

Cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. Reporte de casos fatales

Jessica Liliana Vargas-Neri,^{a,b,c} Osvaldo Daniel Castelán-Martínez,^d María de Jesús Estrada-Loza,^b Yadira Betanzos-Cabrera,^b Rodolfo Rivas-Ruiz^{b,e}

Anthracycline-induced cardiotoxicity: report of fatal cases

Background: Anthracyclines are effective drugs in pediatrics cancer treatment. However, anthracycline-induced cardiotoxicity (AIC) is a serious adverse drug reaction that affects the survival in patients treated for childhood cancer.

Clinical cases: Case 1: Nine-year-old girl with stage IV Hodgkin lymphoma with 12 epirubicin doses and a cumulative dose of 576 mg/m². After last chemotherapy dose, the patient was admitted with systemic inflammatory response, asthenia and adinamia. Echocardiography: LVEF of 22 %, SF 11% and moderate mitral regurgitation. Patient died 2 days after diagnosed with dilated cardiomyopathy secondary to anthracyclines. Case 2: Fifteen-year-old girl with stage IV Burkitt lymphoma with two epirubicin doses and a cumulative dose of 90 mg/m². After the last cycle, the patient developed several infectious foci. Echocardiography: LVEF of 49 %, SF 20% and dilated left ventricle with septal flattening. Patient died 13 days after diagnosis of dilated cardiomyopathy by anthracyclines.

Conclusion: AIC is a problem in pediatric patients receiving anthracyclines, monitoring is essential to detect the onset of cardiac damage to provide an intervention to prevent heart failure progress.

En México, los niños con cáncer han logrado mayores tasas de sobrevida. Sin embargo, las reacciones adversas a la quimioterapia continúan siendo un problema. Las antraciclinas son fármacos eficaces en la quimioterapia de pacientes con cáncer¹ y son ampliamente utilizadas para tratar tumores sólidos y leucemias, tanto en niños como en adultos. No obstante, debido a su potencial efecto cardiotóxico, cuando son utilizadas en la práctica clínica se deben tomar medidas para evitar la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas (CIA).²

La CIA puede ser dividida en temprana y tardía. La cardiotoxicidad temprana se refiere al daño cardiaco que se desarrolla durante la quimioterapia o dentro del primer año de tratamiento, mientras que la cardiotoxicidad tardía se refiere al que se manifiesta después de un año o más de completar el tratamiento con antraciclinas. El riesgo de falla cardiaca permanece de por vida, en especial en niños que tienen una expectativa de vida larga después de un tratamiento exitoso contra el cáncer.³

En los niños, el daño cardiaco puede ser subclínico y alcanzar una prevalencia de hasta el 57 %, mientras que la falla cardiaca puede alcanzar una incidencia hasta del 16 % en un lapso que oscila entre 0.9 y 4.8 años después del tratamiento.⁴

Se han identificado algunos factores de riesgo potencialmente modificables, como la dosis acumulada, la velocidad de aplicación, los tratamientos concomitantes, o la actividad física, entre otros.⁵ Cabe mencionar que entre los factores de riesgo no modificables tenemos los aspectos genéticos, la edad y el sexo.⁴ Con el fin de prevenir el desarrollo de cardiotoxicidad, también se han probado algunos medicamentos que se administran durante la quimioterapia.⁶ Sin embargo, la etapa final de la insuficiencia cardiaca es refractaria al tratamiento y tiene como única opción terapéutica el trasplante de corazón. Por lo anterior, el monitoreo de datos tempranos de

Keywords	Palabras clave
Chemotherapy	Quimioterapia
Cardiotoxicity	Cardiotoxicidad
Heart failure	Insuficiencia cardiaca
Anthracycline	Antraciclina

^aDepartamento de Farmacología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, Instituto Politécnico Nacional

^bHospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

^cHospital Infantil de México Federico Gómez

^dFacultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México

^eCentro de Adiestramiento en Investigación Clínica (CAIC), División de Investigación en Salud, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social/ Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México

Distrito Federal, México

Comunicación con: Osvaldo Daniel Castelán-Martínez

Correo electrónico: castelan@unam.mx

Recibido: 24/09/2014

Aceptado: 25/09/2015

Introducción: las antraciclinas son fármacos eficaces en el tratamiento de pacientes pediátricos con cáncer. Sin embargo, la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas (CIA) es una reacción adversa grave que afecta la sobrevida de niños y jóvenes.

Casos clínicos: el caso 1 estuvo constituido por una paciente de nueve años con linfoma de Hodgkin estadio IV con 12 ciclos de quimioterapia con epirubicina y una dosis acumulada de 576 mg/m². Después del último ciclo de quimioterapia, la paciente ingresó con respuesta inflamatoria sistémica, astenia y adinamia. El ecocardiograma reportó una FEVI de 22 %, FA de 11 % e insuficiencia mitral moderada. La paciente falleció dos días después con diagnóstico de cardiomiopatía dilatada secundaria a antraciclinas. El

caso 2 fue el de una paciente de 15 años con linfoma no Hodgkin tipo Burkitt estadio IV, con dos ciclos de quimioterapia con epirubicina y una dosis acumulada de 90 mg/m². Después del último ciclo, la paciente presentó diversos focos infecciosos. El ecocardiograma reportó una FEVI de 49 %, una FA de 20 % y dilatación del ventrículo izquierdo con aplanamiento septal. La paciente falleció 13 días después del diagnóstico de cardiomiopatía dilatada por antraciclinas.

Conclusión: la CIA es un problema en los pacientes pediátricos que reciben antraciclinas. El monitoreo durante y después de la quimioterapia es indispensable para detectar el inicio del daño cardiaco a fin de brindar una intervención oportuna que evite la evolución a una insuficiencia cardiaca.

Resumen

cardiopatía, en especial mediante la ecocardiografía, resulta crucial en el manejo con esta quimioterapia.⁵

Caso clínico 1

Paciente femenina de nueve años tres meses, diagnosticada el 31 de enero de 2013 con linfoma de Hodgkin estadio IV.

La paciente debutó con astenia, adinamia, palidez, fiebre, mialgia y artralgia. Fue valorada por el servicio de Oncología, el cual realizó aspirado de médula ósea con resultado normal, sin evidencia de infiltrados de células neoplásicas. A la exploración física presentaba palidez de tegumentos, adecuado estado de hidratación, mucosa oral bien hidratada, faringe hiperémica. No se palparon adenomegalias en el cuello. No se encontraron datos de dificultad respiratoria y los campos pulmonares presentaron un adecuado murmullo vesicular bilateral, y ruidos cardíacos rítmicos de buen tono e intensidad. El abdomen estaba blando, depresible, con peristalsis presente, no doloroso a la palpación superficial ni profunda, con hepatomegalia 4-5-5 cm por debajo del reborde costal derecho, polo esplénico palpable a 5-6 cm por debajo del reborde costal izquierdo. Se palparon adenomegalias inguinales del lado izquierdo. Los resultados de laboratorio al ingreso fueron: leucocitos: 36,100/μL, neutrófilos: 30,300/μL, Hb: 8.1 g/dL, Hto: 27.2 %, plaquetas: 129,000/μL.

Entre los estudios iniciales a la paciente se le realizó un ecocardiograma previo al inicio de la quimioterapia. Este mostró una adecuada fracción de eyeción del ventrículo izquierdo (FEVI) (67 %) y una fracción de acortamiento (FA) de 31%. La quimioterapia que recibió fue a base de epirubicina (48 mg/m²/dosis), bleomicina (10.8 UI/m²/dosis), vinblastina (6 mg/m²/dosis) y dacarbacina (392 mg/m²/dosis) por 12 ciclos durante 1 año. Terminó el

tratamiento el 4 de febrero de 2014. La dosis acumulada de epirubicina fue de 576 mg/m². Durante la quimioterapia subsecuente se describió en las notas de consulta externa una mejoría del estado general de la paciente.

Trece días después del último ciclo de quimioterapia, la paciente ingresó con datos de respuesta inflamatoria sistémica, vómito intermitente de contenido alimenticio en múltiples ocasiones, diarrea de características líquidas (3 deposiciones), hiporexia, astenia y adinamia. Debido a la gravedad del cuadro inicial, la paciente fue ingresada a la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) el 17 de febrero de 2014. Veinticuatro horas previas a su ingreso, inició con disnea y fatiga a los medianos esfuerzos, mismos que, según refirió la madre, ya presentaba desde aproximadamente ocho meses antes.

La paciente fue evaluada por el servicio de Cardiología. En la exploración física, los médicos reportaron que se realizó la maniobra hepatoyugular, la cual resultó positiva en tórax con el precordio hiperdinámico a la auscultación con presencia de tercer ruido (s3), segundo ruido con 2p, soplito holosistólico grado I-II de VI en cuarto espacio intercostal izquierdo línea medioclavicular.

El ecocardiograma reportó una FEVI de 22 %, una FA de 11 % y una insuficiencia mitral moderada. El reporte señaló cardiomiopatía dilatada e hipertensión arterial pulmonar secundaria de 40 mmHg. Por lo anterior se inició manejo con dobutamina (10 mcg/kg/min) y noradrenalina (0.1 mcg/kg/min), pero debido a la mala respuesta se decidió cambiar a milrinona (0.5 mcg/kg/min) y se inició manejo con adrenalina (0.4 mcg/kg/min), con lo que mejoró paulatinamente la acidosis metabólica, por lo que se empezó a disminuir la administración de adrenalina y se suspendió el 18 de febrero de 2014. La paciente comenzó nuevamente con hipotensión y tuvo que regresar a la administración de adrenalina; pre-

sentó incremento de lactatos. Se inició tratamiento con levosimendam (0.2 mcg/kg/min). Sin embargo, el día 19 de febrero de 2014 la paciente presentó deterioro hemodinámico y presencia de hipotensión sostenida, con datos de hipoperfusión tisular generalizada, oliguria, lactato incrementado hasta 7 mg/dL y con alteraciones electrocardiográficas con datos de lesión endocárdica. Finalmente, la paciente falleció ese mismo día con diagnóstico de cardiomiopatía dilatada secundaria a antraciclinas.

Caso clínico 2

Paciente femenina de quince años nueve meses de edad, diagnosticada el 6 de junio de 2014 con linfoma no Hodgkin, tipo Burkitt estadio IV. Su padecimiento inició un mes antes del diagnóstico con palidez generalizada, fiebre nocturna no cuantificada y aumento de volumen en la región mandibular izquierda de rápido crecimiento, no doloroso, de consistencia dura y no móvil, el cual le ocasionaba limitación para la apertura bucal. A su ingreso al servicio de Oncología se encontró con pancitopenia con una biometría hemática que reportó Hb de 4.4 g/dL, Hto de 16.9 %, leucocitos 6,800/ μ L, neutrófilos 400/ μ L, linfocitos 2,700/ μ L, plaquetas 50,000/ μ L. Se tomó aspirado de médula ósea y se encontró un 20 % de blastos. Se inició apoyo con plan transfusional, así como medidas antilisis tumoral. Se le administró quimioterapia el 6 de junio de 2014 a base de vincristina (1.5 mg/m²/dosis), ciclofosfamida (300 mg/m²/dosis), epirubicina (45 mg/m²/dosis) y quimioterapia intratecal a base de metotrexate, citarabina e hidrocortisona.

Doce días después de la administración del primer ciclo de quimioterapia, la paciente ingresó al servicio de Urgencias por una pústula en la región inguinal izquierda con eritema, hiperemia y dolor a la palpación; la pústula presentaba drenaje espontáneo. Se manejó con dicloxacilina y la paciente mejoró. El 1 de julio de 2014 se administró el segundo ciclo de quimioterapia a base de epirubicina (45 mg/m²/dosis, dosis acumulada de 90 mg/m²) y vincristina (1.5 mg/m²/dosis). El 7 de julio la paciente presentó edema de antebrazo derecho con hiperemia y con induración localizada a nivel de la articulación del codo; posteriormente se agregó flictena de 10 cm y fiebre intermitente. Se observó ataque al estado general y diaforesis. Para el 9 de julio se agregó la presencia de disnea, datos de deterioro respiratorio con presencia de acidosis metabólica severa e hiperlactemia de 8.5 mg/dL. Se decidió hacer un manejo avanzado de la vía aérea y enviar a la paciente a la UCIP.

La paciente fue valorada por el servicio de Car-

diología el 10 de julio. Los médicos reportaron que se encontraba sin cianosis; no hubo actividad precordial, no se auscultaron soplos y el segundo tono estaba normal. El ecocardiograma reportó una FEVI de 49 % y una FA de 20 % sin defectos septales y sin gradientes significativos en tractos de salida ni aortas. La distancia e-septum fue de 14.9 mm. La arteria pulmonar se encontró permeable con ramas confluentes. Se observó una dilatación del ventrículo izquierdo con aplanamiento septal. No se observaron trombos ni vegetaciones. El reporte señaló cardiomiopatía dilatada por antraciclicos.

En la UCIP la paciente cursó con inestabilidad hemodinámica, manejada con noradrenalina por choque séptico en fase hiperdinámica, así como dobutamina y una gran gama de antibióticos requeridos de acuerdo con los resultados de los aislamientos, ya que la paciente cursó con neumonía por *Candida fumata* y *Stenotrophomonas maltophilia* y de la lesión del brazo derecho se logró el aislamiento de *Aeromonas hydrophila* y *Acinetobacter baumannii*. El 21 de julio se realizó AMO, la cual evidenció mayor cuenta de blastos y se decidió iniciar quimioterapia con vincristina (1.5 mg/m²/dosis) y citarabina (300 mg/m²/dosis). Después de la administración de quimioterapia se observó sangrado por cánula y boca, con datos francos de coagulación intravascular diseminada y de deterioro renal. La paciente presentó paro cardiorrespiratorio que no respondió a maniobras de reanimación avanzada. Falleció el 23 de julio de 2014.

Discusión

Las antraciclinas se han incorporado en más del 50 % de los protocolos para tratar el cáncer pediátrico y, en conjunto con otros quimioterapéuticos, han contribuido a aumentar hasta en un 80 % la sobrevida a cinco años de niños diagnosticados con cáncer.⁷ Sin embargo, la CIA es una reacción adversa grave que afecta la sobrevida a largo plazo de los niños y jóvenes sobrevivientes al cáncer.⁸

Entre los supervivientes de cáncer, la enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad, solo después de la recurrencia y las neoplasias secundarias.⁹ La CIA fue la causa de muerte de las pacientes descritas en este reporte y está asociada con un deterioro progresivo e irreversible de la función cardiaca que inicia de manera asintomática y puede evolucionar hasta una falla cardiaca severa.^{10,11} En el caso de nuestras pacientes, no se refieren datos clínicos de dificultad respiratoria, ya que la falla cardiaca se mantiene en una forma subclínica hasta que debutá en forma de falla cardiaca,

justo cuando hay poco que ofrecer a estos pacientes. En estos casos, una infección descompensó a las pacientes y fue hasta la evaluación mediante un ecocardiograma cuando se estableció el diagnóstico de CIA.

La CIA entonces se define como una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $> 5\%$ de una FEVI basal $< 55\%$ con síntomas de falla cardíaca, o una reducción asintomática de la FEVI $> 10\%$ de una FEVI basal $< 55\%$.¹² Puede manifestarse con los síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca o puede ser subclínica con anomalías cardíacas detectadas solo por diversos métodos de diagnóstico, como biomarcadores y estudios de imagen. Debido a que las anomalías subclínicas pueden alcanzar a la mitad de los niños que reciben antraciclinas,¹³ la American Heart Association (Asociación Estadounidense del Corazón) recomienda el monitoreo ecocardiográfico seriado de los pacientes pediátricos durante y después del tratamiento con antraciclinas, incluyendo el análisis Doppler, la ecocardiografía modo *M*, la ecocardiografía transtorácica de dos dimensiones y, cuando sea necesario, la ecocardiografía transesofágica.^{7,8} A pesar de que esta recomendación ha sido criticada debido a la baja sensibilidad del ecocardiograma para detectar cardiotoxicidad en etapa temprana,¹⁰ adquiere utilidad cuando se realizan ecocardiogramas de manera seriada durante y después de tratamiento con antraciclinas, ya que estos permiten visualizar tendencias de la función ventricular y, por lo tanto, facilitan la detección de la cardiotoxicidad asintomática para brindar una oportuna intervención y evitar que el paciente llegue a la insuficiencia cardíaca congestiva.

Los mecanismos involucrados en los efectos cardiotóxicos no se han dilucidado completamente, pero la peroxidación lipídica, la generación de radicales libres por los complejos de hierro-antraciclinas y la formación del complejo cardiolipina-antraciclinas desempeñan un papel preponderante.¹⁴

La CIA ha sido descrita como dosis dependiente, aunque no es el único factor que determina su aparición. En el caso 1, la paciente presentó la CIA poco tiempo después de haber terminado su tratamiento de quimioterapia a dosis altas de antraciclinas. La paciente llegó al hospital cuando ya poco podía hacerse, ya que la CIA es refractaria al tratamiento. Actualmente, los protocolos de tratamiento utilizados en pacientes pediátricos limitan la exposición a antraciclinas a 450-550 mg/m². Esta dosis acumulada (DA) corresponde a una incidencia de cardiotoxicidad clínica del 5%.¹⁵ Sin embargo, no está muy claro el papel de las dosis acumuladas, ya que se han descrito casos de 240 mg/m².¹⁶ Esto se hace evidente

en el caso 2, en el que la dosis acumulada fue de 90 mg/m². Por lo tanto, a pesar de que las dosis acumuladas altas son un factor de riesgo importante para el desarrollo de la CIA, no son el único factor. Drafts *et al.* demostraron que las dosis bajas y moderadas (50-375 mg/m²) de antraciclinas están asociadas con el desarrollo temprano de CIA.¹⁷ Por otro lado, Stoodley *et al.* encontraron que existen alteraciones de la función ventricular diastólica inmediatamente después de la administración de antraciclinas a dosis bajas.¹⁸ Una explicación a la variabilidad interindividual a diferentes dosis para el desarrollo de la CIA se encuentra en la presencia de variantes genéticas que aumentan la susceptibilidad de algunos pacientes a padecerla cuando reciben antraciclinas. Por esta razón, se puede concluir que no existe una dosis "segura", motivo por el cual se recomienda el monitoreo de la función ventricular en todos los pacientes que reciben antraciclinas.

Por lo anterior se recomienda el seguimiento durante y después del tratamiento mediante ecocardiogramas. Esta es la única maniobra que pudiera disminuir el desarrollo de la CIA, pues permite identificar oportunamente a los pacientes y, en algunos casos, ser el punto de partida para iniciar el tratamiento.

Se han descrito otros factores de riesgo para desarrollar cardiotoxicidad, los cuales incluyen, como en el caso de nuestras pacientes, el sexo femenino (se ha descrito que las niñas tienen cerca de dos veces más riesgo que los niños de presentar cardiotoxicidad), la edad al diagnóstico de cáncer (con una prevalencia mayor, 16.7 % en niños menores de 4 años), el tiempo transcurrido después del término de la quimioterapia (de 5 a 9 años), la presencia de factores de riesgo cardíacos preexistentes (hipertensión, morbilidades cardíacas, tratamientos cadiotóxicos previos), el peso inferior al normal, la ancestría afroamericana, la radioterapia concomitante en el tórax (con radiación acumulada mayor a 30 o 5 Gy en el corazón), el tratamiento con fármacos quimioterapéuticos concomitantes (ciclofosfamida, bleomicina, vincristina, amsacrina, etcétera) y la presencia de comorbilidades (obesidad, disfunción renal, enfermedad pulmonar, etcétera).^{3,7}

Además del monitoreo y la disminución de las dosis de antraciclinas se han probado diversas estrategias para prevenir o reducir la CIA. Entre estas se incluyen el desarrollo de análogos de antraciclinas, menos cardiotóxicos como la idarrubicina, el uso de antraciclinas liposomales, la reducción de las dosis acumuladas y el uso de diferentes agentes cardioprotectores, como el dexrazoxane.^{3,19} En este sentido, el dexrazoxane ha demostrado reducir el daño cardíaco inducido por antraciclinas (RR 0.29, con IC al 95 %

de 0.20 a 0.41). Esta evidencia sugiere su uso para prevenir la CIA.²⁰ El dexamazoxane debe ser administrado 30 minutos antes de la administración de algún antraciclico. Sin embargo, a pesar de estos esfuerzos, la CIA continúa siendo un problema entre los pacientes pediátricos que reciben antraciclinas, por lo que el monitoreo durante y después de la quimioterapia juega un papel indispensable para detectar a los niños que inician con daño cardíaco y, en consecuencia, brindarles una intervención oportuna para evitar que evolucione una insuficiencia cardíaca.

Agradecimientos

Jessica Liliana Vargas-Neri agradece al CONACyT por la beca número 289171 y al IMSS por la beca con matrícula 99096774.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Muggia FM, Green MD. New anthracycline antitumor antibiotics. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1991;11(1):43-64.
2. Barry E, Alvarez JA, Scully RE, Miller TL, Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity: course, pathophysiology, prevention and management. *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8(8):1039-58.
3. Lipshultz SE, Alvarez JA, Scully RE. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart.* 2008;94(4):525-33.
4. Kremer LC, van der Pal HJ, Offringa M, van Dalen EC, Voute PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Annals of oncology: European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2002;13(6):819-29.
5. Lipshultz SE, Diamond MB, Franco VI, Aggarwal S, Leger K, Santos MV, et al. Managing Chemotherapy-Related Cardiotoxicity in Survivors of Childhood Cancers. *Paediatric drugs.* 2014 Oct;16(5):373-89. doi: 10.1007/s40272-014-0085-1.
6. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2013;49(13):2900-9.
7. Lipshultz SE, Cochran TR, Franco VI, Miller TL. Treatment-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013;10(12):697-710.
8. Giantris A, Abdurrahman L, Hinkle A, Asselin B, Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1998;27(1):53-68.
9. Tukenova M, Guibout C, Oberlin O, Doyon F, Mousannif A, Haddy A, et al. Role of Cancer Treatment in Long-Term Overall and Cardiovascular Mortality After Childhood Cancer. *Journal of clinical oncology.* 2010;28(8):1308-15.
10. Toro-Salazar OH, Gillan E, O'Loughlin MT, Burke GS, Ferranti J, Stainsby J, et al. Occult cardiotoxicity in childhood cancer survivors exposed to anthracycline therapy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(6):873-80.
11. Shaikh AS, Saleem AF, Mohsin SS, Alam MM, Ahmed MA. Anthracycline-induced cardiotoxicity: prospective cohort study from Pakistan. *BMJ Open.* 2013;3(11).
12. Plana JC. Chemotherapy and the heart. *Revista Española de Cardiología.* 2011;64(5):409-15.
13. Van Laar M, Feltbower RG, Gale CP, Bowen DT, Oliver SE, Glaser A. Cardiovascular sequelae in long-term survivors of young peoples' cancer: a linked cohort study. *Br J Cancer.* 2014 Mar 4;110(5):1338-41. doi: 10.1038/bjc.2014.37.
14. Sawyer DB, Peng X, Chen B, Pentassuglia L, Lim CC. Mechanisms of anthracycline cardiac injury: can we identify strategies for cardioprotection? *Progress in cardiovascular diseases.* 2010;53(2):105-13.
15. Keefe DL. Anthracycline-induced cardiomyopathy. *Seminars in oncology.* 2001;28(4 Suppl 12):2-7.
16. Trachtenberg BH, Landy DC, Franco VI, Henkel JM, Pearson EJ, Miller TL, et al. Anthracycline-associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Pediatric cardiology.* 2011;32(3):342-53.
17. Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino R Jr, Lawrence J, Avis N, Ellis LR, et al. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(8):877-85.
18. Stoodley PW, Richards DA, Boyd A, Hui R, Harnett PR, Meikle SR, et al. Altered left ventricular longitudinal diastolic function correlates with reduced systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *European heart journal cardiovascular Imaging.* 2013;14(3):228-34.
19. Bryant J, Picot J, Levitt G, Sullivan I, Baxter L, Clegg A. Cardioprotection against the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2007;11(27):1-84.
20. Van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2011(6):CD003917.