



Cardiotoxicidad por antraciclinas en el cáncer de mama

Anthracyclines-Associated Cardiotoxicity in Breast Cancer

José Leandro Pérez Guerrero¹

¹Hospital General Universitario Vladimir Ilich Lenin. Holguín, Cuba.

Resumen

Introducción: El cáncer de mama es una problemática de salud mundial que posee una elevada morbilidad y mortalidad. La quimioterapia con antraciclinas se emplea en varias fases de su tratamiento.

Objetivo: Caracterizar la cardiotoxicidad asociada al uso de antraciclinas en pacientes con cáncer de mama.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica de 28 documentos actualizados. Se aplicó el método del análisis-síntesis para la confección del informe final. Se emplearon los recursos disponibles en la red Infomed para la selección de la información en PubMed y SciELO.

Resultados: La cardiotoxicidad constituye uno de los efectos tóxicos más preocupantes en estos pacientes; se evidencia, fundamentalmente, en el fallo cardíaco secundario a un daño miocárdico, monitoreado eléctrica y ecocardiográficamente. A pesar de la existencia de estrategias para prevenirla, no existe un consenso en cuál es la manera más efectiva para implementarlas.

Conclusiones: El estudio de las características de la cardiotoxicidad asociada al uso de antraciclinas en el cáncer de mama permite aplicar este tratamiento con un enfoque multidisciplinario para prevenir enfermedades cardiovasculares que empeoren la calidad de vida de estos pacientes.

Palabras clave: antraciclinas; cardiotoxicidad; cáncer de mama.

Abstract

Introduction: Breast cancer is a global health problem with high morbidity and mortality. Anthracycline chemotherapy is used in several phases of its treatment.

Objective: To characterize cardiotoxicity associated with the use of anthracyclines in patients with breast cancer.

Methods: A literature review of 28 updated documents was carried out. The analysis-synthesis method was applied to prepare the final report. The resources available in the Infomed network were used to select the information from PubMed and SciELO.

Results: Cardiotoxicity is one of the most worrying toxic effects in these patients; it is evidenced mainly by heart failure secondary to myocardial damage, monitored electrically and echocardiographically. Despite the existence of strategies to prevent it, there is no consensus regarding the most effective way to implement them.

Conclusions: The study of the characteristics of anthracyclines-associated cardiotoxicity in breast cancer allows us to apply this treatment with a multidisciplinary approach to prevent cardiovascular pathologies that worsen the quality of life of these patients.

Keywords: anthracyclines; cardiotoxicity; breast cancer.

Introducción

El cáncer es una enfermedad provocada por un grupo de células que se multiplican sin control y de manera autónoma; invaden localmente y a distancia otros tejidos. Es una enfermedad tan antigua como el hombre y le ha acompañado muy probablemente desde su aparición. Según algunos informes, data de apenas unos tres o cuatro millones de años.⁽¹⁾

En la actualidad el cáncer es uno de los problemas de salud más graves de la humanidad; en los países desarrollados se encuentra entre los primeros lugares como causa de muerte y en los países en vías de desarrollo, su tendencia seguirá en ascenso y ocupará el primer lugar dentro de las causas de muerte para el año 2025, a menos que se tomen medidas para su control.⁽¹⁾

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Instituto

Nacional de Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de Estados Unidos informaron en el 2018 una incidencia de 439,2 por cada 100 000 de habitantes y una mortalidad de 163,5 por cada 100 000 de habitantes, con una prevalencia en hombres afroamericanos, que es menor en mujeres asiáticas y nativos de Islas del Pacífico.⁽²⁾

Se prevé que, aproximadamente entre los años 2025-2030, la incidencia del cáncer sobrepase a las enfermedades cardiovasculares, como la principal causa de muerte. Datos y estadísticas sobre el cáncer entre los hispanos/latinos (2018-2020) explican que en América Latina la incidencia por cáncer es menor, en comparación con Europa o los Estados Unidos, pero es causa de una alta mortalidad, considerada en esta parte del continente como la segunda causa de muerte, pues se presenta en 1,3 millones de muertes y 3,7 millones de nuevos casos en el año 2018. El cáncer de mama en el mundo ocupa el

primer lugar en frecuencia y mortalidad en mujeres. ⁽³⁾

En Cuba durante el año 2020 se registraron 26 056 defunciones por tumores malignos, por lo que constituye la segunda causa de muerte en el país, únicamente precedida por las enfermedades cardiovasculares. Se produjeron 1714 defunciones por cáncer de mama en este año. ⁽⁴⁾

Las nuevas terapias oncológicas han logrado aumentar la sobrevida de pacientes con cáncer, la cuales tienen como consecuencia negativa el incremento del riesgo de eventos cardiovasculares. Se han creado diversas sociedades de cardio-onco-hematología con la finalidad de generar recomendaciones de práctica clínica y formar profesionales capacitados para el manejo de las complicaciones cardíacas del tratamiento del cáncer. ⁽⁵⁾

La mayoría de los esquemas de quimioterapia en el tratamiento de cáncer de mama incluyen antraciclinas con una efectividad de respuesta alta, sin embargo, en algunos casos el potencial efecto terapéutico se ve limitado por la miotoxicidad. ⁽⁶⁾

La cardiotoxicidad inducida por antraciclinas está presente entre un 5 y 23 % de los pacientes tratados con este citostático, cuyo efecto tóxico más temido en Cardiología es la aparición de daño miocárdico que genera insuficiencia cardíaca sintomática. Esta tiene una incidencia global de un 2,2 a 5,1 %, con una mortalidad a 2 años de un 60 %, además de la disfunción del ventrículo izquierdo. De hecho, se consideran las drogas antineoplásicas más comúnmente asociadas a la cardiotoxicidad, seguidas por el Trastuzumab. ⁽⁷⁾

La Sociedad Americana del Cáncer estima que para el 2024 la tasa de supervivencia en pacientes oncológicos será del 66 %, aproximadamente 19 millones de sobrevivientes. Advierte, además, que algunas de las nuevas terapias contra el cáncer, que incrementan la supervivencia, ocasionen mortalidad, pero por afecciones cardiovasculares. ⁽⁸⁾

El cáncer de mama y las enfermedades cardiovasculares tienen factores de riesgo comunes. El sobrepeso, el sedentarismo, el tabaquismo y la "dieta occidental" (alta en grasas saturadas, carnes rojas, azúcares y harinas refinadas) son factores de riesgo, tanto de las enfermedades cardiovasculares como del cáncer de mama. ⁽⁹⁾

Por eso se hace necesario una minuciosa evaluación cardiovascular de los pacientes expuestos a quimioterapia. El análisis del riesgo, la prevención y la mitigación de la lesión cardíaca, el monitoreo de la función del corazón durante y después de la terapia, el avance en los medicamentos utilizados, la prevención y el tratamiento de la cardiotoxicidad son medidas que se deben tomar de forma interdisciplinaria para lograr un enfoque global del paciente, facilitar una evolución adecuada y evitar la aparición de complicaciones cardiovasculares que empeoren su calidad de vida.

Es necesario fomentar los grupos de asistencia e investigación en Cardio-oncología, con el fin de profundizar en la fisiopatología de la cardiotoxicidad, validar los marcadores predictivos y las técnicas de detección oportuna y diseñar estrategias de prevención, cardioprotección, manejo y seguimiento, que hagan más seguros los tratamientos

antitumorales y mejoren el pronóstico de los pacientes con cáncer.

Por lo anterior se plantea como interrogante: ¿cuáles son las características de la cardiotoxicidad asociada al uso de antraciclinas en pacientes cáncer de mama? La presente investigación tuvo como objetivo caracterizar la cardiotoxicidad asociada al uso de antraciclinas en pacientes con cáncer de mama.

Métodos

Se realizó una revisión documental de la literatura actualizada sobre el tema. Se aplicó el análisis-síntesis para la confección del informe final. Se estudió un total de 46 artículos en el período comprendido entre los meses de marzo y abril de 2022, de los cuales, 28 resultaron seleccionados para la elaboración de la investigación. Se emplearon como criterios de selección: la calidad de los estudios publicados, teniendo en cuenta el nivel de actualización en lo referente al tema en estudio; así como la fiabilidad de la fuente. Se emplearon los recursos disponibles en la red Infomed para la selección de la información, específicamente: PubMed, SciELO y Ebsco, a través de las bases de datos: Medline, Academic, *Search Premier*, *MedicLatina*; además de Cumed, Lilacs y Scopus. Se utilizaron como criterio de inclusión y búsqueda las palabras clave: antraciclinas; cardiotoxicidad; cáncer de mama y su traducción al idioma inglés.

Cardiotoxicidad: definición y clasificación

La cardiotoxicidad inducida por citostáticos se define como las afecciones secundarias al tratamiento con estos agentes terapéuticos, que se induce de forma directa o indirecta. La forma directa se refiere al daño a la estructura propia del corazón, en este caso los miocitos o el sistema de conducción eléctrica e indirecta, a través de los estados protrombogénicos y de las alteraciones hemodinámicas del flujo sanguíneo. Estas se definen, principalmente, como miocardiopatía con compromiso de la función del ventrículo derecho, signos y síntomas de falla cardíaca relacionada con la presencia del tercer ruido cardíaco, taquicardia, arritmias y otros; además de la disminución de, al menos, el 5 % de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) con valores menores al 55 %, signos o síntomas de falla cardíaca o una disminución del 10 %, mínimo, en la FEVI con valores por debajo del 53 %, sin la presencia de signos o síntomas. ⁽¹⁰⁾

La clasificación de la cardiotoxicidad ha sido abordada por diferentes grupos multidisciplinarios que estudian el tema, como el Instituto Nacional del Cáncer, que define el grado I (asintomático, con la elevación de biomarcadores o las anomalías en las imágenes), grado II / III (agrupan los síntomas cardíacos que se presentan con una intensidad de leve a moderado respectivamente), grado IV a los síntomas graves que necesitan cuidados de apoyo y grado V se refiere a la muerte por cardiotoxicidad. ⁽¹¹⁾

La quimioterapia para combatir el cáncer está indicada en varias fases de su tratamiento, ya sea como terapia neoadyuvante, adyuvante o paliativa; por esta razón, los pacientes sometidos a esta terapia pueden presentar en cualquiera de estas fases un evento cardiotóxico. ⁽¹²⁾

Uno de los medicamentos más estudiados en cuanto a su poder

de generar efectos adversos cardiovasculares son las antraciclinas, las cuales son antibióticos citostáticos obtenidos a partir de cultivos de microorganismos *Streptomyces*; estos son: adriamicina (doxorubicina) y su derivado, epirubicina; daunomicina (daunorubicina) y su derivado, idarubicina. Se incluyen en gran parte de los tratamientos de leucemia aguda, linfomas, sarcomas de partes blandas y hueso, Wilms, neuroblastoma, hepatoblastoma, cáncer de mama, entre otros.⁽¹³⁾

Mecanismo de producción de la cardiotoxicidad

La cardiotoxicidad inducida por antraciclinas se debe a diferentes mecanismos que no actúan de forma aislada, sino que están interrelacionados, entre los que se encuentran:

1. La producción de radicales libres.
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.

Producción de radicales libres

El grupo quinona en el anillo B de los antracíclicos se reduce y esto induce a la formación de un radical semiquinona en el complejo respiratorio tipo I mitocondrial. El radical semiquinona se oxida posteriormente y genera radicales libres como el superóxido, con la formación del peróxido de hidrógeno que interactúa con el miocardio y produce un ambiente de desequilibrio entre los mecanismos antioxidantes y las sustancias proinflamatorias. Además, origina la peroxidación de los lípidos celulares, lo que predispone al daño por reducción de la glutatión peroxidasa, afectada con el uso de estos medicamentos.⁽¹⁴⁾

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 miocardiopatía dilatada y la disfunción beta adrenérgica.⁽¹⁴⁾

Los defectos en la estructura y función mitocondrial

El citocromo C se encuentra en la mitocondria y la producción de radicales de oxígeno induce su liberación; esto sugiere que los radicales de oxígeno provocan la apoptosis. Se ha demostrado la liberación del citocromo C, después de recibir las dosis de antraciclinas en los miocitos.⁽¹⁵⁾

El metabolismo de las antraciclinas genera moléculas tóxicas a nivel del miocardio, capaces de inhibir la bomba de intercambio de iones de calcio y sodio. De este modo también produce alteraciones en las mitocondrias, dadas por la ruptura de su potencial de membrana y las alteraciones en la cadena respiratoria. Esto conduce a la pérdida de la integridad de la arquitectura mitocondrial, la disminución en la capacidad de producir energía y la dificultad para mantener las demandas metabólicas, ya que casi todo el trifosfato de adenosina utilizado por las células cardíacas se produce por la cadena transportadora de electrones.⁽¹⁵⁾

La alteración en la homeostasis del calcio y el hierro

Las antraciclinas alteran las membranas celulares, al unirse a los fosfolípidos e interactuar con las vías de señalización intracelular, lo que contribuye al efecto antitumoral. Son capaces de alterar la homeostasis del hierro de tal manera que crea complejos de hierro férrico con la doxorubicina que

cataliza esta reacción, con la consecuente producción de radicales libres de oxígeno, que producen estrés oxidativo y destruyen las membranas celulares y el retículo endoplasmático. Esto genera un descenso en el calcio intracelular y una degradación de los miofilamentos, la disminución en la contractibilidad, la modificación del acoplamiento y la excitación, así como la apoptosis y pérdidas de la regeneración del músculo cardíaco por disminución de las proteínas sarcoméricas de los miocitos.⁽¹³⁾

Estos hechos tienen como consecuencia la disfunción e hipertrofia de los miocitos, que sobreviven, con limitada capacidad de regeneración del músculo cardíaco, la reducción del número de miocitos y el aumento de la fibrosis; lo que conduce a un proceso de remodelación ventricular. La administración de antraciclinas genera una lesión sobre el miocito dosis dependiente, con la disfunción diastólica precoz y sistólica tardía como consecuencias.⁽¹³⁾

Mecanismo de alteración en la expresión genética

La eficacia de la doxorubicina en las células cancerígenas de rápida división implica el daño al ácido desoxirribonucleico, pues las antraciclinas se comportan como agentes intercalantes que se insertan y unen a la doble hélice de este, alteran su estructura, interfieren con su replicación, transcripción y reparación, por inhibición de la enzima topoisomerasa II.⁽¹⁶⁾

Existen diversas formas de topoisomerasas: la TOP2-alfa, que se expresa en las células tumorales de división rápida y la TOP2-beta en los cardiomiocitos. Las antraciclinas tienen como blanco ambas topoisomerasas.⁽¹⁶⁾

La detención del crecimiento tumoral de las antraciclinas se realiza mediante la unión y bloqueo de la función de la topoisomerasa II. Las topoisomerasas alteran la estructura del ácido desoxirribonucleico; se intercalan y forman complejos que interrumpen su actividad y activan la respuesta al daño, que resulta en muerte celular.⁽¹⁶⁾

Los cardiomiocitos son más sensibles al estrés oxidativo causado por la doxorubicina, como se explicó anteriormente, principalmente en pacientes que reciben dosis altas de antraciclinas. El daño cardíaco se asocia con la producción de especies reactivas de oxígeno; estas moléculas dañan al ácido desoxirribonucleico, las proteínas, los lípidos y provocan la disfunción y muerte del miocito.⁽¹⁶⁾

Otro mecanismo de daño que produce apoptosis se inicia cuando la antraciclina se intercala entre sus pares de bases y genera la interacción no covalente que inhibe la síntesis del ácido ribonucleico el daño oxidativo del ácido desoxirribonucleico; además de suprimir la expresión y actividad de los factores de transcripción que modulan la síntesis de los sarcómeros.⁽¹⁶⁾

Manifestaciones clínicas de la cardiotoxicidad por antraciclinas

La identificación de los factores de riesgo cardiovascular es fundamental antes de iniciar el tratamiento antitumoral, debido a que el cáncer y el corazón comparten múltiples factores de riesgo. Entre ellos se encuentran:

1. Características demográficas: sexo femenino, edad < 15 o > 65 años.
2. Tratamiento previo del cáncer: Dosis altas de antraciclinas (Ejemplo: doxorubicina > 250 mg/m² o equivalente); dosis altas (> 30 Gy) radioterapia torácica; dosis bajas de antraciclinas en combinación con radioterapia torácica o trastuzumab.
3. Terapia actual contra el cáncer: riesgo de cardiotoxicidad depende del esquema terapéutico.
4. Factores de riesgo cardiovascular: hipertensión, diabetes, dislipidemia, fumador, obesidad, estilo de vida sedentaria.
5. Condiciones no cardíacas que puedan incrementar el riesgo de cardiotoxicidad: disfunción tiroidea, anomalías electrolíticas, enfermedad renal crónica.
6. Enfermedad cardíaca previa: Fracción de eyección ventricular baja-*borderline* (50-55 %); historia de falla cardíaca, cardiomiopatía, infarto agudo de miocardio, arritmia clínicamente relevante (fibrilación auricular, QT prolongado, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular), enfermedad valvular moderada o severa.⁽¹⁶⁾

La cardiotoxicidad se puede desarrollar en forma subaguda, aguda o crónica. Puede aparecer de forma aguda con solo una dosis o un ciclo de tratamiento; se manifiesta por prolongación del intervalo QT corregido con riesgo de desarrollar taquicardia ventricular; dicha alteración suele ser asintomática; presenta un nadir a las 24 horas de iniciado el tratamiento y se normaliza progresivamente; más grave puede ser la presentación, como pericarditis o miocarditis con fallo cardíaco agudo.⁽¹⁷⁾

Sin embargo, la toxicidad crónica representa un problema más serio; se manifiesta como insuficiencia cardíaca generalmente congestiva con un patrón dilatado y puede ser precoz en el primer año tras el tratamiento o tardía, más allá de este período. La forma precoz depende de la dosis acumulada, principalmente por encima de 400 mg × m² de superficie corporal de doxorubicina o dosis inferiores si se administra asociada a la ciclofosfamida, la radioterapia mediastínica o se combinan varias antraciclinas. La dosis acumulativa más alta de la doxorubicina que se recomienda emplear es de 400 a 550 mg/m². Las dosis más altas aumentan significativamente el riesgo de cardiotoxicidad, que puede variar desde 18 a 48 % para una dosis acumulativa de 700 mg/m². Sin embargo, incluso las bajas dosis (< 300 mg/m²) están asociadas con un riesgo no despreciable de cardiotoxicidad (1,6 %). Las antraciclinas liposomales, como la doxorubicina liposomal pegilada, son significativamente menos cardiotóxicas, tienen efectividad comparable y puede ser una alternativa para pacientes con alto riesgo de cardiotoxicidad.⁽¹⁸⁾

La toxicidad tardía no parece del todo relacionada con la dosis total administrada, según los últimos estudios. La toxicidad crónica se caracteriza por un descenso progresivo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y de la masa del ventrículo izquierdo hasta desarrollarse una insuficiencia cardíaca irreversible.⁽¹⁷⁾

Además, las alteraciones causadas por la cardiotoxicidad pueden ser clínicas o subclínicas y medirse en grados, que van

desde cero, correspondiente a un nivel subclínico, solamente detectado por estudios específicos, hasta el grado cinco que constituye el nivel letal. Para la determinación del daño cardiovascular se utiliza el ecocardiograma, un estudio imagenológico eficaz que permite evaluar la función ventricular y diagnosticar cualquier anomalía previo a que se produzcan síntomas. Se han utilizado otras técnicas como la biopsia subendocárdica que es muy invasiva y no aporta mucha más información.⁽¹⁷⁾

Según Navarrete, las alteraciones subclínicas se demuestran en la práctica médica a partir de los ecocardiogramas y otros procedimientos, cuya utilización permite identificar cambios en las funciones sistólicas y diastólicas, especialmente en niños, en quienes las imágenes son claras y de fácil medición.⁽¹⁹⁾

Diagnóstico de la cardiotoxicidad por antraciclinas

El medio diagnóstico más empleado para el diagnóstico de la cardiotoxicidad en pacientes oncológicos posquimioterapia es el ecocardiograma con la medición de la FEVI y se debe realizar un seguimiento clínico-ecocardiográfico en forma seriada y pautada, según la estratificación de riesgo realizada en cada paciente.⁽²⁰⁾

La Sociedad Europea de Oncología recomienda la medición de la fracción de eyección ventricular izquierda al comienzo de la terapia antineoplásica en pacientes mayores de 60 años o con factores de riesgo cardiovasculares, luego de la administración de la mitad de la dosis acumulativa total de antraciclinas, antes de las siguientes dosis y a los 3, 6 y 12 meses, después de finalizado el tratamiento quimioterapéutico. Cuando se presenta una disminución mayor del 10 %, asociada a un valor absoluto de fracción de eyección ventricular izquierda menor del 50 %, se recomienda la suspensión de la terapia antineoplásica.⁽²¹⁾

Aunque la FEVI continúa siendo el parámetro diagnóstico de cardiotoxicidad, su valor pronóstico actualmente es controvertido. Ello obligó a continuar la búsqueda de nuevos métodos a partir del ecocardiograma bidimensional, que otorgaran información adicional, superaran las ventajas de la FEVI y no tuvieran las desventajas que lo limitan.⁽²²⁾

La contracción de las fibras miocárdicas determina cambios en el tamaño y la forma del ventrículo izquierdo que son el resultado del acortamiento longitudinal, la rotación circunferencial y el engrosamiento radial simultáneos del miocardio. La FEVI proporciona un índice general de la función de la cámara del ventrículo izquierdo, sin tener en cuenta el papel relativo de los diferentes componentes de la función miocárdica (la deformación en diversas direcciones y rotación), que pueden verse afectados en grados diversos en distintas enfermedades cardíacas, a pesar de que la FEVI continúe estando dentro de valores normales.⁽²²⁾

De esta forma nacen las medidas de deformación tisular derivadas del Doppler, el *strain* y el análisis de rastreo de marcas o *speckle-tracking* bidimensional (ST-2D), capaces de detectar alteraciones miocárdicas antes de que exista disfunción sistólica o diastólica detectables por otros métodos. Es una medida ecocardiográfica para la medición de la función del eje longitudinal global, a partir de imágenes en escala grises. El *strain* longitudinal global se calcula a partir de la

media de 18 segmentos cardíacos; algunos estudios evidencian la superioridad del *strain* basal respecto a la FEVI en pacientes con tratamiento de quimioterapia y su valor pronóstico en aquellos que padecen insuficiencia cardíaca aguda y la ventaja de no ser operador dependiente. El valor de corte del *strain* longitudinal es mayor a -19% con sensibilidad $65-86\%$ y especificidad alrededor del $73-95\%$.⁽²²⁾

Un cambio del *strain* longitudinal en 15% o más respecto a su valor basal o un valor absoluto mayor a -19% , después del uso de antraciclina, es predictiva de cardiotoxicidad. En caso de no disponer de ecocardiografía 3D, el ecocardiograma 2D con medición de *strain* es la técnica de elección.⁽²²⁾

Sin embargo, Salas-Segura considera que puede existir daño cardíaco sin que ocurra una disminución franca de la FEVI, por lo que se deben tener en cuenta marcadores más sensibles de daño miocárdico, como los niveles séricos de biomarcadores (troponina), el *strain* miocárdico (una medida de deformación) por ecocardiograma o la presencia de fibrosis miocárdica en una resonancia magnética cardíaca.⁽²³⁾

La literatura consultada afirma que, pese a los grandes beneficios del valor predictivo positivo de la troponina, su gran utilidad para evaluar la cardiotoxicidad se debe a su alto valor predictivo negativo de aproximadamente 99% ; por lo tanto aquellos pacientes que no presentan niveles positivos de esta proteína, después del tratamiento con citotóxicos, se consideran de bajo riesgo con pronóstico favorable y con una reducción significativa de los eventos cardiovasculares durante al menos un año posterior al tratamiento.⁽²¹⁾

Otro de los marcadores séricos estudiados en la insuficiencia cardíaca son el péptido natriurético cerebral y su precursor, la porción N terminal del pro péptido natriurético cerebral, que aparece en etapas tempranas de la disfunción ventricular diastólica, característica de la cardiomiopatía y es predictivo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca por citotóxicos como las antraciclina.⁽²¹⁾

Los avances en proteómica han permitido identificar ciertas proteínas relacionadas con la disfunción ventricular izquierda, tales como la proteína de unión de ácidos grasos, la cual participa en el metabolismo y transferencia intracelular de los ácidos grasos. Recientemente, esta se ha propuesto como un nuevo biomarcador de isquemia y necrosis miocárdica, debido a que es liberada de las células miocárdicas al torrente sanguíneo después de 2 a 4 horas de la lesión isquémica y retorna a los valores normales en un período de 18 a 36 horas.⁽²¹⁾

El uso combinado de biomarcadores parece ser otra alternativa atractiva en la evaluación de la cardiotoxicidad por quimioterapia. Un ejemplo de combinación de biomarcadores cardíacos, según el estudio de Torres-Velázquez y otros, es la unión de la troponina y la mieloperoxidasa en pacientes tratados con doxorubicina y trastuzumab, donde el resultado consistió en la presentación de una mejor utilidad conjunta en la predicción de cardiotoxicidad, con un *hazard ratio* de 1,38 y 1,34, respectivamente, lo cual ofrece una información adicional del riesgo de cardiotoxicidad.⁽²¹⁾

En las biopsias de endomiocardio de pacientes en tratamiento con antraciclina se han detectado cambios ultraestructurales

como: pérdida de las miofibrillas, dilatación del retículo sarcoplásmico y vacuolización citoplasmática. Un paso temprano en la ruptura de los sarcómeros es la degradación de la titina, que resulta en sarcopenia, característica de los pacientes con insuficiencia cardíaca relacionada con las antraciclina.⁽²⁰⁾

Avances recientes sugieren que ciertos polimorfismos genéticos pueden contribuir al riesgo de cardiotoxicidad inducida por antraciclina. Un estudio piloto en 30 casos validados de cardiotoxicidad y 115 controles identificó una tendencia hacia una asociación positiva entre la variante polimórfica denominada CBR3 V244M y el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva relacionada con el uso de antraciclina. La variante CBR3 V244M codifica para dos isoformas de la enzima carbonilo reductasa 3 (CBR3); ambas isoformas se diferencian por la presencia de un aminoácido valina o metionina en la posición 244 de la cadena polipeptídica.

En estudios cinéticos se demostró que la isoforma CBR3 V244 cataliza la síntesis de metabolitos cardioprotectores de la antraciclina doxorubicina a una velocidad que es 2,6 veces superior que la de la isoforma CBR3 M244. En consecuencia, el riesgo de cardiotoxicidad en los casos con dos copias genéticas de la variante CBR3 V244 (i.e., isoforma “rápida”) fue 8,16 veces superior que el riesgo en el grupo de pacientes con dos copias de la variante CBR3 M244 (i.e., isoforma “lenta”). La conclusión más llamativa es que pacientes con dos copias de la variante genética CBR3 V244 poseen un riesgo sustancial de cardiotoxicidad después de tratamientos con antraciclina.⁽²⁰⁾

La resonancia magnética cardíaca se considera el patrón de referencia para la evaluación de los volúmenes, la masa y el FEVI. Sin embargo, dado su escasa disponibilidad y coste elevado se limita el uso estando y solo se indica cuando los resultados del ecocardiograma no son concluyentes o son inconsistentes. El uso de la resonancia magnética mejora la detección de la disfunción asintomática del ventrículo izquierdo en comparación con el ecocardiograma.⁽²⁴⁾

Hay una importante evidencia científica sobre la eficacia de las técnicas de cardiología nuclear en la evaluación de la función ventricular y la ventriculografía isotópica es el patrón de referencia en la valoración de la cardiotoxicidad secundaria a quimioterapia. Su cálculo de la FEVI basado en métodos no geométricos carece de los errores de otras técnicas diagnósticas, debido a cambios de la morfología ventricular o alteraciones de la movilidad regional.⁽²⁵⁾ Estudios clásicos de cardiotoxicidad por antraciclina demuestran que la monitorización de la FEVI por ventriculografía isotópica reduce hasta cuatro veces la incidencia de insuficiencia cardíaca y cuando ocurre es menos grave y reversible. Teniendo como base esta evidencia científica, desde los años ochenta la ventriculografía se utiliza ampliamente en la práctica clínica y en innumerables ensayos clínicos de control de cardiotoxicidad.⁽²⁵⁾ Su alta reproducibilidad la hace una técnica idónea para la monitorización de la función cardíaca. Comparada con la ecocardiografía, la ventriculografía presenta variabilidades intraobservador e interobservadores mucho menores, algo esencial para monitorizar pequeñas variaciones en la FEVI y detectar precozmente un deterioro en fase subclínica, antes de que se produzca la insuficiencia

cardíaca.⁽²⁵⁾

Existen los inconvenientes de otras técnicas diagnósticas para valorar la cardiotoxicidad: baja reproducibilidad (ecocardiografía 2D), menor disponibilidad y escasos datos publicados (ecocardiografía 3D y *strain* longitudinal global), falta de disponibilidad (resonancia magnética) y falta de utilidad (tomografía computarizada), pero está ausente cualquier información sobre la ventriculografía isotópica, que supera a todas las anteriores en reproducibilidad, fiabilidad, uso en práctica clínica y evidencia científica publicada durante décadas. Carece de dificultades técnicas por obesidad, ventanas acústicas, claustrofobia, prótesis mamarias o marcapasos y tiene un coste comparable al de modalidades alternativas.⁽²⁵⁾

Respecto a la radiación y su supuesto riesgo, es de vital importancia analizar la evidencia científica en este sentido. No se han descrito datos de cáncer inducido por la exposición a la radiación en estudios de cardiología nuclear. La radiación de una ventriculografía equivale al fondo natural de 3 a 6 meses. La incidencia natural del cáncer excede la tasa teórica del supuesto cáncer radio-inducido y es inferior que la incidencia debida a radiación de fondo.⁽²⁵⁾ La radiación de la tomografía computarizada y la radioterapia, habituales en estos pacientes oncológicos, es muy superior a la de la ventriculografía. Los médicos nucleares siguen el criterio ALARA (radiación tan baja como sea razonable), utilizando la mínima posible y con posibilidad de reducirla mediante nuevos equipos y perfeccionamientos técnicos. Así la cardiología nuclear es un importante componente estratégico en la multimodalidad cardiooncológica.⁽²⁵⁾ Por ello, resulta importantísimo el papel actual de la ventriculografía isotópica en la detección de cardiotoxicidad, por su fiabilidad, reproducibilidad y escasa radiación, con claro predominio del beneficio para los pacientes, avalado por una amplia evidencia científica.

Prevención y tratamiento de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas

La evaluación previa al inicio de cualquier tratamiento antineoplásico con potencial cardiotoxico debe incluir:

- Historia clínica que incluya un examen físico completo: registro completo de la presencia de factores de riesgo cardiovasculares, la presencia de enfermedad cardíaca estructural y tratamientos cardiotoxicos previos.
- Electrocardiograma: si es anormal una consulta a Cardiología Oncológica estaría recomendada.
- Biomarcadores: las troponinas cardíacas son consideradas una alternativa a los ecocardiogramas seriados en las guías para la motorización del tratamiento contra el cáncer en pacientes con bajo manejo con antraciclinas ± trastuzumab o inhibidores de la tirosin-kinasa. Sin embargo, se necesitan valores de base durante el inicio del tratamiento para la evaluación de los cambios significativos durante el seguimiento.⁽²⁶⁾
- Imágenes diagnósticas: el ecocardiograma es la técnica de elección para la evaluación global, tanto estructural como funcional del corazón, con gran utilidad durante el inicio y el seguimiento. En

pacientes, cuyas pruebas de imágenes poseen poca utilidad diagnóstica, la resonancia magnética cobra importancia debido a su baja radiación y óptima calidad de imagen. El protocolo de tratamiento y seguimiento de estos pacientes debe adaptarse a la disponibilidad local de los recursos, tanto profesionales como tecnológicos y financieros, para así evitar retrasos injustificados en el tratamiento contra el cáncer.⁽²⁶⁾

Por lo tanto, es aconsejable estandarizar la evaluación de los pacientes con cáncer y estratificarlos en su perfil de riesgo de cardiotoxicidad de forma rutinaria. Tal abordaje brinda un estándar de atención universal para todos los pacientes, facilita la comunicación entre disciplinas y la toma de decisiones acerca del tratamiento y en el seguimiento.

La reducción del estrés oxidativo de las antraciclinas circulantes se puede lograr a través de una variedad de mecanismos. La administración de doxorubicina en una forma liposomal PEGilada disminuye las concentraciones circulantes de doxorubicina libre y da como resultado la captación selectiva del agente en las células tumorales. Se ha demostrado que el antioxidante probucol previene la disminución de la FEVI en modelos animales de cardiotoxicidad por doxorubicina. También se ha verificado que el bloqueador beta-adrenérgico, carvedilol protege contra la disfunción ventricular izquierda inducida por doxorubicina, a través de sus propiedades antioxidantes. Curiosamente, se ha demostrado que las propiedades antioxidantes de la vitamina E son ineficaces para prevenir la disfunción ventricular izquierda en animales tratados con doxorubicina. En general, los experimentos han demostrado los efectos favorables de la terapia antioxidante; los resultados de los estudios clínicos de antioxidantes han sido inconsistentes debido a las diferencias en el agente antioxidante utilizado, el momento de la terapia, el tipo de malignidad y el régimen quimioterapéutico.⁽²⁶⁾

Como se discutió las especies reactivas de oxígeno pueden generarse mediante la interacción de la doxorubicina con el hierro no hemo a través de la reacción de Fenton. Basado en este mecanismo de generación de especies reactivas de oxígeno, el agente quelante de hierro, dexrazoxano se introdujo como tratamiento para prevenir la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. En múltiples ensayos se ha demostrado que el dexrazoxano reduce la incidencia de la insuficiencia cardíaca congestiva y disminuye la FEVI. Este efecto cardioprotector del dexrazoxano se observa, incluso, si se inicia después de que los pacientes hayan recibido 300 mg/m² de doxorubicina. Debido a que existe cierta preocupación en torno a que el dexrazoxano pueda atenuar la eficacia quimioterapéutica de la doxorubicina, se recomienda iniciar su uso solo después de que el paciente haya recibido 300 mg/m² de doxorubicina.⁽²⁶⁾

Otros agentes se han mostrado prometedores en la reducción de la cardiotoxicidad, particularmente en pacientes con mayor riesgo de desarrollar cardiotoxicidad. Como se señaló los pacientes que tienen un aumento de la troponina I plasmática durante el tratamiento con doxorubicina tienen un mayor riesgo de cardiotoxicidad crónica inducida por antraciclina. El tratamiento con enalapril evitó la disminución tardía de la FEVI en pacientes con valores elevados de troponina I durante

el tratamiento con doxorubicina. Además, en los pacientes que recibieron altas dosis de doxorubicina ($> 500 \text{ mg/m}^2$), el tratamiento con carvedilol evitó la disminución de la FEVI. Por lo tanto, se debe considerar el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y/o carvedilol en pacientes con riesgo de desarrollar cardiotoxicidad por antraciclina.⁽²⁶⁾

La decisión de tratar una neoplasia maligna con un agente quimioterapéutico de antraciclina debe basarse en el beneficio potencial de tratar el cáncer frente al riesgo cardíaco potencial. Esto requiere una comunicación abierta entre el oncólogo y el cardiólogo para establecer los méritos y riesgos del tratamiento con antraciclina. En pacientes que no tienen factores de riesgo de cardiotoxicidad inducida por antraciclina, quienes se beneficiarán mucho del tratamiento con antraciclina, la decisión de utilizar antraciclina es sencilla y la monitorización de la función ventricular izquierda es rutinaria. En el otro extremo del espectro, aquellos pacientes con dos o más factores de riesgo de cardiotoxicidad inducida por antraciclina, que probablemente no se beneficien del uso de antraciclina, no deben recibir el agente. Para el resto de los pacientes, el riesgo y los beneficios relativos del uso de antraciclina determinarán las decisiones de impacto con respecto a si se debe considerar un control más frecuente (por ejemplo, antes de cada ciclo de quimioterapia) o la adición de agentes cardioprotectores como el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.⁽²⁶⁾

Se deben realizar evaluaciones similares del riesgo y el beneficio en pacientes que desarrollan cardiotoxicidad inducida por antraciclina y se debe decidir si continuar la terapia con antraciclina. En este escenario, el grado de disfunción del ventrículo izquierdo puede desempeñar un papel importante en la determinación de continuar el tratamiento con un agente de antraciclina. Por ejemplo, en pacientes que pueden beneficiarse mucho de un régimen de quimioterapia que incluya doxorubicina se puede decidir continuar con esa terapia, si la FEVI es $> 40 \%$, siempre que se instauren tratamientos cardioprotectores y se realice una monitorización frecuente de la función ventricular izquierda.⁽²⁶⁾

En pacientes que desarrollan disfunción ventricular izquierda durante o después de recibir quimioterapia basada en antraciclina es importante considerar otras causas de la insuficiencia cardíaca. En particular, la enfermedad de las arterias coronarias debe considerarse en los pacientes adultos con factores de riesgo de enfermedad de las arterias coronarias y un estudio de isquemia iniciado. Además, se puede considerar la biopsia endomiocárdica en pacientes en los que exista dudas sobre la causa de la disfunción ventricular izquierda o para ayudar a determinar si se debe continuar con la quimioterapia con antraciclina, especialmente si el paciente ha recibido dosis altas del agente.⁽²⁶⁾

No existen tratamientos específicos para la insuficiencia cardíaca congestiva inducida por antraciclina. Más bien, el tratamiento debe utilizar terapias estándar para la insuficiencia cardíaca congestiva, incluidos los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueadores beta y los diuréticos de asa para controlar el volumen. En un estudio reciente de pacientes con una disminución de la FEVI inducida por antraciclina $\leq 45 \%$, el tratamiento con enalapril y

carvedilol resultó en la normalización de la FEVI en el 42 % de los pacientes. Estos respondedores tenían una FEVI más alta después del inicio de la insuficiencia cardíaca congestiva, en comparación con los respondedores parciales (aquellos cuya FEVI aumentó $>10 \%$ pero no se normalizó) y los que no respondieron y el tratamiento se inició antes que los que respondieron parcialmente y los que no respondieron. Esto es particularmente importante a la luz de datos recientes que indican que solo el 31 % de los pacientes que reciben quimioterapia con una disminución asintomática de la FEVI reciben un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un bloqueador del receptor de angiotensina, el 35 % reciben un bloqueador beta y el 42 % son remitidos para consulta de Cardiología. Este último hecho vuelve a enfatizar la importancia de la comunicación entre el oncólogo y el cardiólogo.⁽²⁶⁾

Según refiere Luperón y otros el diagnóstico cada vez más precoz y el uso de fármacos que disminuyen la progresión y reducen la morbimortalidad de forma precoz, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y β -bloqueantes en pacientes con disfunción sistólica sintomática o asintomática está demostrada, al mejorar la función sistólica, diastólica o ambas con empeoramiento en quienes no lo consumen. En su estudio, *Enalapril más carvedilol en la prevención de la cardiotoxicidad por antraciclina y/o trastuzumab*, el tratamiento preventivo enalapril más carvedilol disminuyó la probabilidad de cardiotoxicidad, principalmente a expensas de la preservación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la función diastólica.⁽²⁷⁾

El papel prometedor de las tecnologías «ómicas» en la prevención y el diagnóstico precoz de la cardiotoxicidad ayudará a identificar a los individuos en riesgo de cardiotoxicidad antes de las manifestaciones clínicas; entonces el uso de protección farmacológica dará mejores resultados.⁽²⁸⁾

Conclusiones

La cardiotoxicidad inducida por las antraciclina constituye uno de los principales efectos tóxicos de la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama, evidenciada fundamentalmente en el fallo cardíaco por disfunción sistólica ventricular, las arritmias cardíacas, la hipertensión arterial, la isquemia miocárdica, los fenómenos tromboembólicos y la miocardiopatía. Su detección en el organismo se realiza, fundamentalmente, a través de técnicas de imagen como la ecocardiografía; además se emplea la electrocardiografía, los marcadores de daño miocárdico, la biopsia endomiocárdica y los estudios nucleares. Su prevención y tratamiento son medidas que se deben tomar de forma interdisciplinaria para lograr un enfoque global del paciente para mejorar su calidad de vida.

Referencias bibliográficas

- Rivero Morey RJ, Bordón-González LM, Rivero-Morey J, Lima-Navarro V. Caracterización de mujeres con riesgo de cáncer de mama. *Uni. Med. Pinareña*. 2019 [acceso 12/04/2022];15(3). Disponible en: <http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/360>
- Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos. Informe anual a la nación sobre el Estado del Cáncer. Instituto Nacional del Cáncer

- de los Institutos Nacionales de la Salud de Estados Unidos. 2018. Disponible en: <http://www.cancer.gov>espanol>cancer>naturaleza>estadísticas>
3. Asociación Norteamericana contra el Cáncer, 2018. Mortalidad-Centro Nacional de Estadísticas de Salud, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Datos y Estadísticas sobre el Cáncer entre los Hispanos/Latinos 2018-2020.
4. MINSAP. Dirección de Registros médicos y estadísticas de salud. Anuario estadístico de salud. Cuba 2020. La Habana: Ministerio de salud pública; 2020 [acceso 13/04/2022]. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/>
5. Gómez A, Rebollo E, Américo C, Janssen B, Pazos A, Castillo C, et al. Cardiotoxicidade devido ao trastuzumab em pacientes com câncer de mama. Série de casos. Rev. Urug. Cardiol. 2019;34(1):85-107. DOI: <http://dx.doi.org/10.29277/cardio.34.1.8.41422019000100007&lng=en>
6. Santacruz M. Cardiotoxicidad en una cohorte de Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que recibieron Quimioterapia con Antraciclinas. Seguimiento a 12 años. Rev. Oncol. Ecu. 2019;30(2):149-58. DOI: <https://doi.org/10.33821/484>
7. De la Cruz-Avilés L, Coll Muñoz Y, Dita Salabert L. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia: ¿qué estamos haciendo? Revista Finlay. 2012 [acceso 14/04/2022];2(3):155-56. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/135>
8. Puentes Infante Y, García López V, Betancourt Valladares M, Plá del Toro M, Oliva de Céspedes C, López Lamezón S. Cardiotoxicidad tardía por antraciclinas usadas en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en la edad pediátrica. MediCiego. 2019 [acceso 16/03/2022];25(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/1131>
9. Fung TT, Hu FB, Hankinson SE, Willett WC, Holmes MD. Low-carbohydrate diets, dietary approaches to stop hypertension-style diets, and the risk of postmenopausal breast cancer. Am J Epidemiol. 2011 [acceso 15/04/2022];174(6):652-60. Disponible en: <https://academic.oup.com/aje/article/174/6/652/89415>.
10. Ramos MA, Fardales-Rodríguez R. Managing cardiotoxicity induced by chemotherapy in centers from low income countries. Cardiology Lett. 2019;28(1):21-5. Disponible en: https://www.sks.sk/system/files/cardiol_2019_1_21.pdf
11. Pérez IE, Taveras Alam S, Hernández GA, Sancassani R. Cancer therapy-related cardiac dysfunction: an overview for the clinician. Clin Med Insights Cardiol. 2019;13:1179546819866445. DOI: <https://doi.org/10.1177/1179546819866445>
12. Dolci A, Dominici R, Cardinale D, Sandri MT, Panteghini 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. DOI: <https://doi.org/10.1309/AJCPB66LRIIVMQDR>
13. Hu HM, Zhang XL, Zhang WL, Huang DS, Du ZD. Detection of Subclinical Anthracyclines' Cardiotoxicity in Children with Solid Tumor. Chin Med J (Engl). 2018 [acceso 12/04/2022];131(12):1450-56. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6006810/>
14. Morales Yera RA, Sierra Pérez L, Triana Díaz A. Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. CorSalud. 2018 [acceso 13/04/2022];10(1):68-77. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/295/635>
15. Khan MA, D'Ovidio A, Tran H, Palaniyar N. Anthracyclines Suppress Both NADPH Oxidase- Dependent and -Independent NETosis in Human Neutrophils. Cancers (Basel). 2019 [acceso 09/04/2022];11(9):13-28. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31500300/>
16. Cao HX, Miao CF, Yan L, Tang P, Zhang LR, Sun L. Polymorphisms at microRNA binding sites of Ara-C and anthracyclines-metabolic pathway genes are associated with outcome of acute myeloid leukemia patients. J Transl Med. 2017 [acceso 03/04/2022];15(1):235. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29141648/>
17. Ayala León SJ, Sánchez Martínez C, Ayala León M. Correlación de factores de riesgo cardiovascular con la escala SCORE y la prueba de valoración global subjetiva en pacientes con cáncer de mama. Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int. 2021;8(1). DOI: <https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2021.08.01.106>
18. Fukuda A, Tahara K, Hane Y, Matsui T, Sasaoka S, Hatahira H, et al. Comparison of the adverse event profiles of conventional and liposomal formulations of doxorubicin using the FDA adverse event reporting system. PLoS One. 2017;12(9):e0185654. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185654>
19. Navarrete-Rodríguez EM, Zapata-Tarrés MM, Vizcaino-Alarcón A, Garduño-Espinosa J, Dorantes-Acosta E, Palomo-Colli MA. El ecocardiograma y su papel en niños con cáncer. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 2013 [13/04/2022];70(2):133-37. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462013000200009&lng=es
20. García Guirola DL, García Pérez DL, Gómez Rodríguez MM, Peraza Pons D. Antraciclinas: bases etiopatogénicas de su cardiotoxicidad Med. Es. 2022 [acceso 13/04/2022];1(2). Disponible en: <http://www.revmedest.sld.cu/index.php/medest/editor/proofGalle/24/33>
21. Torres-Velázquez L, Góngora-Ávila C, González-Medina M. Biomarcadores cardíacos, un diagnóstico efectivo en la detección de la cardiotoxicidad inducida por antineoplásicos. EsTuSalud. 2021 [acceso 22/04/2022];3(1) Disponible en: <http://www.revestusalud.sld.cu/index.php/estusalud/article/view/71>
22. Torres González S, Hechavarría Pouymiró S, Fernández Cueto JA., Álvarez Plasencia R, González Corrales SC, Milán Roca D. Valor del *strain* longitudinal global en la detección precoz de cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. CorSalud. 2021 [acceso 22/04/2022];13(1):32-43. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2078-

[717020210001000032&lng=es](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-41422019000100007&lng=en)

23. Salas Segura J, Pérez Carvajal JI. Cardiotoxicidad de los quimioterapéuticos diferentes a antraciclinas de la lista oficial de medicamentos de la Caja Costarricense del Seguro Social. Rev. costarric. cardiol. 2019 Jun [acceso 14/04/2022];21(1):44-7. Disponible en:

http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-41422019000100007&lng=en

24. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodríguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, *et al.* 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). Eur Heart J. 2016;37:2768. DOI:

<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>

25. Pubula V, Casáns I, Aguadéa Sy de Haroae FJ. Puntualizaciones al documento de consenso en cardio-onco-hematología y a la revisión sobre técnicas de imagen cardiaca en detección de cardiotoxicidad. Rev Esp Cardiol. 2017;70(11):1023-30. DOI:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2017.06.018>

26. Muñoz Rossi F. Evaluación de herramientas diagnósticas de cardiotoxicidad en pacientes tratados con quimioterapia [Tesis de Especialidad]. Bogotá, Colombia: Universidad Nacional de Colombia; 2020 [acceso 29/04/2022]:76. Disponible en:

<https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/79768>

27. Luperon-Loforte D, Prohías-Martínez J, Matos-García S, Gutiérrez-López A, Rodríguez-Blanco S, Claro-Valdés R. Enalapril más Carvedilol en la prevención de la cardiotoxicidad por antraciclinas y/o trastuzumab. Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. 2020 [acceso 29/04/2022];26(3). Disponible en:

<http://revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/940>

28. Madonna R. Diagnóstico y prevención de la cardiotoxicidad inducida por fármacos antineoplásicos: de la imagen a las tecnologías «ómicas». Rev Esp Cardiol. 2017;70(7):576-82. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.12.032>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

DIRECCION PARA CORRESPONDENCIA: José Leandro Pérez Guerrero, Hospital General Universitario Vladimir Ilich Lenin. Holguín, Cuba. Email: joseleandroperezguerre@gmail.com



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-No Comercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).