



**CARDIOTOXICIDAD POR DROGAS QUIMIOTERAPICAS.**

**Dr. Flavio Salvaggio.**

Tutor

**Dr. Juan Gregorio Arrieta Paternina.**

Autor

Tesis para obtener el título de especialista en cardiología  
clínica

Facultad de medicina y ciencias de la salud

Carrera de especialista

Buenos Aires, Argentina

Noviembre del 2017

## **Dedicatoria y Agradecimientos**

A mi esposa Liliana, por su confianza, apoyo y gran amor.

A mi hija Juliana mi gran tesoro, y a mi madre Marlene por sus enseñanzas y su sacrificio.

Al Hospital Universitario de la Universidad Abierta Interamericana, a sus médicos y mis maestros, por su orientación y dedicación.

"He escuchado decir, que el camino al éxito no va ligado a la felicidad; hay que encontrar ese equilibrio para poder triunfar. Para mí la felicidad es mi mayor éxito!"

JGAP.

**Gracias,**

**Dr. Juan Gregorio Arrieta Paternina.**

## Contenido

<b>Resumen .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Introducción .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Motivo de Selección del Tema.....</b>	<b>7</b>
<b>3. Objetivo General.....</b>	<b>7</b>
<b>4. Objetivos Específicos .....</b>	<b>8</b>
<b>5. Marco Teórico .....</b>	<b>8</b>
5.1. Cardiotoxicidad inducida por la Quimioterapia .....	8
5.2. Definición de Cardiotoxicidad .....	10
5.3. Mecanismos fisiopatológicos y generales de los medicamentos .....	12
5.4. Principales factores de riesgo para la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia y su valoración .....	17
5.5. Diagnóstico y detección temprana.....	18
5.6. Monitoreo, prevención y tratamiento .....	28
<b>6. Discusión .....</b>	<b>34</b>
<b>7. Conclusión.....</b>	<b>37</b>
<b>8. Caso clínico .....</b>	<b>39</b>
<b>9. Referencias bibliográficas .....</b>	<b>44</b>
<b>10. ANEXOS.....</b>	<b>52</b>

## Resumen

La cardiotoxicidad es un efecto adverso conocido de la terapia oncológica, que limita en muchas ocasiones una adecuada administración de regímenes con disminución de la eficacia; por esto el entendimiento de esta enfermedad en todos sus aspectos permitiría disminuir la incidencia de la toxicidad sin influir en la efectividad de la terapia oncológica. Este efecto puede manifestarse de diversas maneras que van desde una elevación transitoria de la tensión arterial, bradicardia, hipotensión y arritmias, hasta una insuficiencia cardiaca no irreversible. El mecanismo fisiopatológico es multifactorial: 1.- La producen los radicales libres. 2.- Defectos en la estructura y función mitocondrial. 3.- La alteración de la homeostasis del calcio y del hierro. 4.- La alteración en la expresión genética. Las consecuencias finales es la muerte miocárdica por apoptosis comprometiéndose la capacidad de reparación. Dentro de los agentes antineoplásicos los medicamentos que tienen el riesgo de producir cardiotoxicidad se clasifican en dos tipos: Tipo 1 “Antraciclinas” dosis dependiente y daño cardiaco irreversible y Tipo 2 “Trastuzumab” con daño cardiaco reversible. Los criterios actuales de disfunción ventricular asociada con quimioterapia exigen una caída significativa de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y que esta quede por debajo del 50%. Existen diferentes factores de riesgo asociados a las complicaciones cardiovasculares; entre ellos: la dosis acumulada, el total de la dosis administrada en un ciclo o en un día, la velocidad de administración, la edad, el sexo, antecedentes de radiación mediastinal, combinación con otros fármacos cardiotóxicos y desórdenes de electrolitos. El efecto potencial de estas complicaciones debe ser previsto antes de iniciar el tratamiento con quimioterapia. El monitoreo de los eventos cardiacos debe ser cercano y debe utilizarse los diferentes métodos diseñados y aceptados

para ello. La ecografía tridimensional ha sido validada como la modalidad ecográfica que aporta mayor exactitud al cálculo de la fracción de eyección, en comparación con la resonancia magnética, que es el patrón de referencia actual, y ello hace que sea el método de elección para la evaluación inicial y el seguimiento de los pacientes tratados con quimioterapia. Si no se dispone de ecocardiografía tridimensional o si la calidad de las imágenes es insuficiente, el uso de contraste ecográfico puede ser útil para definir el límite endocárdico e identificar el vértice cardiaco verdadero, con lo que se mejora la capacidad del evaluador para calcular con exactitud los volúmenes y la fracción de eyección. El strain bidimensional parece prometedor como instrumento para identificar anomalías en la mecánica miocárdica en una fase muy temprana de la cardiotoxicidad y permite predecir una posterior disfunción sistólica manifiesta. Este parámetro puede ser útil en la detección de los pacientes tratados con quimioterapia que pueden obtener beneficio con el empleo de otra alternativa terapéutica, con lo que se reduciría la incidencia de la cardiotoxicidad y la morbimortalidad asociada a ella. En diciembre del 2013 se publicó el Consenso de Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer por la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) haciendo recomendaciones en cuanto a monitoreo de estos pacientes. El tratamiento es similar a lo que se usa habitualmente en otros pacientes con Insuficiencia Cardíaca de otra etiología.

**Palabras claves:** Cardiotoxicidad por Quimioterapia, Insuficiencia Cardíaca, Antraciclina, Trastuzumab

## 1. Introducción

La mayoría de las enfermedades oncohematológicas, según el diagnóstico (WHO, 2008) y su etapa de evolución requieren tratamiento oncológico mediante la administración de quimioterápicos. Dicho tratamiento se caracteriza por la aparición de toxicidades provocadas no sólo en las células tumorales, sino también en las células sanas. La gravedad y las consecuencias de estos efectos dependen de las características del paciente, tipo de enfermedad tumoral, estadio, estado general, comorbilidades. Varias de estas drogas antineoplásicas se asocian a el desarrollo de insuficiencia cardíaca y/o disfunción ventricular izquierda. Los criterios actuales de disfunción ventricular asociada con quimioterapia exigen una caída significativa de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y que esta quede por debajo del 50% <sup>1</sup>. El efecto potencial de estas complicaciones debe ser previsto antes de iniciar el tratamiento con quimioterapia. El monitoreo de los eventos cardíacos debe ser cercano y deben utilizarse los diferentes métodos diseñados y aceptados para ello (ecocardiograma, ventriculografía radioisotópica, biomarcadores cardíacos). El manejo es principalmente sintomático; sin embargo, la piedra angular en el tratamiento sigue siendo la prevención a través de la creación de nuevas moléculas con acciones similares, pero con menor depósito en el miocito, modificaciones en el esquema de administración y la introducción de fármacos que interfieran directamente con la acción cardiotóxica de los medicamentos usados para la quimioterapia <sup>2</sup>.

Nuestro trabajo consiste en una revisión bibliográfica sobre la cardiotoxicidad producida por quimioterapicos y se realiza el reporte de un caso de nuestra práctica clínica cardiológica.

## **2. Motivo de Selección del Tema**

El tema de mi tesis fue seleccionado por el interés de ahondar en el conocimiento de una patología poco prevalente como lo es la cardiotoxicidad manifestada por insuficiencia cardiaca con el uso de agentes quimioterápicos en pacientes con cáncer o hematológicos como la Leucemia Mieloide Aguda (LMA). Como disparador de este tema fue un caso clínico que se presentó en la Fundación para Combatir la Leucemia (FUNDALEU), este tenía el diagnostico de LMA en tratamiento actual con quimioterapia, refirió síntomas cardiológicos lo que derivó a la evaluación por esta especialidad. El efecto potencial de esta complicación debe ser prevista antes de iniciar el tratamiento los pacientes requieren un monitoreo cercano.

## **3. Objetivo General**

Contribuir con un aporte al conocimiento teórico de esta enfermedad, que permita una puesta al día basada en una revisión de la bibliografía y el reporte de un caso.

## **4. Objetivos Específicos**

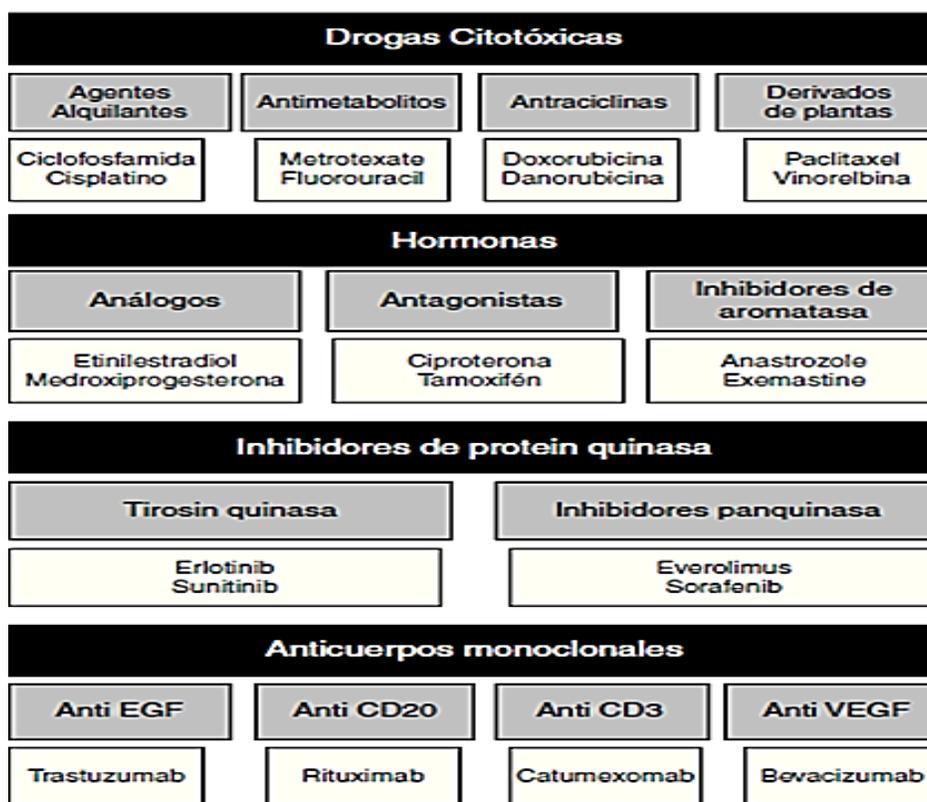
1. Definir el concepto y criterios diagnósticos de Cardiotoxicidad por Quimioterápicos,
2. Realizar una descripción de los principales mecanismos fisiopatológicos involucrados en su génesis.
3. Conocer la prevención, diagnóstico, monitoreo y tratamiento de esta patología.
4. Describir un caso clínico que sirva para contrastar con lo descrito en la literatura médica.

## **5. Marco Teórico**

### **5.1. Cardiotoxicidad inducida por la Quimioterapia**

Para comprender adecuadamente los mecanismos de acción de los antineoplásicos es necesario conocer cómo se desarrolla el cáncer y los factores que contribuyen a ello. En primer lugar, es importante mencionar que las neoplasias se originan de alteraciones de uno o más genes en el organismo, estas pueden ser hereditarias (que pasan de generación a generación) o adquiridas por el daño del material genético. Hay dos tipos de genes responsables de la aparición de tumores: los oncogenes que al mutar promueven una proliferación no controlada de las células y los genes supresores del tumor que normalmente están encargados de evitar una replicación desmedida de las células; por lo que cualquier daño en estos llevaría a la aparición de cáncer. El cáncer a su vez aparece cuando una célula en particular se escapa de los controles habituales generando la formación de una descendencia igualmente anormal. Los factores de crecimiento y sus

receptores de la membrana son fundamentales para la división celular. Algunos genes pueden afectar directamente este sistema, causando sobreproducción o sobreexpresión de estas moléculas lo cual produce un estímulo constante para la replicación. El objetivo de la quimioterapia es la inhibición de la división celular; para lograr esto se debe recurrir a diversos grupos de medicamentos citotóxicos, agentes hormonales, inhibidores de la proteína kinasa, y los anticuerpos monoclonales, sin embargo su efecto clínico no es selectivo, afectando las células no cancerígenas propias del organismo y generando toxicidad.<sup>3</sup> (Figura 1)



**Figura 1.** Clasificación de agentes antineoplásicos y representantes de cada clase. (Tomado de Velásquez C, et al. Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. Rev Colomb Cardiol. 2016; 23(2): 104-11).

Los efectos tóxicos de los agentes quimioterápicos sobre el sistema cardiovascular son diversos, siendo el más común la falla cardiaca con disfunción sistólica ventricular. A su vez la toxicidad se puede manifestar como: hipertensión arterial, enfermedad tromboembólica, compromiso pericárdico, arritmias e isquemia miocárdica. Estas manifestaciones se presentan cuando hay alteración en: la estabilidad de la membrana y la función contráctil o al generarse disfunción de las organelas y el estrés oxidativo. Alteraciones en la homeostasis del calcio, la oxidación mitocondrial, la síntesis de proteínas contráctiles, la expresión de genes, la apoptosis, la activación neurohormonal y la generación de radicales libres de oxígeno, son los principales mecanismos responsables del daño miocárdico.<sup>4</sup>

**Dentro de los agentes antineoplásicos, los medicamentos que tienen el riesgo de producir la cardiotoxicidad se clasifican en dos tipos:**

**Tipo 1:** La cardiotoxicidad con mecanismo a las Antraciclinas, su toxicidad cardiaca es dosis dependiente y es productora de un daño cardiaco irreversible.

**Tipo 2:** La cardiotoxicidad con mecanismo similar al Trastuzumab, relacionado con un daño cardiaco reversible que permite una recuperación de la funcionalidad y un reinicio del régimen si está indicado. Esto se logra debido a que no hay cambios ultra-estructurales en los miocitos.<sup>5,6</sup>

## **5.2. Definición de Cardiotoxicidad**

La cardiotoxicidad es un término general usado para describir una toxicidad que afecta al corazón de forma directa o indirecta; de forma directa mediante un daño a la estructura del corazón e indirecta a través de los estados trombogénicos y las alteraciones hemodinámicas

del flujo sanguíneo. <sup>7</sup> El comité de evaluación y revisión cardiaca (Cardiac Review and Evaluation Committee) ha definido la cardiotoxicidad como la presencia de una o más de las siguientes condiciones en pacientes que han recibido tratamientos oncológicos: <sup>8</sup>

- ✓ La cardiomiopatía caracterizada por la disminución en la función ventricular izquierda (FVI) que sea global o más severa hacia el septum
- ✓ Los síntomas de la falla cardiaca
- ✓ Los signos asociados con la falla cardiaca, incluyendo la presencia de S3, taquicardia o ambos
- ✓ La disminución de al menos el 5% de la fracción de eyección (FEY) en valores menores al 55% con signos o síntomas de falla cardiaca, o una disminución de al menos el 10% en la FEY con valores menores del 55% sin la presencia de signos o síntomas

La cardiotoxicidad se puede presentar de forma temprana durante el tratamiento, hasta 40 años después de finalizada la terapia. <sup>7,9</sup> Pudiendo clasificarse en:

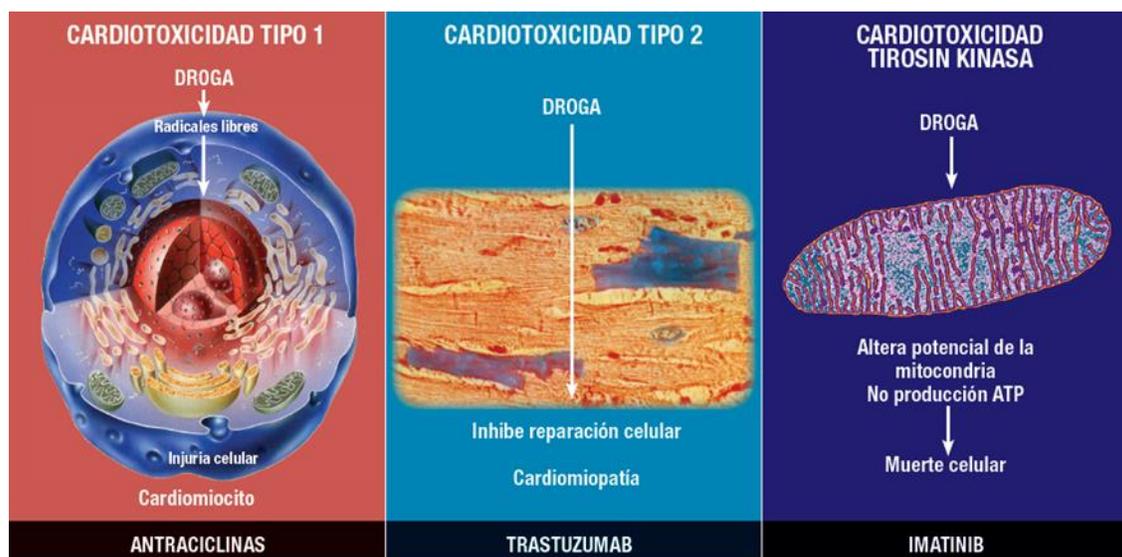
1. **Agudo o Subagudo:** Cuando se desarrolla desde el inicio del tratamiento hasta dos semanas después del tratamiento.
2. **Crónico:** Cuando la toxicidad aparece posterior a un año de completar la terapia, a su vez la cardiotoxicidad crónica se divide en dos estados:<sup>10,11</sup> Durante el primer año posterior a la terapia se denomina temprana y la que ocurre años después a la finalización de la terapia se denomina tardía <sup>12,13</sup>

### 5.3. Mecanismos fisiopatológicos y generales de los medicamentos

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>14</sup>

La consecuencia final es la muerte miocárdica celular, demostrada por la inducción de apoptosis,<sup>14</sup> asociadas a la privación del crecimiento y supresión de la angiogénesis, comprometiéndose la capacidad de reparación.<sup>14,15</sup> **(Figura 2)**



**Figura 2.** Mecanismos de cardiotoxicidad relacionados con los tipos de antineoplásico. (Tomada de S Navarrete Hurtado et al. Cardiotoxicidad por Quimioterapia. Un enfoque práctico para el clínico. Insuf Card 2011; (Vol. 6) 3: 131-143).

### **Agentes Tipo I “Efecto Antraciclinas”**

Ese tipo de medicamentos son empleados en el tratamiento de las neoplasias como: el cáncer de mama, los sarcomas, las leucemias y los linfomas. Su presentación puede ser aguda o crónica, el efecto agudo es dosis independiente y transitoria relacionada con la hipersensibilidad tipo 1, mientras que su efecto crónico es dependiente de la dosis acumulativa.<sup>16</sup> Entre los factores de riesgo para la cardiotoxicidad se encuentran: el género femenino, la administración en bolos intravenosos, el uso de dosis acumuladas, la enfermedad cardiovascular previa, las alteraciones electrolíticas, la radiación mediastinal y las alteraciones genéticas. Su mecanismo se relaciona con el daño producido por los radicales libres en el cual la reducción del grupo quinona en el anillo B de los antracíclicos lleva a la formación de un radical semiquinona el cual se oxida y genera radicales libres como el superóxido con la formación del peróxido de hidrógeno el cual interactúa con el miocardio produciendo un ambiente de desequilibrio entre los mecanismos antioxidantes y las sustancias proinflamatorias, predisponiendo al daño por la reducción del glutatión peroxidasa que hace parte de sus mecanismos antioxidantes y se afecta con el uso de estos medicamentos. La formación de un complejo de hierro férrico con la doxorubicina cataliza esta reacción, aumentando los radicales libres, los cuales contribuyen a la conversión de hierro ferroso en férrico, destruyendo las membranas celulares y el retículo endoplasmático, lo que produce un descenso en el calcio intracelular y una disminución en la contractibilidad. A su vez, las citoquinas inflamatorias inducen la liberación de histamina, factor de la necrosis tumoral alfa y la interleuquina 2, estas citoquinas inducen la cardiomiopatía dilatada y la disfunción beta adrenérgica. A parte del estrés oxidativo, las topoisomerasas también se han implicado en la toxicidad asociada a las antraciclinas, la actividad antitumoral de la doxorubicina se explica por la formación de un complejo

ternario con una de las isoenzimas conocida como Top2a-doxorrubicina-ADN. Estos cambios se han asociado a un aumento en la apoptosis.<sup>17,18</sup> El efecto tóxico de las antraciclinas se manifiesta dependiendo del agente involucrado y su dosis respectiva: la doxorrubicina (> 500 mg/m<sup>2</sup>), la daunorrubicina (> 450 mg/m<sup>2</sup>), la epirubicina (> 720 mg/m<sup>2</sup>), la idarubicina (> 90 mg/m<sup>2</sup>) y la mitoxantrona (> 120 mg/m<sup>2</sup>). La valrubicina y la epirubicina son dos medicamentos que han demostrado disminución en la cardiotoxicidad por su efecto local y su biotransformación hepática, respectivamente.<sup>18</sup>

### **Agentes Tipo II “Efecto Trastuzumab”**

Uno de los principales agentes biológicos asociados a la cardiotoxicidad es el trastuzumab, utilizado en el tratamiento del cáncer de mama; el cual actúa uniéndose al dominio extracelular del HER2 internalizándolo. Este factor de crecimiento epidérmico es un receptor tirosin quinasa transmembrana que actúa como proto-oncogen y se relaciona con la regulación del crecimiento celular, se sobre-expresa en el 25% de los cánceres de mama y se asocia con el mal pronóstico; en el corazón se asocia con la neuregulina (ligando peptídico de HER3 y HER4), que al unirse con HER4 permite una heterodimerización con HER2 con subsecuente fosforilación y activación de varias vías de señalización que aumentan: el contacto celular, el acoplamiento mecánico y promueven la sobrevida y la función contráctil, los cuales son necesarios para el desarrollo y la supervivencia de los miocitos cardíacos.<sup>19</sup> Entre los factores de riesgo para la toxicidad por este grupo de medicamentos se encuentran: la exposición previa a las antraciclinas, la edad mayor a 50 años y la clasificación de funcionalidad de Nueva York (NYHA) mayor o igual a 2.<sup>20</sup> La exposición al trastuzumab lleva a un efecto antiproliferativo en aquellas células que los expresan, entre ellas encontramos los miocitos cardíacos los cuales al expresar este receptor

previenen la apoptosis, y una vez inhibido, aceleran la apoptosis y disminuyen la recuperación funcional llevando a una disfunción cardíaca y posteriormente a la falla cardíaca.<sup>21</sup>

La terapia combinada con agentes de tipo I y II se asocian con una incidencia mayor de la cardiotoxicidad; esta incidencia es del 27% comparada con un 3-7% cuando se utilizan agentes individuales como el trastuzumab, representando una limitante a la hora de elegir la terapia antineoplásica, especialmente, en aquellos pacientes con: edad avanzada (> 80 años), enfermedad coronaria e hipertensión; en donde el trastuzumab se ha relacionado con mayor incidencia de la falla cardíaca.<sup>22</sup> La cardiotoxicidad producida por medicamentos como: los inhibidores de Tirosin quinasa (imatinib, dasatinib, nilotinib), se ha asociado a disfunción mitocondrial. Las células cardíacas presentan altos requerimientos de ATP, por lo cual son susceptibles a la disminución en su concentración, estos medicamentos inhiben la transferencia de un grupo fosfato desde el ATP al residuo tirosínico del receptor de tirosin quinasa. El mecanismo asociado con la cardiotoxicidad,<sup>23</sup> consiste en la generación de proteínas no plegadas que estimulan la respuesta de estrés del retículo endoplásmico (RE), activando las vías PERK e IRE1 (protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, inositol-requiring kinase 1) los cuales son receptores protein quinasa transmembrana residentes en el retículo endoplásmico que censan señales agresoras provenientes de la acumulación de proteínas no plegadas, produciendo una autofosforilación con la subsecuente apoptosis por la activación de caspasas y proteínas homologas C/BEP (CHOP).

### ***Otros Agentes Cardiotóxicos***

Dentro del arsenal terapéutico oncológico, la ciclofosfamida, un agente alquilante, que se caracteriza por su capacidad de daño al DNA y que se utiliza en el manejo de algunas leucemias y en trasplantes, induce la cardiotoxicidad aguda que se manifiesta desde las alteraciones electrocardiográficas sutiles hasta la cardiomiopatía que puede ser fatal; su efecto es dosis dependiente y es más común a dosis superiores a 200 mg/kg. Sus efectos fatales se han reportado hasta en 11% de los casos. La miocarditis y menos común la falla cardiaca, aparecen durante las primeras semanas post tratamiento. Los derivados pirimidínicos como el 5- Fluorouracilo (5-FU), actúan como antimetabolitos impidiendo la síntesis de DNA y RNA. Dentro de las manifestaciones de cardiotoxicidad están: las arritmias, la isquemia, la falla cardiaca y la muerte súbita. Estas manifestaciones se presentan con síntomas de angina de pecho secundaria a un espasmo coronario y su incidencia es de 1-18%. El profármaco del (5-FU) la capecitabina se ha asociado a la misma frecuencia de eventos cardiovasculares adversos. La interleuquina 2 (IL-2) se ha asociado con el desarrollo de la miocarditis y la cardiomiopatía en pacientes con carcinoma de células renales y melanoma; a su vez, se asocia a la presencia de: hipotensión, fibrilación auricular y taquicardia ventricular, debido a las alteraciones en la microcirculación. La toxicidad por paclitaxel se presenta en forma de: bradicardia, bloqueo cardiaco o arritmias auriculares o ventriculares, secundario a un efecto cronotrópico directo en el sistema de Purkinje, presentando una incidencia de 0.5%. El inhibidor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el bevacizumab se asocia a: la disfunción miocárdica, la hipertensión y los eventos arteriales tromboembólicos con incidencia de 1.6%, debido a una disminución en la producción del óxido nítrico. Los inhibidores multiquinasa, sutinib y

sorafenib, al inhibir el receptor VEGF, se asocian a: la angina de pecho, la disminución en la fracción de eyección ventricular izquierda, la disfunción contráctil y las alteraciones en ECG en 18, 12 y 16%, respectivamente. Los interferones alfa 2 a y alfa 2 b indicados en neoplasias como: el melanoma, la leucemia mieloide crónica, el cáncer de células renales y el linfoma no Hodgkin, pueden causar arritmias que van desde una fibrilación auricular hasta una fibrilación ventricular en el 20% de los pacientes; y el uso crónico puede llevar a la cardiomiopatía dilatada.<sup>1</sup>

#### **5.4.Principales factores de riesgo para la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia y su valoración**

La valoración del riesgo cardiovascular en los pacientes que van a ser llevados a quimioterapia debe ser realizada previo al inicio de ésta, con el fin de realizar las modificaciones necesarias. Para ello, es importante valorar el esquema de antineoplásicos que recibirá el paciente, las dosis de los fármacos a utilizar, las medidas de prevención utilizadas, además de factores individuales como edad, sexo, antecedentes familiares y personales de enfermedad cardíaca, sin olvidar algunas herramientas como el examen físico que orientara al clínico sobre el riesgo del paciente.<sup>24, 25,26</sup> Con el fin de evaluar el riesgo, podría utilizarse la lista de chequeo. (**Tabla 1**)

La cardiotoxicidad puede aparecer a cualquier edad, sin embargo, a mayor edad la probabilidad de presentar complicaciones también asciende.<sup>27</sup> Las mujeres tienen mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares con el uso de quimioterapia, a pesar de que los hombres tienen mayor posibilidad de desarrollar aterosclerosis, lo cual debe ser tenido en cuenta por los oncólogos, cardiólogos o médicos que valoren a estos pacientes.<sup>27</sup>

A su vez, a mayor dosis acumulativa también mayor riesgo de desarrollar toxicidad y la velocidad de aplicación, ejemplo claro de esto se da con el uso de antraciclinas como la doxorubicina por encima de 450 mg/m<sup>2</sup>, la daunorrubicina en dosis superiores a 900 mg/m<sup>2</sup> y la epirubicina mayor de 935 mg/m<sup>2</sup>. No debe ser tampoco olvidado que la radioterapia mediastinal concomitante con la quimioterapia facilita la aparición de complicaciones cardiovasculares.<sup>28</sup>

De un estudio realizado de riesgo cardiovascular en pacientes con cáncer que iban a recibir manejo con inhibidores de la tirosin kinasa, se encontró que el 9,3% de los pacientes presentaba historia de enfermedad cardiovascular. Además, muchos de los pacientes presentaban factores de riesgo como hipertensión arterial (48,8%), diabetes mellitus (22%) o hipertrigliceridemia (12,8%), lo cual revela que la enfermedad cardiovascular es frecuente y subestimada en los pacientes con cáncer; por lo que debe ser indagado en el momento de considerar cualquier esquema de manejo.<sup>27</sup>

## **5.5. Diagnóstico y detección temprana**

La fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) es un potente factor predictivo de la evolución clínica y ha sido la variable utilizada históricamente para evaluar la función sistólica cardíaca en la situación basal y durante la quimioterapia. La determinación de la FEVI se realiza a menudo mediante ecocardiografía o con la técnica de ventriculografía isotópica con adquisición sincronizada múltiple (MUGA).<sup>29</sup>

### **Ecocardiografía bidimensional**

La ecocardiografía tiene la ventaja de ser un método no invasivo que no involucra el uso de radiación. Además de proporcionar la FEVI, aporta información adicional sobre la

morfología cardíaca, el tamaño de las cámaras y la función valvular y diastólica.<sup>30</sup> Sin embargo, la determinación de la FEVI plantea dificultades en relación con la calidad de la imagen, las presunciones sobre la geometría del VI, la dependencia de la carga y la pericia en la técnica.<sup>31</sup> En consecuencia, los intervalos de confianza del 95% para los valores medidos de FEVI son de  $\pm 11\%$ , con lo que no pueden detectarse cambios sutiles de la función del VI. Además, la variabilidad del observador y entre observadores son mayores que las existentes con la gammagrafía MUGA (el 8,8 frente al 6,8% para la ecocardiografía bidimensional).<sup>32</sup>

### **Ventriculografía isotópica con adquisición sincronizada múltiple**

La determinación de la FEVI mediante MUGA tiene la ventaja de tener menor variabilidad entre observadores (< 5%) y de no utilizar modelización geométrica. Los inconvenientes del uso de MUGA son la exposición a la radiactividad, y que la información que puede obtenerse sobre la estructura cardíaca y la función diastólica es limitada. En un estudio de 50 pacientes retrospectivo que originalmente se diseñó para controlar los efectos de diversos fármacos cardiotoxicos en quimioterapia todos los pacientes tuvieron ambos MUGA y ecocardiografía exámenes (ECHO FEVI) al mismo tiempo. Se utilizó la teoría de la información mutua (MI) para calcular la FEVI utilizando la imagen MUGA (MUGA MI). Muga MI estimación fue significativamente diferente de MUGA FEVI y ECHO FEVI, respectivamente ( $p < 0,005$ ). La reproducibilidad fue mejor para MUGA MI ( $r = 0.90, 0.92$ ) que MUGA FEVI ( $r = 0.77, 0.83$ ). Los mayores coeficientes de correlación se obtuvieron entre MUGA MU y ECHO FEVI propuesta en comparación con la entre la MUGA convencional y ECHO FEVI.<sup>33</sup>

## **Resonancia magnética**

La resonancia magnética cardíaca (RMC) se considera el patrón de referencia para la evaluación de los volúmenes, la masa y la FE del VI. Su elevada reproducibilidad, el hecho de que no requiera supuestos geométricos y la facilidad de delimitación del endocardio respecto a la trabeculación hacen que esta técnica sea especialmente atractiva para la evaluación de la función del VI. Sin embargo, su escasa disponibilidad y su elevado costo limitan un uso sistemático de este método.<sup>34</sup>

## **Biomarcadores**

Hay marcadores cardíacos para detectar tempranamente la toxicidad como son la troponina y el péptido natriurético.

Las troponinas son proteínas cardíacas cuya función es la de regular la interacción de la actina y la miosina durante la contracción del miocardio. La detección se realiza mediante anticuerpos monoclonales que detectan las isoformas de troponina I y troponina T, es una prueba muy específica de daño cardíaco, marcador específico y sensible para la detección de isquemia miocárdica. Su elevación se ha informado como predictor de morbilidad cardíaca subclínica y clínica, en pacientes con antraciclina.<sup>35, 36</sup> Por estos hallazgos se considera que la troponina puede ser un marcador temprano de daño cardíaco. El péptido natriurético atrial cumple varias funciones fisiológicas como disminuir la tensión arterial, y tiene efecto diurético y natriurético. Se considera actualmente como marcador de pronóstico y respuesta al tratamiento en la falla cardíaca aguda y crónica, pero aún son pocos los estudios que han indicado su utilidad en el manejo de los pacientes con cáncer. Su valor puede tener lugar cuando la falla cardíaca es aun clínicamente inaparente.

## **Biopsia endomiocárdica**

La biopsia endomiocárdica es el estándar oro para detectar la cardiotoxicidad por quimioterapia. Los principales hallazgos son la pérdida de miofibrillas, la presencia de vacuolas, la alteración de las líneas Z y la fibrosis. Existe una relación positiva entre los cambios observados y la dosis acumulada, especialmente de antraciclina.<sup>37</sup>

## **Mejora de la determinación de la fracción de eyección ventricular izquierda con nuevas técnicas**

Han aparecido nuevas técnicas que permiten mejorar la exactitud en el cálculo de la FE.

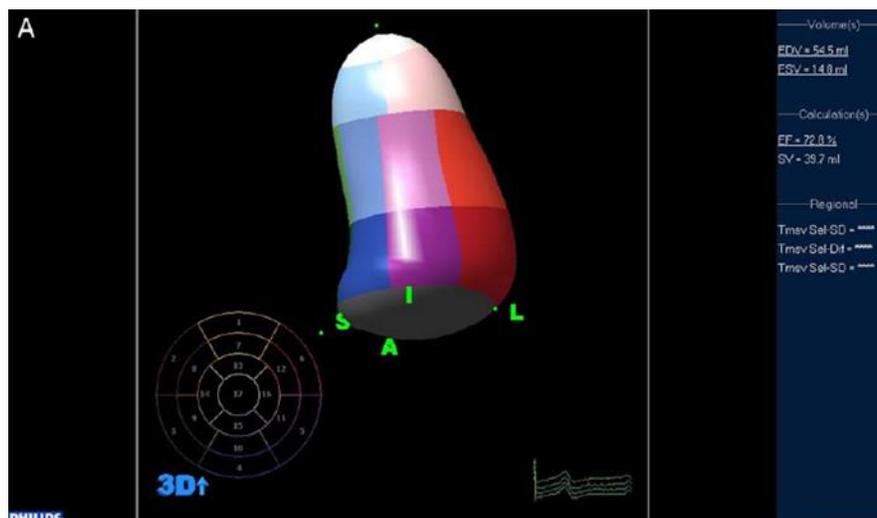
## **Ecocardiografía con contraste**

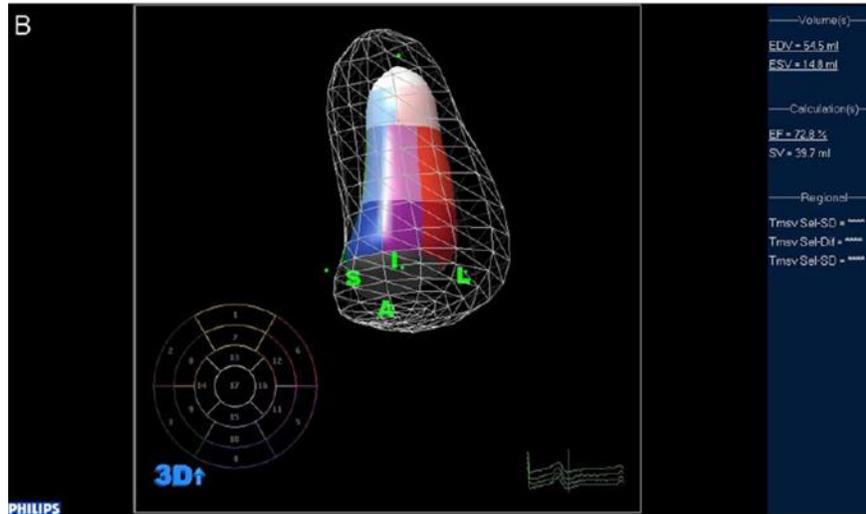
La ecocardiografía con contraste define el límite endocárdico mejor que la ecocardiografía sin contraste y, en comparación con esta, numerosos estudios de un solo centro o multicéntricos han mostrado una mejor coincidencia y una reducción de las variabilidades del observador y entre observadores en cuanto a los volúmenes del VI y la FEVI medidos utilizando los actuales patrones de referencia. Las guías de la American Society of Echocardiography establecen que la subestimación de los volúmenes cardiacos con la ecocardiografía puede resolverse casi por completo cuando se emplean medios de contraste.<sup>38</sup>

## **Ecocardiografía tridimensional**

El cálculo de la FE con el empleo de ecocardiografía bidimensional tiene importantes limitaciones, a causa de los modelos geométricos que no tienen en cuenta la arquitectura del corazón enfermo y se ven intensamente afectados por la perspectiva de la imagen. La

ecocardiografía tridimensional en tiempo real (RT3DE) ha surgido como solución a estos problemas. La capacidad de captar el volumen completo del VI permite una identificación exacta del vértice verdadero del corazón. A continuación, un algoritmo basado en la detección del límite endocárdico permite una cuantificación directa de los volúmenes del VI sin un trazado multiplanar ni una modelización geométrica. Jacobs et al compararon la ecocardiografía bidimensional y tridimensional con la RMC en cuanto a su capacidad de calcular con exactitud el volumen telediastólico (VTD), el volumen telesistólico (VTS) y la FE. Las determinaciones de los volúmenes del VI realizadas mediante RT3DE presentaron una alta correlación con los valores obtenidos en las imágenes de RMC ( $r = 0,96$ ,  $r = 0,97$  y  $r = 0,93$  para el VTD, el VTS y la FE respectivamente). **(Figura 3)** La determinación del volumen del VI y el cálculo de la FEVI mediante la RT3DE constituyen un método rápido, exacto, reproducible y mejor que los métodos bidimensionales convencionales. Los pequeños sesgos negativos en el cálculo de los volúmenes y la FEVI, en comparación con la RMC, deberán reducirse a medida que se adquiera más experiencia con esta técnica y se aprenda a delimitar el endocardio por debajo de las trabeculaciones, y no sobre ellas.





**Figura 3.** Cálculo de volúmenes y fracción de eyección del ventrículo izquierdo mediante ecocardiografía tridimensional. A: Imagen telediastólica. B: Imagen telesistólica. (Tomada de Juan C. Plana. La Quimioterapia y el Corazón. Rev Esp Cardiol. 2011; 64(5):409–415).

### Ecocardiografía tridimensional con contraste

Más recientemente, se ha utilizado el contraste para mejorar las imágenes de RT3DE. Se ha observado que el contraste no sólo mejora la exactitud y la reproducibilidad de las determinaciones de volúmenes del VI en los pacientes con mala calidad de las imágenes, sino que también mejora la evaluación del movimiento de la pared regional a partir de las series de datos de RT3DE. Con el uso de un desencadenamiento dual selectivo para reducir al mínimo la destrucción de las burbujas por la energía ecográfica, el contraste aumenta la exactitud del análisis de la función regional del VI basado en la RT3DE en comparación con la referencia de RMC y mejora su reproducibilidad a niveles similares a los observados en los pacientes con imágenes de calidad óptima.<sup>39</sup>

## **Implicaciones de una fracción de eyección más exacta**

La mejora de la exactitud y la reproducibilidad de las determinaciones de volúmenes del VI y de la FEVI con el empleo de la RT3DE son de vital importancia en los pacientes tratados con quimioterapia, puesto que la toma de decisiones clínicas se basa por completo en esas determinaciones. En el estudio mencionado anteriormente de Jacobs et al, se obtuvo evidencia de un límite de coincidencia más amplio para las determinaciones de VTD, VTS y FEVI con la ecocardiografía bidimensional transtorácica (2DTTE) (el 29, el 24 y el 9,5%, respectivamente) en comparación con la RT3DE (el 17, el 16 y el 6,4%).<sup>40</sup> Esto significa que cuando se emplea la 2DTTE, puede haber un error en el cálculo de la FE de 9,5 puntos. El tratamiento con antraciclinas se interrumpe si los pacientes presentan una reducción sintomática de más de un 5% en la FE, hasta llegar a un valor inferior al 55% o una reducción asintomática de más del 10% de su FE inicial. El error de cálculo de la FE con la 2DTTE puede llevar a que el oncólogo tome la decisión de suspender el régimen de tratamiento basado en antraciclinas preocupado por la posible toxicidad en un paciente que de hecho no la sufre, y en el que el error en el cálculo de la FE se debe únicamente a las limitaciones inherentes a la técnica utilizada.

## **Diástole y cardiotoxicidad**

En la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia, como ocurre en otros trastornos cardiacos (como la miocardiopatía isquémica), las alteraciones de la función diastólica pueden preceder a la disfunción sistólica. Las anomalías de los parámetros diastólicos parecen corresponder a un signo temprano de disfunción del VI en los pacientes tratados con quimioterapia.<sup>41,42</sup> En un estudio de 26 pacientes con leucemia aguda tratados con 2–6

ciclos de quimioterapia basada en antraciclinas, las alteraciones de la función diastólica aparecieron muy tempranamente tras el inicio de la quimioterapia, con una reducción significativa del cociente E/A y una prolongación del tiempo de desaceleración y de relajación isovolumétrica antes de que disminuyera la FEVI.<sup>43</sup> Stoddard<sup>44</sup> et al evaluaron prospectivamente a 26 pacientes antes de iniciar la administración de quimioterapia (doxorubicina) y 3 semanas después del empleo de dosis acumulativas. Estos autores observaron una prolongación del tiempo de relajación isovolumétrica que precedía a una reducción significativa de la FEVI. Estos estudios refuerzan el valor predictivo de los índices diastólicos para la posterior aparición de cardiotoxicidad.

### **Ecocardiografía de estrés y cardiotoxicidad**

Se ha estudiado el empleo de las pruebas de estrés por esfuerzo o farmacológico como posible forma de hacer que se manifieste una disfunción subclínica del VI. En 31 pacientes con cáncer estudiados antes, durante y 6 meses después de la quimioterapia, el empleo de dosis bajas de dobutamina no aportó un mayor valor para la detección precoz de la cardiotoxicidad.<sup>45,46</sup> Sin embargo, en 26 pacientes tratados con dosis altas de antraciclinas y que no presentaban síntomas de disfunción cardíaca, el empleo de dosis altas de dobutamina reveló una modificación del acortamiento fraccional y del cociente E/A transmitral.<sup>47</sup> La ecocardiografía de esfuerzo permite hacer que se ponga de manifiesto una disfunción cardíaca subclínica, como han demostrado Jarfelt et al<sup>48</sup> en 23 adultos jóvenes. Estos pacientes habían sobrevivido a una leucemia linfoblástica aguda, habían recibido tratamiento con antraciclinas antes del inicio de la pubertad y fueron objeto de un seguimiento durante una mediana de 21 años tras la remisión. De los 23 pacientes, 10

presentaron una reducción de la FEVI con el esfuerzo; no se observó una reducción de la FEVI en ninguno de los controles.

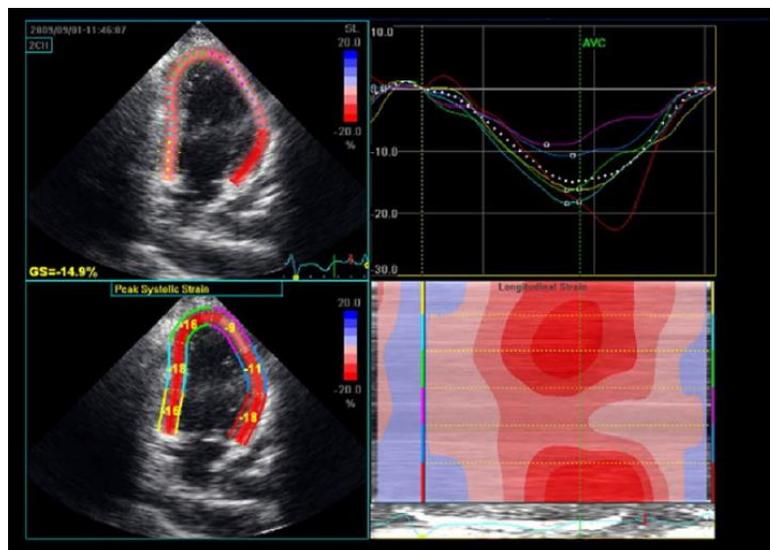
### **Strain basal bidimensional**

El strain bidimensional (2DS) es una técnica cuantitativa automática para la medición de la función del eje longitudinal global a partir de imágenes de escala de grises. La deformación tisular longitudinal se evalúa fotograma a fotograma mediante la evaluación del desplazamiento con la técnica de “speckle tracking” a lo largo de todo el ciclo cardiaco. **(Figura 4 y 5)** El strain longitudinal global (GLS) se calcula a partir de la media de 18 segmentos cardiacos. La técnica de 2DS es más robusta que la del strain derivado del Doppler tisular, no se ve afectada por una dependencia del ángulo y es más fácil de calcular. Varios estudios aportan evidencia de la superioridad del strain basal bidimensional respecto a la FEVI en la evaluación del paciente tratado con quimioterapia. Marwick evaluó si los cambios en la deformación tisular, evaluados mediante el strain y el strain rate (SR) miocárdicos, permitían identificar la disfunción del VI antes que los parámetros ecográficos convencionales en pacientes tratados con trastuzumab. El estudio de 152 ecocardiografías secuenciales de 35 mujeres mostró reducciones significativas del SR en las imágenes de Doppler tisular ( $p < 0,05$ ), el 2D-SR ( $p < 0,001$ ) y el 2D-SR radial ( $p < 0,001$ ). De las 18 pacientes con una reducción del SR longitudinal, 3 presentaron una reducción simultánea de la FE 10% y otras 2 mostraron una reducción durante los 20 meses de seguimiento.<sup>49</sup>

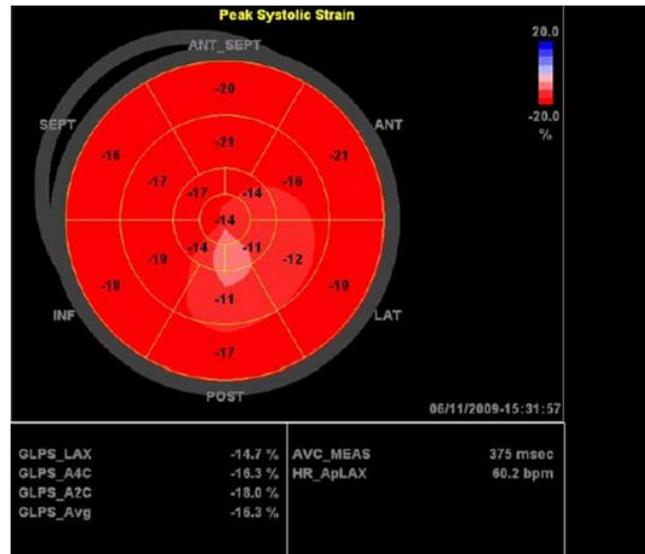
El laboratorio de ecocardiografía del Massachusetts General Hospital y otros grupos, intentó determinar si las mediciones ecocardiográficas sensibles y los biomarcadores permitían predecir la disfunción cardiaca más tardía en 43 pacientes tratados con

quimioterapia. Las determinaciones realizadas incluyeron la FEVI, el strain longitudinal y radial miocárdico sistólico máximo, marcadores ecocardiográficos de la función diastólica, la fracción aminoterminal del pro péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) y la troponina I cardíaca (cTnI). El 21% (9 pacientes) sufrió cardiotoxicidad (1 a los 3 meses y 8 a los 6 meses). La reducción del strain longitudinal entre la situación basal y la evaluación realizada a los 3 meses y la troponina detectable a los 3 meses fueron factores predictivos de carácter independiente respecto a la aparición de cardiotoxicidad a los 6 meses. La FEVI, los parámetros de la función diastólica y el NT-proBNP no predijeron la cardiotoxicidad.<sup>50</sup>

Recientemente, Jurcutt et al<sup>51</sup> han demostrado que los parámetros de la deformación miocárdica, que incluían el strain y el SR longitudinal y radial, permitían detectar alteraciones sutiles de la función del VI longitudinal y radial tras 6 ciclos de tratamiento con doxorubicina liposomal pegilada, en 16 pacientes ancianas con cáncer de mama. Las dimensiones del VI, la FE y la velocidad miocárdica sistólica no se modificaron durante el seguimiento. El autor propuso que una anomalía en el strain radial podía ser la manifestación más temprana de la toxicidad expresada en la población estudiada.



**Figura 4.** Strain basal bidimensional en un paciente con una miocardiopatía inducida por antraciclinas. Los segmentos medio y apical de la pared anterior muestran un strain regional anormal. (Tomada de Juan C. Plana. La Quimioterapia y el Corazón. Rev Esp Cardiol. 2011; 64(5):409–415).



**Figura 5.** Mapa polar del paciente con una miocardiopatía inducida por antraciclinas al que se hace referencia en la figura 4. (Tomada de Juan C. Plana. La Quimioterapia y el Corazón. Rev Esp Cardiol. 2011; 64(5):409–415)

## 5.6. Monitoreo, prevención y tratamiento

### Monitoreo

En diciembre del 2013 se publicó el Consenso de Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer por la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) haciendo las siguientes recomendaciones en cuanto a monitoreo de estos pacientes:

***Recomendaciones para la evaluación cardiovascular antes del tratamiento antineoplásico***

- ✓ Se recomienda obtener una evaluación basal de la función cardíaca en todo paciente que será sometido a quimioterapia (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- ✓ Con una FEVI  $\leq 50\%$  no se recomienda iniciar un esquema de tratamiento con drogas de alto potencial cardiotoxico, debiendo evaluarse juntamente con el oncólogo la posibilidad de un esquema alternativo (*Clase I, Nivel de evidencia C*).

**Evaluación cardiovascular durante el seguimiento de pacientes bajo tratamiento con drogas con efecto cardiotoxico tipo I (antraciclinas y similares)**

- ✓ La evaluación de la FEVI, incluso en pacientes asintomáticos, de acuerdo con los siguientes tiempos:
  - Después de la administración de la mitad de la dosis prevista de antraciclinas, o
  - Después de la administración de una dosis acumulada de 300 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina, 450 mg/m<sup>2</sup> de epirubicina, 60 mg/m<sup>2</sup> de mitoxantrona, o
  - Después de la administración de una dosis acumulada de 240 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina o 360 mg/m<sup>2</sup> de epirubicina en pacientes de menos de 15 años o más de 60 años (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
  - Antes de cada administración de un ciclo de antraciclinas y después de 3, 6 y 12 meses de la finalización de la terapia con antraciclinas (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- ✓ La reducción de la FEVI de más de un 20% respecto de la basal a pesar de una función ventricular adecuada o una declinación del 10% hasta caer a menos del 45%

requiere reevaluación, suspensión del tratamiento y seguimiento clínico estricto (*Clase I, Nivel de evidencia C*).**(Figura 4)**

- ✓ La reevaluación de la función cardíaca hasta 10 años después del tratamiento con antraciclinas en pacientes que al momento del tratamiento tenían menos de 15 años de edad y entre los mayores de 15 años, con dosis acumulativa de doxorubicina de más de 240 mg/m<sup>2</sup> o epirubicina de más de 360 mg/m<sup>2</sup> (*Clase I, Nivel de evidencia C*).

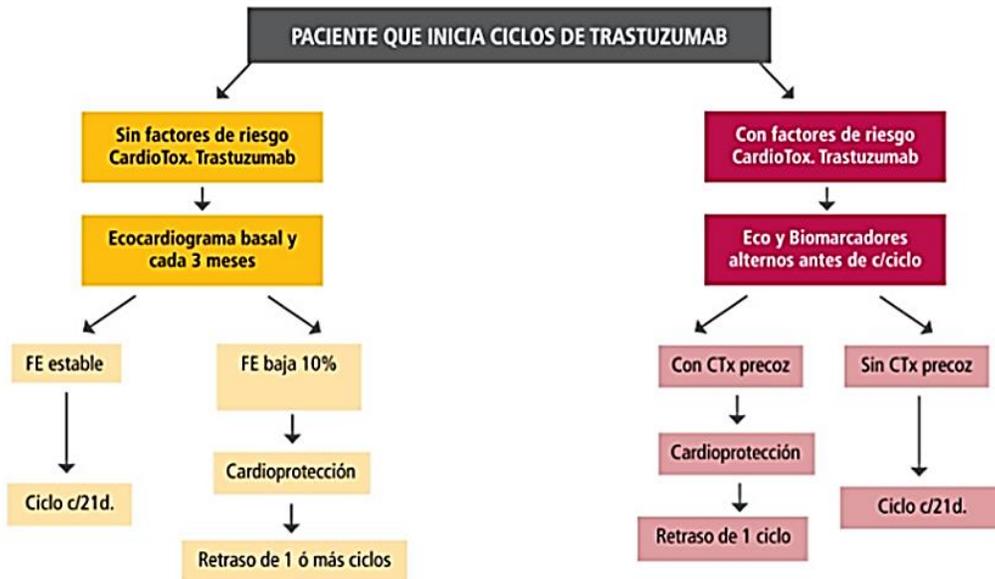
**Recomendaciones para la evaluación cardiovascular durante el seguimiento de pacientes bajo tratamiento con drogas con efecto cardiotóxico tipo II (trastuzumab y similares) (Figura 5)**

- ✓ La evaluación basal de la FEVI con imágenes cardíacas antes de iniciar el tratamiento con trastuzumab, cada 3 meses mientras dure el tratamiento y luego a los 12 y 18 meses. Si queda con disfunción ventricular izquierda sintomática o caída de la FEVI mayor de 10 puntos absolutos porcentuales, reevaluación anual (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- ✓ Una disminución de la FEVI de 16 puntos absolutos porcentuales o del 10% al 15% con respecto a la basal hasta caer por debajo de lo normal o la aparición de síntomas o signos de insuficiencia cardíaca son indicación de suspensión temporal del tratamiento por cuatro semanas, inicio de tratamiento para la falla cardíaca y reevaluación de la FEVI. Si no se recupera debe suspenderse el tratamiento; en caso contrario puede reiniciarse (*Clase I, Nivel de evidencia C*).

- ✓ La reducción de la FEVI a valores intermedios (menos de 16 puntos absolutos de disminución) no es indicación de suspensión del tratamiento, sino de una reevaluación de la FEVI en 4 semanas (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- ✓ Si la FEVI basal se halla ligeramente deteriorada (40-50%), en pacientes mayores de 65 años o con hipertensión arterial, se debe evaluar en forma interdisciplinaria el contexto clínico y el riesgo-beneficio e iniciar el tratamiento si los beneficios potenciales son mayores (*Clase II, Nivel de evidencia C*).



**Figura 4.** Algoritmo de monitorización y manejo del paciente con quimioterapia con Antracíclicos.



**Figura 5.** Algoritmo de monitorización y manejo de paciente con quimioterapia con Trastuzumab

### Prevención

La reducción del riesgo cardiovascular se basa en una serie de medidas, como son la limitación de la dosis acumulada, la administración por infusión en lugar de bolo, el uso cuando es posible de análogos menos cardiotoxicos y el empleo de agentes cardioprotectores. Existen varias medidas que se pueden aplicar de forma preventiva:

1. Cambios en los esquemas terapéuticos prefiriendo la aplicación en infusión prolongadas a los bolos, con esquemas que van desde 6 hasta 96 horas, ya que hay un riesgo 4.13 veces mayor de desarrollar la cardiotoxicidad con la aplicación en bolos.

2. El uso de las antraciclinas con recubrimiento liposomal, las cuales evitan la entrada al miocardio sin afectar la penetrancia tumoral, con una disminución de la cardiotoxicidad hasta en un 80% comparada con formas convencionales.
3. El uso de análogos de las antraciclinas como la epirubicina y la mitoxantrona, que a pesar de su disminución en la eficacia terapéutica, presentan una menor cardiotoxicidad.
4. La utilización del agente quelante de hierro, el dexrazoxane, el cual inhibe la peroxidación de las membranas lipídicas con disminución de la cardiotoxicidad en las antraciclinas. Se usa al mismo tiempo que estos medicamentos o la primera dosis al inicio y la segunda dosis al llegar a dosis acumulada de 300 mg/m<sup>2</sup>.
5. El uso individual de cada agente cardiotóxico y la disminución de tiempos terapéuticos de medicamentos como el Trastuzumab.
6. El estudio OVERCOME recomienda el uso de agentes inhibidores del eje neurohormonal como: los Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) y el carvedilol, los cuales logran una protección sobre los efectos cardiotóxicos al ser usados durante la terapia oncológica, mediante efectos antioxidantes.

## **Tratamiento**

Las drogas que habitualmente se usan para el tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca pueden permitir la remodelación inversa del ventrículo izquierdo, la mejoría de la función ventricular izquierda y la desaparición de los síntomas. Son escasos los trabajos que incluyeron específicamente pacientes oncológicos. La utilidad de la medicación empleada surge del tratamiento habitual de la IC.

Las recomendaciones de la SAC basadas en la información disponible son las siguientes:

- ✓ El inicio del tratamiento para la insuficiencia cardíaca (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, betabloqueantes, diuréticos y antialdosterónicos) en pacientes con síntomas o disfunción ventricular izquierda asintomáticos (*Clase I, Nivel de evidencia A*).
- ✓ El tratamiento con resincronizador (TRC) y/o cardiodesfibrilador implantable (CDI), de acuerdo con las recomendaciones del Consenso de la Sociedad Argentina de Cardiología, para pacientes con expectativa de vida superior a un año (*Clase IIa, Nivel de evidencia C*).
- ✓ El trasplante cardíaco en pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento farmacológico y deterioro grave de la función sistólica ventricular izquierda y sin evidencias de recurrencia de cáncer luego de 5 años de finalizado el tratamiento antineoplásico (*Clase IIa, Nivel de evidencia C*).

## 6. Discusión

Se han descrito causas de cardiotoxicidad principalmente con daunorrubicina y doxorubicina, las antraciclinas más utilizadas. Hay diferentes tipos de cardiotoxicidad por antraciclinas en función de la secuencia temporal de aparición del efecto adverso y del tipo de reacción.<sup>52</sup> Se denomina toxicidad aguda a la que aparece con la infusión o durante las horas posteriores; normalmente es transitoria y cursa con cambios inespecíficos electrocardiográficos. Con respecto a la forma subaguda de días a semanas después del tratamiento, se han descrito algunos casos de pericarditis y miocarditis e insuficiencia cardíaca aguda. Ambas afectan a menos del 1% de los pacientes tratados. La toxicidad

crónicamente progresiva de inicio precoz es la más característica y suele aparecer durante el primer año después del tratamiento. Consiste en la aparición de miocardiopatía y, clínicamente, se manifiesta como insuficiencia cardiaca y afecta del 1,6 al 2,1% de los pacientes tratados. Pero la susceptibilidad de los pacientes varía en función de la presencia de diversos factores de riesgo, como el sexo femenino, las edades extremas de la vida (menores de 15 años y mayores de 65 años), la cardiopatía previa, la enfermedad hepática y el tratamiento concomitante con irradiación mediastínica o con otros fármacos anticancerosos cardiotóxicos, como la ciclofosfamida o el trastuzumab.<sup>52</sup> No obstante, el factor de riesgo principal es la dosis total acumulada, que varía para cada antraciclina. Para la doxorubicina, el nivel tóxico se sitúa en una dosis igual o superior a 550 mg/m<sup>2</sup> (300 mg/m<sup>2</sup> en los niños), aunque hay cierta variabilidad interindividual, y se han descrito casos de cardiotoxicidad con dosis acumuladas inferiores y pacientes que han tolerado dosis muy superiores. Por último, la toxicidad crónicamente progresiva de inicio tardío también se debe al desarrollo de miocardiopatía y se han observado hasta 20 años después del tratamiento. Cursa con insuficiencia cardiaca, arritmias y disfunción ventricular.<sup>52</sup> Hay una cierta variabilidad en la incidencia de cardiotoxicidad a largo plazo en los diferentes estudios. Estas variaciones se pueden explicar, en parte, por la presencia de otros factores de riesgo para la aparición de cardiotoxicidad y por los diversos periodos de seguimiento de los estudios. En un estudio retrospectivo, Van Dalen et al.<sup>53</sup> describen que el riesgo de insuficiencia cardíaca en pacientes tratados con antraciclina durante la infancia aumenta con el tiempo (el 2% a los 2 años de seguimiento y el 5,5% a los 20 años). En los pacientes tratados con dosis superiores a 300 mg/m<sup>2</sup> el aumento era casi del 10%. El aumento de la incidencia de cardiotoxicidad con el tiempo de seguimiento también se ha descrito en otros estudios con diseño similar.<sup>54,55</sup> En cuanto a las alteraciones subclínicas, en una revisión

sistemática <sup>56</sup> se describe que la incidencia de disfunción cardíaca asintomática a largo plazo varía mucho en los distintos estudios, en parte debido a la utilización de diferentes técnicas para detectarla, y puede llegar a ser del 57% a los 6,4 años de seguimiento. Sin embargo, gran parte de estos estudios que describen la presencia de miocardiopatía a largo plazo presentan algunas limitaciones, como un diseño retrospectivo, sesgos de selección y un número reducido de pacientes. Por este motivo, algunos autores consideran que la clasificación de los tipos de cardiotoxicidad por antraciclinas es artificial y que, en realidad, el daño cardíaco empieza con las primeras dosis de antraciclina y va progresando con el paso del tiempo, y que la “miocardiotoxicidad” crónica tardía, en realidad, puede ser una lesión precoz no diagnosticada o detectada al año de finalizar el tratamiento. No obstante, los resultados del estudio de Steinherz et al <sup>56</sup> y otros con diseños prospectivo apoyan la posibilidad de que las alteraciones cardíacas por antraciclinas puedan iniciarse de forma tardía, aunque en una baja proporción de pacientes. En el primero, con un diseño en parte prospectivo y en parte retrospectivo, un 12% de los pacientes con ecocardiografía normal al año del tratamiento presentó alteraciones tras un tiempo medio de seguimiento de 7 años (intervalo de 4 a 20), y 4 pacientes presentaron insuficiencia cardíaca de forma tardía. En el estudio de Creutzig et al <sup>57</sup> (longitudinal con datos de 2 protocolos de ensayos clínicos en pacientes con leucemia mieloide aguda), la incidencia acumulada de miocardiopatía a los 11 años de seguimiento fue del 5,7 y 1%; fue sintomática en un 2,5; 7 y 1% y de inicio más allá de los 5 años en la mayoría. Finalmente, en el estudio de Lipshultz et al <sup>58</sup> (longitudinal con resultados seriados de 499 ecocardiografías en 115 niños supervivientes de una leucemia aguda linfoblástica tratada con doxorubicina) se describe una alteración de la función del ventrículo izquierdo persistente y progresiva con el tiempo, más marcada con dosis acumuladas superiores a 300 mg/m<sup>2</sup> pero también posible con dosis inferiores. En

este estudio describen correlación entre las alteraciones al final del tratamiento y las alteraciones observadas casi 12 años después.

En general, el tratamiento de la miocardiopatía por antraciclinas es similar al de las otras causas de insuficiencia cardíaca, y en los casos más graves se puede llegar a requerir un trasplante cardíaco.

En una revisión de la Biblioteca Cochrane ,<sup>59</sup> los autores concluyen que el tratamiento con la doxorubicina liposomal reduce el riesgo de insuficiencia cardíaca clínica y el de insuficiencia cardíaca clínica y subclínica combinadas (RR de 0,20, IC del 95%: 0,05 a 0,75, y RR de 0,38, IC del 95%: 0,24 a 0,59, respectivamente) en comparación con doxorubicina convencional, pero la mayoría de los estudios se han realizado en pacientes con tumores sólidos y no se dispone de datos en niños tratados con antraciclinas ni en pacientes adultos con leucemia. Finalmente, las revisiones sobre el uso de los diferentes esquemas de dosificación de antraciclinas indican una menor toxicidad cardíaca con las infusiones de mayor duración 6 h o más en comparación con la administración en bolo.

## **7. Conclusión**

La insuficiencia cardíaca como efecto de cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia en especial por agentes como las antraciclinas y el trastuzumab representa un riesgo para los pacientes que reciben terapia oncológica. El conocimiento de los mecanismos por el cual se produce esta enfermedad, los factores de riesgo y los criterios internacionales que la definen permiten la correcta prevención, diagnóstico oportuno y tratamiento eficaz logrando una reducción de la incidencia de esta patología, mejorando la sobrevida de esta

población de pacientes; además la necesidad de una detección temprana que permita iniciar terapias precoces y preventivas en algunos casos, requiere de estudios utilizando los diferentes métodos diagnósticos o modalidades adicionales a la ecografía convencional para lograr aumentar la sensibilidad y especificidad.

## **8. Caso clínico**

### **Cardiotoxicidad por Quimioterápicos**

Paciente masculino de 55 años de edad con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda (LMA) diagnosticado en el 2016. Antecedentes patológicos cardiovasculares: no refiere, con pruebas funcionales negativas para isquemia (la última realizada en el 2014). Factores de riesgo cardiovascular: tabaquista, dislipemia y estrés. Otros antecedentes patológicos personales: litiasis renal, fractura de omoplato y clavícula en la adolescencia por traumatismo, Espirometría con respuesta a Broncodilatadores.

### **Motivo de Consulta**

El paciente se encontraba internado para la administración del tercer ciclo de consolidación por LMA y refirió presentar, como le es habitual en situaciones de estrés, un episodio de dolor precordial tipo opresivo, sin irradiación, intensidad 7/10 que cede en menos de un minuto. Se realizó un electrocardiograma, el cual no evidenció signos de isquemia aguda, también se realizó un dosaje de troponina ultrasensible que se categorizó como positiva. Por lo que es derivado a la unidad coronaria en otro nosocomio.

### **Antecedente de enfermedad actual**

Paciente con diagnóstico de LMA en Octubre del 2016 que se trató con una inducción a quimioterapia y tres ciclos de consolidación. Actualmente en el tercer ciclo con Citarabina (ARA-C) 2,6 gr + Daunorrubicina 100 mg. Durante la administración de los ciclos previos presentó un sarcoma granulocítico en faringe que se diagnosticó con biopsia y hemorragia de retina en contexto de plaquetopenia.

## Estudio realizado durante la internación

### Ecocardiografía Transtorácica (ETT)

- ❖ VI de diámetros normales
- ❖ Espesores parietales conservados
- ❖ Hipocinesia global con moderado deterioro de la FSVI (FEY: 40%)
- ❖ Cavidades derechas normales con FSVD conservada. (TAPSE: 28 mm)
- ❖ VCI no dilatada (13 mm) con colapso inspiratorio mayor a 50%.
- ❖ No se detecta derrame pericárdico.
- ❖ Disfunción diastólica grado I
- ❖ Sin valvulopatías

### Estudios realizados antes de iniciar tratamiento con quimioterápicos (Basales)

### Ecocardiograma Bidimensional

Diámetros y Cálculos		
Diámetro Diastólico del VD	<b>14</b>	Menor de 26 mm
Diámetro Diastólico del VI	<b>55</b>	(30-55 mm)
Diámetro Sistólico del VI	<b>29</b>	Variable
Fracción de Acortamiento	<b>47</b>	Mayor del 25%
Fracción de Eyección	<b>78</b>	Mayor del 55%
Espesor del SIV en Diástole	<b>10</b>	(6 a 11 mm)
Espesor de la PP en Diástole	<b>9</b>	(6 a 11mm)

Diámetro Diastólico de la AI	<b>39 (18 cm<sup>2</sup>-60 ml)</b>	(19 a 40 mm)
Raíz Aórtica en Diástole	<b>32</b>	( 20 a 40 mm)
Apertura Valvular Aórtica	<b>19</b>	Mayor de 15 mm
Pericardio	<b>Libre</b>	

### **Conclusiones:**

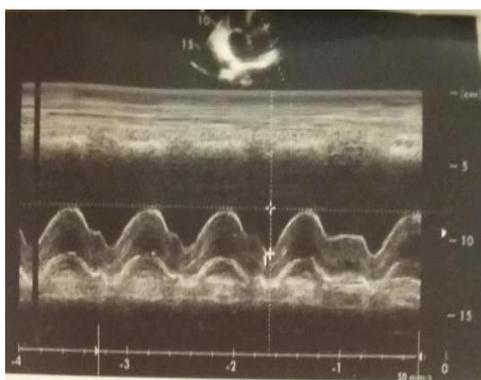
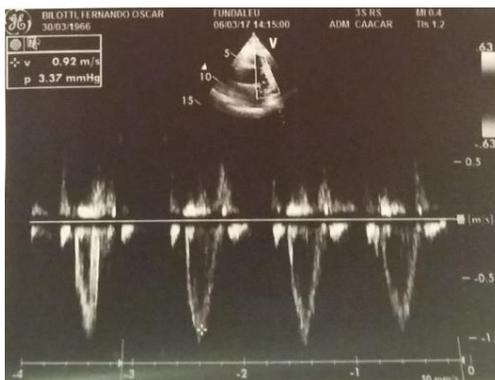
- ❖ Diámetros del VI, en límites conservados. Con Volúmenes Indexados (60 ml/m<sup>2</sup>) en límites conservados.
- ❖ Válvulas cardiacas limpias y normofuncionantes. Sin vegetaciones.
- ❖ Espesores parietales conservados, con remodelado normal, para la SC.
- ❖ La FSVI, FSVD, FAC y motilidad (regional y global), se hallan conservados.
- ❖ Los índices de la función sistólica del VI y VD, se hallan conservados.
- ❖ Los índices de masa del VI, se hallan conservados.
- ❖ Cavidades derechas conservadas. Con FSVD normal. TAPSE 30 mm. S- Tisular del VD 0.18 m/s. (Normal). Con patrones de función Diastólica normal del VD.

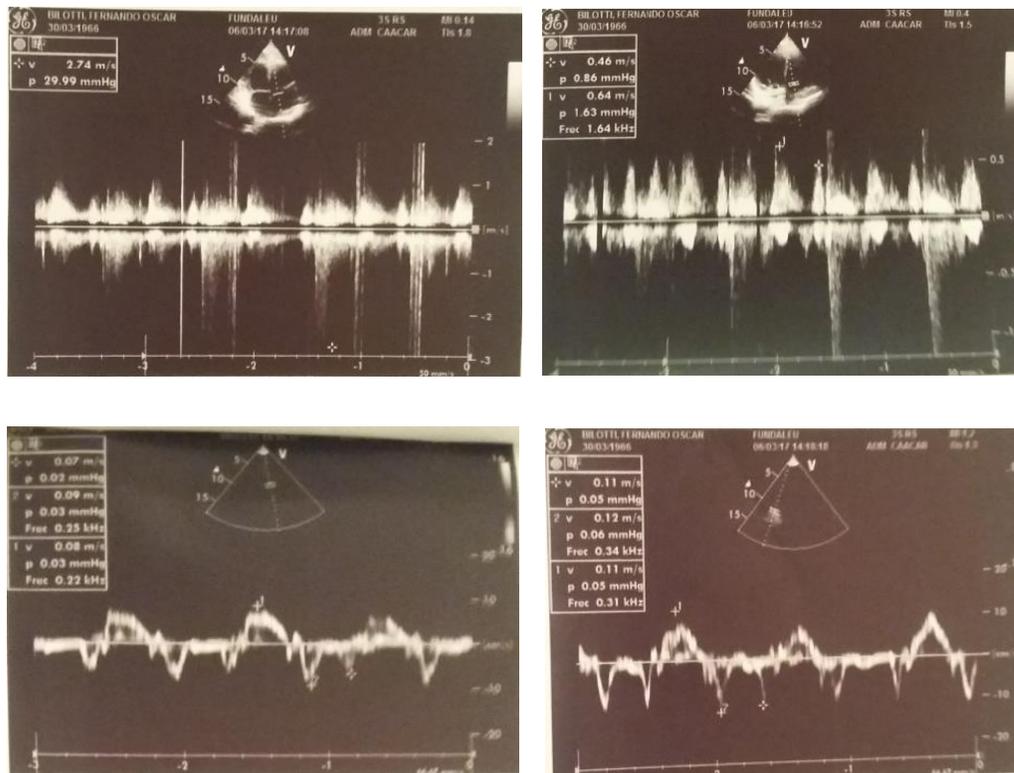
### **Doppler Cardiaco**

<b>Cálculos Doppler</b>	<b>Velocidad Pico m/seg</b>	<b>Gradiente Pico - Gradiente 1/2</b>	<b>Área</b>	<b>Insuficiencia</b>
Válvula Mitral	E:0.96 A:0.79	3.71		1/2
Válvula Tricúspide	E:0.64 A:0.46	1.63		1/2
Válvula Aórtica	1.68	11.9		0/3
Válvula Pulmonar	0.98	3.37		0/3
TSVI	Normal			

## Conclusiones:

- ❖ Gradiente dinámico normal en el TSVI.
- ❖ El patrón de relajación diastólico del V, se halla alterado (Tipo I-R prolongada).
- ❖ El patrón de relajación diastólico del VD, se halla conservado.
- ❖ Leve gradiente con jet excéntrico de IM.
- ❖ Leve gradiente de IT con una PSAP de 35 mmHg.
- ❖ No se observan shunts intravavitararios.
- ❖ Doppler tisular con patrón de función diastólica dentro de parámetros fisiológicos (E/e'9)





## Evolución

Ingres a unidad coronaria asintomático, con ECG sin cambios isquémicos agudos y troponina positiva pero sin curva (125-108-105). Se realiza ecocardiograma con evidencia de hipoquinesia global y deterioro moderado de la FSVI. Debido a encontrarse en neutropenia ( GB: 200, N:0, plaquetas: 30.000 pos transfusión) y al interpretar los hallazgos ecocardiográficos y la troponina como cardiotoxicidad por quimioterápicos se solicita la derivación a Fundaleu para finalizar el tratamiento quimioterápico y una vez superada la

etapa de tricitemia, continuar con estudios cardiológicos para evaluar la etiología del dolor torácico.

## 9. Referencias bibliográficas

1. Hampton T. Cancer therapy can be hard on the heart: researchers aim to explain and avoid cardiotoxicity. JAMA 2010; 303:1019-20.
2. Hurtado S et al. Cardiotoxicidad por Quimioterapia. Un enfoque práctico para el clínico. Insuf Card 2011; 3:131- 143.
3. Rang HP, Rang et al. Dale's pharmacology. Edinburgh [u.a] Elsevier, Churchill Livingstone; 2016.
4. Figueredo VM, Chemical Cardiomyopathies. The Negative Effects of Medications and Nonprescribed Drugs on the Heart. Am J Med. 2011 Jun; 124(6):480-8.
5. Zylberman M, Agüero R. Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. Rev. Argent. Cardiol.2013; 81(5): 1-64.
6. Brana I, Tabernero J. Cardiotoxicity. Ann Oncol. 2010, 21(7) 173-9.
7. Florescu M, Cinteza M, Vinereana D. Chemotherapy induced Cardiotoxicity. Maedica. 2013; 8(1): 59-67.
8. Seidman A, Hodis C, Pierri MK, Shank S, Paton V, Ashby M, et al. cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. J Clin Oncol off J Am Soc Clin Oncol. 2002; 20(5): 1215-21.

9. Jiji RS, Kramer CM, Salerno M. Noninvasive imaging and monitoring cardiotoxicity of cancer therapeutic drugs. *J Nucl Cardiol off Publ Am Soc Nucl cardiol.* 2012; 19(2):377-88.
10. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarato R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio – oncological prevention *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102(1):14-25.
11. Dolci A, Dominici R, Cardinale D, Sandri MT, Pantheghini M. Biochemical markers for prediction of chemotherapy – induced cardiotoxicity: Systematic Review of the literature and recommendations for use. *Am J Clin Pathol.* 2008; 130(5):688-95.
12. Frishman WH, Sung HM, Yee HC, Liull, Keefe D, Einzing AI et al. Cardiovascular toxicity with cancer chemotherapy. *Curr Probl Cancer.* 1997; 21(6): 301-60.
13. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of Chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf* 2000; 22(4):263-302.
14. Klaassen CD, Casarett LJ, Doull J, editores. *Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons.* 8 th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2013. p. 1454, p.
15. Khakoo AY, Liu PP, Force T, Lopez-Berestein G, Jones LW, Schneider J, et al. Cardiotoxicity due to cancer therapy. *Tex Heart Inst J Tex Heart Inst St Lukes Episcop Hosp Tex Child Hosp.* 2011; 38(3):253-6.
16. Schlitt A, Jordan K, Vordermark D, Schwamborn J, Langer T, Thomssen C. Cardiotoxicity and oncological treatments. *Dtsch Ärztebl Int.* 2014; 111(10):161-8.

17. Slordal L, Spigset O. Heart failure induced by non-cardiac drugs. *Drug Saf.* 2006; 29(7):567-86.
18. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012 Oct 1;23 suppl 7:vii155-66
19. Ozcelik C, Erdmann B, Pilz B, Wettschureck N, Britsch S, Hubner N, et al. Conditional mutation of the ErbB2 (HER2) receptor in cardiomyocytes leads to dilated cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci.* 2002; 99(13):8880-5. Jun 25.
20. Serrano C, Cortés J, De Mattos-Arruda L, Bellet M, Gómez P, Saura C, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2012; 23(4):897-902.
21. Di Cosimo S. Heart to heart with trastuzumab: a review on cardiac toxicity. *Target Oncol.* 2011; 6(4):189-95.
22. Chavez-MacGregor M, Zhang N, Buchholz TA, Zhang Y, Niu J, Elting L, et al. Trastuzumab- related Cardiotoxicity Among Older Patients With Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2013; 31(33):4222-8.
23. Orphanos GS, Ioannidis GN, Ardavanis AG. Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors. *Acta Oncol.* 2009; 48(7):964-70.
24. Yeh ET. Cardiotoxicity induced by chemotherapy and antibody therapy. *Annu Rev Med* 2006;57:485-98.
25. D'Ortencio A, Navigante A. Insuficiencia cardíaca relacionada a quimioterapia. Nuevo enfoque. *Insuf Card* 2006;1(1):28-32

26. Geiger S, Lange V, Suhl P, Heinemann V, Stemmler HJ. Anticancer therapy induced cardiotoxicity: review of the literature. *Anti Cancer Drugs* 2010; 21(6):578-90
27. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Jr., Von Hoff AL, Rozenzweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann intern Med* 1979; 91(5):710-7.
28. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Safety* 2000; 22:263-302.
29. Jannazzo A, Hoffman J, Lutz M. Monitoring of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Pharmacother*. 2008; 42:99–104.
30. Jurcut R, Wildiers H, Ganame J, D’Hooge J, Paridaens R, Voigt JU. Detection and monitoring of cardiotoxicity-what does modern cardiology offer? *Support Care Cancer*. 2008; 16:437–45.
31. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain; comparison with ejection fraction and wall motion scoring index. *Circ Cardiovasc imaging*. 2009; 2:356–64.
32. Chuang ML, Hibberd MG, Salton CJ, Beaudin RA, Riley MF, Parker RA, et al. Importance of imaging method over imaging modality in noninvasive determination of left ventricular volumes and ejection fraction: Assessment by two- and three-dimensional echocardiography and magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:477–84

33. Skrypniuk JV, Bailey D, Cosgriff PS, Fleming JS, Houston AS, Jarritt PH, et al. UK audit of left ventricular ejection fraction estimation from equilibrium ecg gated blood pool images. *Nucl Med Commun.* 2005; 26:205–15.
34. Jurcut R, Wildiers H, Ganame J, D’Hooge J, Paridaens R, Voigt JU. Detection and monitoring of cardiotoxicity-what does modern cardiology offer? *Support Care Cancer.* 2008; 16:437–45.
35. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Lamantia G, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *Am Coll Cardiol* 2000; 36(2):517-22.
36. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, Civelli M, Peccatori F, Martinelli G, Fiorentini C, Cipolla CM. M Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004; 109(22):2749-54.
37. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation* 2007; 116(19):2216-33.
38. Mulvagh SL, Rakowski H, Vannan MA, Abdelmoneim SS, Becher H, Bierig SM, et al. American Society of Echocardiography consensus statement on the clinical applications of ultrasonic contrast agents in echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008; 21:1179–201.

39. Mor-Avi V, Sugeng L, Lang RM. Real-time 3-dimensional echocardiography: An integral component of the routine echocardiographic examination in adult patients? *Circulation*. 2009; 119:314–29.
40. Jacobs LD, Salgo IS, Goonewardena S, Weinert L, Coon P, Bardo D, et al. Rapid online quantification of left ventricular volume from real-time three-dimensional echocardiographic data. *Eur Heart J*. 2006; 27:460–8.
41. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: Diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation*. 2004;109:3122–31
42. Marchandise B, Schroeder E, Bosly A, Doyen C, Weynants P, Kremer R, et al. Early detection of doxorubicin cardiotoxicity: Interest of doppler echocardiographic analysis of left ventricular filling dynamics. *Am Heart J*. 1989; 118:92–8.
43. Pudil R, Horacek JM, Strasova A, Jebavy L, Vojacek J. Monitoring of the very early changes of left ventricular diastolic function in patients with acute leukemia treated with anthracyclines. *Exp Oncol*. 2008; 30:160–2.
44. Stoddard MF, Seeger J, Liddell NE, Hadley TJ, Sullivan DM, Kupersmith J. Prolongation of isovolumetric relaxation time as assessed by doppler echocardiography predicts doxorubicin-induced systolic dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 20:62–9.
45. Bountiukos M, Doorduijn JK, Roelandt JR, Vourvouri EC, Bax JJ, Schinkel AF, et al. Repetitive dobutamine stress echocardiography for the prediction of anthracycline cardiotoxicity. *Eur J Echocardiogr*. 2003; 4:300–5.

46. Cottin Y, L'Huillier I, Casasnovas O, Geoffroy C, Caillot D, Zeller M, et al. Dobutamine stress echocardiography identifies anthracycline cardiotoxicity. *Eur J Echocardiogr.* 2000; 1:180–3.
47. Hamada H, Ohkubo T, Maeda M, Ogawa S. Evaluation of cardiac reserved function by high-dose dobutamine-stress echocardiography in asymptomatic anthracycline-treated survivors of childhood cancer. *Pediatr Int.* 2006; 48: 313–20.
48. Jarfelt M, Kujacic V, Holmgren D, Bjarnason R, Lannering B. Exercise echocardiography reveals subclinical cardiac dysfunction in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2007; 49:835–40.
49. Hare JL, Brown JK, Leano R, Jenkins C, Woodward N, Marwick TH. Use of myocardial deformation imaging to detect preclinical myocardial dysfunction before conventional measures in patients undergoing breast cancer treatment with trastuzumab. *Am Heart J.* 2009;158:294–301
50. Sawaya HSI, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, Carver J, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy treated patients; an echocardiographic and biomarker study. American Society of Echocardiography 2010 Scientific Sessions; June 13, 2010; San Diego, CA. Abstract P1-42. Disponible en: <http://www.asecho.org/files/EAC2010.PDF>
51. Jurcut R, Wildiers H, Ganame J, D'Hooge J, De Backer J, Denys H, et al. Strain rate imaging detects early cardiac effects of pegylated liposomal doxorubicin as adjuvant therapy in elderly patients with breast cancer. *J AmSoc Echocardiogr.* 21:1283–9.

52. Ruggiero A, Ridola V, Puma N, Molinari F, Coccia P, De Rosa G, et al. Anthracycline cardiotoxicity in childhood. *Pediatr Hematol Oncol*. 2008; 25:261–81.
53. Van Dalen EC, Van der Pal HJ, Kok WE, Caron HN, Kremer LC. Clinical heart failure in a cohort of children treated with anthracyclines: A long-term follow up study. *Eur J Cancer*. 2006; 42:3191–8.
54. Green DM, Grigoriev YA, Nan B, Takashima JR, Norkool PA, D’Angio GJ, et al. Congestive heart failure after treatment for Wilm’s tumor: A report from the national Wilm’s tumor study group. *J Clin Oncol*. 2001:1926–34.
55. Pein F, Sakiroglu O, Dahan M, Lebidois J, Merlet P, Shamsaldin A, et al. Cardiac abnormalities 15 years and more after adryamicin therapy in 229 childhood survivors of a solid tumour at the Institut Gustave Roussy. *Br J Cancer*. 2004; 91:37–44.
56. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy L. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA*. 1991; 266:1672–7.
57. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM, Gelber RD, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2005; 23:2629–36.
58. Creutzig U, Diekamp S, Zimmermann M, Reinhardt D. Longitudinal evaluation of early and late anthracycline cardiotoxicity in children with AML. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48:651–62.
59. Van Dalen EC, Michiels EMC, Caron HN, Kremer LCM. Distintos derivados de antraciclina para la reducción de la cardiotoxicidad en pacientes con cáncer

(revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008. Número 2. Oxford: Update Software Ltd. [consultado 14/01/2009]. Disponible en: URL: <http://www.update-software.com>

## 10.ANEXOS

<b>Lista de chequeo para la evaluación de los factores de riesgo para desarrollar cardiotoxicidad</b>	
<b>Factor de riesgo</b>	
Inicio de la quimioterapia a edades tempranas o en mayores de 70 años	SI NO
Sexo Femenino	SI NO
Esquema de quimioterapia que requiere aplicación rápida de los medicamentos	SI NO
Recibió Irradiación mediastinal	SI NO
Tiene antecedentes de enfermedad cardiovascular	SI NO
<b>Trastornos Hidroelectrolíticos:</b>	
Hipocalcemia	
Hipomagnesemia	SI NO
Hipokalemia	
<b>Dosis acumulativa que excede los siguientes límites de estas medicaciones:</b>	
Daunorrubicina 550-800 mg/m <sup>2</sup>	
Doxorrubicina 400-550 mg/m <sup>2</sup>	SI NO
Epirubicina 900-1000 mg/m <sup>2</sup>	
Mitoxantrona 100-140 mg/m <sup>2</sup>	

**Tabla 1.** Lista de chequeo que se debe realizar para evaluar los pacientes que van a recibir o se encuentran en quimioterapia. (Tomada de S Navarrete Hurtado et al. Cardiotoxicidad por Quimioterapia. Un enfoque práctico para el clínico. Insuf Card 2011; (Vol. 6) 3: 131-143).