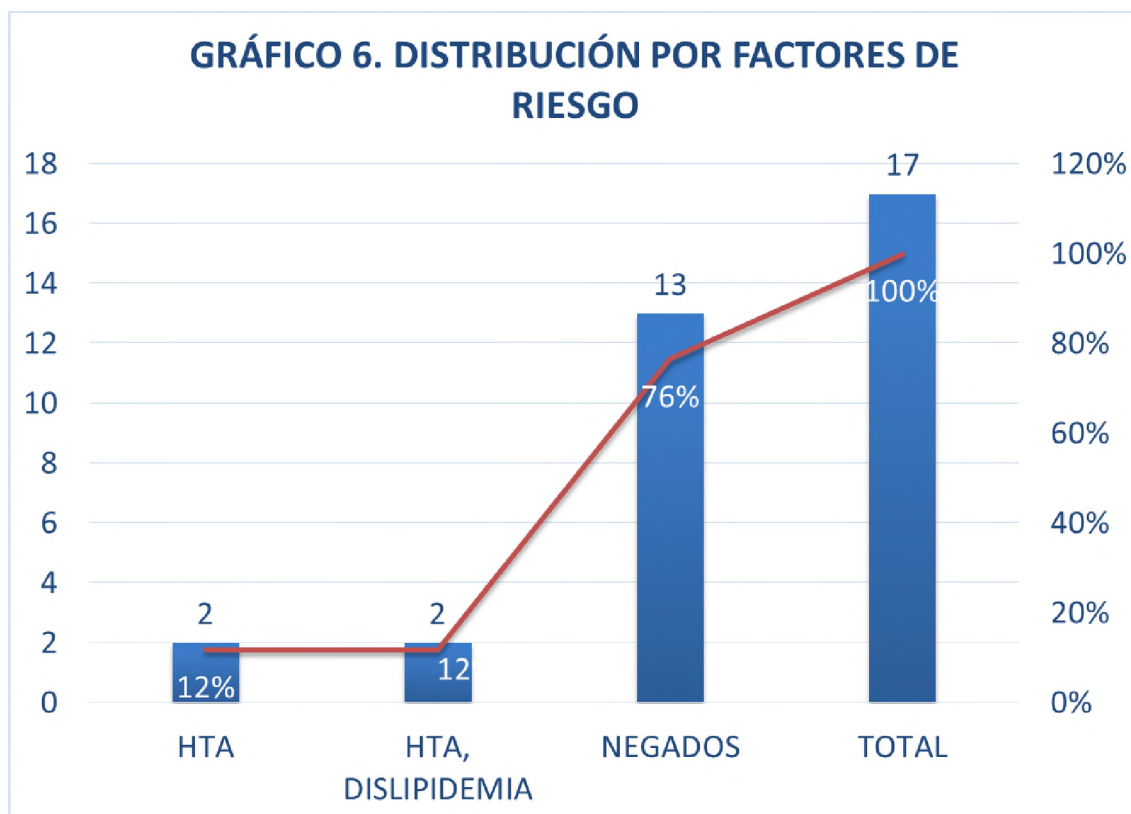
Se analizaron los pacientes en estudio y se determinó que un 36 % de estos desconocía el tratamiento antineoplásico que utilizaba, mientras que un 12 % utilizaba fármacos alquilantes, 12% antraciclinas, 12 % ANTI EGF, 6% tenía combinación de taxanos, alquilantes y anticuerpos monoclonales, 6 % se manejó con antimetabolitos, 6% anticuerpos monoclonales ,mientras que solo un 6% se manejó con netamente con taxanos y solo un 6% de los pacientes estaba manejado con otros tipos de antineoplásicos.



Fuente: Datos obtenidos del Hospital Salvador B. Gautier

### Gráfico 6 . Distribución de los pacientes por factores de riesgo

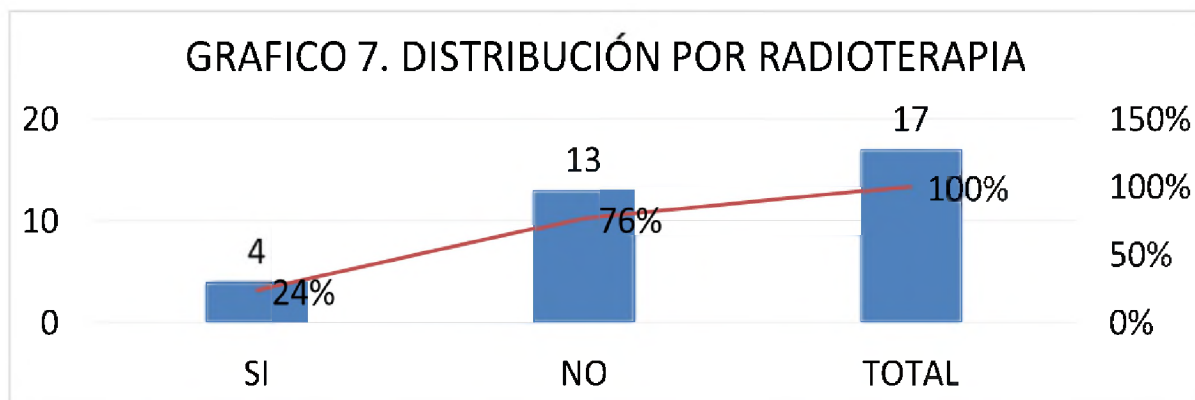
Se analizaron los pacientes en estudio con el fin de determinar el porcentaje de pacientes con cardiotoxicidad que tenía factores de riesgo predisponentes para el desarrollo de la misma, de los cuales un 76 % no tenía ningún factor de riesgo, mientras que un 12 % era netamente hipertenso, y un 12% de estos tenía HTA acompañado de dislipidemia.



Fuente: Datos obtenidos del Hospital Salvador B. Gautier

### Gráfico 7 . Distribución de los pacientes con cardiotoxicidad que se sometieron a radioterapia

Se analizaron los pacientes con cardiotoxicidad que se sometieron a radioterapia, determinando que un 76% de estos no desarrollaron toxicidad, mientras que un 26% de los pacientes se detecto el desarrollo de la misma.



Fuente: Datos obtenidos del Hospital Salvador B. Gautier

### **III.5 Conclusión**

Un 25% de todos los pacientes sometidos a tratamiento antineoplásico que fueron evaluados por técnicas ecocardiográficas convencionales y avanzadas en Hospital Salvador B Gautier, fueron detectados con cardiotoxicidad.

Con relación al género, se determinó que el sexo más frecuente que se presentó la cardiotoxicidad fue el sexo femenino con un 71 % de los casos, mientras que el sexo masculino correspondió a un 29 %.

Los pacientes que se encontraron en los rangos de 41-50, 51-60,61-70, representaron el grupo de edades en que se encontró la cardiotoxicidad con mayor frecuencia con un 29 % de manera independiente respectivamente, mientras que aquellos que se encontraron en edades mayores de 70 años, representaron el 12 % de los casos.

Se determinó que el cáncer más común asociado a cardiotoxicidad fue el Ca de mama, con un 59 % de los casos, seguido por el Ca de cérvix 18 %, CA de próstata 18 % y CA de colon con 6 % respectivamente.

Se identificó el tipo de quimioterapia que utilizaban los pacientes demostrando que 36 % de estos desconocía el tratamiento antineoplásico que utilizaba, mientras que un 12 % utilizaba fármacos alquilantes,12% antraciclinas,12 % ANTI EGF, 6% tenía combinación de taxanos, alquilantes y anticuerpos monoclonales, 6 % se manejó con antimetabolitos, 6% anticuerpos monoclonales ,mientras que solo un 6% se manejó con netamente con taxanos y solo un 6% de los pacientes estaba manejado con otros tipos de antineoplásicos.

Se determinó que un 76 % de los pacientes que desarrollaron cardiotoxicidad no tenía ningún factor de riesgo, mientras que un 12 % era netamente hipertenso, y un 12% de estos tenía HTA acompañado de dislipidemia.

Se identificó que un 76% de los pacientes sometidos a radioterapia no desarrollaron toxicidad, mientras que un 26% de los pacientes se detectó el desarrollo de la misma.

### **III.6 Recomendaciones**

La cardiotoxicidad inducida por tratamientos antineoplásicos representa un riesgo para los pacientes en la terapia oncológica. No obstante, el entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad ha llevado a plantear medidas de prevención ; el diagnóstico y el tratamiento han permitido una reducción en la incidencia con mejoría en la sobrevida de estos pacientes. Por lo tanto partiendo de nuestros resultados, se recomienda la necesidad de una detección temprana, que permita iniciar terapias precoces y preventivas, y que para su detección, requiere de estudios, utilizando los diferentes métodos diagnósticos o modalidades adicionales a la ecocardiografía convencional, para lograr aumentar la sensibilidad y especificidad, logrando un impacto en etapas más tempranas.

#### IV.1. Cronograma

Actividades		
Selección del tema	2016	Noviembre Diciembre
Búsqueda de referencias		
Recolección de Datos		
Sometimiento y aprobación	2017	Enero -Diciembre
Redacción del informe		
Recolección de Datos		
Redacción del informe	2018	Enero-Diciembre
Recolección de datos		
Tabulación y análisis de la información	2019	Enero- Mayo
Redacción del informe		
Revisión del informe		
Encuadernación		
Presentación		

## IV.2 Costos y Recursos

Renglón Presupuestario	Cantidad	Costo por unidad	Costo Total
<b>Recursos Humanos</b> Personal de apoyo	1	4000.00	4000.00
<b>Subtotal</b>			<b>4000.00</b>
<b>Material Gastable</b> Resmas papel Lápices	5 15	300.00 10.00	1500.00 150.00
<b>Subtotal</b>			<b>1650.00</b>
<b>Servicios</b> Fotocopias Internet	1900 12 horas	0.50 200	950.00 2400.00
<b>Subtotal</b>			<b>3350.00</b>
<b>Otros</b> Gasto Transporte Comida y bebidas Curso de Tesis	50 55 1	210.00 150.00 10000.00	10500.00 8250.00 10000.00
<b>SubTotal</b>			<b>28750.00</b>
<b>Subtotal</b>			<b>37,750.00</b>
<b>Imprevistos (20%)</b>			4000.00
<b>TOTAL</b>			<b>41,750.00</b>



CARDIOTOXICIDAD ASOCIADA A TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO  
 EVALUADO POR ECOCARDIOGRAFÍA CONVENCIONAL Y AVANZADA, EN  
 EL HOSPITAL SALVADOR BIENVENIDO GAUTIER EN EL PERÍODO  
 NOVIEMBRE 2016 A MAYO 2019 .

Nombre: \_\_\_\_\_ Teléfono \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

I. Datos generales del paciente:

Edad:  Sexo: M  F   
 Peso   
 Talla   
 ASC:

II. Tipos de cáncer: \_\_\_\_\_

III. Factores de riesgo cardiovasculares:

Hipertensión arterial  Diabetes Mellitus  Hábito tabáquico anterior o activo

Dislipidemia  Cardiopatía isquémica

Disfunción renal  niveles de creatinina \_\_\_\_\_ BUN \_\_\_\_\_

Historia de quimioterapia previa  , agente \_\_\_\_\_

Historia de radioterapia  localización \_\_\_\_\_

IV. Tipo de quimioterapia y dosis acumulada:

FARMACO(S)	DOSIS	1ER CICLO	2DO CICLO	3ER CICLO	4TO CICLO

V. Signos y síntomas

	DOSIS Y AGENTE	1ER CICLO	2DO CICLO	3ER CICLO	4TO CICLO
Disnea de esfuerzo					
Disnea en reposo					
Ortóptera					
DPN					
Edema de miembros inferiores					

VI. Hallazgos electrocardiográficos:

Basales: Ritmo\_\_\_\_\_, FC\_\_\_\_\_, PR\_\_\_\_\_, QRS\_\_\_\_\_, QTc\_\_\_\_\_

Alteraciones electrocardiográficas

	Basal	1era evaluación	2da Evaluación	3er evaluación	4ta evaluación
Sin cambios					
Alteración de la conducción AV					
Prolongación del QTc					
Cambios del ST-T					
Arritmias					

VII. Hallazgos ecocardiográficos:

	BASAL	1ER CICLO	2DO CICLO	3ER CICLO	4TO CICLO
FEVI POR SIMPSON 2D (%)					
VFD (ml/m <sup>2</sup> )					
VFS (ml/m <sup>2</sup> )					
FEVI POR 3D					
VFD (ml/m <sup>2</sup> )					
VFS (ml/m <sup>2</sup> )					
VOLUMEN DE AI (ml/m <sup>2</sup> )					
SGL (%)					
VELOCIDAD ONDA S MITRAL(cm/seg)					
RELACION E/e''					
VELOCIDAD DE RT(m/seg)					

## VI. Grados de cardiotoxicidad

- Grado I: reducción FEVI del 10 al 20% con respecto a la basal\_\_\_\_\_
- Grado II: reducción mayor del 20% o caída por debajo de lo normal (< 54 y 52%)\_\_\_\_\_
- Grado III: aparición de síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva\_\_\_\_\_

## VII. Clasificación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo con respecto a la reversibilidad:

- Reversible:
- Parcialmente reversible:
- Irreversible:
- Indeterminado:

## VIII. Otras complicaciones cardiovasculares como hallazgo ecocardiográfico:

- Enfermedad valvular:
- Hipertensión arterial:
- Hipertensión pulmonar:
- Complicaciones pericárdicas:

## Referencias Bibliográficas

1. Alexander Ivanov, Pragnan Kancharl, Network meta-analysis of treatments preventing cardiotoxicity in patient with breast cancer undergoing chemotherapy, JACC March 12, 2019, volume 73.
2. Asher Chanan-Khan, MD, Sridhar Srinivasan, MD, and Myron S. Czuczman, MD, Prevention and Management of Cardiotoxicity From Antineoplastic Therapy, J Support Oncol 2004.
3. Asher A Chanan Khan, Sridhar Srinivasan, Myron S. Czuczma Prevention and management of cardiotoxicity from antineoplastic therapy, Mayo clinic, may 2004.
4. Anthony f. Yu, Andrea Knezevic, Chaya Moskowitz, Chau Dang, Lakshmi Ramanath, Prospective evaluation of circulating biomarkers as predictors of cardiotoxicity in patients with her2-positive breast cancer receiving anthracyclines and trastuzumab, JACC March 2018.
5. Anna Calleja, Frederic Poulin, Kiril Khorolsky, Philippe I, Right ventricular dysfunction in patients with breast cancer experiencing cardiotoxicity during trastuzumab therapy, JACC, March 2015.
6. Adriana Albin, Giuseppina Pennesi, Francesco Donatelli, Rosaria Cammarota, Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: The Need for Cardio-Oncology and Cardio-Oncological Prevention, J Natl Cancer Inst. 2010. (
7. Camilo A. Velásquez, Miguel González, Marie C. Berrouet y Nicolás Jaramillo,; Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. Rev Colomb Cardiol. Elsevier 2016
8. Carlos Galán-Arriola, DVM,a, Manuel Lobo, MD,a,c, Jean Paul Vílchez-Tschischke, Serial Magnetic Resonance Imaging to Identify Early Stages of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity, JACC 2018.
9. Camilo A. Velásquez,\*, Miguel González, María Gabriela García-Orjuela. Elsevier 2018. Enfermedad cardíaca inducida por radioterapia. , Revista colombiana de Cardiología.

10. Clara Perez, Ma Antonia Agustia, y Pilar Tornos, *Cardiotoxicidad tardía inducida por antraciclinas*, elsevier 2009.
11. Douglas B. Sawyer, M.D., Ph.D, *Anthracyclines and Heart Failure*, nejm.march 21, 2013.
12. Baratta S, Damiano M, Marchese M, Trucco J, Rizzo M, Bernok F, et al. *Serum Markers, Conventional Doppler Echocardiography and Two dimensional Systolic Strain in the Diagnosis of Chemotherapy- Induced Myocardial Toxicity*. Rev Argent Cardiol 2013
13. Dres. Natalia Reborido, Gabriel Parma, Sofía Noria, Andrea Schiavone, *Strain bidimensional para detección precoz de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo inducida por agentes quimioterápicos*, Revista Uruguaya de Cardiología Volumen 31 | nº 2 | Agosto 2016
14. Dra. Natalia Camejo, Dra. Andrea Schiavone, Dra. Mariana Díaz, *Cardiotoxicidad inducida por Trastuzumab en pacientes uruguayas portadoras de cáncer de mama HER positivo Trastuzumab-induced cardiotoxicity in uruguayan patients with HER positive breast cáncer*, prensa medica latinoamericana 2015.
15. Eugene Braunwald, Douglas L. Mann. m d. Braunwald, *tratado de cardiología*, Décima edición.
16. Edward T.H. Yeh, MD, yz Pimprapa Vejpongsa, MD, *Subclinical Cardiotoxicity Associated With Cancer Therapy*, JACC 2015.
17. Jose Luis Zamorano\* (Chairperson) (Spain), Patrizio Lancellotti\* (Co-Chairperson) (Belgium). 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 36, 21 September 2016.
18. Juan C. Plana, , *La quimioterapia y el corazón*. Revista española de cardiología 2011.
19. Mornos C, Petrescu L. *Early detection of anthracycline- mediated cardiotoxicity: the value of considering both global longitudinal left ventricular strain and twist*. Can J Physiol Pharmacol 2013.

20. Mahmut Akpek, Ibrahim Ozdogru, Omer Sahin Spironolactone Prevents the Heart Against Anthracycline Cardiotoxicity, JACC octubre, 2013.
21. María de Regla Caballero Valderrama<sup>1</sup>, Eva Calderón Sánchez, Cardiotoxicidad por antraciclinas: detección precoz mediante strain por ecocardiografía en un modelo animal, Revista española de cardiología, 2018.
22. Monica Samuel Avila, MD, Silvia Moreira Ayub-Ferreira, MD, PhD, Carvedilol for Prevention of Chemotherapy Related Cardiotoxicity, JACC 2018.
23. Mehmet Hayri Alici, Ozan Balakan, Suleyman Ercan, Evaluation of Early Subclinical Cardiotoxicity of Chemotherapy in Breast Cancer, JACC, octubre, 2013.
24. Mina T. Kelleni and Mahrous Abdelbasset, Drug Induced Cardiotoxicity: Mechanism, Prevention and Management, 2018.
25. Maria florescu, mircea cinteza, and dragos vinereanua, Chemotherapy-induced cardiotoxicity, Maedica journal of medicine, Marzo, 2013.
26. 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 Echocardiography 2013.
27. Ohad oren, michal oren, university of pennsylvania, philadelphia, clinical trials of cardiotoxicity in breast cancer, jacc march 21, 2017.
28. P. Lorenzo. A moreno, Velásquez, farmacología Básica y clínica .18 a Edición.
29. Rodolfo A. Morales Yera, Ludmila Sierra Pérez<sup>1</sup>, Alexander Triana Díaz, Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia .Revista scielo .CorSalud vol.10 no.1 Santa Clara ene.-mar. 2018.
30. Rosalinda Madonna,; Diagnóstico y prevención de la cardiotoxicidad inducida por fármacos antineoplásicos: de la imagen a las tecnologías «ó micas». Rev Esp Cardiol. 2017

31. Rebeca mata caballero, j. m. serrano antolin, i. a. gonzalez garcia, incidence and predictors of long term cardiotoxicity in anthracycline based chemotherapy in breast cancer patients, jacc march 12, 2019 volume 73.
  
32. Roberto Agüero, Mario Barugel, Alejandra Bermann, Leonardo Celano, Carolina Chacon, Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer, vol 81, 5 diciembre 2013
  
33. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC, et al. Assessment of echocardiography, and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012.;
  
34. 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.
  
35. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of Myocardial Strain Imaging by Echocardiography for the Early Detection of Cardiotoxicity in Patients During and After Cancer Chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2014.
  
36. Teresa López-Fernández, b,\*, Ana Martín Garcíab, c, Ana Santaballa Beltran, Cardio-oncología en la práctica clínica. *Revista española de cardiología* 2017.
  
37. Manual CTO de farmacología 7 ma edición .
  
38. Kazuko tajiri, hiroko bando, nobutaka tasaka, shigeru chiba, echocardiographic myocardial strain imaging and troponin t for early detection of cardiotoxicity in patients receiving anthracyclines, *JACC* March 12, 2019, Volume 73.
  
39. Gilda Varricchi<sup>1,2\*</sup>, Pietro Ameri<sup>3</sup>, Christian Cadedd, Antineoplastic Drug-Induced Cardiotoxicity: A Redox Perspective, *Front. Physiol.*, 07 March 2018.
  
40. Xinqiang Han<sup>1</sup>, Yun Zhou<sup>2</sup> and Wendi Liu, Precision cardio-oncology: understanding the cardiotoxicity of cancer therapy, *npj Precision Oncology*. 2017.