



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Mecanismos de cardiotoxicidad y estrategias de
cardioprotección frente a las Reacciones Adversas de
los fármacos oncológicos en el cáncer de mama

Cardiotoxicity mechanisms and cardioprotection strategies against Adverse
Reactions
of cancer drugs in breast cancer

Autora:

Blanca Dobato Lahoz

Directora:

Sonia Santander Ballestín

Codirector:

Ángel Luís García Otín

Facultad de Medicina: Departamento de Farmacología y Fisiología
Curso académico: 2019/2020

Índice

1.	Resumen	3
2.	Abstract	4
3.	Objetivos	5
4.	Introducción	5
4.1.	Cardiotoxicidad y enfermedades vasculares asociadas al tratamiento	6
4.1.1.	Factores de riesgo	7
4.1.1.1.	Relacionados con el paciente	7
4.1.1.2.	Relacionados con la terapia	8
4.1.2.	Tipos de cardiotoxicidad	9
4.1.3.	Alteraciones cardiovasculares debido a la quimioterapia.....	10
4.2.	Insuficiencia cardíaca.....	11
4.3.	Cardiotoxicidad en relación a los tratamientos del cáncer de mama	12
4.3.1.	Antraciclinas	13
4.3.2.	Agentes alquilantes.....	17
4.3.3.	Inhibidores de polimerización de microtúbulos	17
4.3.4.	Terapias dirigidas contra el cáncer HER2+	19
4.3.5.	Terapia neuroendocrina:	19
4.3.6.	Compuestos antiangiogénicos	20
4.3.7.	Radioterapia.....	21
5.	Abordaje del daño miocárdico por tratamientos oncológicos: detección precoz y prevención	23
5.1.	Detección precoz	23
5.1.1.	Pruebas de imagen.....	23
5.1.2.	Biomarcadores	24
5.2.	Prevención.....	26
5.2.1.	Tipos de prevención.....	26
5.2.2.	Prevención del riesgo.....	26
5.2.2.1.	Estrategias para la prevención de la cardiotoxicidad	27
6.	Terapias avanzadas en la población con cáncer	31
7.	Cardio-Onco-Hematología	32
7.1.	Vigilancia: antes, durante y después del tratamiento de cáncer	33
8.	Lagunas de conocimiento y direcciones futuras	35
8.1.	Avances de investigación de la susceptibilidad genética como factor de riesgo para la aparición de cardiotoxicidad:	36
9.	Conclusiones	38
10.	Material y método	40
11.	Abreviaturas	42
12.	Referencias bibliográficas	43

1. Resumen

La mortalidad por cáncer ha disminuido considerablemente en los últimos años debido a las técnicas de screening y a los avances en el tratamiento. Ha habido una mejora significativa de la supervivencia a largo plazo, pero han aparecido nuevos efectos adversos. El tratamiento del cáncer de mama y el linfoma son los que se ha observado que tienen mayor riesgo de presentar efectos adversos a nivel cardíaco. La cardiotoxicidad puede impedir que un paciente termine eficazmente con su ciclo de tratamiento (precoz) o incluso la muerte (tardía), por ello ha ido adquiriendo cada vez más importancia.

En esta revisión vamos a centrarnos en el cáncer de mama, en los efectos a nivel cardíaco, principalmente la insuficiencia cardíaca. Se trata de la principal causa de muerte a largo plazo en pacientes supervivientes de cáncer de mama. Para mejorar el pronóstico de estos pacientes es necesario tratar el tumor, pero también prevenir, diagnosticar y tratar las complicaciones derivadas del tratamiento.

Es muy importante la identificación de los pacientes con mayor riesgo cardiovascular para la detección precoz del daño cardíaco. Se realiza mediante el uso de biomarcadores, técnicas de imagen y nuevas tecnologías (genómica y proteómica). Analizaremos los efectos de tratamientos para la prevención de la cardiotoxicidad y directrices futuras como las células progenitoras cardíacas y los polimorfismos genéticos.

Es necesaria una definición universal de cardiotoxicidad, así como unas pautas basadas en la evidencia para el seguimiento y vigilancia de estos pacientes. Con el objetivo de resolver todas estas cuestiones surge la cardio-oncología.

Palabras clave: cardiotoxicidad, antraciclinas, cardiomiopatías, quimioterapia, insuficiencia cardíaca, trastuzumab, neurohormonal, terapias, cardiotoxicidad inducida por antraciclinas, pacientes con cáncer, prevención, tratamiento, cáncer de mama, predicción temprana, radioterapia, cardiovascular, cardiomiopatía inducida por quimioterapia, cardiotoxicidad inducida por quimioterapia, genética.

2. Abstract

Cancer mortality has decreased considerably in recent years due to screening techniques and advances in treatment. There has been a significant improvement in long-term survival, but new adverse effects have appeared. Breast cancer and lymphoma treatments have an increased risk of adverse effects at cardiac level. Cardiotoxicity can prevent a patient from effectively ending his treatment cycle (early) or even death (late), which is why it has become so important.

This review focuses on breast cancer and treatment derived cardiac effects, mainly heart failure. It is the leading long-term cause of death in surviving breast cancer patients. To improve the prognosis of these patients, it is necessary to treat the tumour, but also to prevent, diagnose and treat complications derived from treatment.

Identifying patients with increased cardiovascular risk is very important for detecting earlier heart damage. This can be done by using biomarkers, imaging techniques and new technologies (genomics and proteomics). We will analyse the effects of therapies for prevention of cardiotoxicity and future guidelines such as cardiac progenitor cells and genetic polymorphisms.

It is necessary a universal definition of cardiotoxicity, as well as evidence-based guidelines for monitoring and surveillance of these patients. Cardio-oncology arises with the aim of solving all these questions.

Key words: cardiotoxicity, anthracyclines, cardiomyopathies, chemotherapy, heart failure, trastuzumab, neurohormonal, therapies, anthracycline induced cardiotoxicity, cancer patients, prevention, treatment, breast cancer, early prediction, radiotherapy, cardiovascular, chemotherapy-induced cardiomyopathy, chemotherapy-induced cardiotoxicity, genetics

3. Objetivos

Los objetivos de esta revisión bibliográfica son los siguientes:

1. Comprender los posibles efectos cardiotóxicos de los tratamientos oncológicos utilizados en cáncer de mama.
2. Conocer la epidemiología de los efectos adversos relacionados con cardiotoxicidad en el tratamiento del cáncer de mama.
3. Plantear la función y necesidad de la cardio-oncología en el tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer de mama.
4. Analizar estrategias para prevenir y detectar precozmente efectos cardiotóxicos del tratamiento del cáncer de mama, así como su aparición durante el tratamiento.
5. Apuntar nuevos enfoques y avances de investigación para mejorar los efectos cardiotóxicos de los tratamientos oncológicos en cáncer de mama.

4. Introducción

Los tratamientos oncológicos han reducido la mortalidad de pacientes y aumentado su esperanza de vida considerablemente. Esto ocurre especialmente en algunos tipos de cáncer como el de mama, lo cual conlleva un riesgo potencial de aparición de efectos adversos que pueden afectar a la calidad de vida de los pacientes y a su esperanza de vida a medio-largo plazo. (1) Hay poca evidencia científica para el manejo de estas complicaciones por lo que es imprescindible crear equipos multidisciplinares (cardiólogos, oncólogos y hematólogos) para optimizar la salud de los pacientes. (2)

Entre los efectos adversos a considerar, la cardiotoxicidad inducida por los tratamientos oncológicos requiere una atención especial desde dos puntos de vista:

1. Efectos cardiotóxicos precoces y agudos durante la administración del tratamiento oncológico pueden determinar la suspensión de este. (1)

2. Efectos cardiotóxicos prolongados en el tiempo, que afectarán al paciente a medio plazo tras la aplicación del tratamiento oncológico y que determinarán su calidad de vida posterior. (1)

4.1. Cardiotoxicidad y enfermedades vasculares asociadas al tratamiento

Nos centraremos en la cardiotoxicidad definida como cualquier efecto adverso que afecte al corazón y los vasos sanguíneos derivado de los tratamientos del cáncer (quimioterapia, radioterapia o terapias dirigidas). (1)

Una de las complicaciones más frecuentes es la insuficiencia cardíaca. Otros efectos cardiotóxicos y cardiovasculares derivados del tratamiento del cáncer de mama son: (3)

- Arritmias
- Hipertensión arterial
- Cardiopatía isquémica
- Valvulopatías
- Miocarditis/Pericarditis
- Enfermedad venosa tromboembólica
- Hipertensión pulmonar
- Enfermedad vascular periférica

La posibilidad de detección precoz de estas complicaciones y por tanto, el inicio temprano del tratamiento es de vital importancia para mejorar la calidad de vida a largo plazo de estos pacientes. (1)

Las enfermedades cardiovasculares suponen la principal causa de muerte a largo plazo en pacientes supervivientes de cáncer de mama, seguidas de las recidivas neoplásicas. Esto es así en todo tipo de pacientes: tanto en los que previamente estaban sanos, como los que llevaban un estilo de vida poco saludable (tabaco, alcohol, síndrome metabólico...) al igual que los que presentaban cardiopatía previa. (3,4,5)

Sin embargo, no hay unas bases claras para establecer la cardiotoxicidad. Se ha definido cardiotoxicidad hematológica como la existencia de uno o varios de los siguientes elementos (6):

- Miocardiopatía con disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)
 - Síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)
 - Signos de ICC como galope ventricular, taquicardia o ambos
 - Descenso de la FEVI basal >5% con FEVI final <55% con signos o síntomas de IC, o disminución de la FEVI basal >10% con FEVI final <55%.

La mayoría de los pacientes no tienen ninguna manifestación clínica que nos indique que se están dañando los miocitos hasta que esta lisis está muy avanzada. Es por ello por lo que adquiere importancia la detección de la población de riesgo antes de que aparezcan dichas manifestaciones. (1)

4.1.1. Factores de riesgo

Consideramos factores de riesgo de cardiotoxicidad en pacientes con tratamiento de cáncer de mama a cualquier característica, circunstancia o situación que aumente la probabilidad de desarrollar cardiotoxicidad (con respecto a los pacientes que no presentan ese factor). En el caso del cáncer de mama los diferenciamos en función de si están relacionados con el propio paciente o con la terapia:

4.1.1.1. Relacionados con el paciente

Presencia previa de factores de riesgo cardíaco (1, 3, 7):

- Hipertensión arterial (comorbilidad más frecuente en pacientes con cáncer)
- FEVI en rango bajo de la normalidad (50-55%) antes del tratamiento
- Historia de insuficiencia cardíaca / disfunción ventricular-cardiotóxica
- Insuficiencia renal
- Tabaquismo
- Sedentarismo
- Problemas metabólicos: Hiperlipidemia, Diabetes mellitus, Obesidad (IMC > 30)
- Problemas vasculares
- Patologías cardíacas previas (Cardiopatía isquémica)

- Edades extremas: <15 o > 65 años
- Sexo femenino
- Etapa Postmenopáusica
- Polimorfismos genéticos

4.1.1.2. Relacionados con la terapia

Se ha visto un incremento de la cardiotoxicidad en: (1)

- Terapias combinadas de forma simultánea
- Administración en bolo
- Irradiación concomitante del mediastino: >35 Gy o >2 Gy/día
- Dosis acumulada (factor de riesgo principal) (7)
- Tratamiento previo con antraciclinas
- Tiempo transcurrido desde el tratamiento

La cardiotoxicidad va a depender de muchos factores, principalmente la situación clínica previa a tomar la medicación del paciente (antecedentes cardíacos, factores de riesgo, toma de alcohol, tabaco...), pero también del tipo de fármaco, la dosis recibida, y la administración concomitante de radioterapia. (1)

FACTORES DE RIESGO DV-CTOX	ANTRACICLINAS	ANTI-HER2	ANTI-VEGF	RADIOTERAPIA TORÁCICA
Factores genéticos	X			
Dosis acumulada	X			≥ 35 Gy o ≥ 2 Gy/día
Mujeres	X			X
< 15 o > 65	X	X		X
Hipertensión arterial	X	X	X	
Cardiopatía isquémica	X	X	X	X
FEVI en rango bajo de la normalidad (50-55%) antes del tratamiento	X	X		
Historia de insuficiencia cardíaca/DV-CTOX	X	X	X	
Tratamiento combinado antitumorales y radioterapia torácica	X	X	X	X
Insuficiencia renal	X			

Obesidad (IMC > 30) y sedentarismo		X	X	
Tiempo transcurrido desde el tratamiento				X

Tabla 1. Factores de riesgo de disfunción ventricular en función del tratamiento oncológico (fármacos antitumorales y radioterapia). (3)

4.1.2. Tipos de cardiotoxicidad

La clasificación de la cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia es difícil porque los resultados carditóxicos se deben a una acción combinada. Los antineoplásicos los clasificamos en dos tipos en función de la cardiotoxicidad que tienen más riesgo de producir: (1, 6)

- **Tipo I:** daño cardíaco irreversible, dosis dependiente. Se trata de una cardiotoxicidad con mecanismo similar a las Antraciclinas (1, 6)

- **Tipo II:** daño cardíaco reversible con la supresión del tratamiento, no se relaciona con la dosis. Esto se debe a que no produce anomalías estructurales en los miocitos. Es una cardiotoxicidad con mecanismo similar al Trastuzumab. (1, 6)

Cardiotoxicidad	Mecanismo celular	Relación con dosis	Reversibilidad	Medicamentos
Tipo I	Muerte celular mediante especies reactivas de oxígeno (ROS)	Acumulativa (dosis dependiente)	Irreversible	Antraciclinas
Tipo II	Disfunción celular mediante inhibición de la reparación celular	No acumulativa (NO dosis dependiente)	Reversible	Trastuzumab
Tirosín quinasa	Muerte celular: altera el potencial de la mitocondria, impidiendo la producción de ATP			Compuestos antiangiogénicos (Bevacizumab, Sorafenib, Sunitinib)

Tabla 2. Tipos de cardiotoxicidad en función del mecanismo de producción, la dosis de tratamiento, reversibilidad y ejemplo de fármaco que la produce (6)

En función de la causa de la cardiotoxicidad, el momento de aparición y el daño asociado vamos a definir dos tipos: (7, 8)

- **Aguda o precoz:** Aparece en la primera semana desde el inicio del tratamiento. Se debe a la formación de radicales libres y ROS. El daño producido a nivel cardíaco se manifiesta como miocarditis y pericarditis. En el electrocardiograma (ECG) pueden verse alteraciones como: ST inespecífico, aplanamiento onda T, acortamiento de QRS y prolongación intervalo QT, taquicardia sinusal y taquicardia supraventricular. (7, 8)

- **Crónica o tardía:** Aparece años después de finalizar el tratamiento. Se debe también a la formación de radicales libres y ROS. A nivel cardíaco causa principalmente cardiomiopatías e insuficiencia cardíaca. (7)

4.1.3. Alteraciones cardiovasculares debido a la quimioterapia

La cardiotoxicidad asociada a las terapias contra el cáncer puede variar desde situaciones asintomáticas, que incluyen cambio electrocardiográficos y disminución temporal de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, hasta eventos potencialmente mortales como la insuficiencia cardíaca congestiva o síndromes coronarios agudos. (9) Tal y como se muestra en la siguiente tabla, cada agente quimioterápico puede tener asociada una alteración cardiovascular: (6)

Alteración cardiovascular	Quimioterápico
Trastornos del ritmo	Antraciclinas Taxanos
Isquemia cardíaca	5-FU Capecitabina Taxanos Alcaloides Bevacizumab
Hipotensión arterial	Etopósido Alemtuzumab Cetuxumab Rituximab IL2
Insuficiencia cardíaca	Antraciclinas Trastuzumab Inhibidores Tirosin quinasa Ciclofosfamida Bevacizumab
Hipertensión arterial	Bevacizumab

Tabla 3. Alteraciones a nivel CV según el agente quimioterápico.

4.2. Insuficiencia cardíaca

El Diccionario Nacional del Cáncer, la define como la afectación por la que el corazón tiene dificultades para bombear la sangre oxigenada al resto del cuerpo de forma eficiente. Casi siempre supone una afectación crónica, aunque en ocasiones podría aparecer de forma brusca. Puede afectar únicamente a un lado, pero lo más frecuente es que afecte a los dos simultáneamente. (10)

Las causas más comunes son: la enfermedad de la arteria coronaria y la hipertensión arterial mal controlada. También puede causarla: cardiopatía congénita; infarto; estenosis o insuficiencia valvular, infecciones; arritmias, etc. (1)

Produce una clínica muy diversa pudiendo destacar: tos, síndrome constitucional, nicturia, palpitaciones, edemas, hepatoesplenomegalia, aumento de peso, etc.

El Instituto Nacional del Cáncer propone Criterios de Terminología Común de los eventos adversos (disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca) en 5 grados según su gravedad: (1)

- **Grado 1:** elevaciones asintomáticas de los biomarcadores o anomalías en las pruebas de imagen.
- **Grado 2 y 3:** síntomas con esfuerzos leves y moderados.
- **Grado 4:** síntomas graves que requieren aporte hemodinámico, amenazan la vida.
- **Grado 5:** muerte.

Sin embargo, no están claros los criterios para confirmar la insuficiencia cardíaca:

1. La Sociedad Europea de Cardiología identifica el FEVI 50% como punto de corte de normalidad. En los pacientes tratados con antraciclinas y trastazumab, una FEVI en rango bajo normal (50-55%) aumenta considerablemente el riesgo de insuficiencia cardíaca. Por esto, la Sociedad Americana de Ecocardiografía y la

Asociación Europea de Imagen Cardiovascular utilizan el 53% como límite normal. (3)

2. Se define insuficiencia cardíaca como la disminución de >20% en la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) cuando FEVI basal es normal, o > 10% de disminución cuando la FEVI de base no es normal. (3)

Se han realizado estudios para valorar el pronóstico de pacientes con insuficiencia cardíaca debido a diferentes causas (idiopática, periparto, por miocarditis, por cardiopatía isquémica, enfermedad miocárdica infiltrativa, hipertensión, infección por el VIH, enfermedad de tejido conectivo, abuso de sustancias, terapia con doxorrubicia y otras causas). En un estudio a 1230 pacientes con miocardiopatía se realizó un seguimiento durante cuatro años y medio, llegando a las siguientes conclusiones (417 pacientes murieron, 57 recibieron un trasplante cardíaco): (11)

- La causa subyacente de la insuficiencia cardíaca tiene valor pronóstico. (11)
- Las pacientes con miocardiopatía periparto tienen mejor pronóstico que aquellos con otras miocardiopatías. (11)
- Los pacientes con miocardiopatía debido a enfermedades infiltrativas del miocardio, infección por VIH o terapia con doxorrubicia tienen un pronóstico especialmente malo. (11)

4.3. Cardotoxicidad en relación a los tratamientos del cáncer de mama

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en el sexo femenino en todo el mundo. Gracias a los avances en el diagnóstico y tratamiento, se estima que casi el 90% de las mujeres que sufren de esta patología sobreviven 5 años o más. (12)

El pilar fundamental del tratamiento es la cirugía. Se combina con terapia adyuvante (radioterapia, quimioterapia, terapia dirigida o terapia endocrina) en función de la etapa, estado funcional, características clínico-patológicas y moleculares del tumor, así como de la comorbilidad asociada a cada paciente. Esta terapia debe ser individualizada. (12)

Se ha visto que el mecanismo de acción de los agentes quimioterápicos sobre las células cancerosas no es del todo específico, y actúan produciendo diversos efectos tóxicos, destacando entre ellos, la cardiotoxicidad. (13) Este tema es motivo de una creciente preocupación debido al aumento de supervivientes de cáncer de mama a largo plazo y la tendencia a combinar dos o más terapias cardiotóxicas en el tratamiento adyuvante. (12). Habitualmente, la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia se debe a mecanismos multifactoriales, entre los que se encuentran: (14)

- Producción de radicales libres de oxígeno (ROS)
- Defectos en la estructura y función mitocondrial
- Alteración de la homeostasis del calcio y el hierro
- Alteración de la expresión génica

La cardiotoxicidad en el cáncer de mama se ha relacionado en mayor medida con el tratamiento con antraciclinas, ciclofosfamida, taxanos, Trastuzumab, terapia neuroendocrina (tamoxifeno, inhibidores de la aromatasa) Bevacizumab, así como con la radioterapia. (1)

4.3.1. Antraciclinas

- Clasificación y estructura: Las antraciclinas (por ejemplo, doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina e idarrubicina) son fármacos quimioterápicos altamente eficaces utilizados en el tratamiento de muchos cánceres (hematológicos, sarcomas y mama). En el caso del cáncer de mama, doxorubicina (DOX) y epirubicina (EPI) son utilizados tanto en terapia adyuvante como neoadyuvante. (1,12) Son el pilar fundamental en la quimioterapia adyuvante y en el tratamiento del cáncer de mama metastásico. (12) Su estructura básica la podemos ver en la figura 1. Para mejorar las condiciones terapéuticas de estos fármacos se producen modificaciones en el carbono 9 o en la fracción cíclica. (7)

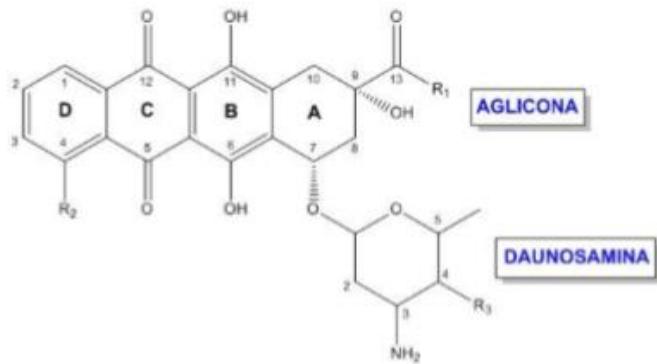


Ilustración 1. Estructura básica de las antraciclinas consta de una aglicona tetracíclica y un aminoazúcar (daunosamina), conectados por un enlace glicosídico en el carbono 7 y una pequeña cadena lateral con un grupo carbonilo en el carbono 13. (7)

- **Mecanismo de acción:** Los mecanismos de acción antitumoral de las Antraciclinas, tienen como diana la síntesis de proteínas (sobre el ADN), la producción de especies reactivas de oxígeno, la activación de la vía de supervivencia de p53, y la inhibición de la reparación del ADN (Topoisomerasa II). Hay dos tipos de Topoisomerasa, Top-2-alfa (implicada en la rápida replicación de la neoplasia) y Top-2-Beta (células quiescentes como son los miocitos). La TopII β provoca roturas de la doble hebra de ADN, esto conduce a la activación de la proteína p53 supresora de tumores, la disfunción mitocondrial, y la generación de ROS provocando la muerte celular. (1,15)

- **Cardiotoxicidad:** Pueden producir cardiotoxicidad de Tipo I: dosis dependiente, llegando a producir un daño cardíaco irreversible. (6) Producen toxicidad a varios niveles (mielosupresión, neutropenia, estomatitis, náuseas y vómitos, alopecia reversible, irritación cutánea, en tejidos por extravasación) siendo el más significativo la cardiotoxicidad. Se manifiesta con arritmias e hipotensión, e intracelularmente puede causar degeneración vacuolar, desorganización miofibrilar, aumento del número de lisosomas y apoptosis y necrosis de los cardiomioscitos. (7) En la siguiente figura se muestra un miocardio normal y un miocardio alterado después de administrar Antraciclinas.

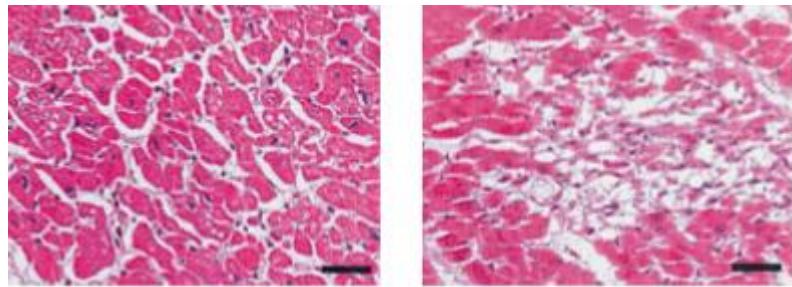


Ilustración 2. Miocardio antes (izquierda: miocardio normal sin ningún cambio en la matriz extracelular y miocitos intactos) y después de la administración de antraciclinas (derecha: tejido cardíaco con pérdida de miocitos, desorganización de la matriz y fibrosis difusa) (7)

A nivel cardíaco pueden producir toxicidad aguda o precoz (en la primera semana de tratamiento) y tardía o crónica (años después de finalizar el tratamiento) (16, 17) La toxicidad aguda ocurre en menos del 1% de los casos, es benigna, reversible, no dosis dependiente por lo que no es motivo de suspensión del tratamiento. Produce miocarditis y pericarditis. La cardiotoxicidad crónica (tipo I) es más frecuente, dosis-dependiente progresiva que puede terminar produciendo una cardiomielopatía o insuficiencia cardíaca congestiva años después de finalizar el tratamiento. (7) Es irreversible si no se realiza un diagnóstico precoz. (2, 18) La manifestación más común de cardiotoxicidad inducida por antraciclinina es la insuficiencia cardíaca izquierda. (12) Hay que tener en cuenta que el riesgo de cardiotoxicidad aumenta cuando se suministran de forma concomitante a radioterapia, ciclofosfamida, paclitaxel y trastuzumab. (1)

La DOX sigue siendo uno de los antitumorales más efectivos para el tratamiento de sarcomas y tumores sólidos como el de mama. La incidencia y gravedad de su cardiotoxicidad está muy relacionada con la dosis total acumulada: 450-500 mg/m². Sus efectos tóxicos son más frecuentes en jóvenes. (7) Es el fármaco más estudiado. (11)

La EPI manifiesta una eficacia antitumoral superponible a la DOX, con una disminución de la cardiotoxicidad. Se debe a la menor producción de ROS y metabolitos secundarios (epirubicinol). La incidencia de cardiopatías por EPI aumenta con dosis acumuladas de 850-900 mg/m² del fármaco. (7)

La cardiotoxicidad que producen puede ser causa de interrupción del ciclo de tratamiento, a pesar de ello las antraciclinas, junto con los taxanos siguen siendo un pilar fundamental en el cáncer de mama. (1, 15)

Según el tipo de la Antraciclina, tienen una interacción diferente con el ADN, como podemos ver en la siguiente tabla. (7)

Parámetros	Doxorubicina	Daunorubicina	Epirubicina
Especificidad de unión con el ADN	Pares de bases GC y AT adyacentes	Pares de bases GC adyacentes y un par de bases AT	Pares de bases GC y TG
Modo de unión	Intercalación, unión al surco menor, unión externa y unión electrostática	Intercalación, unión externa de carácter electrostático y unión electrostática	Intercalación y unión al surco menor
Tipo de interacción	Interacciones hidrofóbicas de apilamiento y puentes de hidrógeno	Interacciones hidrofóbicas de apilamiento y puentes de hidrógeno	Fuerzas de Van der Waals, interacciones hidrofóbicas de apilamiento y puentes de hidrógeno
Cambio conformacional	Si	Si	No
Tipo de cambio conformacional	Z-ADN	Z-ADN	No descrito

Tabla 4. Los diferentes parámetros a tener en cuenta según sea el tipo de Antraciclina.

La mayoría de los tejidos contienen enzimas que detoxifican los radicales libres para limitar el daño, pero el tejido miocárdico no (es más susceptible al estrés oxidativo). Además, la cardiotoxicidad también se produce por el metabolismo de las antraciclinas. Se reduce el grupo carbonilo 13 a un alcohol obteniendo doxorrubiciol y epirubiciol. Estos metabolitos son potentes inhibidores de la ATPasa y actúan inhibiendo la captación de Ca²⁺ por el retículo sarcoplásmico, lo que impide la actividad contracción/relajación del miocardio. (7)

Un estudio prospectivo realizado para estudiar la cardiotoxicidad de la antraciclina determinó la incidencia acumulada de cardiotoxicidad inducida por Antraciclinas, sus predictores y las manifestaciones electrocardiográficas y ecocardiográficas asociadas en pacientes adultos con cáncer en el Instituto de Cáncer de Uganda. Se realizó en un grupo de 160 pacientes con un seguimiento de 146 días. De los 64 pacientes que se les realizó electrocardiograma y ecocardiograma en el seguimiento 14 desarrollaron cardiotoxicidad, tasa de incidencia acumulada de 21,9% IC95% (13,5-33,43). Pudo verse una reducción de QRS y una prolongación del intervalo QTc. La incidencia acumulada de efectos cardiotóxicos fue elevada, lo que indica la necesidad de una monitorización precoz y continua del tratamiento con antraciclinas. (8)

4.3.2. Agentes alquilantes

- **Clasificación y estructura:** Los agentes alquilantes se pueden clasificar en tres grupos: clásicos (ciclofosfamida, ifosfamida y melfalán), nitrosureas (carmustina, estramustina, fotemustina) y tetrazinas (dacarbacina, temozolomida) (1, 19)

Ciclofosfamida es el agente alquilante más utilizado, se trata de una molécula inactiva que pasa a acroleína y fosforamida al activarse gracias a las enzimas microsómicas del hígado (metabolitos activos, potentes alquilantes del ADN), siendo su estructura la mostrada en la Figura 3. Forman parte del tratamiento de diversos cánceres, entre ellos el cáncer de mama. (19)

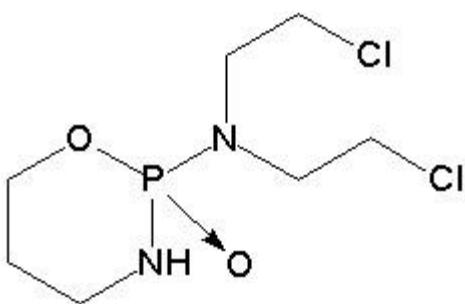


Ilustración 3. Estructura bioquímica de la Ciclofosfamida (20)

- **Mecanismo de acción:** Tienen como diana principal la inhibición de la transcripción del ADN, impidiendo la síntesis de proteínas. (1) Al reaccionar los grupos alquilo de los agentes alquilantes con las bases nitrogenadas de la molécula de ADN forman puentes que impiden su replicación, la transcripción del ARN, y por tanto la mitosis y la síntesis de proteínas, provocando la muerte celular. (1) Actúan durante todo el ciclo celular pero, son más activos sobre las células de rápida división (19)

- **Cardiotoxicidad:** Ciclofosfamida puede causar insuficiencia cardíaca izquierda en un 7-28% de los pacientes de forma aguda. Sus efectos son dosis dependiente y se han relacionado con la dosis: > o = 150 mg/kg y 1500 mg /m2. (1, 6)

4.3.3. Inhibidores de polimerización de microtúbulos

- **Clasificación y estructura:** Los taxanos (paclitaxel y docetaxel) son agentes antineoplásicos ampliamente utilizados. Actualmente su uso está recomendado en el

tratamiento del cáncer de mama. (1, 21). La estructura química de Paclitaxel se muestra a continuación:

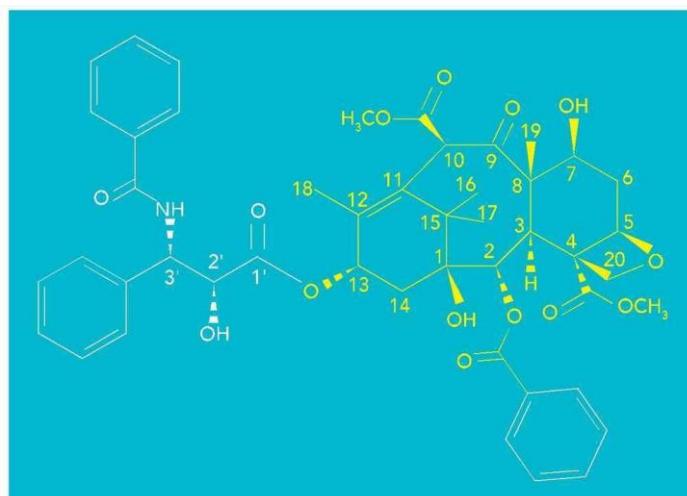


Ilustración 4. El paclitaxel tiene una estructura química formada por un esqueleto hidrocarbonado con tres ciclos de 6,8 y 6 carbonos (color amarillo en el dibujo) polisustituido por cuatro metilos y ocho funciones oxigenadas (una de b-fenilisoserina que esterifica la posición C-13). (21)

- **Mecanismo de acción y cardiotoxicidad:** Promueven la polimerización y estabilización de los microtúbulos, esto inhibe la mitosis y conduce a la apoptosis. (22) También inducen otras vías moleculares como por ejemplo su capacidad para promover la transcripción del gen de la ciclooxygenasa-2 (COX-2) y para estabilizar la transcripción del ARN mensajero. Esto aumenta la producción de prostaglandinas (implicadas en la tumorigénesis) y un aumento de la actividad de COX-2 (asociada con el crecimiento tumoral y un mal pronóstico con resultado clínico desfavorable). (1, 23, 24)

La regulación al alza de COX-2 podría atenuar el efecto antitumoral de los taxanos. Esto proporciona la justificación para el uso de inhibidores de COX-2 (rofecoxib, celecoxib, parecoxib, etoricoxib, valdecoxib) en combinación con taxanos, ya que esto podría mejorar teóricamente la eficacia clínica de paclitaxel y docetaxel. (23)

En estudios realizados con taxanos se ha visto que:

- El paclitaxel interfiere con el metabolismo y la excreción de la antraciclina potenciando su acción y contribuyendo con ello a un incremento de la toxicidad cardíaca. Se ha visto que combinación de doxorubicina con paclitaxel tiene riesgo mayor de complicaciones cardíacas. (12)

- Por el contrario, la combinación de epirrubicina con paclitaxel fue aceptable siempre que la dosis acumulada de epirrubicina fuese <900 mg / m². (12)

Con los estudios realizados hasta el momento, se ha visto que la adición de taxanos a la quimioterapia adyuvante basada en antraciclinas reduce el riesgo de recurrencia (4.6%) y de mortalidad (3.2%). Por lo tanto, como conclusión, los planes de tratamiento con taxanos y menores dosis de antraciclinas se están asociando con una menor cardiotoxicidad. (12)

4.3.4. Terapias dirigidas contra el cáncer HER2+

Los tumores con sobreexpresión de HER2/ ErbB2 (factor de crecimiento epidérmico humano 2) tienen peor pronóstico (más agresivos y mayor tasa de recidivas). (1)

- **Clasificación:** Trastuzumab, Lapatinib, Pertuzumab.
- **Mecanismo de acción y cardiotoxicidad:** Tipo II: daño cardíaco reversible que permite recuperar la funcionalidad y reiniciar el tratamiento si es necesario. (1, 6)
 - Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal anti-HER2 humanizado dirigido al dominio extracelular de esta proteína. Se ha demostrado un aumento de la supervivencia del cáncer de mama y también una gran mejora en el cáncer metastásico. HER2 / ErbB2 se expresa en la membrana de los miocitos y adquiere una función protectora frente al estrés celular. Trastuzumab al unirse a este receptor impide esta cardioprotección (frente al estrés celular) aumentando con ello la toxicidad. Disminuye la resistencia de los cardiomioscitos frente al estrés, haciéndolos más susceptibles de apoptosis. (1)
 - Lapatinib es un inhibidor de la tirosina quinasa oral de HER2 y receptor del factor de crecimiento epidérmico. (1)
 - Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea la dimerización de HER 2 con otros receptores de HER2. (1)

La combinación de dos agentes anti-HER2 reduce la cardiotoxicidad y mejora la supervivencia. Como, por ejemplo, la Emtansina-Trastuzumab que es una combinación de Trastuzumab con un citotóxico DM1 (incidencia de insuficiencia cardíaca izquierda de 2,7%). (1)

4.3.5. Terapia neuroendocrina:

El tratamiento neurohormonal como adyuvancia en el cáncer de mama con receptor estrogénico positivo reduce el riesgo de recurrencia y mejora la supervivencia. En premenopáusicas está recomendado el tratamiento con tamoxifeno y en postmenopáusicas los inhibidores de la aromatasa. (12)

- Tamoxifeno: modulador selectivo del receptor de estrógenos con propiedades antagonistas y agonistas de estrógenos. Reduce los niveles plasmáticos de colesterol de lipoproteínas de baja densidad, que en otras circunstancias se ha asociado con una disminución del riesgo de eventos cardiovasculares. (12)
- Inhibidores de la aromatasa: bloquear la conversión de andrógenos en estrógenos y, por lo tanto, reducir los niveles de estrógeno en plasma y tejido. (12)

Se ha planteado la hipótesis de que esta interferencia en el sistema normal de estrógenos podría influir en el riesgo de enfermedad cardiovascular. (12) En función de los estudios realizados podemos resumir que los inhibidores de la aromatasa parecen que producen un pequeño aumento del riesgo de cardiotoxicidad, pero evaluando el riesgo-beneficio, mejoran de forma significativa la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama. El tamoxifeno no parece implicar ningún riesgo cardíaco. (12)

4.3.6. Compuestos antiangiogénicos

- **Clasificación:** Bevacizumab, Sorafenib y Sunitinib
- **Mecanismo de acción y cardiotoxicidad:** Los efectos citotóxicos son principalmente a nivel endotelial, y de manera secundaria pueden producir efectos cardíacos. Algunos efectos adversos que pueden producir son: hipertensión, isquemia e insuficiencia cardíaca. (1)

- Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que se une a VEGF, inhibiendo la vía de señalización por VEGF secuestrando el ligando. El receptor de VEGF señaliza por medio de su actividad tirosín kinasa. Al neutralizar esta actividad biológica se reduce la vascularización del tumor. Esto impide la formación de los vasos sanguíneos que el cáncer de mama necesita para crecer. (1, 10) Bevacizumab es el que con más frecuencia se asocia a riesgo de insuficiencia cardíaca (un riesgo 5 veces mayor). (1)
- Sorafenib y Sunitinib: son inhibidores de la señalización intracelular vía receptor VEGF, pero no son totalmente específicos y también inhiben otras kinasas. (1)

4.3.7. Radioterapia

La radioterapia se recomienda en la mayoría de los pacientes sometidos a tratamiento de cáncer de mama. La radioterapia adyuvante después de la cirugía conservadora del cáncer de mama reduce el riesgo de recurrencia en aproximadamente dos tercios. También está indicada en casos con ganglios positivos y enfermedad T3 y T4. Varios estudios han demostrado que la radioterapia aumenta la supervivencia y reduce el riesgo de mortalidad por cáncer de mama en estos pacientes. (12)

Sin embargo, una preocupación importante, son los efectos adversos de la radioterapia como consecuencia de la irradiación de órganos adyacentes. (12) Se pueden manifestar como toxicidad aguda (cambios sutiles, difíciles de evaluar y clínicamente menos relevantes) o años después de la exposición (indistinguibles de las manifestaciones que presentan pacientes con enfermedades cardíacas debidas a otras etiologías). (25) Están asociadas con lesión a nivel macro y microvascular, lesión endotelial, disfunción valvular, aterosclerosis, fibrosis y enfermedad pericárdica. La insuficiencia cardíaca puede aparecer de forma aguda como consecuencia de una miocarditis postirradiación pero lo más frecuente es que aparezca a largo plazo en forma de disfunción ventricular o miocardiopatía restrictiva. (12)

Los diferentes mecanismos por los que la radioterapia está implicada en la cardiotoxicidad se muestran en la tabla 5.

Tipo de mecanismo	Fisiopatología	Órgano implicado
Inflamación aguda	- Aumento de la permeabilidad de célula endotelial - Expresión de moléculas de membrana (Selectina E/P, ICAM-1, PECAM-1) - Liberación de citoquinas proinflamatorias (TNF / IL8) - Alteración del proceso de fibrinólisis endógena	Endotelio
Fibrosis (proceso principal por el cual se produce daño crónico en la radiación)27	- Depósito anormal del colágeno por los miofibroblastos activados - Liberación de citoquinas profibróticas (IL-13, IL-4, FNT- β) - Hipoxia crónica y estrés oxidativo	Endotelio Miocardio
Estrés oxidativo	- Transición de la inflamación aguda a la fibrosis - Propagación de la inflamación por distintos mecanismos (quimiotaxis, aumento de la actividad de la trombina, e interacción con factores de necrosis	Endotelio

Tabla 5. Mecanismos por los que la radioterapia produce toxicidad cardiovascular (26)

En la siguiente tabla podemos ver un resumen de los diferentes fármacos explicados en relación con los mecanismos de acción implicados y la posible cardiotoxicidad observada

Fármaco	Mecanismo de acción	Efectos adversos cardiovasculares
Antraciclinas (DOX, DNR, EPI, IDA)	Se intercalan en el ADN, impidiendo la síntesis de proteínas, genera ROS que resultan del daño del ADN, así como de la inhibición de la TOP2B, deteriorando la reparación del ADN (1)	Fibrilación ventricular, miocarditis, insuficiencia cardíaca, taquicardia ventricular, insuficiencia ventricular izquierda, pericarditis, fibrilación auricular (1, 15)
Agentes alquilantes (Ciclofosfamida, Cisplatino, Mitomicina, Ifosfamida, Mefalán)	Inhiben la transcripción del ADN, alteran la síntesis de proteínas (1, 19)	Insuficiencia cardíaca, bloqueo cardíaco, taquicardia supraventricular, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia ventricular izquierda, bradicardia, fibrilación auricular, trombosis arterial, miocarditis, pericarditis (15)
Taxanos (Pacitaxel y Docetaxel)	Alteran la función de los microtúbulos necesarios para la división celular (1, 23)	Ectopia ventricular, bradicardia, bloqueo cardíaco cardíaco (15)
Terapias dirigidas contra el cáncer HER2+ (Trastuzumab, Lapatinib, Pertuzumab)	Inhibe la activación de HER2 que resulta en la inhibición de una vía de transducción de señales que termina perjudicando la transcripción de ADN (1)	Insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda, miocardiopatía, enfermedad arterias coronarias, enfermedad pericárdica, enfermedad valvular, arritmias (15)
Terapia endocrina (Tamoxifeno, inhibidores de la aromatasa)	Tamoxifeno: modulador selectivo del receptor de estrógenos con propiedades antagonistas y agonistas de estrógenos. Inhibidores de la aromatasa: bloquear la conversión de andrógenos en estrógenos (12)	Tromboembolismo, disfunción valvular, trombosis venosa, insuficiencia cardíaca, pericarditis, aterosclerosis periférica, disritmia (15)
Compuestos antiangiogénicos	Bloquea la activación de las	Hipertensión, isquemia,

(Bevacizumab, Sunitinib)	Sorafenib, quinasas que resulta en la inhibición de la angiogénesis. (1)	disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca. Prolongación QTc (15)
Radioterapia	Inflamación aguda (daño endotelial) Estrés oxidativo (ROS) Fibrosis (cardiotoxicidad crónica) (26)	Lesión endotelial, disfunción valvular, atherosclerosis, fibrosis, enfermedad pericárdica, insuficiencia cardíaca y la disfunción ventricular izquierda por miocarditis (aguda) y disfunción ventricular o miocardiopatía restrictiva (crónica, más frecuente) (15)

Tabla 6. Mecanismos de acción de los fármacos quimioterápicos en relación a la posible cardiotoxicidad.

5. Abordaje del daño miocárdico por tratamientos oncológicos: detección precoz y prevención

Tanto la detección precoz como la prevención de la cardiotoxicidad son muy importantes. Esto es debido a que la prevención nos permite detectar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar cardiotoxicidad y así aplicar las medidas que se conocen de hasta el momento de cardioprevención. La detección precoz consiste en llevar un seguimiento más estrecho de estos pacientes mediante pruebas de imagen (siendo la ecografía la prueba de elección) y vigilancia de biomarcadores para poder detectar muy precozmente el daño cardíaco y poner rápidamente una solución evitando que progrese hasta volverse un daño irreversible, empeorando la calidad de vida de nuestros pacientes. (1, 27)

5.1. Detección precoz

5.1.1. Pruebas de imagen

A continuación, se explican las diferentes pruebas de imagen para poder detectar de forma eficaz y precoz la cardiotoxicidad, como se explican en la tabla 7.

La ecocardiografía tridimensional es la modalidad ecográfica de elección que aporta mayor exactitud al cálculo de la fracción de eyección, en comparación con la resonancia magnética, que es el patrón de referencia actual. (27)

La ecocardiografía speckle tracking bidimensional parece prometedora como prueba de imagen para detectar anomalías en la mecánica miocárdica en una fase muy temprana de la cardiotoxicidad y permite predecir una posterior disfunción sistólica manifiesta. (27)

	Características	Permite	Inconvenientes
ECOCARDIOGRAFÍA (de elección) - Bidimensional - Tridimensional: Aumenta la precisión y detecta cambios más sutiles en la FEVI que la ECO bidimensional	Seguimiento de los pacientes Gran disponibilidad e inocuidad. Con contraste mejora mucho la definición. Amplia disponibilidad, rentabilidad y bajo coste	Observar: cámaras cardíacas, función valvular, y pericardio Clasificar: función sistólica y diastólica, y presiones pulmonares. importante cambio en el ajuste del tratamiento.	Incapacidad para detectar cambios mínimos (<10%) en la FEVI.
Ecocardiografía Speckle tracking (rastreo de marcas) bidimensional	Técnica reciente: futura promesa en la predicción precoz de la cardiotoxicidad por quimioterapia	Detección más temprana de cambios sutiles en la función miocárdica (evalúa la función miocárdica en según las velocidades cardíacas durante el ciclo cardíaco)	Uso limitado por la dependencia de ángulo, la variabilidad intre/interobservador y la interferencia con el ruido
Cardiorresonancia magnética (patrón oro)	“Patrón oro” para la detección de los volúmenes y la función cardíaca. Mayor reproducibilidad intra e interobservador que la ecocardiografía	Diagnóstico y pronóstico: edema de miocardio, inflamación y fibrosis de los tejidos Identifica: cardiotoxicidad temprana y tardía en pacientes con cáncer	Mayor coste Falta de disponibilidad Relacionados con el paciente: claustrofobia, marcapasos

Tabla 7. Pruebas de imagen para la detección precoz de la cardiotoxicidad (1, 26)

5.1.2. Biomarcadores

La identificación del riesgo que un individuo tiene de presentar un evento cardiovascular en relación al tratamiento contra el cáncer y la posibilidad de intervenir de forma temprana para evitarlo constituye una posible herramienta que permite la predicción del riesgo cardiovascular en este tipo de pacientes. Por ello, los biomarcadores son herramientas

muy prometedoras para la identificación temprana, la estadificación del riesgo, y el seguimiento de la cardiotoxicidad por quimioterapia. Sin embargo, se trata de un campo en el que todavía queda mucho por investigar. (1)

No está claro si los biomarcadores de alteraciones cardíacas, tabla 8, pueden usarse para evaluar el riesgo de efectos secundarios cardíacos o para controles de la salud cardiovascular en pacientes que reciben tratamiento de cáncer o son supervivientes a largo plazo. Tampoco está claro qué combinaciones de biomarcadores y pruebas de imagen deberán usarse en cada paciente. (28)

Tipo de biomarcador	Características
De lesión	<p>Ejemplo: troponina. Sus niveles sirven como predictor de la insuficiencia cardíaca.</p> <p>Monitorización antes y después de cada ciclo de tratamiento.</p> <p>Los niveles al finalizar el tratamiento son predictivos de una posterior reducción del FEVI y la incidencia de eventos cardíacos.</p> <p>Alto valor predictivo negativo en los casos que no se eleva.</p>
De carga	<p>Ejemplo: Péptido natriurético. Podrían ser útiles como estrategia de vigilancia, pero son necesarios más estudios para comprender la asociación entre estos péptidos y la insuficiencia cardíaca.</p>
Inespecíficos de inflamación	<p>Proteína C reactiva; galectina-3; ST-2; factor de crecimiento de diferenciación 15; mieloperoxidases</p>

Tabla 8. Tipos de biomarcadores, principales características y ejemplos más representativos de cada grupo (1).

La presencia de ciertos biomarcadores a nivel cardíaco en relación a la cardiotoxicidad, parece asociado a un mayo índice de mortalidad en pacientes con cáncer de mama. Sin embargo, a día de hoy, son necesarios más estudios que corroboren dicha relación. Estos marcadores son los siguientes (1):

- N-terminal pro-péptido natriurético cerebral
- Pro-péptido natriurético atrial
- Mid-regional pro-adrenomedulina
- Alta sensibilidad de troponina T
- Copeptina

5.2. Prevención

5.2.1. Tipos de prevención

Se ha tratado de realizar unas directrices para tratar y orientar el enfoque de la prevención de la cardiotoxicidad en el ámbito clínico con conocimientos basados en la evidencia.¹ Podemos clasificar la prevención en tres tipos:

- **Primordial:** se trata de terapias cardioprotectoras que se administran inmediatamente después del diagnóstico de cáncer y antes de la terapia del cáncer. (29) Está adaptada en función de una estadificación del riesgo cardíaco dependiendo del tratamiento y el tipo de paciente. (30)
- **Primaria:** es la que se realiza a todos los pacientes ya tratados con terapias cardiotóxicas. (30)
- **Secundaria:** en pacientes con signos preclínicos de cardiotoxicidad y que están considerados como de alto riesgo. (30)

5.2.2. Prevención del riesgo

Los índices y biomarcadores que utilizamos normalmente para detectar la cardiotoxicidad, cambian después de que se haya producido el daño. Por esto es importante identificar los pacientes con mayor riesgo de sufrir estas complicaciones cardiovasculares antes de que presenten clínica. La identificación de los nuevos genes y vías de señalización mediante las tecnologías “ómicas” (genómica y proteómica) puede ser útil para detectar precozmente el daño cardíaco y las nuevas dianas terapéuticas. (31)

La clave de la prevención está en la individualización del riesgo cardiotóxico personal de cada paciente y el riesgo potencial cardiotóxico asociado a cada quimioterápico. En este sentido se han creado algoritmos de actuación fundamentados en la monitorización y el inicio de tratamiento precoz y oportuno de cada efecto. (32)

La identificación de pacientes con mayor riesgo se llevará a cabo mediante la detección de los factores de riesgo, pruebas de imagen y biomarcadores (aunque su papel en la monitorización de rutina todavía no está plenamente establecido) (30, 33, 34)

5.2.2.1. Estrategias para la prevención de la cardiotoxicidad

A medida que aumenta el número de sobrevivientes a largo plazo de cáncer de mama, los efectos secundarios de la terapia adyuvante contra el cáncer, como la cardiotoxicidad cardíaca, siguen siendo clínicamente importantes. (12) El cáncer y las enfermedades cardiovasculares comparten muchos factores de riesgo. Hoy en día, no tenemos ninguna escala que valore prospectivamente el riesgo de cardiotoxicidad. Las escalas tradicionales subestiman el riesgo asociado al tratamiento del cáncer. Por esto, es muy recomendable estratificar a los pacientes antes de iniciar el tratamiento en función del riesgo que tienen de desarrollar un efecto adverso a nivel cardiovascular. En los pacientes clasificados como riesgo cardiovascular elevado (HTA, cardiopatía previa) o que ya hayan recibido en algún momento de su vida otros fármacos cardiotóxicos, podría considerarse la utilización de la quimioprevención (no se recomienda de forma sistemática en todos los pacientes). (3, 35)

Además de estas estrategias para la quimioprevención, es necesario para todos los pacientes promover un estilo de vida saludable, recomendando la realización de ejercicio físico de forma regular. También es importante el control riguroso y la identificación de los factores de riesgo antes, durante y después del tratamiento. (3) Se trata de un campo en investigación que, aunque faltan muchas cosas por conocer, puede ser muy importante para disminuir la morbilidad y mejorar el pronóstico de los pacientes con cáncer. (3)

En un metaanálisis (17 ensayos clínicos aleatorizados) realizado para resolver la cuestión de la quimioprevención de la cardiotoxicidad producida, la fuerza de la evidencia resultó insuficiente para crear una conclusión definitiva. (36)

Los fármacos con los que se han realizado estudios para utilizarlos como estrategias de prevención de la cardiotoxicidad producida en el tratamiento del cáncer de mama son:

- **β- bloqueantes**

Hay una evidencia creciente de la acción cardioprotectora de los β- bloqueantes frente a la cardiotoxicidad producida por las antraciclinas. Carvedilol, es antioxidante y tiene capacidad quelante de hierro. Puede prevenir de las anomalías en la tensión arterial tras el uso de antraciclinas. Estudios con carvedilol y nebivolol durante el tratamiento con antraciclinas y

trastazumab han demostrado una mayor preservación de la FEVI y una menor incidencia de insuficiencia cardíaca. (30)

Se ha demostrado que carvedilol reduce la apoptosis de los cardiomiositos in vitro inducida por la doxorrubicina. (37) A diferencia de este resultado en relación a los β -bloqueantes y la cardiotoxicidad basada en las antraciclinas, hay poca evidencia clínica sobre el efecto cardioprotector de los β - bloqueantes asociados al tratamiento con Trastuzumab. (12) Por el contrario, otros β - bloqueantes como es el propanolol puede ser cardiotóxico, mientras que el metoprolol es neutral. (38,39)

- **Inhibidores del eje renina-angiotensina-aldosterona: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y Antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II) y antagonistas de la aldosterona**

Estudios en animales sugieren que los IECA pueden ser cardioprotectores en la toxicidad producida por las antraciclinas (tratamiento una semana antes y tres semanas después de la última dosis). (40)

Entre los posibles mecanismos clave que respaldan la acción cardioprotectora de los IECA se encuentran: (12)

- Disminución de la fibrosis intersticial
- Disminución de ROS
- Mejor control del calcio intracelular
- Alteraciones en la expresión de genes que afectan al metabolismo de los miocardiocitos
- Conservan el funcionamiento mitocondrial

También se han estudiado los ARA II como fármacos cardioprotectores en pacientes tratados con Antraciclinas. En un pequeño estudio con pacientes tratados con DOX por linfoma de Hodkin, se observó que el valsartán tenía un efecto cardioprotector frente a la toxicidad a largo plazo. En un ensayo comparativo aleatorizado, los pacientes que recibieron telmisartán con epirubicina, también mostraron una función sistólica conservada, determinada mediante la FEVI y la velocidad de deformación. Aunque en general, los ARA II, parecen tener la misma eficacia cardioprotectora que los IECA. (41)

Algunos datos sobre los beneficios de los IECAS en la reducción de la insuficiencia cardíaca inducida por la quimioterapia han sido negativos. El papel de los IECA en pacientes tratados con trastuzumab o radiación aún no se ha estudiado de forma exhaustiva. (39)

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado que comparó enalapril con placebo en 135 personas supervivientes a largo plazo de cáncer pediátrico con alguna anomalía cardíaca debido al tratamiento con antraciclinas. Se observó que el tratamiento con Enalapril no influía en el rendimiento de las pruebas de ejercicio, pero, por el contrario, se hizo evidente una disminución del estrés de la pared del ventrículo izquierdo en el grupo que tomó enalapril en comparación con el grupo que tomó placebo. Cualquier beneficio para esta población debe tenerse en cuenta y valorar riesgo-beneficio de los IECA para tomar decisión de tratamiento. (5)

Un estudio muestra que Telmisartán, se ha visto que cuando se administra antes de epirubicina, reduce la formación de radicales de oxígeno y el desarrollo de disfunción miocárdica. Sabemos que la cardiotoxicidad inducida por Epirubicina está relacionada con la producción de especies reactivas de oxígeno e inhibiendo la TOP2B, deteriorando la reparación del ADN e impidiendo la síntesis de proteínas. Telmisartán al bloquear el receptor de angiotensina II tipo 1, disminuye la producción de radicales libres de oxígeno inducida por epirubicina, tiene efectos antiinflamatorios y revierte el deterioro precoz del miocardio. (42)

En otros estudios, se ha visto que los antagonistas de la aldosterona a través del receptor de EGFR pueden atenuar la disfunción miocárdica producida por el trastuzumab (especulación, se requiere estudio adicional). (43)

La Espironolactona, al utilizarse de forma simultánea con las antraciclinas en pacientes con función del ventrículo izquierdo conservada se ha observado que protege de la insuficiencia cardíaca. (44)

A pesar de todo esto, se trata de un efecto cardioprotector actualmente en estudio. (12)

- **Terapia de combinación:**

Se han realizado múltiples estudios para confirmar la hipótesis de cardioprevención con β - bloqueantes, IECA o ARAII para prevenir o reducir la insuficiencia cardíaca. (35) Se ha demostrado que la combinación de β - bloqueantes con IECA produce una mayor probabilidad de recuperación de la FEVI.51 Ejemplos de ensayos que se han realizado son:

Estudio VENCER: Un ensayo se realizó combinando carvedilol y enalapril. Con esta terapia combinada se observó que no hubo una reducción de la FEVI en comparación con los

pacientes que recibieron placebo, pero sí que tuvieron una menor incidencia de muerte e insuficiencia cardíaca. (45)

Estudio PRADA: Otros resultados revelaron que candesartán impedía a corto plazo el descenso del FEVI en el tratamiento con antraciclinas del cáncer de mama. A largo plazo tiene un papel preventivo del bloqueo de los receptores de la angiotensina. (46)

MANTICORE: Está comprobado el uso de perindopril frente a bisoprolol en pacientes HER2+ sometidas a tratamiento con trastuzumab para prevenir la disfunción ventricular izquierda. (47)

Recientemente, se ha demostrado que la triple terapia con docetaxel-carboplatino y taxanos es tan eficaz como la terapia estándar basada en antraciclinas y taxanos y produce menos efectos cardiotóxicos. Se trata de una alternativa interesante en los pacientes con cáncer de mama HER2+. (12)

SAFE-HEaRt es el primer estudio prospectivo que valora si las terapias dirigidas contra HER-2 pueden darse de forma segura sin necesidad de interrupción en pacientes con disfunción cardíaca. Se realizó en pacientes con cáncer de mama HER-2 positivo candidatas a tratamiento con Trastuzumab, Pertuzumab, o ado-trastuzumab emtansina. Se llevó a cabo un seguimiento realizando ecocardiografías seriadas y recibieron cardioprotección con beta-bloqueantes e IECAS. Los resultados fueron satisfactorios, se muestran datos de seguridad de las terapias dirigidas anti-HER2 combinadas con tratamientos cardioprotectores. Es de esperar que este resultado modifique las recomendaciones de las guías de la práctica clínica suponiendo una mejora de la situación de los pacientes. (48)

Tratamiento de la disfunción ventricular izquierda y de la insuficiencia cardíaca

En estudios realizados en pacientes con disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca inducida por la cardiotoxicidad de la quimioterapia ha demostrado mucho beneficio la utilización del tratamiento convencional con B-bloqueantes e IECAs. El tratamiento precoz (1-2 meses tras el inicio) y combinado (enalapril y carvedilol) tiene mejores resultados en cuanto a la recuperación del FEVI. Cuando se retrasa el tratamiento la recuperación es parcial o ausente. (18,49)

El tratamiento de la cardiotoxicidad inducida por el trastuzumab todavía no está bien establecido. (30, 29)

- **Dexrazoxano**

Es un derivado del agente EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) que actúa disminuyendo la cardiotoxicidad producida por la antraciclina y la producción de radicales libres a través de la quelación del hierro. (30, 12, 50) Además, se une a la topoisomerasa 2 impidiendo la formación de complejos ADN-Top2 mediados por la antraciclina. (30, 51)

En pacientes tratados con antraciclinas, dexrazoxano ha disminuido el riesgo de insuficiencia cardíaca y produce un aumento de supervivencia en ausencia de enfermedad cardíaca. (30, 52) Sin embargo, el mecanismo por el cual produce cardioprotección (unión a Top2-alfa y Top2-beta) preocupa porque parece que también puede atenuar la actividad antitumoral. (30,53)

La Sociedad Americana de Oncología Clínica recomienda su uso limitado en pacientes en pacientes adultos con cáncer de mama metastásico y otros tumores que han recibido >300mg/m² y que pueden beneficiarse del uso adicional de antraciclinas. (30,54)

Estudios recientes han demostrado eficacia en la reducción de la insuficiencia cardíaca en los supervivientes de cáncer en edad pediátrica y por tanto serán necesarios más estudios para determinar su eficacia y seguridad. (30, 55)

- **Estatinas**

Son inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA). Además de la reducción de lípidos, producen mediante mecanismos pleiotrópicos efectos cardioprotectores.(30, 56) Atenúan la muerte celular de los cardiomiositos inducida por la doxorrubicina y la apoptosis celular inducida por la radioterapia. (12) Hay estudios que sugieren que el beneficio de las estatinas consiste principalmente en reducir la muerte de cardiomiositos mediada por antraciclinas. (30, 56)

En un estudio de cohortes retrospectivo con > 600 pacientes con cáncer de mama, el uso de estatinas redujo la incidencia de insuficiencia cardíaca. (57) En pacientes sin anomalías cardiovasculares previas, la profilaxis con atorvastatina demostró una mayor conservación de la FEVI. (58) Actualmente, se están realizando varios estudios prospectivos que investigan el uso de las estatinas para prevenir la cardiotoxicidad en pacientes con cáncer de mama. (12)

6. Terapias avanzadas en la población con cáncer

Son similares a las de la población con insuficiencia cardíaca no debida a la cardiotoxicidad por la terapia de cáncer. Los pacientes con cardiotoxicidad debido a la

quimioterapia tienen opción de tratamiento con desfibriladores implantables, cardiovesores implantables y terapia de resincronización crónica, dispositivos de asistencia ventricular izquierda y el trasplante ortotópico cardíaco. (59)

La supervivencia después del soporte circulatorio mecánico en estos pacientes es similar a la población general (73% en el primer año y 63% a 5 años). En este caso se utiliza como terapia definitiva en lugar de como puente a trasplante. (60)

7. Cardio-Onco-Hematología

Las enfermedades cardiovasculares y el cáncer pueden coexistir en el mismo paciente (presentan factores de riesgo comunes y aumenta su incidencia con la edad). Actualmente la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia se considera un pilar fundamental en el manejo de los pacientes con cáncer porque afectan a la calidad de vida y a la supervivencia, independientemente del pronóstico oncológico. (61, 62, 63) Las enfermedades cardiovasculares suponen la principal causa de muerte de estos pacientes, seguido por las segundas neoplasias. Los tratamientos onco-hematólogicos triplican el riesgo de enfermedad cardiovascular, pero la evidencia científica en el manejo es escasa. (3)

Con el objetivo de diagnosticar y tratar precozmente, se reúnen los equipos de cardio-onco-hematología. (34, 64) Surge una nueva disciplina, que pretende prevenir y tratar precozmente la cardiotoxicidad para evitar las supresiones precoces de los antitumorales, optimizar los resultados en salud y reducir los costes. (3, 30, 34, 65)

La cardio-onco-hematología controla la calidad en el cuidado de la salud y establece la investigación y educación médica continuada en el campo. También se encargan de identificar y prevenir el riesgo de cardiotoxicidad seleccionando a los pacientes con mayor riesgo a priori, y posteriormente llevando a cabo una monitorización y seguimiento clínico. Para ello utilizan diferentes estrategias, como biomarcadores, pruebas de imagen (ECO 2D: técnica habitual para monitorizar la FEVI por su disponibilidad, bajo coste y experiencia) y evaluando las mejores estrategias para la prevención. Estas estrategias consisten en la utilización de esquemas terapéuticos óptimos y de agentes cardioprotectores (dexrazoxano, beta-bloqueantes, IECA, estatinas, terapias combinadas, etc.) (3)

Todo ésto acelera la evaluación, la vigilancia cardíaca y mejora la satisfacción de los pacientes sometidos a la asistencia clínica (66, 67, 68)

Los principales objetivos de los equipos y la consulta de Cardio-Onco-Hematología pueden resumirse en los siguientes puntos: (3, 69, 70, 71)

- Agilizar la comunicación, coordinación y toma de decisiones entre los profesionales implicados en el proceso del cáncer
- Desarrollar protocolos locales de prevención, diagnóstico y tratamiento precoz de las complicaciones cardiovasculares para mejorar los resultados clínicos
- Estratificar el riesgo cardiovascular del paciente oncológico
- Facilitar el tratamiento oncológico (evitar repeticiones de estudios, listas de espera, etc)
- Evitar interrupciones en la administración del tratamiento del cáncer
- Registrar y analizar los resultados en salud y calidad
- Disminuir las lagunas de conocimiento
- Facilitar el proceso de derivación a estas consultas con objeto de:
 - Optimizar el control de los factores de riesgo y/o enfermedad cardiovascular
 - Optimizar medidas terapéuticas de protección cardíaca
 - Identificar y tratar precozmente posibles toxicidades cardiovasculares (mantener alta sospecha clínica)
 - Programar el seguimiento de los supervivientes de cáncer

7.1. Vigilancia: antes, durante y después del tratamiento de cáncer

Hay un acuerdo general de la necesidad de vigilancia de estos pacientes para detectar los factores de riesgo cardíaco y oncológico y mejorar las condiciones que tiene cada paciente. Sin embargo, no hay unas bases y una evidencia científica de cómo hacerla. (3)

Es necesaria una monitorización de pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca secundaria a cardiotóxicos. Se realiza una valoración inicial para decidir el tratamiento y programar la monitorización durante el tratamiento. (3)

Este seguimiento depende de la clasificación del riesgo del paciente de desarrollar una enfermedad cardiovascular en función del tratamiento recibido y de la edad de exposición. Se recomienda seguimiento a supervivientes que han recibido:

- dosis de antraciclinas $\geq 250 \text{ mg/m}^2$
- $\geq 35 \text{ Gy}$ de radioterapia torácica
- Tratamiento combinado con $\geq 100 \text{ mg/m}^2$ de antraciclinas y $\geq 15 \text{ Gy}$

En los pacientes de bajo riesgo no se ha demostrado beneficio. (3)

Un diagnóstico precoz de disfunción ventricular por cardiotoxicidad no implica necesariamente la interrupción del tratamiento antitumoral. Las recomendaciones para detener los tratamientos no están claras, se trata de decisiones consensuadas entre cardiólogos y oncólogos individualizadas para cada paciente. La sociedad europea de oncología médica ha desarrollado unas pautas de práctica clínica con la evidencia actual, resultado de una revisión multidisciplinaria de cardio-oncología, con el objetivo de proporcionar unas recomendaciones sobre prevención, evaluación, monitorización y manejo del riesgo cardiovascular durante el tratamiento del cáncer. (33)

En supervivientes de cáncer de mama se recomienda realizar un ecocardiograma al terminar el tratamiento oncológico con objetivo de planificar el seguimiento. Si aparecen características patológicas será necesario derivar al paciente a la consulta de cardio-oncología para prescribir tratamiento y realizar un seguimiento continuo por cardiología. (3,33) La monitorización de biomarcadores no está indicada realizarla de rutina. (33)

Los pacientes en tratamiento con radioterapia, edad avanzada y pluripatológicos requieren una vigilancia más exhaustiva debido al mayor potencial de insuficiencia cardíaca tardía. (34)

Es por esto por lo que es crucial un abordaje multidisciplinario que combine los conocimientos de los expertos de cardiología y oncología para conseguir todos los objetivos y beneficios. (3, 49, 64)

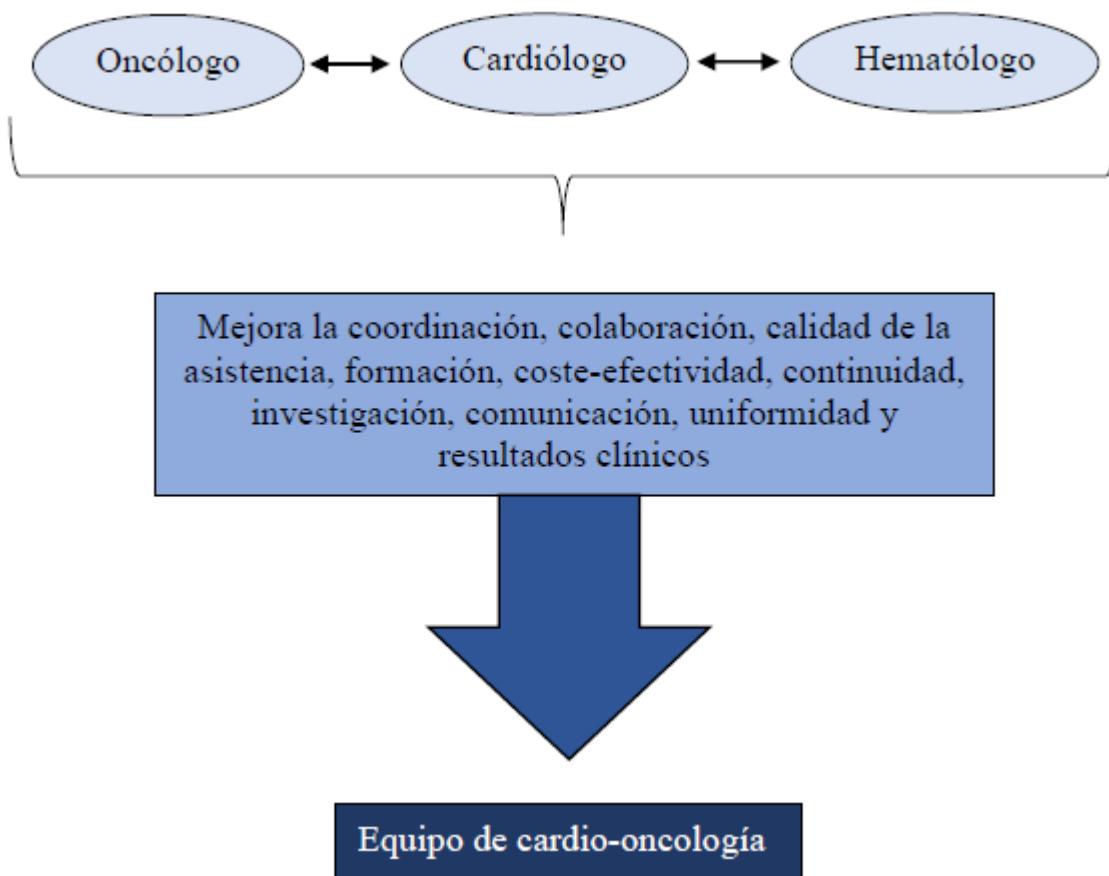


Ilustración 5. Se requiere una colaboración continuada entre todos los sectores implicados en la asistencia de los pacientes con cáncer (72)

El abordaje multidisciplinario de la cardiooncología requiere la participación de muchos profesionales además de cardiólogos, oncólogos y hematólogos: oncólogos-radioterapeutas, cirujanos-oncológicos. Y en función de la situación clínica del paciente podría ser necesaria también la colaboración con: dietistas, farmacéuticos, terapeutas psicosociales, fisiólogos de ejercicio, especialistas en cuidados paliativos y médicos de atención primaria. (64, 68, 71, 73)

La colaboración es el elemento más importante para establecer las intervenciones preventivas más eficaces. (68, 72)

8. Lagunas de conocimiento y direcciones futuras

Actualmente, todavía no están disponibles unas recomendaciones específicas y formales para la prevención, control y tratamiento de la cardiotoxicidad relacionada con el tratamiento contra el cáncer. (74)

La especialidad de cardiooncología tiene el objetivo de conseguir un manejo clínico óptimo de estos pacientes. Hay datos limitados sobre nuevos enfoques para la gestión de este tipo de pacientes. El papel de **las células progenitoras cardíacas** podría ser útil para el tratamiento de la cardiotoxicidad por antraciclina, considerándolo como una posible terapia del futuro. Así como la importancia de tener en cuenta la variabilidad individual debido a los **polimorfismos genéticos** para la tolerancia de dosis. (3)

El papel de otros agentes usados en insuficiencia cardíaca como son hidralazina/nitratos y digoxina todavía no se han estudiado en la población con cardiotoxicidad por cáncer. (30)

8.1. Avances de investigación de la susceptibilidad genética como factor de riesgo para la aparición de cardiotoxicidad:

Los polimorfismos genéticos que se han asociado a una mayor mortalidad pueden predisponer a cardiotoxicidad con dosis de antraciclinas inferiores. (75) Esto supone una variación en la respuesta a un fármaco y en la cardiotoxicidad tras el ciclo de tratamiento en función de la genética de cada paciente. (30)

Suponen una importante diana de estudio para detectar la susceptibilidad individual y detectar precozmente la cardiotoxicidad, así como mejorar la clasificación del riesgo. (30, 76, 77) Estas variantes codificadas genéticamente se encuentran en proteínas involucradas en la absorción, transporte, metabolismo y eliminación de fármacos citotóxicos. (76)

Están aumentando los estudios para conocer cómo influye la genética en la cardiotoxicidad, lo que conlleva a una colaboración también de farmacólogos y genetistas con cardio-oncólogos para el seguimiento de los pacientes con cáncer de mama. Se han identificado numerosas variantes de genes que pueden ser de gran ayuda para seleccionar a los pacientes de mayor riesgo. (76)

Linschoten M y cols. realizaron una revisión sistemática en PubMed y Embase con estudios que investigan acerca del aumento de riesgo de disfunción cardíaca por quimioterapia asociado a determinados polimorfismos genéticos. En el análisis de 40 estudios se ha visto que: 34 son sobre factores de riesgo genéticos para la cardiotoxicidad inducida por antraciclina (n=9678) y 6 estudios están relacionados con la cardiotoxicidad asociada a trastuzumab (n=642). Identificaron 25 variantes genéticas en 20 genes y 2 variantes intergénicas que pueden estar relacionadas con un aumento de cardiotoxicidad. La validez de los estudios fue limitada, sería necesario realizar estudios con cohortes más grandes. (78)

Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) con más evidencia hasta el momento son: CELF4 rs1786814 (estructura de sarcómero y función), RARG rs2229774 (expresión de topoisomerasa-2β), SLC28A3 rs7853758 (transporte de fármacos), UGT1A6 rs17863783 (metabolismo de fármacos), y 1 variante intergénica (rs28714259). (77)

Garcia-Pavia P y cols presumen que variantes raras en genes de cardiomielopatía pueden contribuir a la cardiotoxicidad inducida por los tratamientos oncológicos. En este estudio, el 90% de los pacientes que desarrollaron cardiomielopatía habían recibido tratamiento con antraciclinas. Observaron que variantes raras no reconocidas en los genes asociados a cardiomielopatía, particularmente una mutación en el gen de la titina (TTNtv: variantes de truncamiento de la titina), aumentaron el riesgo de cardiomielopatía inducida por los tratamientos oncológicos. La identificación de este genotipo, junto con la dosis acumulada de quimioterapia y los factores de riesgo cardiovascular tradicionales, mejora la identificación de los pacientes con mayor riesgo de desarrollar cardiomielopatía durante su ciclo de tratamiento. (78)

Hoy en día, se recomienda realizar pruebas farmacogenómicas de todos los pacientes con cáncer infantil con indicación de tratamiento con doxorrubicina o daunorrubicina para las variantes RARG rs2229774, SLC28A3 rs7853758 y UGT1A6 * 4 rs17863783. No hay recomendaciones respecto a la realización de pruebas en la población adulta. (77,79)

La evidencia que hay hasta el momento apoya la hipótesis de que la variación genética contribuye a la insuficiencia cardíaca inducida por quimioterapia, pero son necesarios estudios más grandes para evaluar y validar con certeza los valores diagnósticos y pronósticos de los polimorfismos genéticos. Y con ello identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar efectos secundarios cardíacos, que pueden beneficiarse de las medidas terapéuticas tempranas. (76, 77)

9. Conclusiones

- El paciente que va a recibir tratamiento de cáncer requiere un seguimiento más estrecho para el reconocimiento precoz de las toxicidades cardíacas. Requieren especial atención los pacientes que se clasifican como de alto riesgo, por los factores de riesgo personales, terapéuticos y genéticos que presentan.
- Con cardiopatía previa de base o sin ella, requieren una individualización del riesgo, para así tomar una decisión acerca del diagnóstico, tratamiento y seguimiento personalizado.
- Los pacientes que desarrollan insuficiencia cardíaca es frecuente que necesiten una modificación o retirada del tratamiento, a pesar de las consecuencias clínicas que ello conlleva (la identificación precoz de esta toxicidad permitiría acabar el ciclo de la terapia sin necesidad de interrupción).
- Diversos tratamientos para el cáncer de mama como son: las antraciclinas (principalmente), taxanos, terapia neurohormonal, los agentes alquilantes, los inhibidores de polimerización de microtúbulos, las terapias dirigidas contra HER2+, terapia neuroendocrina, compuestos antiangiogénicos y la radioterapia producen cardiotoxicidad por diferentes mecanismos.
- Con la nueva colaboración de Carcio-Onco-Hematología se están buscando estrategias para la cardioprevención, con el objetivo de aumentar la supervivencia en ausencia de enfermedad cardíaca en los pacientes que consiguen la remisión oncológica. Se han realizado estudios con β - bloqueantes, IECA y ARA II, antagonistas de la aldosterona, Dexrazoxano y estatinas. Como conclusión, se ha visto que los pacientes que han recibido cardioprotección presentan un FEVI mayor que los que no la han recibido. A pesar de esto se necesita la realización de ensayos más grandes para obtener resultados concluyentes.
- En los pacientes en tratamiento con Antraciclinas se produce un aumento del riesgo de cardiotoxicidad cuando se suministran de forma concomitante con radioterapia, ciclofosfamida, paclitaxel y trastuzumab. Los β - bloqueantes, IECA, ARA II y Dexrazoxano han mostrado resultados satisfactorios en la cardioprevención de la cardiotoxicidad por antraciclinas.
- El tratamiento con taxanos y una menor dosis de antraciclinas se ha asociado a una disminución de la cardiotoxicidad. Taxanos suministrados con inhibidores de COX-2 se asocian a un mejor pronóstico.

- En cuanto al tratamiento con terapias dirigidas contra HER-2 se ha realizado el primer estudio prospectivo con resultados satisfactorios combinandolas con tratamientos cardioprotectores. Es de esperar que este resultado modifique las recomendaciones de las guías de la práctica clínica suponiendo una mejora de la situación de los pacientes.
- También pueden ser importantes en investigaciones futuras como alternativa terapéutica para el tratamiento de efectos cardiotóxicos las células progenitoras cardíacas y el papel de los polimorfismos genéticos.
- No hay unas recomendaciones definitivas ni guías basadas en la evidencia para el manejo clínico de estos pacientes por lo que es evidente todo el trabajo que queda por hacer.

10. Material y método

Para el desarrollo de este trabajo he utilizado revisiones bibliográficas y metaanálisis publicados durante los últimos años en las bases de datos. Artículos que evalúan los tipos de tratamiento, factores de riesgo predisponentes, diagnóstico y posibles dianas terapéuticas en cuanto a la cardiotoxicidad inducida por el tratamiento del cáncer de mama. Para la búsqueda he utilizado la base de datos PubMed principalmente, y secundariamente otras como son MedlinePlus, Embase y Cochrane. También he utilizado el servidor de búsqueda de Google Académico desde donde he podido acceder a bases de datos como Scielo o Elsevier y The New England Journal of Medicine donde he cogido información de interés acerca de estudios epidemiológicos relacionados.

Otras fuentes de las que he sacado información son las siguientes páginas web:

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS):
<https://www.aemps.gob.es/>
- Organización Mundial de la Salud <https://www.who.int/es> (OMS)
- Ministerio de Sanidad de España <https://www.mscbs.gob.es/>
- Instituto Nacional del Cáncer <https://www.cancer.gov/espanol>
- Revista Española de Cardiología <https://www.revespcardiol.org/>
- American Journal of Therapeutics:
<https://journals.lww.com/americantherapeutics/pages/default.aspx>

He combinado las palabras clave para crear estrategias de búsqueda y así encontrar los artículos necesarios. Las palabras clave que he utilizado son: cardiotoxicity, anthracyclines, cardiomyopathies, chemotherapy, heart failure, trastuzumab, neurohormonal, therapies, anthracycline induced cardiotoxicity, cancer patients, prevention, treatment, breast cancer, early prediction, radiotherapy, cardiovascular, chemotherapy-induced cardiomyopathy, chemotherapy-induced cardiotoxicity, genetics

En la búsqueda avanzada he filtrado los resultados por tipos de artículos (ensayos clínicos, meta-análisis y revisiones), disponibilidad de texto (resumen y texto completo libre), por fecha de publicación limitándola a los últimos 10 años y por especie (humanos).

Criterios de búsqueda	Términos de búsqueda	Plataforma	Número de resultados
Article types: - Clinical Trial - Meta-Analysis - Review	(cardiotoxicity) AND anthracyclines	PubMed	96
Text availability: - Abstract - Free full text	((trastuzumab) AND cardiotoxicity) AND breast cancer	PubMed	62
Publication date: - 10 years	((cardiotoxicity) AND neurohormonal) AND therapies	PubMed	2
Specie: - Humans	((anthracycline) AND cardiomyopathy) AND heart failure	PubMed	30
	(Anthracycline induced AND cancer patients)	PubMed	87
	(((chemotherapy) AND cardiotoxicity) AND breast cancer) AND prevention) AND treatment	PubMed	25
	((cardiotoxicity) AND breast cancer) AND early prediction	PubMed	2
Article types: - Clinical Trial - Meta-Analysis - Review	((Chemotherapy-induced cardiomyopathy) OR Chemotherapy-induced cardiotoxicity) AND genetics	PubMed	8
Text availability: - Abstract			
Publication date: - 10 years			
Specie: - Humans			
Sin filtros	((Radiotherapy) AND Cardiovascular) AND Cardiomyopathy AND Breast cancer	PubMed	34

Tabla 9. Número de resultados obtenidos para cada término y criterios de búsqueda

11. Abreviaturas

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ARA II: Antagonistas de los receptores de angiotensina II

ARN: ácido ribonucleico

ATP: Adenosín Trifosfato

Ca2+: Calcio

COX-2: ciclooxygenasa-2

DOX: Doxorubicina

ECG: Electrocardiograma

ECO: Ecocardiograma

EDTA: Ácido etilenodiaminatetraacético

EPI: Epirubicina

FEVI: Fracción de Eyección Ventricular Izquierda

HER2/ ErbB2: factor de crecimiento epidérmico humano 2

HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa

HTA: Hipertensión Arterial

IC: Insuficiencia Cardíaca

ICAM-1: moléculas de adhesión intercelulares

ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva

IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina

IL (IL-8, IL-13, IL-4): interleucina

NF-κB: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas

Pares de bases: **A:** Adenina; **T:** Timina; **C:** Citosina; **G:** Guanina

PECAM-1: moléculas de adhesión plaqueto-endoteliales

ROS: Especies reactivas de oxígeno

SNP: polimorfismos de un solo nucleótido

TNF: factor de necrosis tumoral

TOP-II: Enzima topoisomerasa II

Tto: tratamiento

UCI: Instituto de Cáncer de Uganda

VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor): Factor de crecimiento endotelial vascular

12. Referencias bibliográficas

1. Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D, Ky B, Nohria A, Baer L, et al. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure: Part 1: Definitions, Pathophysiology, Risk Factors, and Imaging. *Circ Hear Fail.* 2016;9(1):1-11. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002661>
2. Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-oncology: An update on cardiotoxicity of cancer-related treatment. *Circ Res.* 2016;118(6):1008-20. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCRESAHA.115.303633>
3. Plana JC, Lo T, Mazo P, Velasco S, Lo E, Baydes H, et al. Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. *Rev Esp Cardiol.* 2018;64(4):205-11. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-cardio-onco-hematologia-practica-clinica-documento-deconsenso-articulo-S0300893216307552>
4. Carver JR, Shapiro CL, Ng A, Jacobs L, Schwartz C, Virgo KS, et al. American society of clinical oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: Cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol* [Internet]. 2007;25(25):3991-4008. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2007.10.9777>
5. Silber JH, Cnaan A, Clark BJ, Paridon SM, Chin AJ, Rychik J, et al. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. *J Clin Oncol* [Internet]. 2004;22(5):820-8. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2004.06.022>
6. Velásquez CA, González M, Berrouet MC, Jaramillo N. Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. *Rev Colomb Cardiol.* 2016;23(2):104-11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccar.2015.10.002>
7. Domínguez IG. Empleo de fármacos derivados de las antraciclinas como agentes anticancerígenos. 2016; Disponible en: <https://idus.us.es/xmlui/bitstream/handle/11441/64728/GONZÁLEZ DOMÍNGUEZ%2C INMACULADA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
8. Kibudde S, Mondo CK, Kibirige D, Walusansa V, Orem J. Anthracycline induced cardiotoxicity in adult cancer patients: A prospective cohort study from a specialized oncology treatment centre in Uganda. *Afr Health Sci.* 2019;19(1):1647-56. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6531975/>

9. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol.* 2002;20:1215-21. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2002.20.5.1215>
10. Diccionario de cáncer. Instituto Nacional del Cáncer. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario>
11. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *2000;1077-84.* Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM20004133421502?articleTools=true>
12. Valachis A, Nilsson C. Cardiac risk in the treatment of breast cancer: Assessment and management. *Breast Cancer Targets Ther.* 2015;7:21-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4303336/>
13. Moslehi JJ. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. *N Engl J Med.* 2016;375(15):1457-67. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra1100265?casa_token=pwQ3_bWF34sAAAAA:EJ9QUdiCoKSfi467AROAe9Rih5Y0HCqn-jFwNw67LFJIocSh1NOT5Mnn977y5eK4CNXvT8F-7nLuOAk
14. Yera RAM, Ludmila D, Pérez S, Díaz T. Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. Soc Cuba Cardiol. 2018;10(1):68-77. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/cs/v10n1/cs09118.pdf>
15. Cai F, Luis MAF, Lin X, Wang M, Cai L, Cen C, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in the chemotherapy treatment of breast cancer: Preventive strategies and treatment. *Mol Clin Oncol.* 2019;11(1):15-23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6535635/>
16. Pai, V.B., Nahata, M.C. Cardiotoxicity of Chemotherapeutic Agents. *Drug-Safety* **22**, 263–302 (2000). Disponible en: <https://doi.org/10.2165/00002018-200022040-00002>
17. 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. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajcp/article/130/5/688/1765216>
18. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, et al. Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. Clinical Relevance and Response to

- Pharmacologic Therapy. J Am Coll Cardiol. 2010;55(3):213-20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.095>
19. Benedí J, Gómez Del Río MA. Fármacos antineoplásicos (I). 2006;20(I). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-pdf-13084621>
20. Bioquímica. Fármacos basados en el ADN. 2016. Disponible en: <http://bioquimicaescencial.blogspot.com/2016/>
21. Centelles JJ, Imperial S. Paclitaxel Descubrimiento, Propiedades y uso Clínico. Offram. 2010;29(4):68-75. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-X0212047X10540737>
22. Gundersen GG, Tiffani. Microtubules and signal transduction. Curr Opin Cell Biol. 1999; 11(1):81–94. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0955067499800106?via%3Dhub>.
23. Olsen SR. Taxanes and COX-2 inhibitors: from molecular pathways to clinical practice. Biomed Pharmacother. 2005; 59 Suppl 2:S306–10. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0753332205800526>
24. Lage R, Cebro-Márquez M, Rodríguez-Mañero M, González-Juanatey JR, Moscoso I. Omentin protects H9c2 cells against docetaxel cardiotoxicity. PLOS One. 2019;14(2):1-16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6386316/pdf/pone.0212782.pdf>
25. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, Davin L, et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2013;14(8):721-40. Disponible en: <https://academic.oup.com/ehjimaging/article/14/8/721/2397812>
26. Velásquez CA, González M, García-Orjuela MG, Jaramillo N. Enfermedad cardíaca inducida por radioterapia. Rev Colomb Cardiol. 2018;25(1):74-9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cardiologia-203-articulo-enfermedad-cardiaca-inducida-por-radioterapia-S0120563317301092>
27. Plana JC. La quimioterapia y el corazón. Rev Esp Cardiol. 2011;64(5):409-15. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-la-quimioterapia-el-corazon-articulo-S0300893211002636>

28. Equipo del Instituto Nacional del Cáncer. Problemas cardíacos: investigación de los efectos secundarios cardíacos de tratamientos del cáncer. 2018. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2018/cancer-tratamiento-corazon-efectos-secundarios>
29. Khouri MG, Douglas PS, Mackey JR, Martin M, Scott JM, Scherrer-Crosbie M, et al. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer addressing the unresolved issues. *Circulation.* 2012;126(23):2749-63. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circulationaha.112.100560>
30. Hamo CE, Bloom MW, Cardinale D, Ky B, Nohria A, Baer L, et al. Cancer therapy-related cardiac dysfunction and heart failure: Part 2: Prevention, treatment, guidelines, and future directions. *Circ Hear Fail.* 2016;9(2):1-11. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/circheartfailure.115.002843>
31. Madonna R. Diagnóstico y prevención de la cardiotoxicidad inducida por fármacos antineoplásicos: de la imagen a las tecnologías «ómicas». *Rev Española Cardiol.* 2017;70(7):576-82. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-diagnostico-prevencion-cardiotoxicidad-inducida-por-articulo-S0300893217300866?redirect=true>
32. Parma G, Lluberas N, Castillo C, Ormaechea G. Chemotherapy agents and cardiotoxicity : a current and user-friendly. *Arch Med Interna.* 2013;35(2):37-47. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2013000200003
33. 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 [Internet].* 2012;23(SUPPL. 7):vii155-66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds293>
34. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: Cardio-oncology. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(9):1287-306. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.05.013>
35. Oliveira GH. Cardioprotection From Cardiotoxicity. *JACC CardioOncology.* 2019;1(1):66-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaccao.2019.08.013>
36. Vaduganathan M, Hirji SA, Qamar A, Bajaj N, Gupta A, Zaha VG, et al. Efficacy of Neurohormonal Therapies in Preventing Cardiotoxicity in Patients With Cancer Undergoing Chemotherapy. *JACC CardioOncology.* 2019;1(1):54-65. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666087319300250>

37. 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. Disponible en: <https://www.onlinejacc.org/content/48/11/2258.abstract>
38. Choe JY, Combs AB, Folkers K. Potentiation of the toxicity of adriamycin by propranolol. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol.* 1978;21:577–580. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/705032>
39. Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E, Karavidas A, Anagnostopoulos N, Marinakis T, et al. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: A prospective, parallel-group, randomized, controlled study with 36-month follow-up. *Am J Hematol [Internet].* 2010;85(11):894-6. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ajh.21840>
40. Hiona A, Lee AS, Nagendran J, Xie X, Connolly AJ, Robbins RC, et al. Pretreatment with angiotensin-converting enzyme inhibitor improves doxorubicin-induced cardiomyopathy via preservation of mitochondrial function. *J Thorac Cardiovasc Surg [Internet].* 2011;142(2):396. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.07.097>
41. Lynce F, Barac A, Geng X, Dang C, Yu AF, Smith KL, et al. Prospective evaluation of the cardiac safety of HER2-targeted therapies in patients with HER2-positive breast cancer and compromised heart function: the SAFE-HEaRt study. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;175(3):595-603. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-019-05191-2>
42. Cadeddu C, Piras A, Mantovani G, Deidda M, Dessì M, Madeddu C, Massa E, Mercuro G. Protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress, and early ventricular impairment. *Am Heart J.* 2010;160:487.e1–487.e7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.05.037>
43. Yavas G, Elsurer R, Yavas C, Elsurer C, Ata O. Does spironolactone ameliorate trastuzumab-induced cardiac toxicity? *Med Hypotheses.* 2013;81:231–234. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2013.04.042>
44. Akpek M, Ozdogru I, Sahin O, Inanc M, Dogan A, Yazici C, et al. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(1):81-9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ejhf.196>

45. 1. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènec A, Ortiz-Pérez JT, De Caralt 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). *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013;61(23):2355-62. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109713013983?via%3Dihub>
46. Heck SL, Gulati G, Ree AH, Schulz-Menger J, Gravdehaug B, Røsjø H, Steine K, Bratland A, Hoffmann P, Geisler J, Omland T. Rationale and design of the prevention of cardiac dysfunction during an adjuvant breast cancer therapy (PRADA) Trial. *Cardiology*. 2012;123:240–247. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000343622>
47. Pituskin, E., Haykowsky, M., Mackey, JR et al. Justificación y diseño del Enfoque multidisciplinario para las nuevas terapias en cardiología Ensayo de investigación oncológica (MANTICORE 101 - Mama): un ensayo aleatorizado, controlado con placebo para determinar si la farmacoterapia convencional para la insuficiencia cardíaca puede prevenir la remodelación ventricular izquierda mediada por trastuzumab entre pacientes con HER2 + mama temprana cáncer mediante resonancia magnética cardíaca. *BMC Cancer* 11, 318 (2011). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-318>
48. López SCV. Estudio SAFE HEaRT. Prevención de cardiotoxicidad en pacientes con disfunción ventricular ligera. Disponible en: <https://secardiologia.es/cientifico/grupos-de-trabajo/cardio-oncologia/bibliografia/10405-estudio-safe-heart-prevencion-de-cardiotoxicidad-en-pacientes-con-disfuncion-ventricular-ligera>
49. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015;131(22):1981-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777>
50. Robin L Jones. Utility of dexrazoxane for the reduction of anthracycline-induced cardiotoxicity, Expert Review of Cardiovascular Therapy. 2008; 6:10, 1311-1317, Disponible en: <DOI: 10.1586/14779072.6.10.1311>
51. Hahn VS, Lenihan DJ, Ky B. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: Basic mechanisms and potential cardioprotective therapies. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(2):1-14. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/JAH.113.000665>

52. Espié M, Llombart A, Monnier A, Rapoport BL, Stahalova V. Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane®) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Ann Oncol.* 2006;17(4):614-22. Disponible en: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)57561-5/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)57561-5/fulltext)
53. Yi LL, Kerrigan JE, Lin CP, Azarova AM, Tsai YC, Ban Y, et al. Topoisomerase II β -mediated DNA double-strand breaks: Implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res.* 2007;67(18):8839-46. Disponible en: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/67/18/8839>
54. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, Green DM, Meropol NJ, Wasserman TH, et al. American society of clinical oncology 2008 clinical practice guideline update: Use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol.* 2009;27(1):127-45. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.17.2627>
55. Van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LCM. Intervenciones cardioprotectoras para pacientes con cáncer que reciben antraciclinas. Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas 2011, número 6. Art. No.: CD003917. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003917.pub4>
56. Huelsenbeck J, Henninger C, Schad A, Lackner KJ, Kaina B, Fritz G. Inhibition of Rac1 signaling by lovastatin protects against anthracycline-induced cardiac toxicity. *Cell Death Dis.* 2011;2(8):1-10. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/cddis201165>
57. Seicean S, Seicean A, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: An observational clinical cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(23):2384-90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.07.067>
58. Values F, Group S, Baseline B, Values F, Group S, Group C. Efficiency of Atorvastatin in the Protection of Anthracycline-Induced Cardiomyopathy Letters to the Editor The Israel Screening Failure Analyzing the Data to Understand the Results. *2011;58(9).* Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109711020870?via%3Dihub>
59. Rickard J, Kumbhani DJ, Baranowski B, Martin DO, Tang WH, Wilkoff BL. Usefulness of cardiac resynchronization therapy in patients with adriamycin-induced cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2010;105:522-526. Disponible en: [https://www.ajconline.org/article/S0002-9149\(09\)02533-8/fulltext](https://www.ajconline.org/article/S0002-9149(09)02533-8/fulltext)

60. Oliveira GH, Dupont M, Naftel D, Myers SL, Yuan Y, Wilson Tang WH, et al. Increased need for right ventricular support in patients with chemotherapy-induced cardiomyopathy undergoing mechanical circulatory support: Outcomes from the intermacs registry (interagency registry for mechanically assisted circulatory support). *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2014;63(3):240-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109713055885?via%3Dihub>
61. Oliveira G., Mukerji S., Hernandez A.V., et al. Incidence, predictors, and impact on survival of left ventricular systolic dysfunction and recovery in advanced cancer patients. *Am J Cardiol.*, 113 (2014), pp. 1893-1898. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.03.018>
62. Wang S., Long J.B., Hurria A., et al. Cardiovascular events, early discontinuation of trastuzumab, and their impact on survival. *Breast Cancer Res Treat.*, 146 (2014), pp. 411-419. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-014-3029-0>
63. Armando E., Sofía W., Gallego D. Biomarcadores en la detección temprana de cardiotoxicidad inducida por quimioterapia; estado actual. 2015;15:126-37. Disponible en: <https://doi.org/10.30554/archmed.15.1.266.2015>
64. Lenihan D.J., Hartlage G., DeCara J., et al. Cardio-oncology training: A proposal from the international cardioncology society and canadian cardiac oncology network for a new multidisciplinary specialty. *J Card Fail.*, 22 (2016), pp. 465-471. Disponible en: [https://www.onlinejcf.com/article/S1071-9164\(16\)30005-7/fulltext](https://www.onlinejcf.com/article/S1071-9164(16)30005-7/fulltext)
65. Beyer AM, Bonini MG; Moslehi JJ. Cancer therapy-induced cardiovascular toxicity: old/new problems and old drugs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 317: H164 –H167, 2019). Disponible en: <https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajpheart.00277.2019>
66. Ammon M., Arenja N., Leibundgut G., et al. Cardiovascular management of cancer patients with chemotherapy-associated left ventricular systolic dysfunction in real-world clinical practice. *J Card Fail.*, 19 (2013), pp. 629-634. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2013.07.007>
67. P. Jong, Y. Gong, P.P. Liu, P.C. Austin, D.S. Lee, J.V. Tu. Care and outcomes of patients newly hospitalized for heart failure in the community treated by cardiologists compared with other specialists. *Circulation.*, 108 (2003), pp. 184-191. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000080290.39027.48>

68. Nhola LF, Villarraga HR. Fundamentos de las unidades de cardio-oncología. Revista Española de Cardiología. 2017;70(7):583-589. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-fundamentos-las-unidades-cardio-oncologia-articulo-S0300893217300994>
69. Virani S.A., Dent S., Brezden-Masley C., et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for evaluation and management of cardiovascular complications of cancer therapy. Can J Cardiol., 32 (2016), pp. 831-841. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2016.02.078>
70. Barac A., Murtagh G., Carver J.R., et al. Council clinical perspective: cardiovascular health of patients with cancer and cancer survivors: a roadmap to the next level. J Am Coll Cardiol., 65 (2015), pp. 2739-2746. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.059>
71. Parent S., Pituskin E., Paterson D.I. The cardio-oncology program: a multidisciplinary approach to the care of cancer patients with cardiovascular disease. Can J Cardiol., 32 (2016), pp. 847-851. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2016.04.014>
72. Todaro MC, Oretto L, Qamar R, Paterick TE, Carerj S, Khandheria BK. Cardioncology: state of the heart. Int J Cardiol. 2013; 168(2):680–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.03.133>.
73. Okwuosa T.M., Barac A. Burgeoning cardio-oncology programs: challenges and opportunities for early career cardiologists/faculty directors. J Am Coll Cardiol., 66 (2015), pp. 1193-1197. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.033>
74. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, de Keulenaer GW, Suter TM, Anker SD, Avkiran M, de Azambuja E, Balligand JL, Brutsaert DL, Condorelli G, Hansen A, Heymans S, Hill JA, Hirsch E, Hilfiker-Kleiner D, Janssens S, de Jong S, Neubauer G, Pieske B, Ponikowski P, Pirmohamed M, Rauchhaus M, Sawyer D, Sugden PH, Wojta J, Zannad F, Shah AM. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2011;13:1–10. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq213>
75. Magdy T, Burmeister B, Burridge P. Validating the pharmacogenomics of chemotherapy-induced cardiotoxicity: What is missing?. Pharmacology & Therapeutics. 2016; 168: 113-125. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.09.009>

76. Mihalcea D, Florescu M, Vinereanu D. Mechanisms and Genetic Susceptibility of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer. American Journal of Therapeutics. 2017; 24 (1): e3-e11. Disponible en: [doi:10.1097/MJT.0000000000000453](https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000453)
77. Linschoten M, Teske A, Cramer M, van der Wall E, Asselbergs F. Chemotherapy-Related Cardiac Dysfunction. Circulation: Genomic and Precision Medicine. 2018; 11 (1). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCGEN.117.001753>
78. Garcia-Pavia P, Kim Y, Restrepo-Cordoba M, Lunde I, Wakimoto H, Smith A et al. Genetic Variants Associated With Cancer Therapy – Induced Cardiomyopathy. Circulation. 2019; 140 (1): 31-41. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6613726/>
79. Chang V, Wang J. Pharmacogenetics of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. Current Oncology Reports. 2018; 20 (7). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6371783/>