



Artículo original

Enalapril más Carvedilol en la prevención de la cardiotoxicidad por antraciclinas y/o trastuzumab.

Enalapril plus Carvedilol in the prevention of anthracycline and / or trastuzumab cardiotoxicity.

Daysi Luperon Loforte,¹ Juan A Prohias Martínez,¹ Susana Matos García,¹ Alain Gutiérrez López,¹ Suilbert Rodríguez Blanco,¹ Ramón Claro Valdés,¹

¹ Hospital Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba

Resumen

Introducción: La Cardiotoxicidad por quimioterapia afecta calidad de vida y supervivencia en pacientes con cáncer. **Objetivo:** Evaluar la efectividad del enalapril más carvedilol en la prevención de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer con tratamiento de antraciclinas y/o trastuzumab. **Método:** Se realizó estudio descriptivo, longitudinal prospectivo en 66 pacientes con cáncer que recibieron tratamiento con antraciclinas y/o trastuzumab en el Hospital Hermanos Ameijeiras entre junio y octubre del 2017, los que fueron divididos en dos grupos según empleo preventivo de enalapril más carvedilol (n=31) o placebo (n=35). **Resultados:** La frecuencia de cardiotoxicidad fue mayor en pacientes que recibieron antraciclinas más trastuzumab respecto a los que recibieron solo antraciclinas (27,8% frente a 12,5%, p=0,1538, respectivamente). El porcentaje de pacientes con dosis de antraciclinas mayores de 400 mg/m² (72,7% frente a 20,0%, p=0,0008) y radioterapia mediastinal (36,3% frente a 8,1%, p=0,0407) fueron mayores en los que desarrollaron cardiotoxicidad. La afectación de la función diastólica (p=0,0113) y la disminución de la fracción de eyección (p=0,0375) fue menor en los pacientes que recibieron tratamiento preventivo con enalapril más carvedilol. **Conclusiones:** La cardiotoxicidad tiene mayor probabilidad de aparecer si se adiciona trastuzumab y radioterapia mediastinal al tratamiento oncoespecífico. El tratamiento preventivo con enalapril más carvedilol en pacientes con cáncer de mama que reciben antraciclinas y/o trastuzumab disminuye la probabilidad de cardiotoxicidad.

Palabras Clave: cardiotoxicidad, antraciclinas, trastuzumab, enalapril, carvedilol

Abstract

Introduction: Chemotherapy cardiotoxicity affects quality of life and survival in cancer patients. **Objective:** To evaluate the effectiveness of enalapril plus carvedilol in the prevention of cardiotoxicity in patients with cancer treated with anthracyclines and / or trastuzumab. **Method:** A descriptive, longitudinal prospective study was carried out in 66 cancer patients who received treatment with anthracyclines and / or trastuzumab at the Hermanos Ameijeiras Hospital between June and October 2017, which were divided into two groups according to enalapril preventive use plus carvedilol (n = 31) or placebo (n = 35). **Results:** The frequency of cardiotoxicity was higher in patients who received anthracyclines plus trastuzumab compared to those who received only anthracyclines (27.8% versus 12.5%, p = 0.1538, respectively). The percentage of patients with anthracycline doses greater than 400 mg / m² (72.7% vs. 20.0%, p = 0.0008) and mediastinal radiotherapy (36.3% vs. 8.1%, p = 0, 0407) were higher in those who developed cardiotoxicity. The involvement of diastolic function (p = 0.0113) and the decrease in ejection fraction (p = 0.0375) were lower in patients who received preventive treatment with enalapril plus carvedilol. **Conclusions:** Cardiotoxicity is more likely to appear if trastuzumab and mediastinal radiotherapy are added to oncospecific treatment. Preventive treatment with enalapril plus carvedilol in breast cancer patients receiving anthracyclines and / or trastuzumab decreases the probability of cardiotoxicity.

Key Words: cardiotoxicity, anthracyclines, trastuzumab, enalapril, carvedilol

Introducción

La cardiotoxicidad (CT) por quimioterapia es un problema no resuelto, afecta calidad de vida y supervivencia de pacientes con cáncer. Se caracteriza por disfunción ventricular izquierda sintomática o asintomática.¹ Incrementada por mayor supervivencia, uso de altas dosis de antraciclinas, nuevos agentes tumorales y la aplicación de tratamientos combinados.² Puede ser aguda, subaguda o crónica.^{1,3,4} Se clasifica en tipo I, generada por antraciclinas, dosis dependiente, con daño irreversible. La tipo 2 provocada por el trastuzumab, potencialmente cardiotoxíco, no dosis dependiente, sin alteraciones ultraestructurales, casi siempre reversible al suspenderlo e iniciar tratamiento de insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica.⁵⁻⁷ La cardiotoxicidad depende del tipo de agente, dosis aplicada y acumulada, frecuencia, vía de administración o su combinación.⁸ La edad, niños y mayores de 65 años, cardiopatía previa e hipersensibilidad al fármaco son factores relacionados con el paciente.⁹ La toxicidad cardíaca por radiación es mayor en quienes reciben dosis altas y antraciclinas concomitante.^{10, 11} La prevención de CT comprende limitación de dosis de citostáticos, detección precoz de disfunción cardíaca por ecocardiografía y biomarcadores, así como uso de fármacos cardioprotectores.^{6,12} La fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) es la variable más utilizada para su diagnóstico.¹³ La resonancia magnética es más reproducible pero presenta menor disponibilidad y es de alto costo. La ecocardiografía ha mostrado ser útil en el seguimiento de pacientes con antraciclinas. Una disminución en la FEVI mayor 10 puntos porcentuales, a un valor menor 53%, valor de referencia normal para la ecocardiográfica bidimensional (2D), con o sin síntomas de insuficiencia cardíaca, que es la definición adoptada en el momento de CT.¹⁴⁻¹⁸ Está demostrado que el tratamiento con fármacos cardioprotectores previenen la progresión y desarrollo de miocardiopatía sintomática, pero no lo es todo.¹⁹⁻²⁴ La insuficiencia cardíaca secundaria a tratamiento de cáncer continúa siendo causa de mortalidad en el paciente oncológico y con frecuencia no tienen manifestaciones de la enfermedad hasta que esta se presenta. El papel prometedor de las tecnologías «ómicas», en la prevención y el diagnóstico precoz de la cardiotoxicidad ayudará a identificar individuos en riesgo de CT antes de las manifestaciones clínicas²⁵, entonces el uso de protección farmacológica dará mejores resultados. Hay reportes sobre el empleo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y betabloqueadores, especialmente el carvedilol que de forma precoz son altamente efectivos.^{21,26,27} En Cuba, el cáncer y las enfermedades cardiovasculares son las principales causas de muerte.²⁸ El objetivo general del presente estudio es evaluar la efectividad

del enalapril más carvedilol en la prevención de cardiotoxicidad en pacientes que reciben tratamiento con antraciclinas y/o trastuzumab, y su influencia en la función diastólica y sistólica del ventrículo izquierdo, así como identificar la frecuencia de cardiotoxicidad en pacientes que reciben tratamiento con antraciclinas y/o trastuzumab, y su relación con los factores de riesgo.

Método

Se realizó estudio, descriptivo, longitudinal prospectivo para evaluar efectividad del enalapril más carvedilol en la prevención de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer que recibieron tratamiento con antraciclinas y/o trastuzumab en el Hospital Hermanos Ameijeiras período junio y octubre del 2017.

El universo estuvo constituido por todos los pacientes que recibieron tratamiento con antraciclinas y/o trastuzumab por primera vez, asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular y con los criterios de diagnóstico de cáncer de mama definidos a recibir antraciclinas a dosis de 240 mg/m² únicamente, o uso de trastuzumab después de estas, y pacientes con neoplasias del tejido linfóide que tuvieron definido recibir antraciclinas a dosis de 400 mg/m² o más, y que estuvieron dispuestos a participar en el estudio. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica, valvular, congénita, hipertensiva, arritmias, asma bronquial, insuficiencia renal con filtrado glomerular menor 30 ml/m², enfermedad del tejido conectivo, contraindicaciones al uso de enalapril y/o carvedilol y ventana ecocardiográfica no útil.

La muestra quedó formada por 66 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama o neoplasias del tejido linfóide que recibieron tratamiento con antraciclinas y/o trastuzumab, en fecha y lugar antes mencionado. Se asignaron de forma aleatoria a dos grupos, uno que recibió enalapril más carvedilol y otro que no recibió ningún fármaco. La selección del tamaño muestra se realizó con el programa CTM versión 1.1

Variable de respuesta principal: Presencia de cardiotoxicidad. Variables de estudio: edad en años cumplidos, sexo según condición biológica, en masculino y femenino, tratamiento recibido con antraciclinas solo, o su combinación con trastuzumab, y radioterapia mediastinal, sobre mama izquierda o derecha. Uso o no de enalapril y carvedilol como cardioprotectores, patrón diastólico (normal, IA, IB, II, III), función sistólica: normal mayor a 55 %, disfunción ligera (FEVI 53-45%), moderada (FEVI 44-35 %), o severa menor de 35 %. La cardiotoxicidad basado en la fracción de eyección se consideró reducción de FEVI mayor a 10 puntos porcentuales, a un valor menor a 53 % (valor de referencia normal para la

ecocardiográfica bidimensional (2D) con o sin síntomas de insuficiencia cardíaca. (29-32). Al grupo de tratamiento se indicó enalapril 10 mg y carvedilol 6,25 mg cada 12 horas como dosis tope, comenzando con mitad de dosis durante dos semanas, y luego se mantuvieron con la dosis total definida a recibir durante todo el seguimiento del paciente. El ecocardiograma 2D se realizó a la inclusión, uno, tres, seis y doce meses, evaluando función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo. Se registró dosis de citostáticos y de inmunoterapia recibida y proyectada a recibir, y si recibió radiaciones.

Se procesaron los datos mediante el paquete estadístico SPSS versión 20.0. Las variables se resumieron mediante números absolutos y porcentajes. Para variables edad y dosis de antraciclinas se calculó la media y desviación estándar y se aplicó la t- student al presentar los datos una distribución normal, para detectar diferencias entre ambos grupos. En relación a variable de respuesta primaria (cardiotoxicidad) se aplicó la prueba Chi-cuadrado de Pearson o el Test exacto de Fisher, así como para función diastólica y FEVI. Se calculó el riesgo relativo (RR) con intervalo de confianza al 95 %. En las pruebas de hipótesis realizadas se utilizó un nivel de significación $\alpha = 0,05$.

Consideraciones éticas: El estudio se realizó de acuerdo con lo establecido en la Declaración de Helsinki publicada en Finlandia en 1964 y modificada en Japón 1975, Italia 1983, Hong Kong 1989, Sudáfrica 1996, Escocia 2000 y Brasil en 2013, sobre las investigaciones en seres humanos, cuyo principio básico es la protección del sujeto de investigación con autonomía, beneficencia y justicia, con la responsabilidad y obligación de no divulgar la información recogida y manteniendo en estricta confidencialidad la misma. El estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética y de Investigación del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras".

Resultados

Se incluyeron 66 pacientes, 68,2 % (n=45) con diagnóstico de cáncer de mama, 22,7 % (n=15) con diagnóstico de linfoma y 9,1 % (n=6) otros diagnósticos (tres Sarcomas, un cáncer de pulmón, un mesotelioma y una leucemia), divididos en dos grupos de manera aleatoria para recibir tratamiento preventivo (n=31) o no (n=35) con carvedilol más enalapril (Tabla 1). Todos llevaron tratamiento con antraciclinas y 18 mujeres con cáncer de mama recibieron trastuzumab. El 28,8% (n=19) de los pacientes requirió dosis mayores de 400 mg/m² de antraciclinas, con menor frecuencia en los casos de cáncer de mama (dos casos). (Tabla 1). Se emplearon radiaciones sobre mediastino en el 10,6% (n=7), seis pacientes con linfoma y un cáncer de pulmón. El 25,8% de los pacientes recibió radioterapia sobre la mama izquierda,

mientras que en el 36,4% fue sobre la mama derecha (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de los pacientes según diagnóstico y tratamiento empleado.

Tratamiento	Cáncer de mama n=45	LH n=6	LNH n=9	Otros n=6	Total n=66
Antraciclinas					
≥400 mg/m ²	2 (4,4%)	5 (83,3%)	7 (77,8%)	5 (83,3%)	19 (28,8%)
<400 mg/m ²	43 (95,6%)	1 (16,7%)	2 (21,2%)	1 (16,7%)	47 (71,2%)
Trastuzumab	18 (40,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	18 (27,3%)
Radioterapia					
Mama Derecha	24 (53,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	24 (36,4%)
Mama Izquierda	17 (37,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	17 (25,8%)
Mediastino	0 (0,0%)	2 (33,3%)	4 (44,4%)	1 (16,7%)	7 (10,6%)

De los 48 pacientes con sólo antraciclinas, se detectaron seis con cardiotoxicidad, (12,5%), y en las 18 mujeres que recibieron tratamiento combinado de trastuzumab más antraciclinas, cinco desarrollaron CT (27,5%), diferencias que no resultaron estadísticamente significativas (p=0,1538), (Gráfico1) aunque con una probabilidad 1,92 veces mayor de tener CT si se combinan ambos fármacos (OR=1,92 [IC 95% 0,86-4,29]).

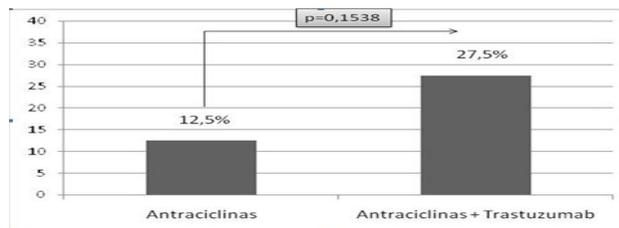


Gráfico 1. Frecuencia de cardiotoxicidad en pacientes que reciben tratamiento con antraciclinas solamente, o antraciclinas y trastuzumab

La edad media de pacientes con CT fue ligeramente mayor respecto a los que no tuvieron (57±12 frente a 51±9 años, p=0,1744), aunque esas diferencias no fueron significativas (Tabla 2). En el grupo con CT, el porcentaje de hombres fue significativamente mayor respecto al grupo que no tuvo CT (27,3% frente a 5,5%, p=0,0446) (Tabla 2). La probabilidad de tener CT para el sexo masculino fue 3,31 veces mayor respecto al sexo femenino (OR=3,31 [IC 95% 1,19-9,22]). Así el porcentaje de pacientes que recibió dosis de antraciclinas mayores o iguales de 400 mg/m² fue de manera significativa mayor en quienes desarrollaron CT (72,7% frente a 20,0%, p=0,0008) (Tabla 2).

En pacientes que no emplearon tratamiento preventivo con enalapril más carvedilol se observó un porcentaje mayor de cardiotoxicidad respecto a los que sí recibieron este tratamiento, resultado estadísticamente significativo (25,7% frente a 3,2%, p=0,007) (Gráfico 2). El 16,1% de los pacientes en estudio tenía función diastólica normal, todos en el grupo con tratamiento preventivo. En el grupo que no empleó tratamiento preventivo se observó un porcentaje mayor de

disfunción diastólica grado IB (22,9% frente a 9,7%) y grado II (11,4% frente a 0,0%), diferencias que fueron estadísticamente significativas ($p=0,0113$). (Gráfico 3).

Tabla 2. Relación entre factores de riesgo y CT en pacientes con cáncer que reciben tratamiento con antraciclinas solamente, o antraciclinas y trastuzumab.

Factores de riesgo	Cardiotoxicidad		Total n=66	P *Asociación significativa
	Si n=11	No n=55		
Edad (media; desviación estándar)	57 ± 12	51 ± 9	55 ± 9	0,174
Sexo				
Masculino	3 (27,3%)	3 (5,5%)	6 (9,1%)	0,044
Femenino	8 (72,7%)	52 (94,5%)	60 (90,9%)	
Dosis de antraciclinas				
Menos de 400 mg/m ²	3 (27,3%)	44 (80,0%)	47 (71,2%)	0,0008
400 o más mg/m ²	8 (72,7%)	11 (20,0%)	19 (28,8%)	
Radioterapia		n=37		
Mama Derecha	3 (27,4%)	21 (56,8%)	24 (36,4%)	0,040
Mama Izquierda	4 (36,3%)	13 (35,1%)	17 (25,8%)	
Mediastinal	4 (36,3%)	3 (8,1%)	7 (10,6%)	

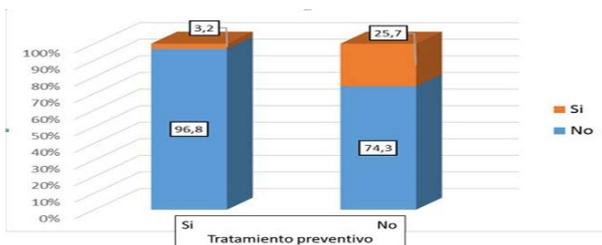


Gráfico 2. Efectividad terapéutica del enalapril más carvedilol en la prevención de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer que reciben tratamiento con antraciclinas solamente o antraciclinas y trastuzumab.

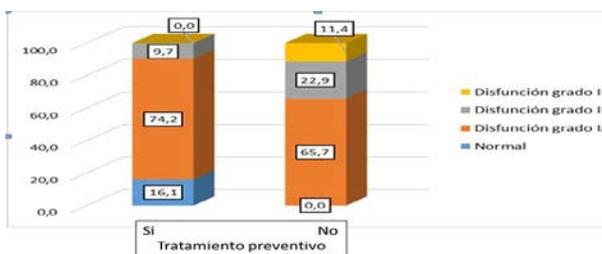


Gráfico 3. Distribución de los pacientes según función diastólica y tratamiento preventivo.

El 15,2% (n=10) tuvo disminución de la FEVI, mientras en pacientes con CT se observó una disminución mayor del 10% aunque esta se mantenía por encima del 55%. En pacientes sin tratamiento preventivo con enalapril más carvedilol hubo un porcentaje de manera significativa mayor con FEVI entre 45-54% (20,0% frente a 3,2%) y entre 35-44% (5,7% frente a 0,0%) respecto a los que sí recibieron este tratamiento

($p=0,0375$) (Gráfico 4).

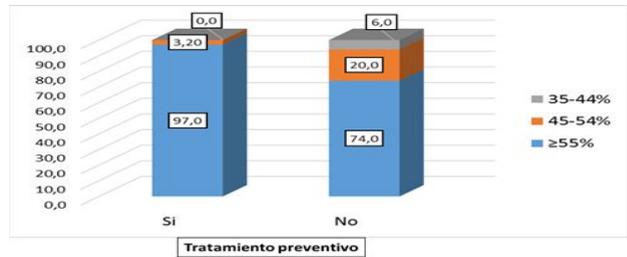


Gráfico 4. Distribución de los pacientes según función sistólica y tratamiento preventivo.

Discusión

En el presente trabajo la frecuencia de CT fue del 16,7% para la población total en estudio, un porcentaje mayor en los que recibieron trastuzumab más antraciclinas respecto a los que recibieron sólo antraciclinas. Sawaya et al.26 incluyó 81 mujeres con cáncer de mama que recibieron antraciclinas y trastuzumab encontrando 32% de CT, ligeramente superior al nuestro. Otro estudio27 incluyó 43 mujeres con cáncer de mama donde la CT fue también ligeramente superior (21%). Moja L, et al., demostró que el riesgo relativo de CT con trastuzumab es mayor respecto al grupo control.29 Yoon et al.18 describieron un 40% de CT en 88 pacientes con antraciclinas y/o trastuzumab.

La prevalencia de disfunción ventricular se incrementa con el tiempo30, la CT tardía aparece años después de la administración de antraciclinas, un estudio de 201 supervivientes de neoplasias durante la niñez,22 el 23% tuvo CT, cifra que se incrementó al 38% a los 10 años de seguimiento. Similar a lo observado en nuestro estudio, la cardiotoxicidad se incrementa cuando se combinan antraciclinas y trastuzumab. Seicean et al.30 reportó en 318 pacientes tratadas con antraciclinas más trastuzumab, y seguimiento medio de 3,2 años, una incidencia de insuficiencia cardíaca del 10,1%. El riesgo mayor para la aparición de cardiotoxicidad inducida por trastuzumab es su administración con antraciclinas. Se puede disminuir con la administración secuencial de ambos fármacos, aunque la exposición previa a antraciclinas incrementa el riesgo.27-31 Tassan-Mangina et al.20 en pacientes con doxorubicina y dosis media de 211 mg/m2 tuvo un 20% de disfunción ventricular cinco años. Florescu et al22 con epirubicina, describió un 35% de CT. Se plantea que, en edades extremas, menores de 18 y mayores de 65 años, hay vulnerabilidad para desarrollar la enfermedad. El carvedilol, un b-bloqueador con propiedades antioxidantes y quelantes de hierro, ha demostrado su utilidad como cardioprotector en pacientes que reciben antraciclinas, Kalay y colaboradores,32 distribuyeron en forma aleatoria a 50 pacientes en

quimioterapia con antraciclinas a recibir carvedilol 12,5 mg o placebo. Tras 6 meses, los pacientes del grupo control tuvieron una FEVI significativamente más baja, así como diámetros sistólicos y diastólicos del ventrículo izquierdo incrementados, en comparación al grupo que recibió carvedilol. Resultados similares a nuestra investigación.

En el presente estudio, la edad media fue mayor en el grupo que desarrolló cardiotoxicidad, pero sin diferencias significativas. Su incidencia en pacientes tratados con trastuzumab está por encima del 30% en mayores de 70 años.¹⁰ Otras variables como la diabetes, disminución en tasa de filtrado glomerular, el empleo de antihipertensivos y la historia de coronariopatía se han identificado como factores de riesgo adicionales de cardiotoxicidad por trastuzumab.²³ Se ha señalado que las mujeres son más susceptibles a sufrir cardiotoxicidad con agentes como el cisplatino ²⁴. Por el contrario, en el estudio de Drafts et al.⁹ el sexo masculino fue una variable relacionada de manera independiente con mayor probabilidad de CT. En el presente trabajo el sexo masculino mostró probabilidad significativamente mayor respecto al femenino para CT. Este resultado puede estar sesgado por el hecho de que los hombres padecen con mayor frecuencia linfoma y otras neoplasias como el cáncer de pulmón que, en este estudio, fueron enfermedades que requirieron no sólo dosis mayores de quimioterapia sino también mayor radioterapia mediastinal asociada. El riesgo de cardiotoxicidad se incrementa con dosis acumulativas de antraciclinas aun siendo menores a 400 mg/m², y la incidencia se aproxima al 30 % con dosis acumulativa de 500 mg/m². ^{2,6,17}

En la presente investigación, dosis de antraciclinas iguales o mayores de 400 mg/m² y el empleo de radioterapia fueron las dos variables con mayor asociación de riesgo de cardiotoxicidad. Otros factores fueron las edades extremas y radioterapia mediastinal. Drafts et al.⁹ reportaron la radioterapia mediastinal como factor de riesgo independiente asociado a mayor CT. Parma et al.⁷, encontraron la dosis alta de antraciclinas como factores de riesgo de CT más importantes. La disfunción ventricular izquierda por antraciclinas se consideró irreversible durante años y con mal pronóstico. El efecto cardioprotector de enalapril fue evaluado en un estudio que incluyó 473 pacientes con cáncer de mama tratados con antraciclinas, de ellos 24% presentó incremento precoz de troponina, y se distribuyó en forma aleatoria a recibir enalapril versus placebo. El grupo que recibió enalapril no tuvo modificaciones significativas de la FEVI, mientras el grupo placebo mostró caída significativa, asociado al incremento de los diámetros ventriculares. Este estudio, apoya el beneficio de enalapril para minimizar el impacto de la terapia con antraciclinas. Se ha postulado que la combinación IECA y b-bloqueadores puede proveer un mayor beneficio.³³

El diagnóstico cada vez más precoz y el uso de fármacos que disminuyen la progresión y reducen morbilidad de forma precoz, como los IECA 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.^{4,6,15,19-23}. En el presente estudio, el tratamiento preventivo enalapril más carvedilol disminuyó la probabilidad cardiotoxicidad, principalmente a expensas de la preservación de fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la función diastólica. Bosch X, et al.²¹ mostró que, en pacientes con neoplasias hematológicas sometidos a esquemas de quimioterapia intensiva, el uso de enalapril más carvedilol previno la caída de FEVI y redujo el desenlace clínico de muerte e insuficiencia cardiaca dejando claro el efecto cardioprotector de los beta-bloqueadores y los IECA en la prevención de CT. Seicean et al. ³⁰ reportó incidencia menor de insuficiencia cardiaca en pacientes con tratamiento preventivo con beta-bloqueadores. Respecto al empleo de enalapril, Cardinale et al.¹⁵ reportaron un estudio de pacientes de alto riesgo por elevación de troponina I, y durante el seguimiento ninguno en el grupo con IECA tuvo reducción de FEVI a los 12 meses.

Conclusiones

La frecuencia de cardiotoxicidad es similar o ligeramente inferior a lo reportado, con mayor probabilidad si se adiciona trastuzumab al tratamiento con antraciclinas. La dosis de antraciclinas y la radioterapia mediastinal son los factores más importantes relacionados con mayor probabilidad de cardiotoxicidad. El tratamiento preventivo con enalapril más carvedilol en pacientes con cáncer de mama que reciben antraciclinas solamente, o antraciclinas y trastuzumab disminuye la probabilidad de cardiotoxicidad, principalmente a expensas de la preservación de la FEVI y de la función diastólica.

Referencias bibliográficas

1. Cubbon RM, Lyon AR. Cardio-oncology: Concepts and practice. Indian Heart Journal [Internet]. 2016 [citado 19 Jun 2018] 2016 Feb 11; 68(s77-s85).
2. Velásquez CA, González M, Berrouet MC, Jaramillo N. Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. RevColombCardiol [Internet].2016 [consultado 20 Ene 2018]; 23(2):104-111.
3. Navarrete Hurtado S, Castellanos Mejía AM, Chaparro Sanabria A. Cardiotoxicidad por quimioterapia: Un enfoque práctico para el clínico. Artículo de revisión. Insuficiencia cardiaca [Internet]. 2011 [consultado 21 Sept

2018]; 6:3.

4. Yera R, Sierra Pérez L, Triana Díaz A. Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. *CorSalud* [Internet]. 2018 [citado 19 Feb 2019]; 10(1):68-77.

5. Poklepovic A, Qu Y, Dickinson M, Kontos MC, Kmiecik M, Schultz E et al. Randomized study of doxorubicin-based chemotherapy regimens, with and without sildenafil, with analysis of intermediate cardiac markers. *Cardiooncology* [Internet]. 2019 [cited 2019, Feb 14] Epub 2018 Aug 29;4.

6. Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. Versión resumida. *Rev Argent Cardiol* [Internet]. 2013 [consultado 20 Ene 2018]; 81:530-536.

7. Parma G, Lluberas N, Castillo C, Ormaechea G. Quimioterápicos y Cardiotoxicidad: un enfoque actual y práctico para el clínico de una disciplina en pleno desarrollo. *ArchMed Interna* [Internet]. 2013 [consultado 02 Dic 2017]; 35(2):3747.

8. Planas JC, Galderisi M, Barae M, et al. Expert Consensus for multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and after Cancer Therapy: A report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging *J Am SocEchocardiogr*. 2014; 27:911-39.

9. Drafts B, Twomley KM, D'Agostino R Jr., Lawrence J, Avis N, Ellis LR, et al. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013; 6:877-85.

10. Vicente C, Serrano N, Agustín MJ, Alonso P, Palomo P, Huarte R. cardiotoxicidad asociada a trastuzumab en la práctica clínica. *Farm Hosp* [Internet]. 2009 [citado 19 Jun 2017]; 33(4): 202-207.

11. Navarrete S. Cáncer y cardiotoxicidad en la mujer. *RevColombCardiol*[Internet]. 2018 [consultado 20 Ene 2019]; 25(S1):144-153

12. Jiménez-Cotes EA, Meyer-Martínez WS, Gallego-González D. Biomarcadores en la detección temprana de cardiotoxicidad inducida por quimioterapia; estado actual. *ArchMed (Manizales)* [Internet]. 2018 [citado 15 Feb 2018] 2015; 15(1):126-37. Disponible <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=273840435013>

13. Espinola Zavaleta N, Herrera EL. El papel del ecocardiograma en la valoración de la cardiotoxicidad por quimioterapia. *AnMed (Mex)* [Internet]. 2015 [consultado 02 Dic 2017]; 60 (3): 199-205.

14. Travendiranathab P, Grant A, Negishi T, Planas JC, et al. Reproducibility of Echocardiography Techniques for sequential Assessment of left Ventricular Ejection fraction and Volume. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61:77-84.

15. Cardinale D. Treatment and prevention of cardiotoxicity due to anticancer therapy. *J CardiovascEchogr*. 2011; 21:92-100.

16. Cardinale D, Sandri MT. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *ProgCardiovascDis*. 2010; 53:121-9.

17. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J ClinOncol*. 2010; 28:3910-6.

18. Yoon GJ, Telli ML, Kao DP, Matsuda KY, et al. Left Ventricular Dys Function in Patients Receiving Cardio toxic Cancer Therapies *J Am CollCardiol*. 2010; 56:1644-50.

19. Florenzano U F, Venegas P. Prevención de la cardiotoxicidad en pacientes que reciben quimioterapia. *RevMedClin Condes* [Internet]. 2012 [consultado 02 Dic 2018]; 2323(6):772-781.

20. Tassan-Mangina S, Codorean D, Metivier M, Costa B, HimmerlinHimmerlin C, Jouannaud C, et al. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiogr*. 2006; 7:1416.

21. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domenech A, Ortiz-Pérez JT, de Carralt TM, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left ventricular dysfunction with enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of malignant hemopathies). *J Am Coll Cardiol* 2013; 61 (23): 2355-62.

22. Florescu M, Magda LS, Enescu OA, Jinga D, Vinereanu D. Early Detection of Epirubicin-Induced Cardiotoxicity in Patients with Breast Cancer. *J Am SocEchocardiogr*. 2014; 27:83-92.

23. Navarrete S. Cáncer y cardiotoxicidad en la mujer. 2017. *Scienci Direc. Rev Colomb Cardiol*. 2018; 25(S1):144---153 Consultado [2017 Jun 25].

24. Bangalore S, Wild D, Parkar S, Kucin M, Messerli FH. Beta-blockers for primary prevention of heart failure in patients with hypertension: insights from a meta-analysis. *J Am CollCardiol*. 2008; 52:1062-72.

25. Madonna R. Diagnóstico y prevención de la

cardiotoxicidad inducida por fármacos antineoplásicos: de la imagen a las tecnologías «ómicas». RevEspCardiol. [Internet]. 2017 [consultado 20 Ene 2018]; 70(7):576–582.

26. JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. Am J Cardiol. 2011; 107:1375-80.

27. Schlitt A, Jordan K, Vordermark D, Schwamborn J, Langer T, Thomssen C. Cardiotoxicity and oncological treatments. Dtsch Arztebl Int. 2014; 111(10):161-8. Mar 7.

28. Anuario Estadístico de Salud, MINSAP, La Habana, 2013.

29. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 4:CD006243.

30. Seicean S, Seicean A, Alan N, Plana JC, Budd T, Marwick TH. Cardioprotective Effect of β -Adrenoceptor Blockade in Patients with Breast Cancer Undergoing Chemotherapy Follow-Up Study of Heart Failure. Circ Heart Fail. 2013; 6:420-6.

31. Lang RM. Recommendations for quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. J Am Soc Echocardiogr 2015; 28:1-39.

32. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Dogan A, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2006; 48 (11): 2258-62.

33. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. Circulation 2006; 114 (23): 2474-81.



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

DIRECCION PARA CORRESPONDENCIA: Daysi Luperon Loforte, Calle San Lázaro 701 entre Belascoain y Marquez González. Centro Habana. Teléfono: 53557185. E-mail: dluperanl@infomed.sld.cu.

Los autores firmantes del manuscrito declaran no poseer Conflicto de intereses.