

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Diagnóstico oportuno del daño al miocardio en pacientes tratados con antraciclinas: un reto para el siglo XXI

Timely diagnosis of myocardial damage in patients treated with anthracyclines: a challenge for the 21st century

Elsy Maureen Navarrete-Rodríguez,¹ Marta Margarita Zapata-Tarrés,² Herlinda Vera-Hermosillo,³ Julio Erdmenger-Orellana,⁴ Briseida López-Martínez,⁵ Rosario Becerra-Becerra⁶

RESUMEN

Introducción. Los métodos utilizados actualmente para la valoración del daño miocárdico en pacientes tratados con antraciclinas presentan deficiencias para la detección del daño incipiente. La troponina I forma parte de las proteínas reguladoras de la maquinaria de contracción en la miofibrilla y se ha utilizado como biomarcador específico de daño miocárdico. El objetivo de este trabajo fue comparar los niveles de troponina I en pacientes tratados con antraciclinas, antes y después de un nuevo ciclo de quimioterapia. **Métodos.** Se incluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer, de 9 a 18 años, que recibían tratamiento con antraciclinas en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Se midieron los niveles séricos de troponina I (antes y después de un nuevo ciclo de quimioterapia) y se compararon los resultados obtenidos.

Resultados. El promedio de la dosis acumulada de antraciclinas en la población estudiada fue de 234 mg/m²SC para daunorubicina y 269 mg/m²SC para doxorubicina. No se observó una disfunción sistólica importante mediante el ecocardiograma pero, mediante uso de SPEC-CT, sí se observaron alteraciones en la movilidad de las paredes ventriculares izquierdas. No se evidenció un aumento de niveles de troponina I en el suero después de la aplicación de una nueva dosis de antraciclinas.

Conclusiones. Se ha investigado mucho acerca de biomarcadores que ayuden al diagnóstico temprano de la cardiopatía secundaria a antraciclinas, pero se han obtenido resultados contradictorios. Tomar en cuenta la cinética de la troponina I en el daño miocárdico, es un paso fundamental para su evaluación. Bajo esta premisa, no se observaron aumentos de este biomarcador en sangre después del daño miocárdico secundario al uso de antraciclinas.

ABSTRACT

Background. Currently used methods for assessment of myocardial damage in patients treated with anthracyclines are deficient in detecting mild myocardial damage. Troponin I is part of the protein contractile machinery in the myofibril and is used as a specific biomarker of myocardial damage. The aim of the study was to compare troponin I levels in patients with prior anthracycline use after a new cycle of chemotherapy.

Methods. We included patients from 9 to 18 years of age who were diagnosed with cancer and being treated with anthracyclines at the Hospital Infantil de Mexico Federico Gomez. We analyzed serum troponin I prior to and after the new cycle of chemotherapy and compared the results, always in a blinded manner.

Results. The mean cumulative dose of anthracyclines in the study population was 234 mg/m² SC for daunorubicin and 269 mg/m² SC for doxorubicin. There was no significant systolic dysfunction according to echocardiography. Impaired mobility of left ventricular walls was observed using SPECT-CT. There was no evidence of increased levels of troponin I in serum after application of a new dose of anthracyclines.

Conclusions. Extensive research has been carried out in regard to biomarkers that aid in the early diagnosis of cardiomyopathy secondary to anthracycline, with mixed results. Taking into account the kinetics of troponin I in myocardial damage is a critical step for evaluation. Using this premise, we did not find an increase of this biomarker in blood after myocardial damage secondary to administration of anthracyclines.

¹ Residente de Alergia e Inmunología Clínica, Hospital Infantil de México Federico Gómez

² Servicio de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría

³ Jefe del Departamento de Medicina Nuclear, Hospital Infantil de México Federico Gómez

⁴ Jefe del Departamento de Cardiología Pediátrica, Hospital Infantil de México Federico Gómez

⁵ Jefe del Departamento de Laboratorio Clínico, Hospital Infantil de México Federico Gómez

⁶ Médico adscrito al Servicio de Cardiología, Hospital Infantil de México Federico Gómez

Méjico D.F., México

Fecha de recepción: 05-02-13

Fecha de aceptación: 05-03-13

Palabras clave: antraciclinas, prueba de función cardiaca, troponina I, cardiotoxicidad.

Key words: anthracyclines, cardiac function test, troponin I, cardiotoxicity.

INTRODUCCIÓN

Las antraciclinas y sus derivados se encuentran entre los agentes antitumorales más importantes. Pertenecen a una clase de antibióticos pigmentados producidos por el hongo *Streptococcus peucetius* variedad *caesius*. Las principales son daunorrubicina, doxorrubicina, epirrubicina e idarrubicina, que es un derivado sintético.^{1,2}

Actualmente, las antraciclinas se han incorporado en más del 50% de los protocolos de tratamiento de cáncer en la población infantil. Más de 750 pacientes reciben antraciclinas por año en Estados Unidos.³

La utilidad clínica de estos agentes queda limitada por la aparición de cardiomiopatías, cuya presencia depende de la dosis total del fármaco y suele ser irreversible.^{1,2}

La prevalencia reportada de daño miocárdico para el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) corresponde a 3%.⁴

El mecanismo más estudiado por medio del cual las antraciclinas inducen daño miocárdico es la generación de radicales libres que inducen la peroxidación de las membranas de los miocitos. Una fuente de radicales libres son los complejos hierro-antraciclina que incrementan la permeabilidad de la membrana mitocondrial (debido a un aumento de la sensibilidad al calcio de los canales dependientes del mismo), lo que condiciona depleción de ATP.^{2,5}

El corazón es más vulnerable al daño por radicales libres debido a que las enzimas protectoras antioxidantes están presentes en niveles más bajos que en otros tejidos, como el riñón o el hígado.³

Los factores de riesgo para desarrollar daño secundario al uso de antraciclinas incluyen hipertensión, cardiopatía preexistente, edad avanzada y radiación mediastinal.^{2,6} Se ha demostrado que el sexo femenino es un factor de riesgo independiente.^{4,7}

Finalmente, múltiples agentes antineoplásicos, como trastuzumab, ciclofosfamida, dactinomicina, mitramicina, mitomicina, etopósido, melfalan, vincristina, bleomicina, paclitaxel, docetaxel y dacarbacina, pueden tener un efecto aditivo en la cardiotoxicidad producida por antraciclinas.²

Aproximadamente 1 de cada 4 pacientes presenta falla miocárdica cuando la dosis de antraciclinas excede

los 500 mgm²; 50% presentan eventos cardíacos con dosis acumuladas arriba de 600 mgm²; y casi todos los pacientes presentan cardiotoxicidad con dosis arriba de 800 mgm². La frecuencia reportada de alteraciones miocárdicas subclínicas después del tratamiento con antraciclinas alcanza hasta 57%⁵ y de las alteraciones cardíacas sintomáticas hasta 16%.^{8,9}

Los resultados de las biopsias miocárdicas muestran fuerte evidencia de que el daño comienza en el momento de la exposición inicial, a pesar del hecho de que las reservas cardíacas impiden el reconocimiento clínico hasta que el daño ha sido suficiente como para superar la compensación del corazón.¹⁰

El estándar de oro para detección de toxicidad en pacientes tratados con antraciclinas es la biopsia endomiocárdica. La mortalidad asociada a este procedimiento alcanza el 0.05% y las complicaciones van desde la perforación cardíaca, tromboembolismo, taponamiento cardíaco, arritmia, bloqueo de rama, disfunción valvular, lesiones vasculares, hasta complicaciones solamente locales.

Los métodos utilizados actualmente para la valoración del daño miocárdico en pacientes con uso de antraciclinas incluyen electrocardiograma, ecocardiograma, ventriculografía radioisotópica y biopsia miocárdica. A pesar del gran avance que se tiene en esta materia, la mayor parte de estos estudios presentan deficiencias en la detección de daño miocárdico incipiente.

El daño miocárdico en niños puede permanecer clínicamente oculto durante un largo período de tiempo, antes de la aparición de signos y síntomas compatibles con insuficiencia cardiaca. Se ha observado en pacientes con estudios de imagen previamente reportados dentro de los rangos de normalidad para la edad.

Las mediciones enzimáticas han servido durante muchos años ayudando en la detección de los tejidos lesionados y el seguimiento de procesos patológicos.

El primer biomarcador utilizado para detectar daño miocárdico fue la transaminasa glutámico oxalacética, reportada por primera ocasión por Karmen y colaboradores en 1954. Poco tiempo después, la lactato deshidrogenasa fue descrita como un marcador adicional. Posteriormente se agregó la creatinina-cinasa, cuya fracción MB se expresaba mayormente en el tejido cardíaco.^{11,12}

El inmunoensayo permitió confirmar la no especificidad de estos biomarcadores para tejido miocárdico. Esto se resolvió con el estudio de la troponina T y la tropo-nina I.^{13,14} Las troponinas son las proteínas reguladoras de la maquinaria de contracción en la miofibrilla y se han utilizado como biomarcadores de daño miocárdico. Forman un complejo de tres unidades (troponina I, T y C) que, junto con la tropomiosina, se encuentran en el filamento de actina y resultan esenciales para la contracción del músculo esquelético y del cardíaco, regulada por calcio.^{15,16}

Recientemente se ha propuesto a la troponina I como marcador de daño temprano para pacientes tratados con antraciclinas. El valor normal de troponina I es menor de 0.03 ng/ml.^{14,16-18} Suele aumentar dentro de las 4-6 horas después de la aparición del daño miocárdico y su nivel máximo se alcanza a las 24 horas. Este incremento tiene una duración de 10-14 días.

Con base en lo anterior, el objetivo de este trabajo fue comparar los niveles de troponina I en pacientes tratados con antraciclinas, antes y después de un nuevo ciclo de quimioterapia.

MÉTODOS

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer, de entre 9 y 18 años de edad, y que recibían tratamiento con antraciclinas en el Departamento de Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, durante el período de septiembre a noviembre de 2012.

Se excluyeron aquellos pacientes con alguna cardiopatía congénita o adquirida, quienes sufrieran patologías que alteraran la medición de troponina I durante el último mes (insuficiencia renal crónica, enfermedades vasculares, accidente cerebrovascular, endocarditis, miocarditis, sepsis, hipertensión, trauma torácico).

El muestreo se realizó en pacientes hospitalizados para la administración de quimioterapia, de agosto a noviembre de 2012, así como aquellos que recibían quimioterapia de forma ambulatoria. En todos los casos se revisaron los expedientes clínicos y se obtuvo información con respecto a los antecedentes demográficos, clínicos, de tratamiento y seguimiento, incluyendo la depuración de creatinina calculada.

Para la estandarización y posterior comparación de la dosis acumulada de antraciclinas, se realizó la conversión según la toxicidad relativa de las mismas (Cuadro 1).⁵

Se determinaron los niveles séricos de troponina I antes del nuevo ciclo de quimioterapia; se administró la quimioterapia a base de antraciclinas de forma convencional, de acuerdo con los protocolos establecidos por el hospital y, posteriormente, se realizó la medición de niveles séricos de troponina I, durante las primera 24 horas posteriores a la quimioterapia.

El suero se almacenó, para su posterior análisis mediante electroquimioluminiscencia (con un equipo Cobas e601, ROCHE), a una temperatura de -20°C en el laboratorio central. Los resultados se reportaron en ng/ml, y se tomaron como positivos aquellos con niveles mayores de 0.03 ng/ml.

Para la evaluación de la función miocárdica se utilizó el ecocardiograma transtorácico bidimensional, modo M, Doppler tisular y espectral (con el ecocardiógrafo IE33 Marca Phillips de cuatro cámaras), en los ejes paraesternal largo y apical. Se evaluó la función sistólica del ventrículo izquierdo mediante la fracción de eyección, la fracción de acortamiento, y el índice de rendimiento miocárdico (IRM), así como la presión sistólica del ventrículo derecho (Cuadro 2).

Además, en todos los pacientes se evaluó la función miocárdica, mediante ventriculografía por emisión de fotón único SPECT-CT (en una gammacámara SPET-CT doble detector Siemens modelo Symbia T16). La marcación de eritrocitos *in vitro* se realizó a través de la aplicación del estuche ultratag, y el procesamiento del estudio, una vez obtenido, con el programa SEDARS SINAI específico para ventriculografía radioisotópica.

Cuadro 1. Toxicidad relativa de distintas antraciclinas

| Antraciclina | Toxicidad |
|----------------|-----------|
| Doxorrubicina | 1.0 |
| Daunorrubicina | 0.75 |
| Mitroxantona | 0.5 |

Cuadro 2. Valores normales de las mediciones ecocardiográficas para la evaluación del ventrículo izquierdo

| Medición | Valores normales |
|----------|------------------|
| FE | 50-70% |
| FA | 28-41% |
| PSVD | 15-30 mmHg |
| IRM | 0.34-0.42 |

FE: fracción de eyección; FA: fracción de acortamiento; PSVD: presión sistólica del ventrículo derecho; IRM: índice de rendimiento miocárdico

En todo momento, tanto el químico encargado del procesamiento de las muestras de troponina T como el médico encargado de la ventriculografía radioisotópica por emisión de fotón único y el cardiólogo especialista responsable de la realización de ecocardiograma, estuvieron cegados a los resultados obtenidos por su contraparte.

Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS para MAC versión 20.0 mediante estadística descriptiva. Los cambios en los niveles de troponina I se compararon mediante t de student, considerando un valor de $p < 0.05$ como significativo.

El presente estudio cumplió con lo estipulado en el título segundo del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, correspondiendo a la categoría II (Investigación con Riesgo Mayor del Mínimo). Además, este estudio fue evaluado por el Comité de Ética del Hospital Infantil de México Federico Gómez. A los pacientes y familiares se les explicaron las características y objetivos del estudio, con la finalidad de contar con el consentimiento informado.

RESULTADOS

Se incluyeron 16 pacientes tratados con antraciclinas: nueve con diagnóstico de leucemia linfoblástica, dos con osteosarcoma y cinco con otros tipos de cáncer, todos bajo tratamiento.

La media de edad fue de 146 meses con un rango de 103 a 183 meses.

De estos, dos pacientes iniciaban apenas su tratamiento con antraciclinas y cuatro pacientes (25%) se encontraban en tratamiento por recaída.

Se muestran los valores de las dosis acumuladas de antraciclinas al inicio del estudio y posterior al nuevo ciclo de tratamiento (Cuadro 3). La media para daunorrubicina fue de 204 mgm²SC antes y 234 mgm²SC después del nuevo ciclo de quimioterapia. La media para doxorrubicina fue de 200 mgm²SC y 269 mgm²SC, respectivamente.

Los valores de depuración de creatinina estimada fueron de 86 a 170 mlmin/1.73m², con una media de 136 mlmin/1.73m² (valores normales para la edad).

Los resultados de la valoración de la función cardiaca obtenidos por ecocardiograma y SPECT-CT se muestran en los Cuadros 4 y 5, respectivamente.

Se realizó la medición de troponina I sérica en todos los pacientes ingresados al estudio. El promedio fue de 0.005 ng/ml. La segunda medición de troponina I, obtenida en las primeras 24 horas posquimioterapia, prácticamente no sufrió variaciones. El valor promedio de estos resultados fue también de aproximadamente 0.005 ng/ml (Figura 1).

DISCUSIÓN

Se ha hablado mucho sobre el beneficio que aportarían las troponinas cardíacas como marcadores de lesión cardíaca y como un método potencial de seguimiento. Sin embargo, la mayor parte de los estudios realizados hasta el momento en este campo, cuentan con deficiencias metodológicas, principalmente en el tiempo de medición de los niveles de troponina desde la última administración de quimioterapia.

Cuadro 3. Dosis acumulada de doxorrubicina y daunorrubicina, previa y posteriormente al nuevo ciclo de quimioterapia

| Dosis acumulada | | Mínimo | Máximo | Media |
|-----------------|------|--------|--------|-------|
| Daunorrubicina | Pre | 0 | 570 | 204 |
| | Post | 30 | 600 | 234 |
| Doxorrubicina | Pre | 0 | 375 | 200 |
| | Post | 40 | 450 | 269 |

Pre: previa al nuevo ciclo de quimioterapia; Post: posterior al nuevo ciclo de quimioterapia. Valores en mgm²SC

Cuadro 4. Función miocárdica evaluada mediante ecocardiograma

| Parámetro | Mínimo | Máximo | Media |
|-----------|---------|---------|------------|
| FE | 56% | 72% | 66.9% |
| FA | 31% | 41% | 37.5% |
| PSVD | 19 mmHg | 47 mmHg | 29.78 mmHg |
| IRM | 0.32 | 0.67 | 0.4786 |

FE: fracción de eyección, FA: fracción de acortamiento, PSVD: presión sistólica del ventrículo derecho, IRM: índice de rendimiento miocárdico

Cuadro 5. Función miocárdica evaluada mediante SPECT-CT

| Parámetro | Mínimo | Máximo | Media |
|-----------|--------|--------|-------|
| FE | 46.5% | 60.4% | 53.4% |
| PFR | 469.3 | 1232.2 | 802.3 |
| TPFR | 185.0 | 310.0 | 248.5 |
| PER | 661.0 | 1489.2 | 930.5 |

FE: fracción de eyección; PFR: pico máximo de velocidad de llenado (normal: 429-556 cm³/s); TPFR: tiempo a la tasa máxima de llenado (normal: menos de 180 ms)

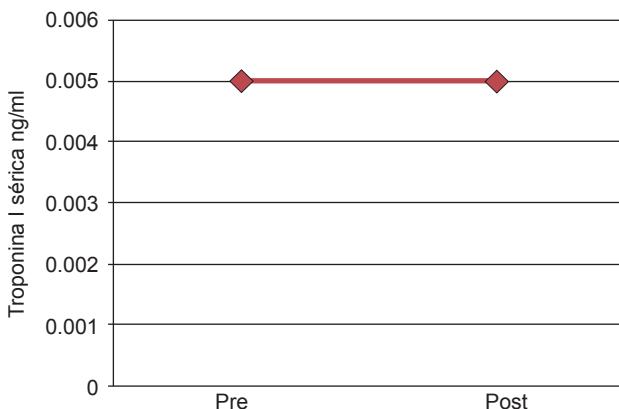


Figura 1. Valores de troponina I sérica, previa y posteriormente a un nuevo ciclo de quimioterapia.

Aunque existe información diversa acerca del posible beneficio de la determinación de troponina para detectar daño miocárdico, múltiples estudios arrojan datos contradictorios.

Existen dos vertientes importantes a considerar en la planeación de un estudio sobre el uso de troponina I para medición de daño miocárdico. La primera se origina del hecho de que este biomarcador refleja daño celular agudo, lo que implicaría que los principales aumentos ocurrirían inmediatamente después de la aplicación de la dosis de antraciclinas. Sin embargo, se encontraron estudios en los que se han realizado las mediciones hasta 168 meses después del uso de estos quimioterapéuticos. En la literatura no se ha definido bien si existe un aumento persistente de este biomarcador, detectable mediante pruebas convencionales. Se cree que existe un *pool* intracelular que puede de ser liberado constantemente, que podría mantener los niveles elevados en sangre con daño celular prolongado. Sin embargo, también se cree que estos niveles no serían suficientemente altos para ser detectados mediante los kits con los que actualmente se cuenta. Incluso, se hace referencia a la medición de troponina I como una prueba que prevé estas elevaciones no siendo detectadas por la misma. La segunda vertiente está relacionada con el momento de la realización del ecocardiograma. Teóricamente, debería realizarse en el momento de la toma de la muestra para medir la troponina y comparar los resultados con respecto a un ecocardiograma basal de cada paciente, lo cual no se ha realizado en los estudios previamente descritos.

Otro punto importante para considerar es que estos resultados reportan la cardiotoxicidad basándose en las

alteraciones de la función del miocardio como reflejo de la misma, y no en el daño celular medible que solamente podría realizarse mediante una biopsia miocárdica, es decir, se alude a la definición funcional de cardiotoxicidad.

En este trabajo no se observó un aumento en los niveles de troponina I después de la administración de quimioterapia. Si bien la función cardiaca global medida por la fracción de eyección y acortamiento no sufrió alteraciones importantes ni se relacionó con la dosis acumulada de antraciclinas, se pudo evidenciar una disfunción temprana en la motilidad —principalmente del ventrículo izquierdo— posterior a la administración de la quimioterapia.

La insuficiencia cardíaca, secundaria a cardiotoxicidad por el uso de antraciclinas se encuentra bien documentada en la literatura. Está relacionada con la dosis, y el riesgo permanece durante toda la vida —a pesar de ya no estar bajo tratamiento con antraciclinas— con una mortalidad que rebasa el 50%.

Los resultados de biopsias mostraron fuerte evidencia de que el daño comienza en el momento de la exposición inicial, a pesar de que las reservas cardíacas impiden el reconocimiento clínico hasta que un daño suficiente ha tenido lugar para superar la compensación del corazón.

El pronóstico de los niños con cáncer ha mejorado sustancialmente con el paso del tiempo. Desgraciadamente, el índice de complicaciones secundarias al manejo se encuentra a la alza. La utilización de biomarcadores que ayuden a detectar el daño al miocardio incipiente ha sido materia de estudio en los últimos años. Los resultados se han mostrado contradictorios y esto depende de los métodos que se han utilizado para su realización.

En el presente trabajo se evaluaron las concentraciones de troponina I con un método congruente con su aparición en sangre después del daño miocárdico. No se observó ninguna correlación entre la administración de quimioterapia y el aumento en los niveles de esta sustancia. Si bien el número de pacientes incluidos en el estudio es bajo, no hay datos que orienten a pensar que al aumentar el número de pacientes se obtendrían resultados diferentes.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Programa de Becas Carlos Slim por el apoyo otorgado a Elsy Maureen Navarrete Rodríguez.

Autor de correspondencia: Dra. Elsy M. Navarrete-Rodríguez
Correo electrónico: elsiee21@hotmail.com

REFERENCIAS

1. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Mc Graw Hill; 2006.
2. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:7685-7696.
3. Kremer LC, Caron H. Anthracycline cardiotoxicity in children. *N Engl J Med* 2004;351:120-121.
4. Navarrete EM, Zapata MM. Detección de Daño Miocárdico en Pacientes Tratados con Antraciclinas a través del ECG. Trabajo de Grado (Especialista en Pediatría). Facultad de Medicina, UNAM; Hospital Infantil de México Federico Gómez. México; 2012.
5. Perry MC. The Chemotherapy Source Book. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2008.
6. Kremer LC, van Dalen EC, Offringa M, Voûte PA. Frequency and risk factors of anthracycline-induced clinical heart failure in children: a systematic review. *Ann Oncol* 2002;13:503-512.
7. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozencweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91:710-717.
8. Rahman AM, Yusuf SW, Ewer MS. Anthracycline-induced cardiotoxicity and the cardiac-sparing effect of liposomal formulation. *Int J Nanomed* 2007;2:567-583.
9. Kremer LC, van der Pal HJ, Offringa M, van Dalen EC, Voûte PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Ann Oncol* 2002;13:819-829.
10. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, Sanders SP, et al. Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med* 1995;332:1738-1745.
11. Mavinkurve-Groothuis AM, Kapusta L, Nir A, Groot-Loonen J. The role of biomarkers in the early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity in children: a review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol* 2008;25:655-664.
12. Dolci A, Dominici R, Cardinale D, Sandri MT, Panteghini M. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use. *Am J Clin Pathol* 2008;130:688-695.
13. Germanakis I, Anagnostatou N, Kalmant M. Troponins and natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline cardiotoxicity. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:327-333.
14. Specchia G, Buquicchio C, Pansini N, Di Serio F, Liso V, Pastore D, et al. Monitoring of cardiac function on the basis of serum troponin I levels in patients with acute leukemia treated with anthracyclines. *J Lab Clin Med* 2005;145:212-220.
15. Köseoğlu V, Berberoğlu S, Karademir S, Kismet E, Yurtutan N, Demirkaya E, et al. Cardiac troponin I: is it a marker to detect cardiotoxicity in children treated with doxorubicin? *Turk J Pediatr* 2005;47:17-22.
16. Kanaan UB, Chiang VW. Cardiac troponins in pediatrics. *Pediatr Emerg Care* 2004;20:323-329.
17. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Lamantia G, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:517-522.
18. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Borghini E, Civelli M, Lamantia G, et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol* 2002;13:710-715.