

Recomendaciones para el manejo de la cardiotoxicidad relacionada con el tratamiento del cáncer. Primera parte

Coordinadora: Andreina Gómez¹

Comité de redacción: Enrique Soto², Rosanna Torighelli³, Andreina Gómez

Resumen

Las nuevas terapias oncológicas han logrado aumentar la sobrevida del paciente con cáncer, observando, sin embargo, un incremento de la morbilidad y mortalidad vinculadas a sus efectos secundarios. El desarrollo de eventos cardiovasculares adversos impacta negativamente en el pronóstico durante el tratamiento del cáncer, pero también en los supervivientes al cáncer, donde las enfermedades cardiovasculares (ECV) y las segundas neoplasias son la principal causa de muerte⁽¹⁻⁵⁾.

La cardiotoxicidad inducida por el tratamiento del cáncer se define como el conjunto de ECV derivadas de los tratamientos oncológicos. Su manifestación es variada e incluye el desarrollo de disfunción ventricular, insuficiencia cardíaca (IC), isquemia miocárdica, hipertensión arterial y arritmias, entre otras. Puede ser consecuencia tanto del efecto directo del tratamiento sobre la estructura y función cardíacas, como del desarrollo acelerado de ECV⁽⁶⁻⁹⁾.

Frecuentemente se utiliza el término cardiotoxicidad como sinónimo de disfunción ventricular por quimioterapia (DV-QT). Dado que la cardiotoxicidad abarca un espectro más amplio de afectación cardiovascular, creemos conveniente hablar de DV-QT para referirnos a la afectación de la función sistólica del ventrículo izquierdo.

La DV-QT y el desarrollo de IC representan una de las complicaciones más temidas por su impacto pronóstico en la esfera cardiovascular y oncológica, dado que limitan el arsenal terapéutico para el tratamiento del cáncer^(5,10).

Han sido creadas diversas sociedades de cardio-onco-hematología con el fin de generar recomendaciones de práctica clínica y formar profesionales capacitados para el manejo de las complicaciones cardiovasculares del tratamiento del cáncer⁽¹¹⁾.

La cardio-oncología es una disciplina en creciente y continuo desarrollo. Creemos que es fundamental realizar tareas de formación médica continua, así como también estimular el trabajo conjunto de diversas especialidades para brindar una mejor asistencia.

Este texto es el resultado del trabajo de un equipo multidisciplinario que incluye cardiólogos, hematólogos y oncólogos, y pretende brindar información a los integrantes del equipo de salud involucrados en la asistencia de pacientes oncológicos. Debido a su extensión, hemos decidido fraccionar el contenido en tres partes para facilitar su publicación.

Palabras clave: QUIMIOTERAPIA, CÁNCER, CARDIOTOXICIDAD, CARDIO-ONCOLOGÍA
DISFUNCIÓN VENTRICULAR, INSUFICIENCIA CARDÍACA, DETECCIÓN PRECOZ,
SEGUIMIENTO

Recommendations for the management of cardiotoxicity related to cancer treatment. Part one

Summary

New oncological therapies have been successful in increasing cancer patient survival, but they have also led to an increase in morbidity and mortality linked to their side effects. During cancer treatment, the development of cardiovascular side effects has a negative impact in prognosis, but also in cancer survivors, in whom cardiovascular diseases and secondary malignancies are the main cause of death.

1. Cátedra de Cardiología, Unidad de Cardio-Oncología, Hospital de Clínicas. Montevideo, Uruguay.

2. Servicio de Cardiología, CASMU-IAMPP. Montevideo, Uruguay.

3. Servicio de Cardiología, Instituto Nacional del Cáncer, ASSE. Montevideo, Uruguay.

Correspondencia: Dra. Andreina Gómez. Correo electrónico: andreinagomezeli@gmail.com

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido Dic 7, 2020; aceptado Ene 26, 2021.

Cancer related cardiotoxicity is defined as the development of cardiovascular diseases related to cancer treatment. Clinical presentation is broad involving ventricular dysfunction, heart failure, myocardial ischemia, arterial hypertension and arrhythmias among others. This may result from the direct cardiovascular effect of a cancer treatment or accelerated development of cardiovascular diseases.

Frequently, in the literature cardiotoxicity and chemotherapy related ventricular dysfunction are used as synonyms. However, cardiotoxicity includes a broad spectrum of cardiovascular manifestations, thus in this text we refer to chemotherapy related ventricular dysfunction as the presence of left ventricular systolic impairment.

Chemotherapy related ventricular dysfunction and heart failure are two of the most feared complications of cancer treatment due to its impact on cardiovascular and oncological prognosis, affecting treatment options.

Numerous worldwide cardio-onco-hematology societies have emerged to generate clinical practice guidelines and improve the diagnosis and evaluation of cardiovascular cancer treatment side effects.

Cardio-Oncology is a discipline in continuous growth and development. We strongly believe that continuum medical education and a multidisciplinary approach is necessary to provide a quality health care.

This text is the result of a multidisciplinary work involving cardiologists, hematologists and oncologists. It is our goal to provide information to the health care team involved in the assistance of cancer patients. Due to its extension, it will be published in three parts.

Key words: CHEMOTHERAPY, CANCER, CARDIOTOXICITY, CARDIO-ONCOLOGY, VENTRICULAR DYSFUNCTION, HEART FAILURE, EARLY DETECTION, FOLLOW-UP

Recomendações para a gestão de cardiotoxicidade relacionada com o tratamento do câncer. Primeira parte

Resumo

O desenvolvimento de novas terapias oncológicas levou a um aumento na sobrevida dos pacientes, mas ao mesmo tempo traz consigo morbidades relacionadas aos tratamentos. O desenvolvimento de efeitos cardiovasculares adversos tem um impacto negativo no prognóstico dos pacientes em tratamento, bem como nos pacientes considerados curados, nos quais doença cardiovascular e malignidades secundárias são as principais causas de morte.

Cardiotoxicidade relacionada ao câncer é definida como o desenvolvimento de doença cardiovascular secundária ao tratamento. A gama de apresentações clínicas é ampla, podendo se manifestar como disfunção ventricular, insuficiência cardíaca, isquemia miocárdica, hipertensão arterial, arritmias, entre outras. Isto pode ser resultante de desenvolvimento e progressão acelerados de doença cardiovascular ou por efeito direto das terapias.

Frequentemente é dito na literatura que cardiotoxicidade e disfunção ventricular relacionada à quimioterapia são sinônimos. Entretanto, cardiotoxicidade engloba um amplo espectro de manifestações cardiovasculares. Neste texto, portanto, nos referimos à disfunção ventricular causada por quimioterápicos exclusivamente como a presença de disfunção sistólica ventricular esquerda.

Disfunção ventricular relacionada à quimioterapia e insuficiência cardíaca são duas das mais temidas complicações do tratamento oncológico devido ao seu impacto no prognóstico cardiovascular e oncológico, podendo afetar ainda a escolha e manutenção das opções terapêuticas.

Diversas sociedades cardio-onco-hematológicas surgiram ao redor do mundo com o objetivo de gerar diretriz clínicas práticas e melhorar o diagnóstico e tratamento das complicações cardiovasculares resultantes das terapias oncológicas.

A cardio-oncologia é uma disciplina em contínuo crescimento e desenvolvimento. Nós acreditamos fortemente que educação médica continuada e uma abordagem multidisciplinar são necessárias para um cuidado médico de qualidade.

Este texto é o resultado de um trabalho multidisciplinar envolvendo cardiologistas, hematologistas e oncologistas. Nosso objetivo é de oferecer informação à equipe de cuidados em saúde envolvido na assistência destes pacientes. Devido à sua extensão, este texto será publicado em três partes.

Palavras-chave: QUIMIOTERAPIA, CÂNCER, CARDIOTOXICIDADE, CARDIO-ONCOLOGIA, DISFUNÇÃO VENTRICULAR, INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, DETECÇÃO PRECOCE, SEGUIMENTO

“... la utopía está en el horizonte. Camino dos pasos, ella se aleja dos pasos y el horizonte se corre diez pasos más allá.
¿Entonces para qué sirve la utopía? Para eso, sirve para caminar”.
Eduardo Galeano

Fármacos cardiotoxicos utilizados en oncología y hemato-oncología

Dres. Dahiana Amarillo⁴, Matilde Boada⁵, Liliana Farrero⁶,
Claudia Martínez⁷, Federico Pagnussat⁷

En oncología existen diferentes modalidades de tratamiento onco-específico: sistémicos y locorreccionales. Se denomina tratamiento sistémico cuando afecta a todo el organismo, como la quimioterapia, la hormonoterapia, las terapias biológicas y los tratamientos contra blancos moleculares. La cardiotoxicidad vinculada al tratamiento varía según la selectividad de éste sobre las células cancerosas y sobre los tejidos normales del organismo. En la tabla 1 se muestran las diversas manifestaciones de cardiotoxicidad y los fármacos más frecuentemente involucrados.

La disfunción ventricular por quimioterapia (DV-QT) es una de las toxicidades más frecuentemente vinculada a los fármacos antineoplásicos. Se asocia a mayor morbimortalidad en sobrevivientes, pudiendo presentarse de forma sintomática como asintomática, durante el tratamiento oncológico o en la evolución. La incidencia de esta complicación depende de múltiples factores: el tipo de fármaco, las dosis acumuladas, así como de los factores de riesgo cardiovascular del paciente.

Mecanismos de cardiotoxicidad

Dentro de las manifestaciones de cardiotoxicidad, la DV-QT es la que cuenta con mayor información sobre la etiopatogenia del daño miocárdico. Se describen dos tipos de fármacos cardiotoxicos en relación con el tipo de efecto que generan sobre el miocardio: cardiotoxicos tipo I (efecto dosis dependiente y frecuentemente irreversible) y cardiotoxicos tipo II (efecto dosis independiente y habitualmente reversible).

Cardiotoxicos tipo I

Dentro de los cardiotoxicos tipo I se destacan los antracíclicos. Los antracíclicos son antibióticos anti-

neoplásicos producidos por *Streptomyces peuce-
tius*⁽⁹⁾. Las antraciclina más utilizadas son doxorubicina, epirubicina e idarubicina. Son fármacos de amplio uso en el tratamiento de linfomas, leucemias y cáncer de mama, entre otros. Se utilizan de forma intravenosa, en general en combinación con otros fármacos. Dentro de sus mecanismos de acción anti-neoplásica se plantean^(9,12):

- 1) Inhibición de la síntesis ácidos nucleicos y proteínas.
- 2) Inhibición de la topoisomerasa II (resultando en roturas del ADN).
- 3) Formación de radicales libres.
- 4) Efecto alquilante y peroxidación de lípidos celulares, unión a fosfolípidos y alteración de la fluidez de membranas celulares.

La cardiotoxicidad asociada a antraciclina es dosis dependiente y se divide, según su momento de aparición, en: toxicidad aguda (posinfusión), de inicio temprano (en el primer año) y tardía (luego del primer año)⁽¹³⁾. La presentación clínica también varía según el momento de inicio de la sintomatología, siendo las manifestaciones agudas más frecuentes las alteraciones eléctricas y la miopericarditis, mientras que la disfunción miocárdica va a ser la forma de presentación más frecuente en el inicio temprano y tardío⁽¹⁴⁾. Las manifestaciones de inicio tardío pueden presentarse luego del año y en un período de 10 a 20 años después del tratamiento⁽¹⁵⁾.

La incidencia de DV-QT para una dosis acumulada de 400-550 mg/m² ronda entre 3%-26%, y aumenta 18%-48% para una dosis acumulada de 700 mg/m²⁽⁹⁾. Sin embargo, incluso dosis menores (<300 mg/m²) están asociadas con un riesgo no despreciable (1,6%). Cuando calculamos la dosis acumulada de diferentes antracíclicos, debemos utilizar una tabla de equivalencias con el factor de conversión correspondiente (tabla 2)^(16,17).

4. Servicio de Oncología Clínica, Hospital de Clínicas. Montevideo, Uruguay.

5. Cátedra de Hematología, Unidad de Cardio-Oncología, Hospital de Clínicas. Montevideo, Uruguay.

6. Servicios Oncológicos, Unidad de Cardio-Oncología, Asociación Española. Montevideo, Uruguay.

7. Servicio de Hematología y Trasplante de progenitores hematopoyéticos, Hospital Maciel, ASSE. Montevideo, Uruguay.

Tabla 1. Manifestaciones de cardiotoxicidad vinculada al tratamiento del cáncer. En negrita se destacan los fármacos asociados con más frecuencia.

Manifestación	Fármacos involucrados
Disfunción ventricular e insuficiencia cardíaca	Antraciclina: doxorubicina , idarubicina, epirubicina, mitoxantrona Anti-Her2: trastuzumab , pertuzumab Anti-VEGF: bevacizumab Ciclofosfamida Docetaxel Sinutinib Carfilzomib, bortezomib
Isquemia miocárdica	5-Fluorouracilo, capecitabine Paclitaxel, docetaxel Cisplatino Bevacizumab Alcaloides de vinca Radioterapia (ateroesclerosis acelerada)
Hipertensión arterial	Bevacizumab Sorafenib, sinutinib Vincristina
Arritmias	Paclitaxel - docetaxel (bradiarritmias) Carfilzomib, bortezomib (bradiarritmias) Trióxido de arsénico (<i>QT</i> largo y <i>torsade des pointes</i>) Ibrutinib (fibrilación auricular) Antraciclina Cisplatino
Tromboembolia arterial y venosa	Talidomida , lenalidomida (venosa) Ciclofosfamida (venosa) Bevacizumab (arterial y venosa) Sorafenib, sinutinib (arterial y venosa) Cisplatino (arterial)
Miocarditis	Inhibidores de <i>check point</i> inmunológico: nivolumab, pembrolizumab Ciclofosfamida
Afectación pericárdica	Ciclofosfamida (derrame pericárdico) Imatinib (derrame pericárdico) Radioterapia (pericarditis)
Afectación valvular	Radioterapia
Hipertensión pulmonar	Desatinib Ciclofosfamida

VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular. Anti-Her2: anticuerpos anti receptor de factor de crecimiento.

Dentro de los mecanismos patogénicos de DV-QT por antracíclicos se plantean principalmente dos: la inhibición de la topoisomerasa II beta expresada en los cardiomiocitos (siendo su actividad anti-neoplásica medida principalmente por la inhibición de la topoisomerasa II alfa), la producción de estrés oxidativo y su interacción con el metabolismo intracelular del hierro (Fe).

Dentro de las estrategias dirigidas a disminuir la cardiotoxicidad de los antracíclicos se han planteado:

- Formulaciones liposomales: significativamente menos cardiotoxícas y con eficacia comparable⁽¹⁸⁾.
- Protocolos de administración infusionales.
- Uso de quelantes de Fe, como el dexrazoxane⁽¹⁹⁾.

- Profilaxis con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y betabloqueantes (BB)⁽²⁰⁾.

Cardiotóxicos tipo II

Dentro del grupo de los cardiotóxicos tipo II se destacan los anticuerpos monoclonales anti-Her-2 (que han sido los más estudiados) y los inhibidores del proteasoma. Otros agentes de este grupo son los alquilantes, antimetabolitos, inhibidores de tirosin-quinasa y nuevos fármacos, como los inhibidores de *check point* inmunológico (ICI) e inhibidores de las quinasa dependientes de ciclinas (CDK 4-6).

Tabla 2. Equivalencia entre antraciclinas. Modificado de ^(16,17).

Antraciclina	Razón de equivalencia	Dosis máxima acumulada recomendada mg/ m ²
Doxorubicina	1	450
Daunorubicina	0,83 *	600
Epirubicina	0,67	900
Idarubicina IV	5	150
Mitoxantrona	4	160
Antraciclinas liposomales		900

* Algunos estudios han reportado una equivalencia de 0,5.

Agentes anti-Her-2

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-Her-2 (receptor de factor de crecimiento). Se utiliza en el tratamiento del cáncer de mama Her2+ por medio de administración intravenosa. Se ha asociado con una incidencia de DV-QT de más de 20%, la cual aumenta cuando se combina con antracíclicos, teniendo un efecto sinérgico. Sin embargo, el riesgo de insuficiencia cardíaca (IC) severa es de 2,5%. Son por definición cardiotoxicos tipo II y determinan una disfunción sistólica frecuentemente reversible. Los mecanismos patogénicos que participan son la regulación en menos de la expresión de la topoisomerasa II beta y el bloqueo de la señalización reparadora a través de Her-2⁽²¹⁻²³⁾.

El pertuzumab es otro anticuerpo monoclonal humanizado anti-Her-2, de administración intravenosa, que se utiliza en conjunto con el trastuzumab en el cáncer de mama diseminado. La combinación de trastuzumab y pertuzumab no se asoció con un incremento significativo de la cardiotoxicidad en comparación con trastuzumab monodroga⁽²⁴⁾.

El ado-trastuzumab-emtansine (T-DM1) es un fármaco que conjuga el trastuzumab con un agente quimioterápico inhibidor de microtúbulos (emtansine), que también se utiliza en cáncer de mama Her2+ metastásico. Si bien los estudios que lo han validado tienen corto seguimiento, son también cardiotoxicos tipo II, con una tasa de eventos cardíacos totales, incluida la IC congestiva de cualquier grado, la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), la isquemia cardíaca aguda o arritmias de 3,4%, siendo más frecuente el descenso asintomático de la FEVI⁽²⁵⁾.

Inhibidores del proteasoma

Los inhibidores del proteasoma son fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento del mieloma múltiple, destacándose bortezomib y carfilzomib. Su acción se produce por medio de la inhibición de diferentes sitios catalíticos del proteasoma, y a través de la señalización de caspasas determinando apoptosis celular. Si bien todos los fármacos del grupo han demostrado efectos cardiotoxicos en modelos animales, carfilzomib tiene mayor incidencia de cardiotoxicidad clínica. Este fármaco inhibe de forma irreversible la subunidad beta 5 del complejo proteasoma 20S y se ha asociado con una incidencia de 5%-10% de DV-QT. Su efecto cardiotoxico es sinérgico con la doxorubicina^(26,27).

Otros agentes quimioterápicos

Agentes alquilantes

La ciclofosfamida es un antineoplásico sintético relacionado químicamente con las mostazas nitrogenadas. Actúa como agente alquilante inhibiendo la síntesis de ADN, ARN y proteínas. Es un agente electrofílico que actúa específicamente en la fase S del ciclo celular. La DV-QT inducida por ciclofosfamida es relativamente infrecuente y se observa principalmente en pacientes que reciben dosis altas (>140 mg/kg) como tratamiento de condicionamiento del trasplante de progenitores hematopoyéticos⁽⁹⁾.

Antimetabolitos

Las fluoropirimidinas, capecitabine y 5-fluorouracilo (5-FU) son antineoplásicos antimetabolitos cuyo mecanismo de acción consiste en interferir con la síntesis del ADN, actuando en la fase S. La incidencia de cardiotoxicidad reportada por estos agentes varía entre 1% y 20%, dependiendo del tipo de agente, dosis y forma de administración. El mecanismo de cardiotoxicidad no está del todo establecido, se asocia al vasoespasmio coronario, aunque también se ha involucrado toxicidad directa del miocardio y efecto trombogénico. Si bien la manifestación más frecuente es el ángor, puede presentarse también como infarto agudo de miocardio (IAM), alteraciones en el ritmo y falla cardíaca. El riesgo se incrementa con la forma de administración continua (capecitabine se administra vía oral y los esquemas de 5-FU en infusión continua intravenosa), el antecedente de coronariopatía y la concomitancia con antraciclinas o radioterapia (RT)⁽²⁸⁾.

Inhibidores de tirosin-kinasa

El ibrutinib es un inhibidor irreversible de la Bruton tirosin kinasa (BTK) aprobado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica, linfoma del manto y macroglobulinemia de Waldenström. Es un fármaco de administración oral, en general como monoterapia. La cardiotoxicidad es uno de sus efectos adversos, presentándose principalmente como alteraciones eléctricas, siendo la arritmia más frecuente la fibrilación auricular (FA). El tratamiento con ibrutinib se asocia con cinco veces mayor riesgo de FA, con una incidencia de 5%-10% y tiene una presentación temprana con una media de siete meses desde el inicio del tratamiento. Además de las complicaciones eléctricas, este fármaco se podría asociar a falla cardíaca reversible. Dentro de los mecanismos patogénicos participantes se destaca la expresión de BTK por parte de los cardiomiocitos^(29,30).

El vemurafenib es un inhibidor vía oral de formas mutadas de la quinasa activadora BRAF (mutación V600E), que se ve hasta en un 50% de los melanomas cutáneos y que se utiliza como tratamiento en melanoma metastásico. Se ha asociado con prolongación del intervalo QT (en 5%-9%), por lo que no se recomienda en pacientes que ya presenten dicha alteración o utilizarlos en conjunto con otros fármacos que prolonguen el intervalo QT. Debe monitorizarse el tratamiento con electrocardiograma (ECG), pudiendo disminuir la dosis o discontinuar el tratamiento en función de la afección generada (menos de 1%), siendo en los estudios pocas veces sintomático⁽³¹⁾.

Trametinib y cobimetinib son fármacos administrados vía oral, inhibidores de la vía MEK, utilizados en conjunto con el dabrafenib (anti-BRAF) y vemurafenib en el melanoma metastásico con mutación en BRAF. Se ha visto que ambas combinaciones presentan riesgo de DV-QT. En el ensayo pivotal con vemurafenib y cobimetinib el riesgo de disminución de la FEVI fue de 7% (1% severa), mientras que con dabrafenib y trametinib fue de 4%-10%. Se recomienda evaluar la FEVI antes del inicio de la terapia, un mes después del inicio del tratamiento y luego a intervalos de dos a tres meses durante el tratamiento, pudiendo modificar dosis y eventualmente suspenderlo^(32,33).

Contamos, además, con otros ITK utilizados en nuestro medio que agrupamos bajo la denominación de antiangiogénicos, como ser pazopanib, sunitinib, axitinib y regorafenib, entre otros. Se les suma a este grupo algunos anticuerpos monoclonales inhibidores

de la angiogénesis, como bevacizumab y ramucirumab (anti-VEGF). Como grupo, se describe un amplio espectro de efectos adversos cardiovasculares (hipertensión arterial [HTA], trombosis arterial y venosa, disección aórtica), incluyendo también la disfunción ventricular. Un metaanálisis que incluye 77 ensayos fase III mostró que los fármacos inhibidores de la angiogénesis se asociaron con un mayor riesgo de isquemia cardíaca (OR 2,83; IC 95%: 1,72-4,65) y disfunción cardíaca (OR 1,35; IC 95%: 1,06-1,70), no mostrando el análisis de subgrupos diferencias significativas entre los distintos fármacos⁽³⁴⁾.

Inhibidores de *check point* inmunológico

Los inhibidores de *check point* inmunológico (ICI) son una nueva clase de medicamentos bloqueadores del punto de control inmunitario. Se trata de anticuerpos monoclonales dirigidos contra CTLA-4, PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) y su ligando PD-L1, disponibles en Uruguay. Han revolucionado el manejo de una amplia variedad de neoplasias sólidas y hematológicas. Estos inhibidores estimulan la respuesta inmune antitumoral, lo que ha demostrado ser muy efectivo. Este efecto inmunoestimulador se asocia también a un amplio espectro de eventos adversos inmuno relacionados (IRAE) a nivel de diferentes órganos y sistemas. Curiosamente, PD-1 y PD-L1 se expresan en cardiomiocitos humanos y roedores, y los primeros estudios en animales han demostrado que CTLA-4 y la eliminación de PD-1 pueden causar miocarditis autoinmune. Revisiones recientes de toxicidad de ICI han evidenciado durante los últimos años varios casos de miocarditis, así como casos de IC fatal en algunos pacientes tratados (aunque estas últimas son menores a 1% y se han visto fundamentalmente con asociación de anti-CTLA-4 y anti-PD-1)⁽³⁵⁾. Se encontrará más información en el capítulo de miocarditis por ICI.

Inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas CDK 4-6

Son fármacos que se utilizan en cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos que inhiben las CDK 4-6, fundamentales para que se lleve a cabo el ciclo celular, suprimiendo de dicha forma la proliferación celular. Se han asociado con prolongación del intervalo QT dentro de las primeras cuatro semanas de iniciar el tratamiento, siendo reversible con la interrupción de éste. El fármaco del grupo que se ha asociado con mayor frecuencia a esta complicación (7%) es ribociclib⁽³⁶⁾.

Disfunción ventricular e insuficiencia cardíaca

Dres. Virginia Benedetto⁸, Andreina Gómez¹, Gabriel Parma¹

La afectación de la función cardíaca es una de las variables que puede limitar el tratamiento oncológico, ya que contribuye a la morbilidad y la mortalidad de la población expuesta. La correcta evaluación cardiovascular de los pacientes expuestos a la quimioterapia es determinante de su evolución y pronóstico. Es capital el enfoque multidisciplinario e integral para realizar el análisis del riesgo de cada paciente, prevenir o minimizar la injuria cardíaca y monitorizar la función ventricular durante y después de la terapia^(37,38).

La DV-QT se define como la reducción absoluta de la FEVI > 10% respecto al valor basal alcanzando un valor inferior a 53%, considerado este valor como límite inferior de la normalidad⁽³⁹⁾, ya sea asintomática o acompañada de síntomas de IC, lo que implica un peor pronóstico^(9,38).

El estudio de la deformación miocárdica mediante la técnica de *strain* longitudinal global (SLG) identifica el daño miocárdico en una fase más precoz. La incorporación del SLG en el análisis mejora la estratificación del riesgo de DV-QT, en comparación con la utilización de la FEVI como único parámetro⁽⁴⁰⁾. Un descenso relativo del SLG > 15%, con respecto al basal, identifica daño estructural cardíaco⁽³⁸⁾.

La disfunción ventricular como manifestación de cardiotoxicidad puede ser generada por cardiotóxicos tipo I y tipo II, cuyo mecanismo de acción ya fue analizado en el capítulo previo⁽⁴⁰⁻⁴⁴⁾. En la tabla 3 se resume la incidencia de disfunción ventricular asociada a fármacos quimioterápicos.

Considerando la definición, debemos marcar una matriz clínica y paraclínica en cuanto al diagnóstico y monitorización de la cardiotoxicidad⁽³⁸⁾. Se sugiere la estratificación del riesgo de DV-QT en todos los pacientes, con posterior seguimiento clínico y paraclínico. En aquellos pacientes con mayor riesgo o complejidad, o en los que cumplen criterios de cardiotoxicidad, ya sea por el desarrollo de síntomas de IC, descenso de la FEVI o alteraciones en el SLG o biomarcadores, como será comentado posteriormente, se sugiere la consulta con cardiólogo o Unidad de Cardio-Oncología (UCO) de acuerdo a la disponibilidad de cada institución^(45,46).

Estratificación de riesgo

La estratificación de riesgo de los pacientes se debe realizar previo al inicio del tratamiento. Es funda-

mental para la elección del plan terapéutico, planificación del seguimiento y diagnosticar precozmente las posibles complicaciones. La identificación y modificación de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) será abordada en el capítulo de prevención de la disfunción ventricular y seguimiento.

Actualmente no se dispone de escalas prospectivas que valoren de forma conjunta el riesgo cardiovascular (RCV) y de DV-QT. A pesar de esto, las recomendaciones europeas proponen estratificar el RCV previo al inicio del tratamiento oncológico utilizando las tablas SCORE que permiten estimar el riesgo de morir por una enfermedad cardiovascular (ECV) a diez años en pacientes sin ECV previa⁽³⁸⁾. Se han identificado, además, factores específicos vinculados con la DV-QT.

Ciertas características basales del individuo son reconocidas como factores de riesgo para el desarrollo de DV-QT^(38,47):

- Factores genéticos: existen polimorfismos que predisponen al desarrollo de disfunción ventricular^(48,49).
- Mujeres.
- Edad < 15 o > 65 años.
- HTA o diabetes.
- Cardiopatía estructural previa: coronariopatía, miocardiopatía dilatada, hipertensiva, infiltrativa o restrictiva, valvulopatía al menos moderada.
- FEVI basal en el rango normal-bajo (50%-55%)^(41,50).
- Historia previa de DV-QT.
- Insuficiencia renal.
- Obesidad (índice de masa corporal > 30 kg/m²) en tratamiento con anti-HER-2.
- Radioterapia mediastinal previa.
- Mayor tiempo transcurrido desde el tratamiento con radioterapia.

De acuerdo al tratamiento propuesto, cualquiera de los siguientes⁽⁵¹⁾:

- Antraciclinas a dosis altas (≥ 250 mg/m² doxorubicina⁽⁵²⁻⁵⁴⁾, ≥ 600 mg/m² epirubicina)⁽⁵⁵⁻⁵⁸⁾.
- Radioterapia a dosis altas (≥ 30 Gy)⁽⁵³⁾, estando el corazón en el campo de tratamiento.
- Combinación de antraciclinas a dosis menores (< 250 mg/m² doxorubicina, < 600 mg/m² epiru-

8. Centro Cardiológico Americano, Sanatorio Americano, FEPREMI. Montevideo, Uruguay.

bicina) y radioterapia a dosis menor (<30 Gy), estando el corazón en el campo de tratamiento.

- Tratamiento con dosis bajas de antraciclinas o trastuzumab y la presencia de alguno de los siguientes factores de riesgo:
 - Dos o más FRCV (tabaquismo, HTA, diabetes, dislipemia y obesidad)^(59,60).
 - Edad ≥ 60 años al momento del tratamiento del cáncer.
 - Cardiopatía estructural: FEVI *borderline* (50%-55%), antecedente de IAM, afectación valvular moderada o severa.
- Tratamiento secuencial con dosis bajas de antraciclinas, seguido de trastuzumab^(10,41,61).

Los fármacos utilizados se pueden clasificar en diferentes grupos de riesgo de DV-QT⁽³⁸⁾:

- Alto: antraciclinas, ciclofosfamida, trastuzumab.
- Moderado: docetaxel, pertuzumab, sunitinib, sorafenib.
- Bajo: bevacizumab, dasatinib, imatinib, lapatinib.

Diagnóstico y monitorización

Para el diagnóstico y monitorización, tanto en prevención primaria como secundaria, contamos con técnicas de imagen que evalúan la función sistólica del ventrículo izquierdo y marcadores de lesión que ayudan a detectar precozmente el daño miocárdico.

Evaluación imagenológica

La ecocardiografía es la técnica de elección para la cuantificación de la FEVI. Sin embargo, la elección del método de evaluación dependerá de la sensibilidad y especificidad del método, de la capacidad de detectar precozmente cardiotoxicidad (en prevención primaria) y de la disponibilidad de cada institución.

La cuantificación de la FEVI mediante un ecocardiograma transtorácico bidimensional (ETT-2D), utilizando el método de Simpson, es aceptada por su masividad de uso y su disponibilidad en todos los laboratorios de ecocardiografía. Pero debemos considerar que presenta una limitada sensibilidad para detectar cambios sutiles en la FEVI y que la variabilidad interobservador es similar al intervalo diagnóstico de cardiotoxicidad (entre 5%-10%). En tal sentido, la cuantificación de la FEVI por ecocardiograma transtorácico tridimensional (ETT-3D) cuenta con mayor exactitud diagnóstica y menor variabilidad (5%), siempre y cuando sea realizado en un laboratorio de ecocardiografía que cuente con experiencia en dicha técnica, con el mismo equipo e idealmente el mismo técnico. La resonancia magnética cardíaca (RMC) es el

Tabla 3. Incidencia de disfunción ventricular asociada con fármacos quimioterápicos. Modificado de⁽⁹⁾

Agente quimioterápico	Incidencia (%)
Antraciclinas (dosis dependiente)	
Doxorrubicina (adriamicina)	
400 mg/m ²	3-5
550 mg/m ²	7-26
700 mg/m ²	18-48
Idarubicina (>90 mg/m ²)	5-18
Epirubicina (>900 mg/m ²)	0,9-11,4
Mitoxantona (>120 mg/m ²)	2,6
Antraciclinas liposomales (>900 mg/m ²)	2
Agentes alquilantes	
Ciclofosfamida	7-28
Itofosfamida	
<10 g/m ²	0,5
12,5-16 g/m ²	17
Antimetabolitos	
Clorafebine	27
Agentes antimicrotúbulos	
Docetaxel	2,3-13
Paclitaxel	<1
Anticuerpos monoclonales	
Trastuzumab	1,7-20,1 ^a
Pertuzumab	0,7-1,2
Bevacizumab	1,6-4 ^b
Inhibidores de tirosin-kinasas (ITK)	
Sunitinib	2,7-19
Sorafenib	4-8
Desatinib	2-4
Imatinib mesilato	0,2-2,7
Inhibidores del proteosoma	
Carfilzomib	11-25
Bortezomib	2-5
Misceláneos	
Everolimus	<1

^a En combinación con antraciclinas o ciclofosfamida.

^b En pacientes que reciben tratamiento concurrente con antraciclinas.

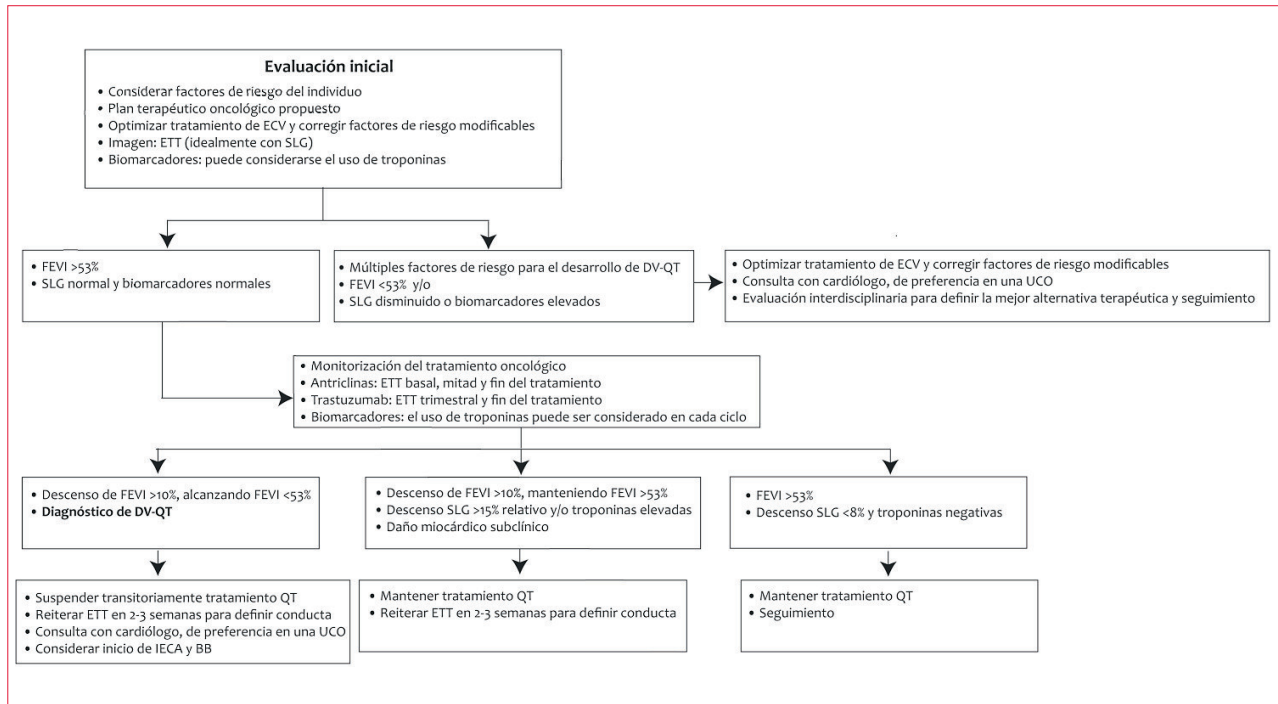


Figura 1. Algoritmo de diagnóstico y seguimiento de la DV-QT durante el tratamiento oncológico. Modificado de⁽³⁸⁾.

ECV: enfermedad cardiovascular; ETT: ecocardiograma transtorácico; SLG: *strain* longitudinal; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; DV-QT: disfunción ventricular por quimioterapia; UCO: Unidad de Cardio-Oncología; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; BB: betabloqueantes.

patrón oro para cuantificación de la FEVI, pero dada su limitada disponibilidad, se reserva para casos *borderline* o dudosos.

Actualmente contamos con otra técnica ecocardiográfica capaz de evaluar la función sistólica del ventrículo izquierdo, evaluando la deformación miocárdica o SLG. Esta técnica ha demostrado ser un marcador de daño miocárdico precoz, con menor variabilidad que la cuantificación de la FEVI por ETT. Para utilizar este parámetro, debemos contar con un laboratorio de ecocardiografía entrenado en la técnica, utilizando siempre el mismo equipo y software para cada paciente, dado que existe gran variabilidad entre ellos. Si contamos con estas premisas, es un excelente método de evaluación de la función sistólica del VI, previo a la afectación de la FEVI, con especificidad suficiente para detectar

cardiotoxicidad precoz como instrumento de seguimiento en pacientes de mayor riesgo, permitiendo además detectar recuperación funcional^(9,62-65).

Biomarcadores

El único marcador de injuria miocárdica de utilidad es la troponina I. Se ha demostrado su capacidad diagnóstica como marcador de daño miocárdico precoz en pacientes expuestos fundamentalmente a antraciclinas. Se recomienda su utilización en los pacientes expuestos a antraciclinas con mayor riesgo, tanto por las dosis acumuladas o por la presencia de factores de riesgo para el desarrollo de DV-QT. Este biomarcador tiene un alto valor predictivo negativo y su presencia permite identificar a pacientes con peor pronóstico cuando existe una elevación persistente de sus cifras^(9,66,67).

Estrategias de prevención y seguimiento de la disfunción ventricular por quimioterapia

Dras. Andreina Gómez¹, Rosanna Torighelli³

La mejor estrategia de prevención es la identificación de aquellos pacientes en riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares relacionadas con el tratamiento del cáncer. Se debe realizar una valoración del RCV global e iniciar el mejor tratamiento de prevención primaria disponible^(47,68).

Se podría considerar a los pacientes que van a recibir tratamientos antitumorales cardiotoxicos como en una categoría de alto RCV y también en un estadio A de IC según la clasificación propuesta por ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association)⁽⁶⁹⁾.

La colaboración entre cardiólogo, oncólogo y hematólogo es fundamental. El objetivo es que el paciente reciba el mejor tratamiento oncológico, previniendo o minimizando las complicaciones cardiovasculares⁽⁴⁶⁾.

La evaluación del riesgo de cardiotoxicidad incluye una valoración clínica y examen físico completo. Se sugiere además la realización de un ECG, ETT basal con determinación cuantitativa de la FEVI e idealmente SLG y determinación de troponina durante la evaluación cardíaca basal y en el seguimiento^(38,43,70,71).

La disfunción ventricular y el desarrollo de IC representan una de las complicaciones más temidas por su impacto pronóstico oncológico y cardiovascular. La detección precoz permite el tratamiento en una etapa preclínica, cuando el daño miocárdico es potencialmente reversible⁽⁷¹⁾.

I. ¿Quiénes tienen riesgo aumentado de disfunción ventricular por quimioterapia?

Se han identificado múltiples factores de riesgo para el desarrollo de DV-QT, como se detalló en el capítulo de disfunción ventricular e IC. Para poder realizar una evaluación global del riesgo debemos considerar:

- Características basales del paciente.
- Tratamiento propuesto.

II. ¿Cuáles son las estrategias de prevención para minimizar el riesgo de disfunción ventricular por quimioterapia?

Previo al inicio del tratamiento:

- Evaluación completa del paciente, incluyendo historia clínica con identificación de los FRCV

(HTA, diabetes, dislipemia, obesidad, tabaquismo) y particularmente aquellos modificables. Realizar un examen físico completo, ECG y ETT, si es posible con SLG^(43,72,73).

Durante el tratamiento:

- Evaluación seriada y tratamiento precoz de los FRCV modificables.
- El ejercicio físico regular en pacientes con cáncer ofrece numerosos beneficios, mejora la capacidad funcional, calidad de vida, función inmune, tasa de culminación del tratamiento quimioterápico y reduce efectos secundarios y estadía hospitalaria⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾.

Pueden ser incorporadas algunas estrategias adicionales luego de una evaluación individualizada, como ser:

- Quimioterapia en infusión continua⁽⁷⁷⁾.
- Uso de dexrazoxane, compuesto quelante de Fe que antagoniza la lesión del ADN inducida por la doxorubicina⁽⁷⁸⁻⁸⁰⁾. Su uso se asoció a un descenso del riesgo de IC clínica y asintomática en más de 80%, sin disminución de la tasa de respuesta oncológica, sobrevida o la aparición de segundas neoplasias^(77,81,82).
- Formulaciones liposomales de doxorubicina^(77,83). Su uso en pacientes de alto riesgo que van a recibir planes con dosis altas de antraciclinas se asoció a una reducción significativa del riesgo de DV-QT, sin afectar la sobrevida global⁽⁸⁴⁾.
- Seleccionar la menor dosis de radiación cuando sea posible y aplicación de campos dirigidos intentando excluir la zona del corazón.
- En pacientes de muy alto riesgo de desarrollar DV-QT y FEVI basal <53%, o que presentan troponinas positivas, considerar la utilización de IECA y BB para disminuir el riesgo de disfunción ventricular⁽⁸⁵⁻⁸⁹⁾.
- Aún no está claramente definido el rol cardioprotector de las estatinas^(90,91).

III. ¿Cómo realizar el seguimiento durante el tratamiento de pacientes en riesgo de desarrollar disfunción ventricular por quimioterapia?

Realizar historia clínica y examen físico completos, valoración y tratamiento precoz de FRCV.

En pacientes asintomáticos con riesgo incrementado de desarrollar DV-QT, se sugiere realizar:

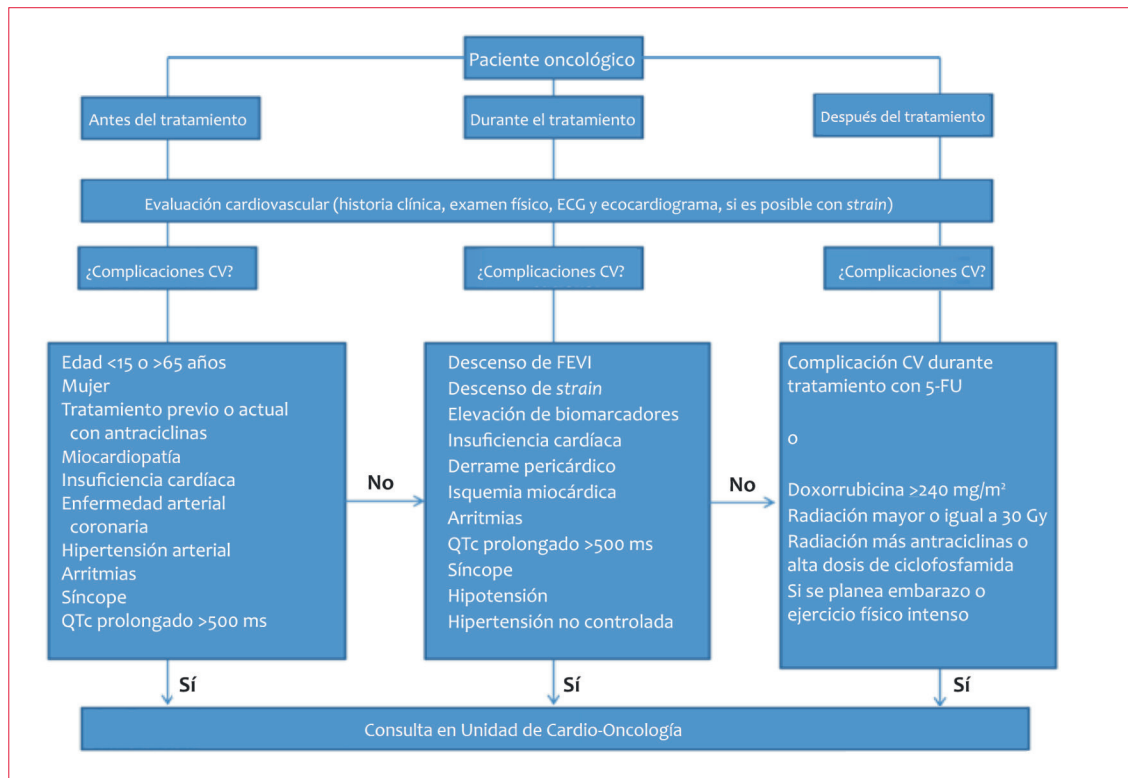


Figura 2. Esquema general de evaluación de los pacientes oncológicos. Modificado de⁽⁴⁵⁾.

- ETT con SLG, considerando significativo un descenso relativo del SLG >15% con respecto al basal. El uso de la RMC se restringe a situaciones donde el ETT es técnicamente deficiente^(39,43,63,92-97).
- Biomarcadores séricos (troponina)^(67,97,98).
- Interconsulta con cardiólogo o consulta con equipo de cardio-oncología.

No hay estudios clínicos que comparen la eficacia de diferentes protocolos de seguimiento, existiendo pautas variables. La frecuencia del ETT va a depender de la valoración clínica y de las circunstancias del paciente⁽⁵²⁾.

De acuerdo a las recomendaciones internacionales, sugerimos este seguimiento ecocardiográfico^(9,38,42,45,71,72,99,100).

- Modelo de cardiotoxicidad tipo 1 (antraciclina).
 - Valoración de FEVI basal, al alcanzar la mitad de la dosis prevista (generalmente en torno a los tres meses de iniciado el tratamiento), o con una dosis acumulada de 240-250 mg/m² de doxorubicina (o equivalente) y posteriormente previo a cada dosis adicional de 50-100 mg/m². Revaloración al final del tratamiento y luego a los seis meses.
- Modelo de cardiotoxicidad tipo 2 (trastuzumab).

- ETT cada tres meses hasta culminar el tratamiento⁽¹⁰¹⁾.

Utilización de biomarcadores para el seguimiento.

Las pautas de dosificación de troponina son variables y los protocolos internacionales sugieren:

- Contar con un valor basal (previo al inicio del tratamiento) de troponina de alta sensibilidad y previo a cada ciclo de quimioterapia en pacientes de alto riesgo.
- Se sugiere que la extracción coincida con la evaluación rutinaria de laboratorio indicada por el oncólogo/hematólogo.
- En pacientes de alto riesgo de cardiotoxicidad, se podrá considerar añadir dosificación a las 72 horas de cada ciclo^(9,67,72,92,100).
- La presencia de troponina positiva es un marcador de alto riesgo que implica una revaloración por el equipo de cardio-oncología.
- La elevación precoz y persistente de troponina está asociada a incremento del riesgo de DV-QT y ausencia de recuperación de la FEVI, identificando a un grupo de peor pronóstico^(66,97,102-105).
- La presencia de troponinas persistentemente negativas tiene un alto valor predictivo negativo, lo que implica que dichos pacientes tienen

muy bajo riesgo de DV-QT en el primer año de seguimiento posquimioterapia^(67,85,106).

El rol del NT-proBNP seriado en contexto de quimioterapia no está definido^(66,107).

En individuos con síntomas o signos sugestivos de disfunción cardíaca durante una evaluación de rutina, se recomienda revaloración a la brevedad de la FEVI para un diagnóstico precoz de compromiso de la función ventricular e inicio del tratamiento correspondiente.

La decisión de modificar el tratamiento quimioterápico en quienes desarrollan disfunción ventricular debe ser tomada en conjunto entre el oncólogo-hematólogo, el cardiólogo y el paciente, idealmente en una UCO, evaluando RCV y beneficios oncológicos de mantener el tratamiento.

De acuerdo a las recomendaciones internacionales^(9,38,42,108), se sugiere suspender el tratamiento en presencia de:

- Síntomas y signos de IC.
- En el paciente asintomático:
 - Cardiotóxicos tipo 1 (antraciclinas): suspender el tratamiento si la FEVI desciende $\geq 10\%$ y a valores $\leq 45\%$ - 50% o el descenso es $> 20\%$.
 - Cardiotóxicos tipo 2 (trastuzumab): suspender el tratamiento si la FEVI desciende $\geq 10\%$ y a valores $\leq 40\%$ - 45% .
- Revalorar la FEVI a las 3-4 semanas. Se podría reiniciar si existe una recuperación de la FEVI.
- Se sugiere individualizar el tratamiento de acuerdo al RCV y beneficio oncológico esperado.

Actualmente no existe evidencia suficiente para interrumpir o diferir el tratamiento en base a la presencia de troponina positiva o descenso del SLG en ausencia de descenso significativo de la FEVI⁽⁹⁾. En aquellos pacientes que cumplen criterios de DV-QT, asintomática o sintomática, se sugiere el inicio de IECA o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II) y BB de acuerdo a las guías de práctica clínica⁽⁹⁾.

IV. ¿Cómo realizar el seguimiento luego de finalizado el tratamiento en pacientes con riesgo de disfunción cardíaca?

- Historia clínica, examen físico, valoración periódica y tratamiento precoz de FRCV.
- En individuos con síntomas o signos sugestivos de IC durante una evaluación de rutina, se recomienda realizar un ETT a la brevedad e interconsulta con cardiología o equipo de cardio-oncología.
- Se sugiere seguimiento con ETT-2D entre 6-12 meses luego de finalizar el tratamiento, reite-

rándolo a los 24 meses y posteriormente de acuerdo a los hallazgos.

- La RMC puede ser utilizada si el ETT no está disponible o es técnicamente deficiente^(9,15,109).
- Los pacientes que presentan disfunción ventricular asintomática durante una monitorización de rutina deben ser referidos al cardiólogo o equipo de cardio-oncología para valoración y tratamiento.

V. ¿Cómo realizar el seguimiento en sobrevivientes al cáncer en la infancia?

En los niños sobrevivientes al cáncer el riesgo de cardiopatía precoz es alto, incluso después de muchos años, y en la mayoría de los casos tienen más probabilidad de morir por un evento CV que por cáncer. El seguimiento sistemático y tratamiento de los FRCV reduce la incidencia acumulada de IC hasta en un 18%⁽¹¹⁰⁻¹¹⁴⁾.

Las guías internacionales recomiendan el seguimiento a lo largo de toda la vida en supervivientes al cáncer en la infancia tratados con fármacos potencialmente cardiotóxicos. En aquellos con altas dosis de antraciclinas (≥ 250 mg/m²), altas dosis de radioterapia torácica (≥ 35 Gy) o tratamiento combinado (≥ 100 mg/m² AC y ≥ 15 Gy), se sugiere ETT a los dos años de finalizado el tratamiento y luego cada cinco años^(113,115,116).

Consideramos que es fundamental el seguimiento conjunto en equipos multidisciplinarios para brindar la mejor asistencia integral a todos los pacientes.

Dedicatoria y agradecimiento

Al Dr. Enrique Soto, quien nos ha brindado oportunidades para emprender el camino a los más jóvenes y nos ha estimulado a todos a mantener la mirada en el horizonte.

Andreina Gómez, <https://orcid.org/0003-1911-8730>
Rosanna Torighelli, <https://orcid.org/0002-6332-8885>
Dahiana Amarillo, <https://orcid.org/0002-8615-8639>
Matilde Boada, <https://orcid.org/0003-3836-8751>
Liliana Ferrero, <https://orcid.org/0001-6662-9555>
Claudia Martínez, <https://orcid.org/0001-9301-9453>
Federico Pagnussat, <https://orcid.org/0001-5769-5278>
Virginia Benedetto, <https://orcid.org/0002-2592-7072>
Gabriel Parma, <https://orcid.org/0001-6358-3723>

Este artículo fue aceptado para su publicación por Editor anterior: Dr. Gerardo Soca.

Bibliografía

1. **Murtagh G, Lyons T, O'Connell E, Ballot J, Geraghty L, Fennelly D, et al.** Late cardiac effects of chemotherapy in breast cancer survivors treated with adjuvant doxorubicin: 10-year follow-up. *Breast Cancer Res Treat.* 2016; 156(3):501-6. doi: 10.1007/s10549-016-3781-4
2. **Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh J, Comber H, et al.** Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013; 49(6):1374-403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027
3. **Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, et al.** Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012; 62(4):220-41. doi: 10.3322/caac.21149
4. **American Society of Clinical Oncology.** The state of cancer care in america, 2015: a report by the american society of clinical oncology. *J Oncol Pract.* 2015; 11(2):79-113. doi: 10.1200/JOP.2015.003772
5. **Miller K, Siegel R, Lin C, Mariotto A, Kramer J, Rowland J, et al.** Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66(4):271-89. doi: 10.3322/caac.21349
6. **Armstrong G, Oeffinger K, Chen Y, Kawashima T, Yasui Y, Leisenring W, et al.** Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol.* 2013; 31(29):3673-80. doi: 10.1200/JCO.2013.49.3205
7. **Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D, et al.** Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66(4):309-25. doi: 10.3322/caac.21341
8. **Parma G, Lluberas N, Castillo C, Ormaechea G.** Quimioterápicos y cardiotoxicidad: un enfoque actual y práctico para el clínico de una disciplina en pleno desarrollo. *Arch Med Int.* 2013; 35(2):37-47.
9. **Zamorano J, Lancellotti P, Rodríguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al; ESC Scientific Document Group.** 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016; 37(36):2768-801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211
10. **Seidman A, Hudis C, Pierri M, Shak S, Paton V, Ashby M, et al.** Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol.* 2002; 20(5):1215-21. doi: 10.1200/JCO.2002.20.5.1215
11. **Lenihan D, Hartlage G, DeCara J, Blaes A, Finnet J, Lyon A, 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.* 2016; 22(6):465-71. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.03.012
12. **Yeh E, Chang H.** Oncocardiology-Past, Present, and Future: a review. *JAMA Cardiol.* 2016;1(9): 1066- 72. doi: 10.1001/jamacardio.2016.2132
13. **Koutsoukis A, Ntalianis A, Repasos E, Kastritis E, Dimopoulos M, Paraskevaidis I.** Cardio-oncology: A Focus on Cardiotoxicity. *Eur Cardiol.* 2018; 13(1):64-9. doi: 10.15420/ecr.2017:17:2
14. **Shan K, Lincoff A, Young J.** Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med.* 1996; 125(1):47-58. doi: 10.7326/0003-4819-125-1-199607010-00008
15. **Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni C, Veglia F, et al.** Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015; 131(22):1981-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777
16. **Caspi O, Aronson D.** Surviving cancer without a broken heart. *Rambam Maimonides Med J.* 2019; 10(2):e0012. doi: 10.5041/RMMJ.10366
17. **Feijen E, Leisenring W, Stratton K, Ness K, van der Pal H, Caron H, et al.** Equivalence Ratio for Daunorubicin to Doxorubicin in Relation to Late Heart Failure in Survivors of Childhood Cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33(32):3774-80. doi: 10.1200/JCO.2015.61.5187
18. **Fukuda A, Tahara K, Hane Y, Matsui T, Sasaka S, Hatahira H, et al.** Comparison of the adverse event profiles of conventional and liposomal formulations of doxorubicin using the FDA adverse event reporting system. *PLoS One.* 2017; 12(9):e0185654. doi: 10.1371/journal.pone.0185654
19. **Armenian S, Bhatia S.** Predicting and preventing anthracycline-related cardiotoxicity. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2018; 38:3-12. doi: 10.1200/ED-BK_100015
20. **Bansal M.** Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies. The OVERCOME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies). *Indian Heart J.* 2013; 65(5):631-32. doi: 10.1016/j.ihj.2013.08.003
21. **Hahn V, Lenihan D, Ky B.** Cancer therapy-induced cardiotoxicity: basic mechanisms and potential cardioprotective therapies. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3(2):e000665. doi: 10.1161/JAHA.113.000665
22. **Mohan N, Jiang J, Dokmanovic M, Wu W.** Trastuzumab-mediated cardiotoxicity: current understanding, challenges, and frontiers. *Antib Ther.* 2018; 1(1):13-7. doi: 10.1093/abt/tby003
23. **Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al.** Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Da-*

- tabase Syst Rev. 2012; 2012(4):CD006243. doi: 10.1002/14651858.CD006243.pub2
24. **Swain S, Ewer M, Cortés J, Amadori D, Miles D, Knott A, et al.** Cardiac tolerability of pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer in CLEOPATRA: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Oncologist*. 2013; 18(3):257-64. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0448
 25. **Pondé N, Ameye L, Lambertini M, Paesmans M, Piccart M, de Azambuja E.** Trastuzumab emtansine (T-DM1)-associated cardiotoxicity: Pooled analysis in advanced HER2-positive breast cancer. *Eur J Cancer*. 2020; 126:65-73. doi: 10.1016/j.ejca.2019.11.023
 26. **Cole D, Frishman W.** Cardiovascular Complications of Proteasome Inhibitors Used in Multiple Myeloma. *Cardiol Rev*. 2018; 26(3):122-9. doi: 10.1097/CRD.0000000000000183
 27. **Moreb J.** Off-target effects of carfilzomib that cause cardiotoxicity. *Blood*. 2019; 133(7):626-8. doi: 10.1182/blood-2018-12-889758
 28. **Layoun M, Wickramasinghe C, Peralta M, Yang E.** Fluoropyrimidine-Induced Cardiotoxicity: Manifestations, Mechanisms, and Management. *Curr Oncol Rep*. 2016; 18(6):35. doi: 10.1007/s11912-016-0521-1
 29. **Leong D, Caron F, Hillis C, Duan A, Healey J, Fraser G, et al.** The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2016; 128(1):138-40. doi: 10.1182/blood-2016-05-712828
 30. **Jiang L, Li L, Ruan Y, Zuo S, Wu X, Zhao Q, et al.** Ibrutinib promotes atrial fibrillation by inducing structural remodeling and calcium dysregulation in the atrium. *Heart Rhythm*. 2019; 16(9):1374-82. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.04.008
 31. **Bronte E, Bronte G, Novo G, Bronte F, Bavetta M, Lo Re G, et al.** What links BRAF to the heart function? New insights from the cardiotoxicity of BRAF inhibitors in cancer treatment. *Oncotarget*. 2015; 6(34):35589-601. doi: 10.18632/oncotarget.5853
 32. **Robert C, Grob J, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al.** Five-Year Outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2019; 381(7):626-36. doi: 10.1056/NEJMoa1904059
 33. **Larkin J, Ascierto P, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al.** Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014; 371(20):1867-76. doi: 10.1056/NEJMoa1408868
 34. **Abdel-Qadir H, Ethier J, Lee D, Thavendiranathan P, Amir E.** Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2017; 53:120-7. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.12.002
 35. **Johnson D, Balko J, Compton M, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al.** Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2016; 375(18):1749-55. doi: 10.1056/NEJMoa1609214
 36. **Santoni M, Occhipinti G, Romagnoli E, Miccini F, Scoccia L, Giulietti M, et al.** Different cardiotoxicity of palbociclib and ribociclib in breast cancer: gene expression and pharmacological data analyses, biological basis, and therapeutic implications. *BioDrugs*. 2019; 33(6):613-20. doi: 10.1007/s40259-019-00382-1
 37. **Velásquez C, González M, Berrouet M, Jaramillo N.** Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. *Rev Colomb Cardiol*. 2016; 23(2):104-11. doi: 10.1016/j.rccar.2015.10.002
 38. **López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Montero Luis Á, García Sanz R, Mazón Ramos P, et al.** Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. *Rev Española Cardiol*. 2017; 70(6):474-86. doi: 10.1016/j.recresp.2016.12.021
 39. **Lang R, Badano L, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al.** Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015; 28(1):1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003
 40. **Mousavi N, Tan T, Ali M, Halpern E, Wang L, Scherrer-Crosbie M.** Echocardiographic parameters of left ventricular size and function as predictors of symptomatic heart failure in patients with a left ventricular ejection fraction of 50-59% treated with anthracyclines. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015; 16(9):977-84. doi: 10.1093/ehjci/jev113
 41. **Romond E, Jeong J, Rastogi P, Swain S, Geyer CJr, Ewer M, et al.** Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012; 30(31):3792-9. doi: 10.1200/JCO.2011.40.0010
 42. **Herrmann J, Lerman A, Sandhu N, Villarraga H, Mulvagh S, Kohli M.** Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc*. 2014; 89(9):1287-306. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.05.013

43. **Plana J, Galderisi M, Barac A, Ewer M, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al.** Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014; 27(9):911-39. doi: 10.1016/j.echo.2014.07.012
44. **Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats A, et al; ESC Scientific Document Group.** 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016; 37(27):2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128
45. **Barros-Gomes S, Herrmann J, Mulvagh S, Lerman A, Lin G, Villarraga H.** Rationale for setting up a cardio-oncology unit: our experience at Mayo Clinic. *Cardiooncology.* 2016; 2(1):5. doi: 10.1186/s40959-016-0014-2
46. **Barac A, Murtagh G, Carver J, Chen M, Freeman A, Herrmann J, et al.** Cardiovascular health of patients with cancer and cancer survivors: a roadmap to the next level. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65(25):2739-46. doi: 10.1016/j.jacc.2015.04.059
47. **Nhola L, Villarraga H.** Rationale for Cardio-Oncology Units. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2017; 70(7): 583-9. doi: 10.1016/j.rec.2017.02.006
48. **Aminkeng F, Ross C, Rassekh S, Hwang S, Rieder M, Bhavsar A, Smith A, et al; CPNDS Clinical Practice Recommendations Group.** Recommendations for genetic testing to reduce the incidence of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Br J Clin Pharmacol.* 2016; 82(3):683-95. doi: 10.1111/bcp.13008
49. **Chang V, Wang J.** Pharmacogenetics of chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Curr Oncol Rep.* 2018; 20(7):52. doi: 10.1007/s11912-018-0696-8
50. **Wang L, Tan T, Halpern E, Neilan T, Francis S, Picard M, et al.** Major cardiac events and the value of echocardiographic evaluation in patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Am J Cardiol.* 2015; 116(3):442-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.04.064
51. **Armenian S, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine L, Denduluri N, et al.** Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2017; 35(8):893-911. doi: 10.1200/JCO.2016.70.5400
52. **Swain S, Whaley F, Ewer M.** Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer.* 2003; 97(11):2869-79. doi: 10.1002/cncr.11407
53. **van Nimwegen F, Schaapveld M, Janus C, Krol A, Petersen E, Raemaekers J, et al.** Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med.* 2015; 175(6):1007-17. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.1180
54. **Armenian S, Sun C, Shannon T, Mills G, Francisco L, Venkataraman K, et al.** Incidence and predictors of congestive heart failure after autologous hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2011; 118(23): 6023-9. doi: 10.1182/blood-2011-06-358226
55. **Baldini E, Prochilo T, Salvadori B, Bolognesi A, Aldrighetti D, Venturini M, et al.** Multicenter randomized phase III trial of epirubicin plus paclitaxel vs epirubicin followed by paclitaxel in metastatic breast cancer patients: focus on cardiac safety. *Br J Cancer.* 2004; 91(1):45-9. doi: 10.1038/sj.bjc.6601883
56. **Bonnetterre J, Roché H, Kerbrat P, Fumoleau P, Goudier M, Fargeot P, et al.** Long-term cardiac follow-up in relapse-free patients after six courses of fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide, with either 50 or 100 mg of epirubicin, as adjuvant therapy for node-positive breast cancer: French adjuvant study group. *J Clin Oncol.* 2004; 22(15):3070-9. doi: 10.1200/JCO.2004.03.098
57. **Fumoleau P, Roché H, Kerbrat P, Bonnetterre J, Romestaing P, Fargeot P, et al.** Long-term cardiac toxicity after adjuvant epirubicin-based chemotherapy in early breast cancer: French Adjuvant Study Group results. *Ann Oncol.* 2006; 17(1):85-92. doi: 10.1093/annonc/mdj034
58. **Ryberg M, Nielsen D, Cortese G, Nielsen G, Skovsgaard T, Andersen P.** New insight into epirubicin cardiac toxicity: competing risks analysis of 1097 breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100(15):1058-67. doi: 10.1093/jnci/djn206
59. **Armenian S, Sun C, Francisco L, Steinberger J, Kurian S, Wong F, et al.** Late congestive heart failure after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2008; 26(34):5537-43. doi: 10.1200/JCO.2008.17.7428
60. **Armenian S, Xu L, Ky B, Sun C, Farol L, Pal S, et al.** Cardiovascular disease among survivors of adult-onset cancer: a community-based retrospective cohort study. *J Clin Oncol.* 2016; 34(10):1122-30. doi: 10.1200/JCO.2015.64.0409
61. **Bowles E, Wellman R, Feigelson H, Onitilo A, Freedman A, Delate T, et al; Pharmacovigilance Study Team.** Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104(17):1293-305. doi: 10.1093/jnci/djs317
62. **Otterstad J, Froeland G, St John Sutton M, Holme I.** Accuracy and reproducibility of biplane two-dimensional echocardiographic measurements

- of left ventricular dimensions and function. *Eur Heart J*. 1997; 18(3):507-13. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015273
63. **Thavendiranathan P, Grant A, Negishi T, Plana J, Popovici Z, Marwick T.** Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(1):77-84. doi: 10.1016/j.jacc.2012.09.035
64. **López-Fernández T, Thavendiranathan P.** Emerging cardiac imaging modalities for the early detection of cardiotoxicity due to anticancer therapies. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017; 70(6):487-95. doi: 10.1016/j.rec.2017.01.004
65. **Thavendiranathan P, Wintersperger B, Flamm S, Marwick T.** Cardiac MRI in the assessment of cardiac injury and toxicity from cancer chemotherapy: a systematic review. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013; 6(6):1080-91. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000899
66. **Henri C, Heinonen T, Tardif J.** The role of biomarkers in decreasing risk of cardiac toxicity after cancer therapy. *Biomark cancer*. 2016; 8(Suppl 2):39-45. doi: 10.4137/BIC.S31798
67. **Cardinale D, Sandri M, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, et al.** Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004; 109(22):2749-54. doi: 10.1161/01.CIR.000130926.51766.CC
68. **Piepoli M, Hoes A, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano A, et al.** [2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts. Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2017; 18(7):547-612. doi: 10.1714/2729.27821. Italian.
69. **Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DJr, Drazner M, et al.** 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013; 128(16):e240-327. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776
70. **Hameau R, Gabrielli L, Garrido M, Guzmán A, Retamal I, Vacarezza M, et al.** Cardiotoxicidad inducida por tratamientos oncológicos: fundamentos para la implementación de equipos de cardio-oncología. *Rev Méd. Chile*. 2018; 146(1):68-77.
71. **Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Cipolla C.** La cardioprotezione nelle donne con patologia oncologica. *G Ital Cardiol*. 2012; 13(6):461-8.
72. **Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri M, et al; ESMO Guidelines Working Group.** Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012; 23(Suppl 7):vii155-66. doi: 10.1093/annonc/mds293
73. **Keefe D.** Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer*. 2002; 95(7):1592-600. doi: 10.1002/encr.10854
74. **Wolin K, Schwartz A, Matthews C, Courneya K, Schmitz K.** Implementing the exercise guidelines for cancer survivors. *J Support Oncol*. 2012; 10(5):171-7. doi: 10.1016/j.suponc.2012.02.001
75. **Berkman A, Lakoski S.** The potential of aerobic exercise training in mitigating cardiovascular side effects of cancer therapy. *Future Cardiol*. 2015; 11(4):407-11. doi: 10.2217/FCA.15.41
76. **Carayol M, Ninot G, Senesse P, Bleuse J, Gourgou S, Sancho-Garnier H, et al.** Short- and long-term impact of adapted physical activity and diet counseling during adjuvant breast cancer therapy: the "APAD1" randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2019; 19(1):737. doi: 10.1186/s12885-019-5896-6
77. **Smith L, Cornelius V, Plummer C, Levitt G, Verrill M, Canney P, et al.** Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*. 2010; 10:337. doi: 10.1186/1471-2407-10-337
78. **Marty M, Espié M, Llombart A, Monnier A, Rapoport B, Stahalova V; Dexrazoxane Study Group.** 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. doi: 10.1093/annonc/mdj134
79. **Venturini M, Michelotti A, Del Mastro L, Gallo L, Carnino F, Garrone O, et al.** Multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dexrazoxane versus no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 1996; 14(12):3112-20. doi: 10.1200/JCO.1996.14.12.3112
80. **Gammella E, Maccarinelli F, Buratti P, Recalcati S, Cairo G.** The role of iron in anthracycline cardiotoxicity. *Front Pharmacol*. 2014; 5:25. doi: 10.3389/fphar.2014.00025
81. **van Dalen E, Caron H, Dickinson H, Kremer L.** Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst*

- Rev. 2008; (2):CD003917. doi: 10.1002/14651858.CD003917.pub3
82. **Lipshultz S, Rifai N, Dalton V, Levy D, Silverman L, Lipsitz S, et al.** The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2004; 351(2):145-53. doi: 10.1056/NEJMoa035153
 83. **van Dalen E, Michiels E, Caron H, Kremer L.** Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (3):CD005006. doi: 10.1002/14651858.CD005006.pub3
 84. **Xing M, Yan F, Yu S, Shen P.** Efficacy and Cardiotoxicity of Liposomal Doxorubicin-Based Chemotherapy in Advanced Breast Cancer: A Meta-Analysis of Ten Randomized Controlled Trials. *PLoS One.* 2015; 10(7):e0133569. doi: 10.1371/journal.pone.0133569
 85. **Cardinale D, Colombo A, Sandri M, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al.** Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation.* 2006; 114(23):2474-81. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635144
 86. **Seicean S, Seicean A, Alan N, Plana J, Budd G, Marwick T.** Cardioprotective effect of α -adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure. *Circ Heart Fail.* 2013; 6(3):420-6. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000055
 87. **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. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.052
 88. **Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez J, de Caralt T, et al.** Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left Ventricular dysfunction with Enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hemopathies). *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(23):2355-62. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.072
 89. **Gulati G, Heck S, Ree A, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland M, et al.** Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J.* 2016; 37(21):1671-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehw022
 90. **Riad A, Bien S, Westermann D, Becher P, Loya K, Landmesser U, et al.** Pretreatment with statin attenuates the cardiotoxicity of Doxorubicin in mice. *Cancer Res.* 2009; 69(2):695-9. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3076.
 91. **Seicean S, Seicean A, Plana J, Budd G, Marwick T.** 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. doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.067
 92. **Sawaya H, Sebag I, Plana J, Januzzi J, Ky B, Tan T, et al.** Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012; 5(5):596-603. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.973321
 93. **Christian J, Finkle J, Ky B, Douglas P, Gutsstein D, Hockings P, et al.** Cardiac imaging approaches to evaluate drug-induced myocardial dysfunction. *Am Heart J.* 2012; 164(6):846-55. doi: 10.1016/j.ahj.2012.09.001
 94. **Nagueh S, Smiseth O, Appleton C, Byrd B3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al.** Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016; 29(4):277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011
 95. **Voigt J, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick T, Houle H, Baumann R, et al.** Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015; 28(2):183-93. doi: 10.1016/j.echo.2014.11.003
 96. **Negishi K, Negishi T, Hare J, Haluska B, Plana J, Marwick T.** Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013; 26(5):493-8. doi: 10.1016/j.echo.2013.02.008
 97. **Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri M, Civelli M, Salvatici M, et al.** Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol.* 2010; 28(25):3910-6. doi: 10.1200/JCO.2009.27.3615
 98. **Wallace K, Hausner E, Herman E, Holt G, MacGregor J, Metz A, et al.** Serum troponins as biomarkers of drug-induced cardiac toxicity. *Toxicol Pathol.* 2004; 32(1):106-21. doi: 10.1080/0192 6230-490261302
 99. **Lax J, Piñeiro D, coords.** Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. *Rev Argent Cardiol.* 2013; 81(6):530-6.
 100. **Kalil Filho R, Hajjar L, Bacal F, Hoff P, Diz Mdel P, Galas F, et al.** I Diretriz Brasileira de Cardio-Oncologia da Sociedade Brasileira de Cardiologia [I Brazilian Guideline for Cardio-Oncology from So-

- ciudad de Brasileira de Cardiologia]. *Arq Bras Cardiol*. 2011; 96(2 Suppl 1):1-52.
101. **National Comprehensive Cancer Network**. NCCN clinical practice guidelines in Oncology. Plymouth Meeting, PA: NCCN, 2016.
102. **Cardinale D, Sandri M, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Lamantia G, et al**. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36(2):517-22. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00748-8
103. **Auner H, Tinchon C, Linkesch W, Tiran A, Quehenberger F, Link H, et al**. Prolonged monitoring of troponin T for the detection of anthracycline cardiotoxicity in adults with hematological malignancies. *Ann Hematol*. 2003; 82(4):218-22. doi: 10.1007/s00277-003-0615-3
104. **Garrone O, Crosetto N, Lo Nigro C, Catzeddu T, Vivenza D, Monteverde M, et al**. Prediction of anthracycline cardiotoxicity after chemotherapy by biomarkers kinetic analysis. *Cardiovasc Toxicol*. 2012; 12(2):135-42. doi: 10.1007/s12012-011-9149-4
105. **Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi Jr, Sebag I, et al**. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(8):809-16. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.061
106. **Dolci A, Dominici R, Cardinale D, Sandri M, Panteghini M**. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use. *Am J Clin Pathol*. 2008; 130(5):688-95. doi: 10.1309/AJCPB66LRIIVMQDR
107. **Thakur A, Witteles R**. Cancer therapy-induced left ventricular dysfunction: interventions and prognosis. *J Card Fail*. 2014; 20(3):155-8. doi: 10.1016/j.cardfail.2013.12.018
108. **Jones A, Barlow M, Barrett-Lee P, Canney P, Gilmour I, Robb S, et al**. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *Br J Cancer*. 2009; 100(5):684-92. doi: 10.1038/sj.bjc.6604909
109. **Goldhar H, Yan A, Ko D, Earle C, Tomlinson G, Trudeau M, et al**. The temporal risk of heart failure associated with adjuvant trastuzumab in breast cancer patients: a population study. *J Natl Cancer Inst*. 2015; 108(1):djv301. doi: 10.1093/jnci/djv301
110. **Kendal W**. Dying with cancer: the influence of age, comorbidity, and cancer site. *Cancer*. 2008; 112(6):1354-62. doi: 10.1002/cncr.23315
111. **Haddy N, Diallo S, El-Fayech C, Schwartz B, Pein F, Hawkins M, et al**. Cardiac Diseases Following Childhood Cancer Treatment: Cohort Study. *Circulation*. 2016; 133(1):31-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016686
112. **Mulrooney D, Armstrong G, Huang S, Ness K, Ehrhardt M, Joshi V, et al**. Cardiac outcomes in adult survivors of childhood cancer exposed to cardiotoxic therapy: a cross-sectional study. *Ann Intern Med*. 2016; 164(2):93-101. doi: 10.7326/M15-0424
113. **Lipshultz S, Adams M, Colan S, Constine L, Herman E, Hsu D, et al; American Heart Association Congenital Heart Defects Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Basic Cardiovascular Sciences, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Cardiovascular Radiology**. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013; 128(17):1927-95. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182a88099
114. **Wong F, Bhatia S, Landier W, Francisco L, Leisenring W, Hudson M, et al**. Cost-effectiveness of the children's oncology group long-term follow-up screening guidelines for childhood cancer survivors at risk for treatment-related heart failure. *Ann Intern Med*. 2014; 160(10):672-83. doi: 10.7326/M13-2498
115. **Chow E, Chen Y, Kremer L, Breslow N, Hudson M, Armstrong G, et al**. Individual prediction of heart failure among childhood cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2015; 33(5):394-402. doi: 10.1200/JCO.2014.56.1373
116. **Armenian S, Hudson M, Mulder R, Chen M, Constine L, Dwyer M, et al; International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group**. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol*. 2015; 16(3):e123-36. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70409-7.