



TEMA 4 -2018:

Cardiotoxicidad de los Quimioterapéuticos Diferentes a Antraciclinas de la Lista Oficial de Medicamentos de la Caja Costarricense del Seguro Social.

Recibido: 16/07/2018

Aceptado: 15/09/2018

¹ Juliana Salas Segura

² José Ignacio Pérez Carvajal

¹ Asistente de Cardiología del Hospital San Juan de Dios.

² Médico adjunto. Universidad de Costa Rica. joseignacio93@hotmail.com

Resumen

La Cardio-oncología es una nueva disciplina que busca enfocarse en el tamizaje, monitoreo y tratamiento de los pacientes con cáncer que presentan enfermedad cardíaca durante o después de recibir tratamiento. Esto debido a que el efecto cardiotóxico asociado a los quimioterapéuticos es ampliamente conocido y respaldado por abundantes estudios clínicos. Sin embargo, no es hasta épocas recientes que en Costa Rica se desarrollaron por primera vez Unidades Cardio-oncológicas, los cuales actualmente se ubican en diversos centros médicos de nuestro sistema de salud público. A continuación, se presenta un resumen de las manifestaciones clínicas de las diversas terapias oncológicas diferentes a las antraciclinas que tenemos a disposición en la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS).

Abstract

Cardio-oncology is a new discipline that looks to focus on the screening, monitoring and treatment of patients with cancer that show up with heart disease during and after their treatment. This is due to the fact that the cardiotoxic effects associated to chemotherapeutics is widely known and backed up with abundant clinical trials. Nevertheless, it is not until recently that in Costa Rica the Cardio-oncologic Units were created for the first time, which now can be found in multiple medical centers of our public health system. Up next, we present a summary of the clinical manifestations of the diverse non-anthracycline oncologic therapies that are available in the "Caja Costarricense del Seguro Social".

Palabras clave

Quimioterapia; cardiotoxicidad; cardio-oncología.

Key words

Chemotherapy; cardiotoxicity; cardio-oncology.

Introducción

Las repercusiones cardiovasculares asociadas al uso de quimioterapéuticos y radioterapia en pacientes oncológicos varían en severidad según la susceptibilidad del paciente y el mecanismo de toxicidad. Este riesgo es más importante aún en pacientes con historia previa de enfermedad cardíaca. Se han reportado casos de hipertensión, arritmias, daño vascular coronario y cardiopatía isquémica, necrosis miocárdica con progresión a miocardiopatía dilatada, enfermedad pericárdica, e inclusive manifestaciones extracardiacas como la trombosis venosa ^(1,2).

Por este motivo, la definición de cardiotoxicidad involucra desde la presencia de cambios en la función sistólica miocárdica en reposo, tales como disminución de la FEVI o la aparición de síntomas de falla cardíaca, hasta modificaciones en la dinámica funcional cardiovascular (p.ej. reserva de flujo sanguíneo coronario, trabajo sistólico reclutable o capacidad máxima funcional [VO₂]) ^(1,2).

Según su efecto cardiotóxico, los quimioterapéuticos pueden clasificarse en dos tipos: los antineoplásicos tipo I que generalmente producen daño miocárdico irreversible que depende de la dosis acumulada, mientras que los del tipo II generan daño reversible en la mayoría de los casos y no dependen de su dosis acumulada, por lo que pueden ser utilizados por años antes de presentar signos de daño cardíaco y se considera que tienen por lo tanto un riesgo aceptable de cardiotoxicidad. Los prototipos del tipo I son doxorubicina y ciclofosfamida, mientras que del tipo II son trastuzumab, sunitinib y sorafenib ⁽¹⁾.

En la actualidad, existen múltiples métodos diagnósticos con utilidad variable que permiten determinar de manera temprana el daño al miocardio y eventualmente la presencia de disfunción cardíaca. Algunos de los métodos menos invasivos son el electrocardiograma (ECG) y el ecocardiograma (ECO), sin embargo se cuenta con otras opciones como el uso de marcadores séricos (p.ej: BNP, Pro-BNP, Troponina I o T), la tomografía axial computarizada, el SPECT cardíaco, la resonancia magnética (RM) cardíaca e inclusive la biopsia de tejido endomiocárdico. De estos, el método diagnóstico de elección en la mayoría de los casos para la detección de daño al miocardio es el ECO, el cual es un método no invasivo, de bajo costo y de fácil acceso y que además se encuentra disponible

en nuestro sistema de salud público. Por otro lado, no existe evidencia suficiente que respalde el rol diagnóstico y/o pronóstico de los marcadores séricos en pacientes oncológicos, por lo que se recomienda su uso únicamente en conjunto con el ECG y el ECO para la detección de cardiomiopatía inducida por quimioterapia ^(1,3,4,5,6).

Objetivo

El objetivo de esta revisión es dar a conocer los mecanismos de cardiotoxicidad de los diferentes quimioterapéuticos diferentes a las antraciclinas disponibles para el tratamiento de pacientes oncológicos de la CCSS según la Lista Oficial de Medicamentos (LOM), la cual se muestra en la tabla 1. (ver anexos)

Desarrollo

■ Agentes Alquilantes

1. *Mostazas nitrogenadas:*

La ciclofosfamida, especialmente su uso en protocolos de altas dosis (180 mg/kg por al menos cuatro días), se ha asociado con pericardiomopatía tóxica y en ocasiones fatal, sin embargo, su efecto cardiotóxico no pareciera estar relacionado a una dosis acumulada del medicamento. En un estudio con 32 pacientes con neoplasias hematológicas malignas se determinó una FEVI disminuida por ecocardiograma luego de cinco a 16 días de haber iniciado la terapia con ciclofosfamida. Derrame pericárdico ocurrió en 33% de estos pacientes, 28% presentaron insuficiencia cardíaca congestiva durante las primeras tres semanas de tratamiento y seis de esos pacientes (19%) tuvieron taponamiento cardíaco de los cuales cinco murieron por falla miocárdica. El riesgo de desarrollar miopericarditis hemorrágica resultando en derrame pericárdico, taponamiento y muerte es mayor durante la primera semana de iniciado el tratamiento ^(7,8).

Por otro lado, la depresión del voltaje electrocardiográfico y de la función ventricular sistólica izquierda no necesariamente predicen deterioro clínico cardíaco ^(7,8).

La incidencia de cardiotoxicidad en pacientes recibiendo ciclofosfamida incrementa en aquellos que se exponen a altas dosis del medicamento seguido de un rescate autólogo de células madre. Además, dentro de los factores que determinan un pronóstico

adverso se incluyen: una fracción de eyección previa anormal, pacientes con linfoma, edad avanzada e historia de radiación mediastinal o a nivel de tórax izquierdo ^(7,8).

Finalmente, la mayoría de los pacientes que presentan derrame pericárdico asociado al uso de ciclofosfamida pueden ser tratados con glucocorticoides y analgésicos sin dejar secuelas graves. Estas complicaciones probablemente se deben a un mecanismo de daño capilar endotelial. ^(7,8)

Con respecto a la Ifosfamida, su uso a altas dosis (10 a 18 g/m²) se ha vinculado con aparición de arritmias tanto supraventriculares como ventriculares, cambios en el intervalo ST y la onda T y falla cardíaca en un 17% de los casos. Estas complicaciones generalmente son dosis dependientes, pero son reversibles y responden adecuadamente al manejo médico (ej: diuréticos, inotrópicos, vasodilatadores). Las arritmias suelen desaparecer con la discontinuación del medicamento ^(9,10).

No se ha documentado hasta el momento efectos cardiotóxicos con el uso de otras mostazas nitrogenadas como el melfalano, el clorambucilo o la dacarbazina.

2. Derivados del Platino:

Se han descrito efectos cardiotóxicos con el uso de cisplatino, los cuales probablemente son secundarios a anomalías electrolíticas debidas a su nefrotoxicidad ^(11,12).

Puede manifestarse como taquicardia supraventricular, bradicardia, cambios en el intervalo ST y en la onda T, bloqueo de rama izquierda, eventos isquémicos agudos, infarto al miocardio y miocardiopatía isquémica. Otros efectos deletéreos debidos a toxicidad vascular incluyen: fenómeno de Raynaud, HTA y eventos cerebrales isquémicos ^(11,12).

Existe un riesgo aumentado de toxicidad cardiovascular tardía en pacientes jóvenes que recibieron cisplatino como parte del tratamiento para tumores testiculares de células germinales. Dentro de las complicaciones que se mencionan para este grupo se encuentran: síndrome metabólico, dislipidemia, hipertensión arterial (HTA), aterosclerosis temprana y enfermedad arterial coronaria, fenómeno de Raynaud y eventos tromboembólicos ^(11,12).

Un estudio retrospectivo observacional que evaluó 992 pacientes sobrevivientes de cáncer testicular en un periodo de 10.2 años reportó 68 eventos cardiovasculares y 18 muertes asociadas al uso de protocolos de quimioterapia que incluían cisplatino. El riesgo aumentaba en pacientes que recibían radioterapia de manera concomitante ⁽¹¹⁾. Estas complicaciones probablemente son secundarias a un mecanismo de toxicidad vascular directo ⁽¹²⁾.

Por su parte, el carboplatino y el oxaliplatino no han demostrado efectos cardiovasculares nocivos.

Por último, el busulfán es utilizado a altas dosis como parte de un régimen preparativo para el trasplante de médula ósea. Se ha reportado únicamente un caso de fibrosis endocárdica secundario a su uso, por lo que no se considera como un medicamento de riesgo para cardiotoxicidad ⁽¹³⁾.

■ Antimetabolitos

1. Análogos de pirimidina:

Las fluoropirimidinas como el fluoruacilo (FU) y la capecitabina son frecuentemente utilizadas para el tratamiento de múltiples neoplasias sólidas malignas, incluyendo aquellas presentes en cabeza y cuello, esófago, estómago, colon, recto, ano y mamas. Además, es común que administre concomitantemente con cisplatino y radioterapia, debido a las propiedades potenciadoras y radiosensibilizantes de estos medicamentos ^(13,14).

Sin embargo, estos quimioterapéuticos presentan como efecto adverso una cardiotoxicidad que es infrecuente, pero potencialmente letal. El FU es en ocasiones considerando el segundo quimioterapéutico más comúnmente asociado a cardiotoxicidad, luego de las antraciclinas, con 1 a 19% de incidencia de cardiotoxicidad clínicamente demostrada (menos del 8% en la mayoría de los casos). Esta incidencia varía dependiendo de la ruta de administración y el esquema de dosificación, junto con la presencia de cardiopatía previa (enfermedad arterial coronaria, enfermedad estructural del miocardio o miocardiopatía) y uso concomitante de radioterapia o antraciclinas. No se ha establecido una clara relación de riesgo con respecto a la edad del paciente ^(14,15).

A pesar de que el mecanismo de toxicidad subyacente no ha sido establecido y su patogénesis es probablemente multifactorial, estudios clínicos

y preclínicos apoyan la teoría de que el mecanismo más acertado corresponde al vasoespasma coronario. Otros probables mecanismos fisiopatológicos descritos son la miocarditis por efecto tóxico miocárdico directo atribuido a los efectos antimetabolitos del medicamento, o un efecto trombogénico secundario a daño endotelial. El alfa-fluoro-beta-alanina (FBAL), un metabolito del FU, es posteriormente catabolizado a fluoracetato, el cual es altamente cardiotoxico ^(14,15,16).

Un estudio con 377 casos de cardiotoxicidad inducida por fluoropirimidinas detectó que los eventos cardíacos generalmente ocurren a las 72 horas luego del primer ciclo en el 69% de los casos. Se identificó además que dentro de las manifestaciones clínicas el síntoma más frecuente es la angina (45%), pero se han reportado casos de infarto al miocardio (22%), arritmias (23%), edema pulmonar agudo (5%), arresto cardíaco (1.4%), pericarditis (1.4%) y cambios electrocardiográficos asintomáticos ^(14,15,16,17).

Se ha demostrado que el efecto tóxico sobre el miocardio del FU es altamente dependiente del horario de dosificación y la vía de administración que se utilice. La infusión continua de FU se asocia más frecuentemente con episodios de cardiotoxicidad comparado con el uso de bolos (2 – 18% vs. 1.6 – 3%, respectivamente) o la administración por vía oral, tópica o intraperitoneal. Por otro lado, existe un riesgo intermedio pero variable al utilizar regímenes cortos de infusión ⁽¹⁷⁾.

Aun no se ha demostrado una relación significativa entre la aparición de eventos cardiovasculares y la dosis utilizada de FU (desde <600 hasta >1500 mg/m² diarios) o su concentración plasmática, por lo no se puede recomendar aun el monitoreo de los niveles séricos del antineoplásico en los pacientes que lo reciben ⁽¹⁸⁾.

Por su parte, la capecitabina es una fluoropirimidina de administración oral que se metaboliza a FU en los tejidos con alta expresión de timidina fosforilasa, tales como los tumores. Se ha visto que dosis diarias de capecitabina imitan el efecto cardiotoxico de una infusión continua con FU, con una incidencia similar (3 al 9%) ^(18,19).

Con respecto al manejo, los síntomas cardíacos generalmente resuelven con el cese del FU en conjunto con tratamiento antianginoso como nitratos o bloqueadores de canales de calcio. Además, su

cardiotoxicidad parece ser completamente reversible con la discontinuación de la terapia ^(14,18,19).

2. Análogos del ácido fólico:

A pesar de no tener un efecto cardiotoxico definido, reportes de caso han asociado el uso de Metrotexato a cuadros de síncope, infarto al miocardio y arritmias tanto supraventriculares como ventriculares. Según se documenta, síntomas cardíacos y arritmias ventriculares pueden surgir con el uso de altas dosis de metrotexato ^(20,21).

3. Análogos de citidina:

Se han documentado casos de pericarditis asociados al uso de citarabina a dosis altas, con posible progresión a derrame pericárdico y taponamiento cardíaco. La terapia con corticoesteroides puede ser beneficiosa en caso de presentarse esta complicación ⁽²²⁾.

4. Análogos de purinas:

En lo que corresponde a los análogos de purinas, como mercaptopurina y azatioprina, y la hidroxiurea, la literatura no se refiere a ningún mecanismo cardiotoxico en específico, ni se han reportado casos de cardiotoxicidad asociada al uso de estos medicamentos.

■ Anticuerpos Monoclonales

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal que se adhiere a un epítipo específico de la proteína HER-2, inhibiendo la señal de transducción, útil para el tratamiento del carcinoma metastásico de mama en mujeres con tumores con sobreexpresión de la proteína HER2. El mecanismo por el cual el trastuzumab genera daño miocárdico no está del todo dilucidado, sin embargo, el riesgo de presentarse se encuentra entre un 4% con monoterapia hasta un 27% cuando se administra en combinación con otros quimioterapéuticos ^(23,24).

La mayoría de los efectos cardíacos reportados con este medicamento son leves a moderados, inespecíficos y fácilmente tratables. Típicamente, se presenta como una miocardiopatía con disminución asintomática de la FEVI, o con clínica de insuficiencia cardíaca. Su incidencia varía dependiendo de las condiciones del paciente o el uso concomitante de quimioterapéuticos cardiotoxicos (como antraciclinas o ciclofosfamida) ^(23,24).

Los principales factores de riesgo para desarrollar

cardiotoxicidad en los pacientes utilizando trastuzumab incluyen el uso previo o concomitante de antraciclinas y una edad mayor a 50 años ^(23,24).

A diferencia de las antraciclinas, la toxicidad asociada al trastuzumab responde adecuadamente a tratamiento estándar y a su discontinuación. Además, la toxicidad no parece ser dosis dependiente. La mayoría de los pacientes (86%) mejoran con el tratamiento adecuado e incluso algunos pueden continuar recibiendo el antineoplásico ^(23,24).

Con respecto al rituximab, este es un anticuerpo monoclonal contra el antígeno CD20 de las formas normales y malignas de los linfocitos B, el cual es utilizado contra una variedad de condiciones hematológicas benignas y malignas. Se han reportado casos de arritmias y angina en menos del 1% de las infusiones. Además, se han dado cuadros de muertes súbitas asociadas a la infusión del rituximab, con presencia de hipoxia, infiltrados pulmonares, distrés respiratorio, infarto al miocardio, fibrilación ventricular y shock cardiogénico, sin embargo, corresponden a menos del 0.1% de los casos. No se han documentado casos de toxicidad cardíaca a largo plazo con el uso de este agente quimioterapéutico ⁽²⁵⁾.

Por otro lado, se han reportado casos de falla cardíaca esporádica asociada al uso de bevacizumab en estudios en los cuales fue administrado en conjunto con antraciclinas y paclitaxel en mujeres con cáncer de mama metastásico. Además, su uso incrementa la incidencia de hipertensión y de eventos isquémicos o trombóticos ⁽²⁶⁾.

■ Inhibidores de Microtúbulos

1. Alkaloides de la vinca:

Se han reportado casos de hipertensión, isquemia e infarto al miocardio, junto con otras complicaciones vaso-oclusivas asociadas al uso de alcaloides de la vinca, principalmente con el uso de vinblastina. No se menciona un mecanismo específico en la literatura actual ^(27,28).

2. Taxanes:

Los principales efectos cardíacos descritos del paclitaxel son bradicardia en un 29% de los casos y bloqueo de la conducción cardíaca, los cuales generalmente se presentan en pacientes asintomáticos. Bloqueo atrioventricular, taquicardia ventricular e isquemia cardíaca pueden presentarse en un 5% de los casos. No obstante, la incidencia de

eventos cardiovasculares asociados a su uso es baja y por lo tanto no se requiere de monitoreo cardíaco continuo a no ser que el paciente presente otros factores de riesgo cardiovascular. Miocardiopatía y falla cardíaca pueden presentarse si se utiliza en combinación con doxorubicina ^(29,30).

Con respecto al docetaxel, su uso se ha asociado a angina, anormalidades de la conducción y colapso cardiovascular, sin embargo, la evidencia no es concluyente sobre el hecho de que su uso se vincule a estas complicaciones ⁽³⁰⁾.

Ambos el paclitaxel y el docetaxel aparentemente potencian el efecto cardiotóxico de las antraciclinas. Este hecho fue demostrado en un estudio realizado con 50 mujeres con diagnóstico reciente de cáncer de mama estadio III, las cuales recibieron tratamiento intravenoso con docetaxel (75 mg/m²) y doxorubicina (50 mg/m²). Del total, 8% presentaron insuficiencia cardíaca, con una disminución de la FEVI promedio del 25%. Una paciente inclusive presentó muerte súbita ^(30,31).

■ Antibióticos Antitumorales

Dentro de los antibióticos antitumorales disponibles se encuentra la mitomicina C, la cual provoca alquilación y reticulación del ADN. La administración de este medicamento, especialmente con dosis acumuladas de >30 mg/m² se ha asociado a cuadros de insuficiencia cardíaca. Además, su efecto cardiotóxico puede ser aditivo si es dado en conjunto con antraciclinas. Esta toxicidad sobre el miocardio es histológicamente similar a la inducida por radiación ^(32,33).

El uso de bleomicina se ha vinculado a múltiples manifestaciones clínicas de cardiotoxicidad, tales como pericarditis (poco común, pero es una complicación potencialmente seria) o angina (menos del 3% de los casos). Otras complicaciones como enfermedad arterial coronaria o isquemia miocárdica se han observado en pacientes jóvenes durante o luego de recibir algún régimen quimioterapéutico basado en Bleomicina ^(34,35).

■ Inhibidores de Topoisomerasa Epipodofilotoxinas:

Con respecto a los inhibidores de la topoisomerasa, el único que ha sido vinculado al desarrollo de cardiotoxicidad es el etopósido, del cual se han documentado casos de infarto al miocardio y angina

vasoespástica. Además, es frecuentemente utilizado en regímenes que incluyen cisplatino, los cuales se han asociado a toxicidad cardíaca aguda y tardía ^(36,37).

■ Inhibidores de Tirosín Quinasa

El imatinib es un inhibidor del Bcr-Abl, del KIT, del PDGFR y de la familia SRC de la tirosín quinasa. Es utilizado para el tratamiento de la leucemia mielocítica crónica con cromosoma Filadelfia positivo, el cual se caracteriza por alteraciones en todas estas proteínas, así como para tumores del estroma gastrointestinal (GIST) ⁽³⁸⁾.

El uso de Imatinib se ha asociado al desarrollo de insuficiencia cardíaca severa. Estudios de laboratorio indican que los efectos adversos cardiotóxicos del imatinib son mediados por la inhibición del c-Abl. Inclusive, estudios en ratones demostraron una alta protección a la cardiotoxicidad de este medicamento en aquellos especímenes con mutaciones en el gen del c-Abl resistentes a imatinib. Sin embargo, estudios clínicos revelaron que existe una baja incidencia de insuficiencia cardíaca secundaria a su uso, siendo esta menor al 2% ^(38,39).

Por el momento, se desconocen los efectos a largo plazo del imatinib en el miocardio, por lo que se recomienda monitorizar la función cardíaca y la presencia de síntomas cardiovasculares; no obstante, no se ha demostrado beneficio en obtener la fracción de eyección basal previo a su administración ⁽³⁹⁾. Por este motivo, la Asociación Americana del Corazón (AHA) recomienda clasificar a los pacientes recibiendo imatinib como una insuficiencia cardíaca en estadio A, por su potencial cardiotoxicidad ⁽⁴⁰⁾. Sin embargo, las guías para el manejo de la toxicidad del imatinib de la NCCN sugieren que solo a los pacientes con enfermedad cardíaca preexistente o factores de riesgo para insuficiencia cardíaca que estén recibiendo imatinib sean monitorizados cuidadosamente, y que a todo paciente con signos o síntomas consistentes con insuficiencia cardíaca sea debidamente evaluado y tratado ⁽⁴¹⁾.

■ Otros

En lo que corresponde a los análogos de la camptotecina como el irinotecán o a otros antineoplásicos como la L-asparaginasa la literatura actual no hace referencia a algún mecanismo de cardiotoxicidad ni se han reportado casos de daño cardíaco asociado a su uso.

Conclusiones

De una manera somera, se han tratado de enumerar los diversos efectos cardiotóxicos de los agentes quimioterapéuticos disponibles a nivel de la Caja Costarricense del Seguro Social. El abordaje, seguimiento, prevención y tratamiento de estos pacientes es material adecuado para la publicación de un nuevo artículo y que será tratado más adelante. La idea de esta revisión es que sea un material práctico y al alcance de todo aquel profesional que se vea involucrado en el tratamiento del paciente oncológico y que a su vez sea material de apoyo para educar al paciente a este respecto.

Anexos

- **Tabla 1.** Antineoplásicos disponibles en la LOM de la CCSS y sus principales efectos cardiotóxicos asociados ^(1,42).

Antineoplásicos de la LOM	Cardiotoxicidad (principales)	Mecanismo de acción
Antraciclinas: -Epirubicina Hidrocloruro -Idarubicina Hidrocloruro	Aguda: Falla cardíaca, arritmias, cambios en QT, anormalidades de la repolarización. Crónica (dependiente de dosis): Disfunción irreversible del VI	Daño a cardiomiocitos: -Estrés oxidativo -Apoptosis
Agentes Alquilantes -Mostazas nitrogenadas: Ciclofosfamida Ciclofosfamida anhidra Ifosfamida Melfalano Clorambucilo Dacarbazina -Derivados del Platino: Cisplatino Carboplatino Oxaliplatino Busulfán	Ciclofosfamida e Ifosfamida (dosis dependiente): -Falla cardíaca aguda (reversible), derrame pericárdico, arritmias, isquemia miocárdica Cisplatino -Isquemia e infarto miocárdico, taquiarritmias, bradiarritmias, HTA, F. de Raynaud	Producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Desconocido (probablemente anomalía electrolítica por nefrotoxicidad)
Antimetabolitos -Análogos de pirimidina: Fluoruracilo Capecitabina -Análogos del ácido fólico: Metrotexato -Análogos de citidina: Citarabina (ARA-C) Gemcitabina -Análogos de purinas: Mercaptopurina, Azatioprina Hidroxicarbamida (Hidroxiurea)	Fluoruracilo y Capecitabina: -Isquemia e infarto miocárdico, arritmias Metrotexato (raro): - Síncope, infarto al miocardio y arritmias Gemcitabina: -Derrame pericardico	Espasmo coronario, toxicidad al cardiomiocito (miocarditis). Desconocido Desconocido

Antineoplásicos de la LOM	Cardiotoxicidad (principales)	Mecanismo de acción
Anticuerpos Monoclonales -Trastuzumab -Rituximab, -Bevacizumab	Trastuzumab: -Disfunción reversible del VI Rituximab: - Arritmias y angina Bevacizumab: -HTA, trombosis venosa, disfunción del VI.	Inhibición del receptor HER2 Inhibición de CD20 Inhibición del VEGF
Inhibidores de Microtúbulos - Alkaloides de la vinca: Vincristina Vinblastina -Taxanes: Paclitaxel Docetaxel	Vincristina y Vinblastina: -Isquemia miocárdica Paclitaxel y Docetaxel: -Bradicardia, síncope, disfunción del VI, arritmias ventriculares, isquemia miocárdica.	Desconocido Daño a cardiomiocitos, potenciación de efecto cardiotoxico de las Antraciclinas.
Antibióticos Antitumorales Bleomicina Mitomicina	Bleomicina: -Pericarditis, angina Mitomicina C (>30 mg/m²) -Insuficiencia cardíaca	Desconocido Alquilación y reticulación del ADN
Inhibidores de Topoisomerasa Epipodofilotoxinas: Etopósido	Etopósido: -Infarto al miocardio, angina vasospástica	Inhibidor de Topoisomerasa II
Análogos de Camptotecina Irinotecan	-	-
Inhibidores de Tirosin Quinasa Imatinib	Imatinib: -Disfunción severa del VI	Inhibición de vías de protección mitocondrial (gen c-Abl)
Agentes Hormonales -Antiestrogénicos: Anastrozol -Antiandrogénicos: Flutamida	-	-

Referencias Bibliográficas

1. Adão R De Keulenaer G Leite-Moreira A Brás-Silva C. Cardiotoxicity associated with cancer therapy: Pathophysiology and prevention. *Rev Port Cardiol*. 2013; 32(5): 395-409.
2. Lenneman C Sawyer D. Cardio-Oncology: An Update on Cardiotoxicity of Cancer-Related Treatment. *Circ Res*. 2016; 118:1008-1020.
3. LópezFernández T Thavendiranathan P. Nuevas técnicas de imagen cardiaca en la detección precoz de cardiotoxicidad secundaria a tratamientos oncológicos. *Rev Esp Cardiol*. 2017; 70(6): 487-495.
4. Plana JC Galderisi M Barac A 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 Sep;27(9):911-39.
5. Tajiri K Aonuma K Sekine I. Cardio-oncology: a multidisciplinary approach for detection, prevention and management of cardiac dysfunction in cancer patients. *Jpn J Clin Oncol*. 2017; 47(8): 678-682.
6. Plana JC Galderisi M Barac A 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.
7. Gottdiener JS Appelbaum FR Ferrans VJ Deisseroth A Ziegler J. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med*. 1981;141(6):758.
8. Appelbaum F Strauchen JA Graw RG Jr et al. Acute lethal carditis caused by high-dose combination chemotherapy. A unique clinical and pathological entity. *Lancet*. 1976;1(7950):58.
9. Quezado ZM Wilson WH Cunnion RE et al. High-dose ifosfamide is associated with severe, reversible cardiac dysfunction. *Ann Intern Med*. 1993; 118(1):31.
10. Kandyli K Vassilomanolakis M Tsoussis S Efremidis AP. Ifosfamide cardiotoxicity in humans. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1989; 24(6):395.
11. Huddart RA Norman A Shahidi M et al. Cardiovascular disease as a long-term complication of treatment for testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(8):1513.
12. Fung C Sesso HD Williams AM et al. Multi-Institutional Assessment of Adverse Health Outcomes Among North American Testicular Cancer Survivors After Modern Cisplatin-Based Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2017; 35(11):1211.
13. Perry MC. Effects of chemotherapy on the heart. In: *Cancer and the Heart*. Kapoor AS (Ed), Springer Verlag, New York. 1986; p.223.
14. Grem JL. 5-Fluorouracil: forty-plus and still ticking. A review of its preclinical and clinical development. *Invest New Drugs*. 2000; 18(4):299-313.
15. Saif MW Shah MM Shah AR. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited. *Expert Opin Drug Saf*. 2009; 8(2):191.
16. Jensen SA Hasbak P Mortensen J Sørensen JB. Fluorouracil induces myocardial ischemia with increases of plasma brain natriuretic peptide and lactic acid but without dysfunction of left ventricle. *J Clin Oncol*. 2010; 28(36):5280.
17. Kosmas C Kallistratos MS Kopterides P et al. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration: a prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008; 134(1):75-82.
18. Yoshida T Araki E Ligo M et al. Clinical significance of monitoring serum levels of 5-fluorouracil by continuous infusion in patients with advanced colonic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1990; 26(5):352-4.
19. de Forni M Malet-Martino MC Jaillais P et al. Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study. *J Clin Oncol*. 1992;10(11):1795.
20. Kettunen R Huikuri HV Oikarinen A Takkunen JT. Methotrexate-linked ventricular arrhythmias. *Acta Derm Venereol*. 1995;75(5):391.
21. Perez-Verdia A Angulo F Hardwicke FL Nugent KM. Acute cardiac toxicity associated with high-dose intravenous methotrexate therapy: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2005;25(9):1271.
22. Hermans C Straetmans N Michaux JL Ferrant A. Pericarditis induced by high-dose cytosine arabinoside chemotherapy. *Ann Hematol*. 1997; 75(1-2):55.

23. Keefe DL. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer*. 2002; 95(7):1592.
24. Russell SD Blackwell KL Lawrence J et al. Independent adjudication of symptomatic heart failure with the use of doxorubicin and cyclophosphamide followed by trastuzumab adjuvant therapy: a combined review of cardiac data from the National Surgical Adjuvant breast and Bowel Project B-31 and the North Central Cancer Treatment Group N9831 clinical trials. *J Clin Oncol*. 2010;28(21):3416.
25. Millward PM Bandarenko N Chang PP et al. Cardiogenic shock complicates successful treatment of refractory thrombotic thrombocytopenia purpura with rituximab. *Transfusion*. 2005; 45(9):1481.
26. Cersosimo RJ. Monoclonal antibodies in the treatment of cancer, Part 1. *Am J Health Syst Pharm*. 2003;60(15):1531.
27. Cargill RI Boyter AC Lipworth BJ. Reversible myocardial ischaemia following vincristine containing chemotherapy. *Respir Med*. 1994; 88(9):709.
28. Yancey RS Talpaz M. Vindesine-associated angina and ECG changes. *Cancer Treat Rep*. 1982;66(3):587.
29. Gehl J, Boesgaard M Paaske T Vittrup Jensen B Dombernowsky P. Combined doxorubicin and paclitaxel in advanced breast cancer: effective and cardiotoxic. *Ann Oncol*. 1996;7(7):687.
30. Malhotra V Dorr VJ Lyss AP et al. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy with doxorubicin and docetaxel in locally advanced breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2004; 5(5):377.
31. Fossella FV Lee JS Murphy WK et al. Phase II study of docetaxel for recurrent or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1994;12(6):1238.
32. Verweij J Funke-Küpper AJ Teule GJ, Pinedo HM. A prospective study on the dose dependency of cardiotoxicity induced by mitomycin C. *Med Oncol Tumor Pharmacother*. 1988;5(3):159.
33. Ravry MJ. Cardiotoxicity of mitomycin C in man and animals. *Cancer Treat Rep*. 1979;63(4):555.
34. White DA Schwartzberg LS Kris MG Bosl GJ. Acute chest pain syndrome during bleomycin infusions. *Cancer*. 1987;59(9):1582.
35. Vogelzang NJ Frenning DH Kennedy BJ. Coronary artery disease after treatment with bleomycin and vinblastine. *Cancer Treat Rep*. 1980;64(10-11):1159.
36. Schechter JP Jones SE Jackson RA. Myocardial infarction in a 27-year-old woman: possible complication of treatment with VP-16-213 (NSC-141540), mediastinal irradiation, or both. *Cancer Chemother Rep*. 1975;59(5):887.
37. Yano S Shimada K. Vasospastic angina after chemotherapy with carboplatin and etoposide in a patient with lung cancer. *Jpn Circ J*. 1996;60(3):185.
38. Kerkelä R Grazette L Yacobi R et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med*. 2006;12(8):908.
39. Atallah E Durand JB Kantarjian H Cortes J. Congestive heart failure is a rare event in patients receiving imatinib therapy. *Blood*. 2007;110(4):1233.
40. Hunt SA Abraham WT Chin MH et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119(14):391.
41. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Disponible en: www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Accesado en Marzo 2018.
42. Caja Costarricense de Seguro Social. Lista oficial de medicamentos. 2013. Disponible en www.ccss.sa.cr/lom. Accesado en Marzo del 2018.

Declaración de conflicto de intereses

No existen conflictos de interés o relación alguna entre los autores de este artículo y ningún ente público o privado.