

Estrategias de cardioprotección en oncología de adultos

Cardioprotective strategies in adults' oncology

Flavia Morales Vásquez

▷ RESUMEN

La cardiotoxicidad después de la terapia sistémica en pacientes con cáncer se divide en temprana y tardía. El mecanismo subyacente no es del todo comprendido; será distinto para quimioterapia, radioterapia o para las terapias blanco y el daño será diferente en la infancia o la vejez. La cardiotoxicidad varía ampliamente y se incrementa de manera muy importante en pacientes ancianos. El riesgo de insuficiencia cardíaca permanece durante el tratamiento y el seguimiento.

El daño cardíaco puede presentarse como entidad subclínica, a manera de anomalías cardíacas en pacientes previamente sanos que han sobrevivido al cáncer, o como una toxicidad clínica, definida con base en los síntomas de insuficiencia cardíaca confirmada por estudios diagnósticos.

En este artículo veremos diferentes estrategias de cardioprotección en oncología y nuevos métodos de monitoreo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo como el objetivo durante la quimioterapia y algunas terapias blanco, así como posibles opciones futuras de prevención o tratamiento de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas como el dexrazoxane que previene la generación de radicales libres.

Es necesario realizar más investigación sobre los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

▷ ABSTRACT

The cardiotoxicity after systemic therapy in cancer is divided into early and late. The mechanism underlying is not fully understood; it is different for chemotherapy, radiotherapy and the target therapy and the damage will be different between children and adults. The cardiotoxicity varies widely with a very important increase with advancing age. The risk of developing heart failure remains a lifelong treat and follows up. Heart damage may be present as either subclinical cardiotoxicity, which is the development of asymptomatic cardiac abnormalities in previously healthy survivors of cancer, or clinical toxicity, which is defined on the basis of symptoms of clinical heart failure confirmed by diagnostic tests.

In this article we had a different cardioprotective strategy in oncology and new methods of monitoring left ventricular ejection fraction as an endpoint during chemotherapy or target therapy. Possible future treatment options for managing anthracycline induced cardiotoxicity include agents such as dexrazoxane that prevent oxygen-free radical generation.

Further investigation is required into the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors to redress cardiac damage and new methods of identifying patients at high risk of congestive heart failure before cardiac damage has occurred.

Key words: *cardiotoxicity, ventricular ejection fraction, cardiovascular evaluation, dexrazoxane*

para revertir el daño cardíaco y sobre nuevos métodos diagnósticos para identificar pacientes con alto riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva antes de que el daño cardíaco se presente.

Palabras clave: cardiotoxicidad, fracción de eyección ventricular, evaluación cardiovascular, dexrazoxane.

▷ INTRODUCCIÓN

La principal limitación de los tratamientos sistémicos es la toxicidad. Los eventos de toxicidad que se observan con mayor frecuencia con los regímenes de quimioterapia y otros agentes sistémicos se refieren a la toxicidad hematológica y digestiva; sin embargo, una complicación real, es la cardiotoxicidad, la cual se observa en 6% a 8% de los pacientes tratados con esquemas basados en antraciclinas,¹ recurriéndose a la prolongación de la infusión del agente citotóxico o al empleo de agentes como el dexrazoxane para reducirla, ¿cuál es la mejor estrategia para lograrlo?, aún se desconoce.

Con la aparición de nuevos agentes, como los anticuerpos monoclonales, se ha observado mayor porcentaje de cardiotoxicidad, de hasta 22%² según algunos reportes, y ha traído a colación un viejo temor que se resuelve, por lo pronto, en algunos casos, con evitar el empleo de los mejores agentes contra el cáncer. La cuestión no se dirime aún y en la actualidad, se evalúa el nivel de cardiotoxicidad de un agente frente otro, como es el caso de la adriamicina vs epirrubicina, esta última menos cardiotóxica, y de agentes como las adriamicinas liposomales.

Este capítulo es una revisión actualizada de las mejores estrategias empleadas hasta el momento para brindar

cardioprotección basada en la siguiente evidencia: a) la evaluación cuidadosa y constante del sistema cardiovascular en el paciente con cáncer, b) la identificación de los fármacos antineoplásicos con toxicidad cardíaca relevante y los mecanismos de cardiotoxicidad, c) la limitación de la dosis de los fármacos cardiotoxicos, d) la modificación en la forma de administración de fármacos con potencial cardiotoxico, e) el monitoreo cardíaco protocolizado de los pacientes que reciben agentes cardiotoxicos, f) el empleo de agentes de formulación liposomal, g) la eficacia de los agentes cardioprotectores como el dexrazoxane y h) el papel de la dieta y el ejercicio en la cardioprotección del paciente oncológico (**Cuadro 1**).

En principio, el oncólogo debe tener en mente que cualquier paciente con un padecimiento oncológico, puede tener paralelamente, cualquier otro padecimiento que pudiera afectar y repercutir en el adecuado funcionamiento del sistema cardiovascular. Estos procesos pueden ser el resultado de condiciones subyacentes como: aterosclerosis, hipertensión o anomalías valvulares, o surgir como resultado del cáncer en sí mismo o de su tratamiento. Por esto es muy importante evaluar cuidadosamente al paciente con cáncer para identificar la extensión de la enfermedad, las patologías concomitantes, la condición funcional que el paciente pueda presentar, a fin de brindar la mejor opción terapéutica.

Cuadro 1.

Estrategias de cardioprotección.

N	Estrategia	Nivel de aceptación
1	La evaluación cuidadosa y constante del sistema cardiovascular en el paciente con cáncer	Moderado
2	La identificación de los fármacos antineoplásicos con toxicidad cardíaca relevante y los mecanismos de cardiotoxicidad	Alto
3	La limitación de la dosis de los fármacos cardiotoxicos	Alto
4	La modificación en la forma de administración de fármacos con potencial cardiotoxico	Moderado
5	El monitoreo cardíaco protocolizado de los pacientes que reciben agentes cardiotoxicos.	Alto
6	El empleo de agentes de formulación liposomal	Bajo
7	La eficacia de los agentes cardioprotectores como el dexrazoxane	Bajo
8	El papel de la dieta y el ejercicio en la cardioprotección del paciente oncológico.	Bajo

▷ EVALUACIÓN DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR EN EL PACIENTE CON CÁNCER

Historia médica, examen físico y rutina de estudios de imagen y laboratorio.

La evaluación del sistema cardiovascular en pacientes con cáncer es la primera y más importante estrategia de protección cardíaca. Se inicia con una detallada historia clínica y un examen físico completo de las estructuras cardiovasculares, incluida la observación, la palpación y la auscultación.³ Los exámenes iniciales de evaluación consisten en una radiografía de tórax anteroposterior y lateral, electrocardiograma estándar de 12 derivaciones, ecocardiograma (ECG) o ventriculografía isotópica (MUGA), para determinar la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI). La radiografía nos permite observar las estructuras musculares, el flujo sanguíneo como una estructura homogénea, isodensa. Las válvulas, el miocardio, el pericardio y los vasos sanguíneos, sólo pueden verse cuando se encuentran calcificados, cuando hay derrames o crecimientos anormales. No obstante, las radiografías proporcionan datos importantes acerca del tamaño del corazón y qué cavidad o cavidades se encuentran crecidas. La radiografía de tórax permite visualizar derrames pericárdicos y pulmonares y su tamaño; proporcionan información fundamental acerca de la vasculatura, el intersticio o el espacio pleural. En casos seleccionados puede recurrirse a proyecciones especiales, lo que permite identificar mejor algún problema cardiovascular específico.

El electrocardiograma estándar permite conocer si existen trastornos del ritmo, anormalidades en la conducción o bloqueos, hipertrofia del miocardio o daño isquémico e incluso evidencia de trastornos metabólicos.

La evaluación inicial del paciente con cáncer debe incluir la determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), debido a que este parámetro ha sido seleccionado por consenso en diferentes reuniones y ensayos clínicos para determinar cardiotoxicidad secundaria al tratamiento con múltiples agentes antineoplásicos, por considerarse una medida objetiva.

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), es la proporción del volumen sanguíneo en el ventrículo izquierdo antes del principio de la sístole y la cantidad de volumen sanguíneo al final de la sístole. Los métodos más utilizados para la determinación de la FEVI son el ECG y los estudios de medicina nuclear, porque suelen ser los métodos más accesibles en cualquier medio. La ecocardiografía es más económica, no requiere radionúclidos, sin embargo, es operador dependiente; aunque

los estudios de medicina nuclear realizan mediciones tridimensionales, y la ECG es la técnica más antigua, esta última, proporciona resultados más exactos. Finalmente, optar por uno u otro método dependerá de los recursos del centro o la preferencia del médico tratante.

Estudios adicionales para la evolución de la función cardíaca en pacientes seleccionados

El ecocardiograma modo M no sólo brinda información de la FEVI, sino que es una técnica de imagen no invasiva muy útil, segura y reproducible que puede auxiliar para diagnosticar y evaluar múltiples situaciones estructurales o funcionales, como la determinación de cardiomiopatía o la evolución de la miopatía.⁴ El ECG de dos dimensiones permite medir todas las estructuras cardíacas, visualizar las diferentes cavidades e identificar trastornos valvulares, percibir los trastornos de movilidad en las diferentes áreas de la pared muscular miocárdica, identificar y evaluar derrames pericárdicos o masas intracardiacas; aunque su utilidad puede ser menor en pacientes previamente radiados⁵ en quienes se prefieren los estudios de medicina nuclear.

El ecocardiograma Doppler informa la dirección y velocidad del flujo sanguíneo en las diferentes cavidades; la información se grafica y puede superponerse en dos dimensiones o en ecocardiograma Modo-M. El estudio Doppler puede ser muy útil para medir estructural y funcionalmente toda la actividad del corazón.

El ecocardiograma transesofágico es un estudio invasivo que proporciona una mejor visualización de las estructuras cardíacas posteriores, puede ser útil para identificar vegetaciones de las válvulas cardíacas, trombos o alguna masa intracardiaca que algunas veces pueden ser poco visibles por el estudio transtorácico. Intraoperatoriamente puede ser un excelente auxiliar para determinar cuánto afecta el tumor a la vena cava cuando se planea una resección tumoral mayor.

Técnicas de imagen nuclear

Las técnicas de imagen nuclear pueden ofrecer información importante de las funciones cardíacas de la sístole y diástole, gracias a un bolo de isótopos y un multigatillo de imágenes que se almacenan en una computadora. Permiten medir la fracción de eyección del ventrículo izquierdo; la medición es altamente reproducible, por lo que es una técnica vigente para este uso desde hace más de cuarenta años; sin embargo, deben tomarse con reserva otros datos acerca de la función cardíaca. En la actualidad existen estudios más precisos y confiables para determinar algunos trastornos o características cardiovasculares.

Otras técnicas de imagen

La resonancia magnética nuclear puede ser muy útil en la medición de masas intracardíacas y la evaluación de las estructuras propiamente cardíacas; sin embargo, su costo y el tiempo tan prolongado para obtener las imágenes no han permitido la aceptación del estudio. Existen algunas técnicas novedosas poco utilizadas, como: la adquisición magnética de imágenes rápidas, la resonancia magnética cine-nuclear y la angiografía nuclear. El PET CT (tomografía por emisión de positrones) proporciona ventajas sobre todos los estudios descritos, pero la accesibilidad al mismo ha limitado su uso extendido.

En los pacientes pediátricos algunas veces se prefiere utilizar el ecocardiograma modo-M; sin embargo, no existe ningún tipo de beneficio o superioridad entre este método y los comentados previamente.

Biopsia cardíaca

La biopsia cardíaca es el mejor método diagnóstico para medir el daño al miocardio; permite obtener mayor información acerca de la toxicidad y el daño permanente. El procedimiento invasivo se originó en Japón, en los primeros años del decenio de 1960; posteriormente, la técnica fue modificada por investigadores de la Universidad de Stanford, con una pobre comprensión de los hallazgos descritos en el trabajo original: una toma de tejido en diferente sitio. Los pacientes no sufren dolor debido a la realización de la biopsia mediante cateterismo; sin embargo, en menos de 0.6%, las complicaciones incluyen: *tamponade*, perforación de la pared libre del ventrículo derecho, pericarditis, arritmia, reacción vagal, además de las complicaciones posibles en el sitio de la punción de la vena yugular.⁶

Para evaluar el daño a partir de los cambios observados con microscopía electrónica se han elaborado algunas escalas, a partir de la establecida originalmente por Billingham, hasta desarrollar finalmente la usada hasta nuestra época, que integra las observaciones de Mackay y colaboradores^{7,8} y Legha y colaboradores.⁹

Hoy día, la mejor opción en la evaluación es integrar las observaciones de los estudios de imagen más la biopsia; no obstante, en la práctica clínica habitual, la biopsia se encuentra en desuso. Se estudian algunos marcadores séricos que quizá aportarán datos que permitan cuantificar mejor el daño cardiovascular y puedan ser integrados a los proyectos de investigación o usarse en los casos que particularmente requieran mayor análisis.

Se han descrito otros métodos para evaluar la posibilidad de cardiotoxicidad entre los que destacan, pero no superan los descritos: a) anticuerpos monoclonales

antimiosina marcados con indio 111, tántalo 178, I-MIB, b) radiomarcador con metayodobencilguanidina, c) determinaciones de troponina T y péptidonatriuréticos.

Variabilidad de la frecuencia cardíaca

El electrocardiograma, la radiografía de tórax y la determinación de la FEVI son parte de la evaluación inicial, pero a lo largo del tratamiento de un paciente oncológico, pueden ir siendo de ayuda para identificar algunos trastornos específicos relacionados con el tratamiento o la enfermedad neoplásica.

Afectación metastásica de estructuras cardiovasculares

La afectación metastásica de las estructuras cardiovasculares en el paciente con cáncer se reporta aproximadamente en 10% de los casos;¹⁰ por lo general se identifica de manera incidental porque la manifestación clínica es muy variada, dependiendo del tipo de tumor y la afección estructural presente. Las nuevas técnicas y estudios de imagen permiten un diagnóstico más temprano; se sabe que los tumores con mayor diseminación e implantación cardiovascular son el cáncer de pulmón, de mama, cáncer de ovario, sarcomas, y entre las neoplasias hematológicas, los linfomas, algunas leucemias y el mieloma.¹¹⁻¹⁴ La manifestación más común es el derrame pericárdico, el *tamponade* y, con menor frecuencia, la participación metastásica del miocardio que, por lo general, se diagnostica *post mortem*.

Los tumores, por sí mismos, pueden activar diferentes mediadores metabólicos activos que se traducen en síntomas y signos cardíacos, característicamente los síndromes paraneoplásicos, como la enfermedad cardíaca carcinoide, la disritmia de causas variadas o el estado hiperdinámico, como consecuencia de la anemia, el hipertiroidismo, el aldosteronismo, la secreción inapropiada de hormona antidiurética, enfermedades hepáticas, amiloidosis cardíaca, fiebre o hipoxemia. Todos estos trastornos son de presentación clínica variable, donde es muy importante el análisis de la historia clínica y la exploración cuidadosa, a fin de brindar el tratamiento específico sin escatimar recursos, más aún si se trata de un paciente oncológico. Si se requiere deberán cumplirse los protocolos de manejo establecidos para los trastornos cardiovasculares.

Manifestaciones clínicas de la cardiotoxicidad y su confirmación por estudios de imagen

Los tratamientos utilizados en pacientes con cáncer pueden ser dañinos para el sistema cardiovascular a través de

una considerable cantidad de vías. El trastorno puede deberse a agentes físicos como la radiación ionizante, a agentes químicos como las antraciclinas o a la cantidad de la dosis prescrita de algún agente en particular, como las altas dosis de ciclofosfamida. La combinación de algunos factores deletéreos incrementa el daño a las estructuras cardiovasculares; por ejemplo, sin duda alguna, combinar radioterapia con antraciclinas puede resultar en un daño adicional o supraadicional. El daño puede observarse en cualquier estructura cardiovascular: el pericardio, el miocardio, los grandes vasos, el sistema de conducción o las válvulas. En ocasiones, el corazón puede tener daño subclínico y, de manera súbita y posterior, una disfunción severa.

▷ IDENTIFICACIÓN DE FÁRMACOS

ANTINEOPLÁSICOS CON TOXICIDAD CARDIACA

RELEVANTE Y LOS MECANISMOS DE CARDIOTOXICIDAD

La toxicidad cardiaca más conocida es la causada por el grupo de las antraciclinas y la más estudiada es la cardiomiopatía dilatada. Desde el punto de vista clínico, los efectos cardiotóxicos de daunorrubicina, idarrubicina, epirrubicina, pirarubicina y mitoxantrone son idénticos a los observados con doxorubicina. La dosis acumulativa para causar cardiotoxicidad es diferente para cada agente y no se han estudiado tan extensamente como la doxorubicina.

A veces, con otros agentes, como el alfa-interferón, se ha observado una disminución muy importante en la función miocárdica con descenso de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo,¹⁵ su mecanismo de acción se desconoce, y se ha descrito recuperación posterior después de discontinuar el uso del fármaco. La administración de dosis altas de ciclofosfamida se asocia con daño severo en forma de miocarditis hemorrágica.^{16, 17, 18} El proceso es agudo y se relaciona con la dosis individual, por lo general mayor de 4.5 mg/m²; la FEVI y el voltaje de los complejos QRS disminuyen, no precisamente con la dosis acumulada. La miocarditis puede evolucionar y ser fatal, aunque algunas veces podría ser leve, asintomática y reversible.

La cardiomiopatía tardía se debe con frecuencia, a una infección viral, más que al daño por el tratamiento en sí. Los hallazgos histológicos son inespecíficos para explicar que la causa sea la infección viral o la exposición previa a fármacos citotóxicos.

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humano activo contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico (HER 2), se encuentra en 25% a 30% de las pacientes con cáncer de mama y su repercusión en periodo libre de enfermedad y supervivencia global ha

sido considerable. Cuando se combina con antraciclinas condiciona una cardiomiopatía potencialmente progresiva en alrededor de 28% de las pacientes, del cual 19%, casi la cuarta parte, tienen una disfunción cardiaca clase III o IV de la escala de la New York Heart Association. En 11% condiciona a una cardiomiopatía, cuando trastuzumab se combina con taxanos, y de este 11% la quinta parte presenta disfunción clase III o IV.¹⁹ El mecanismo sigue desconocido, la posible explicación apunta a la adherencia del anticuerpo monoclonal a receptores HER2, otros autores señalan el estrés citológico de tejido expuesto previamente a antraciclinas. A diferencia de las antraciclinas, suspender el anticuerpo se traduce en una recuperación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en un par de semanas; en muy pocos casos se requiere tratamiento específico.

Fármacos asociados con isquemia del miocardio

Existen numerosos agentes de quimioterapia con el potencial de causar isquemia al miocardio, con o sin franco infarto de miocardio. El agente de quimioterapia más estudiado con esta característica es el 5-fluorouracilo.^{20,21} Los eventos isquémicos se han observado de manera más frecuente cuando se administra en combinación con cisplatino. Existen reportes aislados de isquemia al miocardio con algunos otros agentes, como vinblastina, vincristina, bleomicina, cisplatino e interleucinas.

Sin embargo, se considera que el fenómeno es más frecuente de lo que se reporta. La evidencia de estos fenómenos isquémicos se detecta adecuadamente por medio de cambios electrocardiográficos, elevación o depresión del segmento ST o algunos cambios realmente sugerentes de infarto de miocardio.

Estos fenómenos son más frecuentes en pacientes con alteraciones cardiovasculares subyacentes o enfermedades degenerativas de larga evolución. De ninguna manera el riesgo de que algunos de estos fármacos se asocie con eventos isquémicos contraindica su prescripción; lo recomendable es que ante pacientes con factores de riesgo importantes se realice un monitoreo estrecho.

Se sabe que el advenimiento de eventos isquémicos con el 5-fluorouracilo es independiente de la dosis indicada y es más bien una característica idiosincrásica. Las complicaciones más frecuentes son los procesos vaso-oclusivos y la insuficiencia cardiaca es habitualmente transitoria. La incidencia y gravedad de su cardiotoxicidad es difícil de dilucidar porque se administra con otros antineoplásicos, algunos autores reportan cardiotoxicidad en 1.5% a 3% de los pacientes en tratamiento. Sin embargo, se han observado muertes súbitas por este trastorno. En los pacientes con trastornos isquémicos el ECG

puede ser normal o presentar alteraciones de la motilidad parietal, en el llenado ventricular o dilatación de las cavidades izquierdas, con flujo regurgitante mitral.

El tratamiento con ciclofosfamida se ha asociado con arritmias y miocardiopatía aguda, no dosis dependiente, que conducen a insuficiencia cardiaca congestiva hasta en 17 % y se han reportado índices de mortalidad de 43%. Existen reportes aislados de pericarditis aguda. Los antecedentes cardiológicos o una FEVI menor de 50% se correlacionan con mayor cardiotoxicidad.

El cisplatino y la bleomicina etopósido se relacionan con eventos de isquemia de miocardio y pericarditis aguda, con algunos desenlaces fatales; también son importantes los antecedentes de alteraciones cardiovasculares o enfermedades crónicas y la edad mayor.

El agente de quimioterapia amsacrina, poco utilizado en la actualidad, se asociaba con arritmias graves agudas, miocardiopatía, muerte súbita e insuficiencia cardiaca congestiva.

El interferón y las interleucinas se han asociado con miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardiaca congestiva, generalmente reversible, después de suspender estos agentes; aunque se han reportado francos infartos, arritmias, hipovolemia e hipotensión.

Agentes asociados con hipotensión

Muchos pacientes desarrollan algún grado de hipotensión, como consecuencia de algún régimen de quimioterapia, debido principalmente a la depleción de volumen como consecuencia del vómito secundario a la toxicidad gastrointestinal. Sin embargo, otras pueden ser las causas de la hipotensión, especialmente de origen vascular, como la pérdida del tono vascular y el incremento de la permeabilidad capilar en vasos y capilares. En la mayoría de los pacientes es un fenómeno transitorio que requiere incrementar la administración de fluidos y, en ocasiones, tratamiento farmacológico con agentes depresores.

El uso de interleucinas ha evidenciado hipotensión severa, fenómenos isquémicos y disritmias; aunque la causa no está bien determinada, quizá estos fenómenos tengan una causa común y algunos datos apuntan hacia la alteración en la síntesis del óxido nítrico.²² De cualquier forma se debe ser muy cuidadoso en la observación y brindar aminos depresores en caso necesario.

Con los taxanos, especialmente el paclitaxel, la bradicardia severa asintomática ocurre en 29% de las pacientes tratadas con dosis altas. También se han reportado arritmias y desequilibrio electrolítico, pero los eventos cardiotoxicos serios son poco frecuentes. Sin embargo, se ha observado incremento en la severidad de los mismos cuando se asocian con otros fármacos, especialmente

antraciclinas con dosis acumuladas mayores a 350 mg/m², condiciones que pueden monitorearse estrechamente.

Efecto de la irradiación al corazón

La radioterapia es un recurso terapéutico indispensable e insustituible en diversas neoplasias. Los tejidos que forman el corazón tienen diferente sensibilidad a los efectos de la radioterapia y muestran una extensa variedad de respuestas clínicas a la irradiación; Asimismo, el efecto de la radioterapia dependerá de la dosis, el fraccionamiento y la protractación y puede desencadenar complicaciones agudas o tardías.

Varios agentes antineoplásicos se han relacionado con el desarrollo de cardiomiopatías. Las antraciclinas han sido, quizá, los agentes más estudiados; no obstante, también las antraquinonas y otros agentes pueden ser causa de cardiomiopatía dilatada.

La cardiotoxicidad dependerá de la dosis de exposición a un agente de quimioterapia con potencial cardiotoxico, de la forma de administración, de la combinación con otro agente quimioterapéutico y de las características de los pacientes. Los grupos de riesgo de cardiotoxicidad son los pacientes ancianos y pediátricos.

Lipshultz y colaboradores²³ reportan 57% de alteraciones de la función cardiaca evaluada por ECG, electrocardiografía de Holter y test de ejercicio, en pacientes pediátricos entre 1 a 5 años con leucemia aguda. En tanto que Postma y colaboradores²⁴ identificaron 58% de alteraciones cardiacas, detectadas por ondas pospotenciales, arritmias ventriculares en el Holter y disminución de la función sistólica por ecocardiografía, en pacientes pediátricos entre 2 a 5 años con tumores malignos de hueso.

La cardiotoxicidad puede ocurrir en el curso del tratamiento en forma temprana o tardía; es más frecuente en forma tardía, por lo general se presenta como una miopericarditis que puede progresar a disfunción cardiaca severa en pocas semanas.²⁵ La toxicidad temprana es más frecuente en pacientes ancianos, se observa principalmente con daunorrubicina más que con otras antraciclinas, el mecanismo por el cual se origina la toxicidad temprana se desconoce y el tratamiento suele ser de soporte. Se ha reportado muerte súbita pero ésta es extremadamente rara. Las disritmias ventriculares o supraventriculares se observan durante la administración de doxorubicina.

La cardiomiopatía dilatada es el daño crónico de mayor relevancia clínica que desencadenan las antraciclinas; se manifiesta lentamente, de forma progresiva, en ocasiones irreversible y requiere tratamiento médico de por vida. Las complicaciones se asocian con la dosis acumulada, cuando ésta es menor de 400 mg/m², la cardiomiopatía es muy poco frecuente. Sin embargo, la cardiomiopatía

se incrementa considerablemente cuando la dosis es mayor de 550 mg/m² con la infusión rápida.^{26,27,28} También puede presentarse a menor dosis si se combina con otros agentes con potencial cardiotoxico, como los taxanos, anticuerpos monoclonales o antiangiogénicos. Antes, la cardiomiopatía se consideraba irreversible, resistente al tratamiento y fatal; sin embargo, ahora se sabe que puede responder al tratamiento farmacológico de insuficiencia cardiaca.^{29,30}

El éxito del tratamiento depende, en parte, del intervalo ocurrido entre la administración del fármaco, la aparición de la disfunción cardiaca y la forma de administración. Si la disfunción cardiaca sobreviene en menos de cuatro semanas de la administración del fármaco, generalmente es de evolución fatal.³¹ La cardiomiopatía tardía puede aparecer meses o años más tarde de la última dosis y puede asociarse con infecciones virales.³² Desde la introducción de las antraciclinas, algunos de los pacientes curados de leucemias, linfomas, sarcomas y cáncer de mama han presentado daño subclínico de forma crónica y otros insuficiencia cardiaca manifiesta. En un reporte, cerca de 25% de los pacientes con insuficiencia cardiaca secundaria a la exposición con antraciclinas tuvieron un desenlace fatal. Si el fármaco se aplica en infusión continua de 48 a 96 horas, la insuficiencia cardiaca es inusual.

Con base en los datos derivados de estudios de dosis equivalentes a doxorubicina con epirubicina se ha demostrado un descenso pequeño, pero estadísticamente significativo, de la toxicidad cardiaca con epirubicina en infusión rápida de 30 a 60 minutos contra la doxorubicina. La toxicidad de epirubicina fue similar a la observada con la administración de doxorubicina semanal, pero mucho más toxica que la doxorubicina administrada en infusión continua de 96 horas.³³ La mitoxantrona, una antraquinona, demostró una cardiotoxicidad idéntica a la observada con doxorubicina en infusión continua de 96 horas.^{34,35}

El cuadro clínico secundario a cardiomiopatía es semejante al de insuficiencia cardiaca congestiva; los síntomas frecuentes son la taquicardia en descanso y la pérdida de la variación respiratoria en el ritmo cardiaco. En cuanto el daño progresa, el paciente experimenta algún grado de disnea, la cual será progresiva. La disnea en reposo constituye el signo de peor pronóstico.

Al examen físico, un paciente con cardiomiopatía severa tendrá un ritmo de galope, un crecimiento en la matidez del área cardiaca y taquicardia con pulsos disminuidos, congestión pulmonar y estertores difusos. La radiografía de tórax puede mostrar crecimiento de la silueta cardiaca y derrame pleural de dimensiones variables. El electrocardiograma mostrará cambios inespecíficos, como disminución del voltaje del complejo QRS, en las

Cuadro 2.

Dosis recomendadas para seguridad cardiaca

Agente de quimioterapia	Modo de aplicación	Dosis máxima recomendada mg/m ²
Doxorubicina	Infusión rápida	400
Doxorubicina	Semanal	550
Doxorubicina	Infusión de 24 h	550
Doxorubicina	Infusión de 48 h	625
Doxorubicina	Infusión de 96 h	800-1 000
Epirubicina	Infusión rápida	900
Mitoxantrone	Infusión rápida	160
Daunorubicina	Infusión rápida	800
Idarubicina	Infusión rápida	150
Pirarubicina	Infusión rápida	650
Doxorubicina con dexrazoxane	Infusión rápida	800-1 000
Doxorubicina 300mg/m ² con dexrazoxane	Infusión rápida	550

derivaciones estándar. Sin embargo, en varias condiciones clínicas como derrame pleural o pericárdico, enfermedad pulmonar crónica o anasarca puede observarse disminución del voltaje.³⁶

La fracción de eyección ventricular izquierda es el parámetro no invasivo más frecuentemente utilizado en el seguimiento de pacientes que reciben tratamiento con agentes cardiotoxicos.

El tratamiento de la cardiomiopatía dependerá de la forma y severidad de la misma. Una disfunción leve, con o sin retención de líquidos obvia, puede tratarse sólo con diuréticos, como furosemida a la dosis de 20-40 mg por vía oral. Cuando la disfunción es severa se agregan: captopril o enalapril más digitálicos, como la digoxina y, en ocasiones, anticoagulación. Cuando la severidad es muy importante se requerirá reposo en cama, oxigenoterapia en casa y pocos pacientes requerirán ser manejados en terapia intensiva.

► ESTABLECER LÍMITES EN LAS DOSIS DE LOS FÁRMACOS CARDIOTÓXICOS

Una estrategia adecuada y de uso universal es el registro cuidadoso de las dosis administradas de los fármacos cardiotoxicos para limitar su prescripción a menos de las dosis acumuladas recomendadas, donde inusualmente se observan fenómenos de cardiotoxicidad. La evaluación del éxito de esta estrategia no ha sido debidamente documentada por la razón obvia de que a menor exposición menor riesgo; sin embargo, es realmente útil. En el caso de la doxorubicina se recomienda exponer al paciente a una cantidad menor de 300 mg/m² (**Cuadro 2**), dosis recomendada por cada agente antracíclico.³⁷

▷ MODIFICAR LA FORMA DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS CON POTENCIAL CARDIOTÓXICO

La sugerencia inicial de que la cardiotoxicidad podría modularse con base en la forma de administración de los fármacos con potencial cardiotoxicó la hicieron Weiss y colaboradores;³⁸ sin embargo, se tomó con escepticismo hasta que Von Hoff³⁹ reportó una revisión que incluía aproximadamente 4 000 pacientes, en la que encontró que con la administración semanal de antraciclina había menor índice de cardiotoxicidad, y que este cambio se debía a los picos plasmáticos de la doxorubicina.

Por lo tanto, la mejor vía para descender los picos plasmáticos resultó ser la infusión prolongada en el tiempo de un fármaco. Una serie de ensayos clínicos ha probado la infusión continua de doxorubicina en periodos variables que han oscilado de 24 a 96 horas, midiéndose los efectos cardiotoxicos por biopsias endomiocárdicas.^{40, 41} Los pacientes tratados con infusiones continuas tuvieron menor incidencia de daño endomiocárdico, a pesar de una importante dosis acumulada de doxorubicina. La eficacia antitumoral comparada con controles históricos de cáncer de mama y sarcomas, fue similar.^{42, 43} La eficacia antitumoral de la doxorubicina ha sido similar ya sea en bolo o infusión continua; lo que cambia es el perfil de toxicidad, según se demostró en algunos estudios.^{44, 45} A mayor tiempo de infusión, menor cardiotoxicidad.^{46, 47} La administración en infusión continua de 24 horas es similar a la administración semanal. La administración de 96 horas o más tiempo se ve limitada por un incremento importante en la mucositis y el síndrome mano-pie. Las infusiones menores a 48 horas reducen la severidad de la mucositis. El inconveniente es el riesgo en el cuidado de infusores ambulatorios y las vías de acceso venoso, pues las antraciclina son agentes vesicantes, por ello se recomienda el uso de catéteres permanentes, internos o externos, actualmente aceptados. Sin embargo, algunos oncólogos aún prefieren el uso convencional de administración en tiempos de 30 a 60 minutos, cuidando mantener la dosis acumulada de menor riesgo.

Algunos estudios⁴⁸ también han fallado en demostrar el beneficio en cuanto a cardioprotección de la administración en infusión continua, por lo que se considera que es necesaria mayor investigación.

▷ MONITOREO CARDIACO PROTOCOLIZADO DE LOS PACIENTES QUE RECIBEN AGENTES CARDIOTÓXICOS

Otra estrategia a la que se recurre con suma frecuencia y que permite un adecuado manejo del paciente, es el monitoreo cardiaco protocolizado. Se utiliza desde hace

mucho tiempo para pacientes expuestos a antraciclina y ahora se recomienda para monitorear la cardiotoxicidad en pacientes expuestos a anticuerpos monoclonales, antiangiogénicos y pequeñas moléculas, como las tirosininas; las recomendaciones son muy similares.

En el caso de las antraciclina, antes de su administración debe realizarse la determinación basal de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo por el método de elección del centro o médico tratante.

Se practicarán estudios subsecuentes al menos tres semanas después de haber administrado la dosis total acumulativa recomendada, antes de considerar la siguiente dosis.

En pacientes con FEVI normal, establecida como una fracción de eyección mayor a 50%, el segundo estudio de monitoreo debe efectuarse después de una dosis acumulada de 250 a 300 mg/m²; repetir el estudio después de 400 mg/m² en pacientes con cardiopatía diagnosticada, exposición a radiación, resultados anormales en el ECG, o tratamiento con ciclofosfamida, o después de 450 mg/m² en ausencia de cualquiera de estos factores de riesgo. Deben realizarse estudios secuenciales antes de cada dosis.

La suspensión del tratamiento con doxorubicina debe efectuarse en el momento en que se satisfagan los criterios funcionales de cardiotoxicidad; es decir, la reducción de la FEVI de más de 10% o ante un valor menor de 50%. En pacientes con FEVI basal anormal (menor de 50), deberá ponderarse cuidadosamente el riesgo vs el beneficio. El tratamiento con doxorubicina no debe iniciarse con una FEVI basal menor de 30%. En pacientes con FEVI mayor de 30% y menor de 50% deben practicarse estudios secuenciales antes de cada dosis. En el caso de una reducción absoluta en FEVI mayor de 10% o una FEVI final menor de 30%, o ambas cosas, se debe interrumpir la administración de doxorubicina.

El grupo de pacientes con mayor riesgo de toxicidad cardiaca por antraciclina son los de edad extrema de la vida (menores de cuatro años o mayores de setenta, quienes padecen cardiopatías previas o comorbilidades que condicionen deterioro cardiovascular); los pacientes que reciban dosis acumulativas mayores de 550 mg/m², que requieran irradiación mediastinal asociada; y los pacientes expuestos a esquemas de quimioterapia combinados con otros agentes antineoplásicos con potencial cardiotoxicó como 5-fluorouracilo, ciclofosfamida, taxanos, etc.

Para trastuzumab la norma es realizar fracción de eyección del ventrículo izquierdo por estudios de medicina nuclear o ECG cada tres meses.

▷ EL EMPLEO DE AGENTES DE FORMULACIÓN LIPOSOMAL

El recurso de encapsular a los agentes de quimioterapia en liposomas para su liberación más dirigida al blanco terapéutico busca una mayor eficacia; sin embargo, se pueden presentar cambios en la toxicidad y el efecto cardioprotector se observa especialmente con doxorubicina liposomal.

En un estudio fase II del MD Anderson se demostró que el tratamiento con doxorubicina liposomal proporcionaba menor toxicidad cardíaca a una dosis acumulada de 528 mg/m², con una adecuada actividad antitumoral en un grupo de mujeres con cáncer de mama metastásico.⁴⁹ De las observaciones posteriores en diferentes ensayos clínicos, se corrobora la observación inicial y, sin duda, es una de las principales indicaciones de este agente de quimioterapia.

▷ LA EFICACIA DE LOS AGENTES CARDIOPROTECTORES COMO EL DEXRAXOZANE

El mecanismo exacto de cardiotoxicidad en pacientes tratados con doxorubicina es multifactorial y complejo. Se han identificado algunos fenómenos como: formación de radicales libres por reacción oxidativa del fármaco, lo que conduce a la formación de superóxidos; efecto de la interacción del fármaco con el hierro intracelular; elevación de las concentraciones de troponina-T; daño directo a la membrana lipídica; sobrecarga de calcio; daño celular ocasionado por metabolitos de las antraciclinas; alteración de la bomba Na-K y el transporte de electrones de la mitocondria; inhibición selectiva de la expresión genética del miocito; liberación de aminas vasoactivas, la disfunción adrenérgica y anomalías en la relajación-contracción.⁵⁰

Se han estudiado muchos compuestos para evaluar su posible efecto cardioprotector en pacientes expuestos a antraciclinas, quizá el más destacado sea el dexrazoxane, un agente quelante, del grupo de las bisdioxopiperazinas. Los estudios han mostrado una eficacia similar de cardioprotección a la brindada por la administración en infusión continua de 96 horas, sin los efectos colaterales, pero con menor eficacia antitumoral al asociar doxorubicina con dexrazoxane.^{51, 52}

Sin embargo, en una revisión Cochrane reciente, para cardioprotectores, de van Dalen y colaboradores⁵³ no se confirma este efecto adverso en la actividad tumoral. En esta revisión se identificaron ensayos clínicos controlados aleatorizados (ACCA) para siete agentes cardioprotectores: N-acetilcisteína, fenetilaminas, coenzima Q10, combinación de vitamina E y C y N-acetilcisteína,

L-carnitina, carvedilol y dexrazoxano (principalmente en mujeres adultas con cáncer de mama avanzado). Todos los estudios tuvieron limitaciones metodológicas. Para los primeros seis agentes se encontraron muy pocos estudios para el agrupamiento de los resultados. Ninguno de los estudios individuales mostró un efecto cardioprotector. Los nueve estudios incluidos de dexrazoxane reclutaron 1 403 pacientes. El meta-análisis de la revisión mostró un beneficio estadísticamente significativo a favor del dexrazoxane para insuficiencia cardíaca (riesgo relativo [RR] 0,29; IC de 95%: 0,20 a 0,41). No se encontraron pruebas de diferencia en la tasa de respuesta o supervivencia entre el grupo tratado con dexrazoxane y el grupo control. Sólo para un efecto adverso (recuento de leucocitos nadir anormal) se identificó una diferencia a favor del grupo control.

Dexrazoxane es una adecuada estrategia de cardioprotección que no ha sido bien explotada en el caso de pacientes adultos, ya que es común saber del uso de este agente cardioprotector en menores, y en el curso del tiempo se ha destacado su eficacia. La evidencia escrita nos reporta más experiencia en adultos que en menores, no obstante, en nuestro medio es más empleada por los oncólogos pediatras que por los oncólogos de adultos, quizá por limitaciones de costo o acceso.

▷ EL PAPEL DE LA DIETA Y EL EJERCICIO EN LA CARDIOPROTECCIÓN DEL PACIENTE ONCOLÓGICO

No existe mayor desarrollo para fármacos cardioprotectores ni existe el fármaco ideal: de ser útil conlleva efectos colaterales. Aunque dexrazoxane es un recurso adecuado, en las últimas publicaciones médicas se destacan como estrategias cardioprotectoras el cuidado de la dieta y el incremento del ejercicio físico.

Dieta cardioprotectora

La dieta mediterránea es una alimentación cardioprotectora que cumple con ocho reglas básicas:

Regla 1. Incrementar el consumo de frutas y verduras. Las frutas son hidratantes y diuréticas. Contienen pocas calorías y aportan al organismo fibras, vitaminas y sales minerales, son ricas en antioxidantes y protegen de los radicales libres. Las verduras protegen contra el estrés oxidativo, además de que tienen la ventaja de contener potasio, importante para el funcionamiento cardiovascular. Un buen aporte de potasio disminuye el riesgo de hipertensión arterial⁵⁴ y la tasa de mortalidad asociada con los accidentes vasculares

cerebrales.⁵⁵ Según algunos estudios, se ha demostrado que ^{56,57,58} la incidencia de enfermedades cardiovasculares y de cáncer disminuye cuando se consumen entre 5 y 9 porciones diarias de frutas y verduras.

Regla 2. Aumentar el consumo de omega 3 de origen animal y vegetal para disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular, lo que se observa entre las poblaciones que consumen mucho pescado (esquimales, japoneses) y las que lo consumen en poca cantidad (en general los occidentales). Un buen aporte de omega 3 y, más específicamente del ácido graso docosahexaenoico (DHA), permite disminuir considerablemente el riesgo de muerte súbita. Ésta representa 70% de la mortalidad por enfermedad cardiovascular en las poblaciones occidentales. En el estudio DART,⁵⁹ con más de 2 000 pacientes que sobrevivieron a un infarto de miocardio y a quienes se les hicieron algunas recomendaciones generales sobre nutrición, en especial aumentar el consumo de determinado tipo de pescado; al cabo de dos años de seguimiento se observó una disminución significativa de la mortalidad global y la mortalidad cardíaca, en aproximadamente 30%. El estudio de Gissi,⁶⁰ consistió en 11,000 pacientes repartidos en cuatro grupos, uno de los cuales fue el grupo testigo, un grupo con suplemento de omega 3 en forma de cápsulas de aceite de pescado (1 g de ácido eicosapentatenoico (EPA) + DHA), un grupo con suplemento únicamente de vitamina E y por último, un grupo con suplemento de vitamina E + cápsula de aceite de pescado. En este estudio de seguimiento durante cuatro años, se observó disminución en 20% de la mortalidad, 30% en la mortalidad cardíaca y 45% de la muerte súbita entre los sujetos a quienes se administró un suplemento de omega 3 más vitamina E. Los estudios de Lyon⁶¹ pusieron en evidencia la influencia de la dieta enriquecida en omega 3 de origen vegetal (aceite de colza) en el riesgo de trastornos cardiovasculares después de un primer infarto de miocardio en 600 pacientes. Los investigadores observaron una disminución de 50% a 70% de los trastornos cardíacos, de la mortalidad cardíaca y de los riesgos de nueva aparición de infarto no mortal.

Regla 3. Aumentar el consumo de grasas monoinsaturadas, sobre todo ácido oleico (aceite de oliva), el cual contiene antioxidantes como la vitamina E y polifenoles y permiten prevenir, en parte, las enfermedades

cardiovasculares, el cáncer y el envejecimiento. Este aceite también contiene ácidos grasos monoinsaturados que a diferencia de los ácidos grasos saturados (existentes en la mantequilla, la carne, el queso, etc.), reducen la tasa de colesterol dañino (el vinculado con las lipoproteínas de baja densidad - LDL).^{62,63} Un estudio reciente puso en evidencia la influencia favorable del consumo de aceite de oliva sobre la proporción entre los omega 6 y los omega 3.⁶⁴ Veintiocho pacientes de 50 años de edad recibieron diariamente 20 g de aceite de oliva como parte de su alimentación habitual. Luego de seis semanas de experimento, los autores del estudio observaron una disminución de las tasas totales de colesterol en la sangre, de colesterol LDL y, sobre todo, una disminución significativa del contenido de ácido linoleico (omega 6).

Regla 4. Incluir en la dieta nueces, avellanas y almendras porque contienen un ácido graso cardioprotector: el ácido alfa-linolénico. También tienen la ventaja de ser ricos en grasas insaturadas, principalmente las monoinsaturadas. Los frutos de cáscara también son ricos en proteínas vegetales, fibras, minerales (magnesio), oligoelementos (selenio para la nuez del Brasil, manganeso, cobre), vitamina E (avellana y almendra) y folatos (vitamina B9).

Regla 5. Integrar el consumo de vino en la dieta en cantidad moderada porque contiene polifenoles, lo que le confiere propiedades antioxidantes.

Regla 6. Disminuir el consumo de grasas saturadas. Las carnes grasas, los productos derivados de leche entera, los pasteles, las galletas, la mantequilla, etc., son fuentes ricas de grasas saturadas, las cuales intervienen en la aparición de enfermedades cardiovasculares y del cáncer. El exceso de grasas saturadas aumenta el riesgo de hipercolesterolemia, aterosclerosis e infarto de miocardio.

Regla 7: Incrementar el consumo de leguminosas porque son ricas en fibras, proteínas vegetales, vitaminas como el ácido fólico y minerales.

Regla 8. Preferir los cereales y el arroz no refinados; el trigo, el arroz y el pan integral son fuente de azúcares complejos, el combustible favorito de los músculos y del cerebro; además de que facilitan el tránsito intestinal y hacen más lenta la digestión de los azúcares, disminuyendo los picos insulínicos. También son fuente de minerales, como el selenio y el cinc, indispensables para el buen funcionamiento del organismo.

Papel del ejercicio en la cardioprotección

Existen algunos estudios^{65,71} que confirman el papel cardioprotector del ejercicio en mujeres tratadas con antraciclinas. Para otros agentes cardiotóxicos como el trastuzumab esto aún no se valida, pero observaciones indirectas muestran el beneficio en cardioprotección y calidad de vida, por lo que es una intervención recomendable en pacientes tratados con antineoplásicos.⁷²

▷ TENDENCIAS FUTURAS

Las guías NCCN (National Cancer Comprehensive Network) recomiendan, antes de cualquier tratamiento antineoplásico y después de la determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en pacientes ancianos, que si ésta es menor a 45% ya sea un paciente sintomático o asintomático no prescribir antraciclinas, proponer adriamicina liposomal, dar dexrazoxane como protector o indicar un tratamiento alternativo. Lo primero sigue siendo no dañar.

En la actualidad, se utilizan todas las estrategias señaladas, se investigan nuevos fármacos cardioprotectores y se tiene información de algunos otros agentes que podrán brindar cardioprotección, como la metformina.

De la misma manera, se explora el papel de la metformina, uno de los antidiabéticos más utilizados en la prevención de la diabetes tipo 2, porque se ha determinado que tiene también propiedades con efecto antineoplásico, ya que actúa en p70S6K1 y el oncogén HER2.⁷³

La metformina tiene dos papeles: si disminuyen las concentraciones de insulina, se reducen las de insulina circulante; la insulina es un factor muy importante en el crecimiento de los tumores. En casi todas las investigaciones con metformina, como prevención o tratamiento del cáncer de mama, se ha visto que reduce las concentraciones de insulina circulante, un mecanismo sistémico general. Además, la metformina ataca al mismo “núcleo informático de la célula”, en concreto a la proteína p70S6K1, que es efecto de otro blanco molecular muy conocido, la vía mTOR.

La metformina actúa más abajo que los fármacos clásicos inhibidores de la vía mTOR en la cascada de señalización. Si se inhibe la función de la p70S6K1, es posible impedir que se den las condiciones energéticas adecuadas para que se produzca la proliferación tumoral. La metformina actúa de forma muy rápida y potente, inhibiendo la actividad de esta proteína. Este efecto se ha analizado en células de cáncer de mama y ahora se está viendo en otros, como los de pulmón y ovarios.

Doble efecto y ataque a la vía metabólica

El otro gran hallazgo efectuado por el grupo de Javier Menéndez, del Instituto Catalán de Oncología en Gerona, ha

sido la identificación de que la metformina, al actuar sobre p70S6K1, produce un doble efecto. En las células tumorales HER2+ induce un efecto tóxico, mientras que en las células cardíacas provoca un efecto de supervivencia, según publica este grupo en *Annals of Oncology*.

Por una parte, gracias al uso de metformina es posible obtener un doble efecto: inhibir tumores HER2 y proteger de eventos cardiovasculares. Este mismo efecto se ha visto con otros fármacos, como lapatinib, que actúa sobre HER2 y que no tiene efectos cardiotóxicos. Esta cardioprotección podría deberse a que la metformina que al actuar sobre p70S6K1, retarda el envejecimiento, según ha visto el grupo de Menéndez en otra investigación en curso en modelos animales.

En cualquier caso, todos estos estudios refuerzan la hipótesis de que algunos tumores son alteraciones del metabolismo de las células similares a las asociadas con la obesidad y la diabetes. Por ello, en el futuro también habría que tratar el cáncer desde un punto de vista metabólico. En Canadá y Estados Unidos de América ya se han iniciado ensayos clínicos de metformina en pacientes con cáncer de mama.

Existen en desarrollo un par de agentes cardioprotectores; sin embargo, la mejor forma de cuidar a un paciente de la cardiotoxicidad será una evaluación adecuada y un plan de manejo integral.

Bibliografía

1. Lefrak E, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb J. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973;32(2):302-14.
2. Ewer M, Benjamin R. Herceptin cardiotoxicity-inherent toxicity, sequential stress or artifact? *Semin Oncol* 1999;26(Suppl 26):96-101.
3. Braunwald E. Cardiology: how did we get here, where are we today and where are we going? *Can J Cardiol* 2005;21(12):1015-7.
4. Jensen BV. Cardiotoxic consequences of anthracycline-containing therapy in patients with breast cancer. *Semin Oncol* 2006;33(3 Suppl 8):S15-21.
5. Dymond D, Elliot A, Stone D, Hendix G, Spurrell R. Factor that affect the reproducibility of measurements of left ventricular function from first pass radionuclide ventriculograms. *Circulation* 1982;65:311-22.
6. Benjamin RS, Chawla SP, Ewer MS, Carrasco CH, Mackay B, Holmes F. Evaluation of mitoxantrone cardiac toxicity by nuclear angiography and endomyocardial biopsy: an update. *Invest New Drugs* 1985;3(2):117-21.
7. Mackay B, Keyes L, Benjamin R, Ewer M, Legha S, Wallace S. Cardiac biopsy. *Tex Soc Electron Microsc J* 1980;11:7-15.
8. Mackay B, Ewer MS, Carrasco CH, Benjamin RS. Assessment of anthracycline cardiomyopathy by endomyocardial biopsy. *Ultrastruct Pathol* 1994;18(1-2):203-11.
9. Legha S, Benjamin R, Mackay B, Ewer M, Wallace S, Valdivieso M, et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med* 1982;96:133-39.
10. Berge T, Sievers J. Myocardial metastases: a pathological and electrocardiographic study. *Br Heart J* 1968;30(3):383-90.
11. Kline I. Cardiac lymphatic involvement by metastatic tumor. *Cancer* 1972;29(3): 799-808.
12. Onuigbo W. The spread of lung cancer to the heart, pericardium and great vessels. *Jpn Heart J* 1974;15(3):234-38.
13. DeLoach J, Haynes J. Secondary tumors of the heart and pericardium: Review of the subject and report of 137 cases. *Arch Intern Med* 1953;91:224-49.
14. Gassman H, Meadows R, Baker L. Metastatic tumors of the heart. *Am J Med* 1955;19:357-65.

15. Crum D. Biological-response modifier-induced emergencies. *Sem Oncol* 1989;16:579-87.
16. Appelbaum F, Strauchen J, Graw R Jr, Savage DD, Kent KM, Ferrans VJ, et al. Acute lethal carditis caused by high dose combination chemotherapy: a unique clinical and pathological entity. *Lancet* 1976;1:58-62.
17. Buja L, Ferrans V, Graw RJ. Cardiac pathologic findings in patients treated with bone marrow transplantation. *Hum Pathol* 1976;7:17-45.
18. Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, Deisseroth A, Ziegler J. Cardiotoxicity associated with high dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med* 1981;141:758-63.
19. Martín M, Esteva FJ, Alba E, Khandheria B, Pérez-Isla L, García-Sáenz JA, et al. Minimizing cardiotoxicity while optimizing treatment efficacy with trastuzumab: Review and expert recommendations. *Oncologist* 2009;14(1):1-11.
20. Mancuso L, Bondi F, Marchi S, Iacona MA, Di Gregorio L. Cardiac toxicity of 5-fluorouracil. Report of a case of spontaneous angina. *Tumori* 1986;72(1):121-4.
21. Ewer M, Benjamin R, Hong W, et al. Electrocardiographic changes in patients receiving chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin with and without diethylthiocarbamate. *Proceedings 15th International Congress Chemother*, 1987: 203.
22. Kilbourn RG, Fonseca GA, Griffith OW, Ewer M, Price K, Striegel A, et al. NG-monomethyl-L-arginine, an inhibitor of nitric oxide synthase, reverses interleukin-2-induced hypotension. *Crit Care Med* 1995;23:1018-24.
23. Lipshultz SE, Wilkinson JD. Epidemiological and outcomes research in children with pediatric cardiomyopathy: Discussions from the international workshop on primary and idiopathic cardiomyopathies in children. *Prog Pediatr Cardiol* 2008;25(1):23-5.
24. Postma A, Bink-Boelkens MT, Beaufort-Krol GC, Kengen RA, Elzenga NJ, Schasfoort-van Leeuwen MJ, et al. Late cardiotoxicity after treatment for a malignant bone tumor. *Med Pediatr Oncol* 1996;26(4):230-7.
25. Bristow MR, Thompson PD, Martin RP, Mason JW, Billingham ME, Harrison DC. Early anthracycline cardiotoxicity. *Am J Med* 1978;65(5):823-32.
26. Lefrak E, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb J. A clinicopathologic analysis of Adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973;32:302-14.
27. Minow RA, Benjamin RS, Lee ET, Gottlieb JA. **Adriamycin cardiomyopathy-risk factors.** *Cancer* 1977;39:1397-402.
28. Ali M, Ewer M. Cardiovascular problems in the patient with cancer: Effects of chemotherapy. *Prim Care Cancer* 1989;9:29.
29. Haq MM, Legha SS, Choksi J, Hortobagyi GN, Benjamin RS, Ewer M, et al. Doxorubicin-induced congestive heart failure in adults. *Cancer* 1985;56:1361-5.
30. Hagège AA, Desnos M. New trends in treatment of hypertrophic cardiomyopathy. *Arch Cardiovasc Dis* 2009;102(5):441-7.
31. Minow RA, Benjamin RA, Lee ET, Gottlieb JA. **Adriamycin cardiomyopathy-risk factors.** *Cancer* 1977;39:1397-402.
32. Ali MK, Ewer MS, Gibbs HR, Swafford J, Graff KL. Late doxorubicin-associated cardiotoxicity in children: The possible role of intercurrent viral infection. *Cancer* 1994;74:182-88.
33. Chawla S, Benjamin R, Hortobagyi G, Ajani J, Bodey G. Decreased cardiotoxicity of 96 hour continuous infusion Adriamycin compared with epirubicin. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1986;5:44.
34. Koc Y, Oyan B, Kars A, Tekuzman G, Canpinar H, Kansu E. A randomized trial of continuous infusion versus bolus mitoxantrone in combination with cytarabine in newly diagnosed patients with acute myeloblastic leukemia. *Hematol Oncol* 2004;22(2):43-53.
35. Allegra JC, Woodcock T, Woolf S, Henderson IC, Bryan S, Reisman A, et al. A randomized trial comparing mitoxantrone with doxorubicin in patients with stage IV breast cancer. *Invest New Drugs* 1985;3:153-61.
36. Ali M, Ewer M. Cardiovascular problems in the patient with cancer: Effects of chemotherapy. *Prim Care Cancer* 1989;9:29.
37. 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.
38. Weiss AJ, Metter GE, Fletcher WS, Wilson WL, Grage TB, Ramirez G. Studies on Adriamycin using a weekly regimen demonstrating its clinical effectiveness and lack of cardiac toxicity. *Cancer Treat Rep* 1976;60:813-22.
39. Torti FM, Bristow MR, Howes AE, Aston D, Stockdale FE, Carter SK, et al. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin delivered on a weekly schedule. Assessment by endomyocardial biopsy. *Ann Intern Med* 1983;99:745-49.
40. Benjamin R, Chawla S, Hortobagyi G, et al. **Continuous-infusion Adriamycin.** En: Rosenthal C, Rotman M, ed. *Clinical applications of continuous infusion chemotherapy and concomitant radiation therapy.* New York (NY): Plenum Press; 1986: 19-25.
41. Legha S, Benjamin R, Mackay B, Ewer M, Wallace S, Valdivieso M, et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med* 1982;96:133-39.
42. Legha S, Benjamin R, Mackay B, Yap HY, Wallace S, Ewer M, et al. Adriamycin therapy by continuous intravenous infusion in patients with metastatic breast cancer. *Cancer* 1982;49(9):1762-66.
43. Hortobagyi GN, Frye D, Buzdar AU, Ewer MS, Fraschini G, Hug V, et al. Decreased cardiac toxicity of doxorubicin administered by continuous intravenous infusion in combination chemotherapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 1989;63(1):37-45.
44. Zalupski M, Metch B, Balcerzak S, Fletcher WS, Chapman R, Bonnet JD, et al. Phase III comparison of doxorubicin and dacarbazine given by bolus versus infusion in patients with soft-tissue sarcomas: A Southwest Oncology Group study. *J Natl Cancer Inst* 1991;83(13):926-32.
45. Bielack S, Bieling P, Fuchs N, et al. Can doxorubicin administration be altered from "bolus" to continuous infusion without compromising antineoplastic efficacy [abst 0772]. *5th Intl Cong Anti-Cancer Chemother* 1995;5:167.
46. Benjamin R, Chawla S, Ewer M, et al. Adriamycin cardiac toxicity -an assessment of approaches to cardiac monitoring and cardioprotection. En: Hacker M, Lazo J, Tritton T, ed. *Organ directed toxicities of anticancer drugs.* Boston (BT): Martinus Nijhoff Publishing; 1988: 41-55.
47. Hortobagyi GN, Yap HY, Kau SW, Fraschini G, Ewer MS, Chawla SP, et al. A comparative study of doxorubicin and epirubicin in patients with metastatic breast cancer. *Am J Clin Oncol* 1989; 12(1):57-62.
48. Lipshultz SE, Sallan SE, Giantris AL, et al. 48 hour continuous doxorubicin infusion is not cardioprotective in children assessed 18 months later: The DFCl 91001 ALL Protocol [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:528a.
49. Valero V, Buzdar AU, Theriault RL, Azarnia N, Fonseca GA, et al. Phase II trial of liposome-encapsulated doxorubicin, cyclophosphamide, and fluorouracil as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1425-34.
50. Olson RD, Mushlin PS, Brenner DE, Fleischer S, Cusack BJ, Chang BK, et al. Doxorubicin cardiotoxicity may be caused by its metabolite, doxorubicinol. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85(10):3585-9.
51. Speyer J, Green M, Zeleniuch-Jacquotte A, Wernz JC, Rey M, Sanger J, et al. ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1992;10(1):117-27.
52. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Weisberg S, York M, Spicer D, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(4):1318-32.
53. Van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD003917.
54. Siani A, Strazzullo P, Giacco A, Pacioni D, Celentano E, Mancini M. Increasing the dietary potassium intake reduces the need for antihypertensive medication. *Ann Intern Med* 1991;115(10):753-9.
55. Khaw KT, Barrett-Connor E. Dietary potassium and stroke-associated mortality. A 12-year prospective population study. *N Engl J Med* 1987;316(5):235-40.
56. Genkinger JM, Platz EA, Hoffman SC, Comstock GW, Helzlsouer KJ. Fruit, vegetable, and antioxidant intake and all-cause, cancer, and cardiovascular disease mortality in a community-dwelling population in Washington County, Maryland. *Am J Epidemiol* 2004;160(12):1223-33.
57. Dauchet L, Ferrières J, Arveiler D, Yamell JW, Gey F, Ducimetiere P, et al. Frequency of fruit and vegetable consumption and coronary heart disease in France and Northern Ireland: The PRIME study. *Br J Nutr* 2004;92(6):963-72.
58. Liu S, Manson JE, Lee IM, Cole SR, Hennekens CH, Willett WC, et al. Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 2000;72(4):922-8.
59. Burr ML, Fehily AM, Rogers S, Welsby E, King S, Sandham S. Diet and infarction trial (DART): Design, recruitment, and compliance. *Eur Heart J* 1989;10(6):558-67.
60. GISSI-Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: Results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354(9177):447-55. Erratum in: *Lancet* 2001;357(9256):642.
61. De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen, Martin JL, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;343(8911):1454-9.
62. Weinbrenner T, Fitó M, de la Torre R, Saez GT, Rijken P, Tormos C, et al. Olive oils high in phenolic compounds modulate oxidative/antioxidative status in men. *J Nutr* 2004;134(9):2314-21.
63. Nagyova A, Haban P, Klvanova J, Kadrabova J. Effects of dietary extra virgin olive oil on serum lipid resistance to oxidation and fatty acid composition in elderly lipidemic patients. *Bratisl Lek Listy* 2003;104(7-8):218-21.
64. Haban P, Klvanova J, Zidekova E, Nagyova A. Dietary supplementation with olive oil leadstoimprovedlipoproteinspectrumandlowern-6PUFAsinelderlysubjects. *Med Sci Monit* 2004;10(4):PI49-54.

65. Mock V, Burke MB, Sheehan P, Creaton EM, Winningham ML, McKeeney-Tedder S, et al. A nursing rehabilitation program for women with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 1994;21(5):899-907.
66. Mock V, Dow K, Mearns CJ, Grim P, Dienemann JA, Haisfield Wolfe ME, et al. Effects of exercise on fatigue, physical functioning, and emotional distress during radiation therapy for breast cancer. *Oncol Nurs Forum* 1997;24(6):991-1000.
67. Mock V, Frangakis C, Davidson N, Ropka M, Pickett M, Poniatowski B, et al. Fatigue and quality of life outcomes of exercise during cancer treatment. *Cancer Pract* 2001 9:119-27.
68. Mock V, Frangakis C, Davidson N, Ropka M, Pickett M, Poniatowski B, et al. Exercise manages fatigue during breast cancer treatment: a randomized controlled trial. *Psychooncology* 2005;14(6):464-77.
69. Courneya KS, Mackey JR, Bell GJ, Jones LW, Field CJ, Fairey AS. Randomized controlled trial of exercise training in postmenopausal breast cancer survivors: Cardiopulmonary and quality of life outcomes. *J Clin Oncol* 2003;21(9):1660-68.
70. Schneider CM, Hsieh CC, Sprod LK, Carter SD, Hayward R. Effects of supervised exercise training on cardiopulmonary function and fatigue in breast cancer survivors during and after treatment. *Cancer* 2007;110(4):918-25.
71. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA* 2005;293(20):2479-86.
72. Wonders KY, Reigle BS. Trastuzumab and doxorubicin-related cardiotoxicity and the cardioprotective role of exercise. *Integr Cancer Ther* 2009;8(1):17-21.
73. Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferreras C, Menendez JA. The antidiabetic drug metformin suppresses HER2 (erbB-2) oncoprotein over expression via inhibition of the mTOR effector p70S6K1 in human breast carcinoma cells. *Cell Cycle* 2009;8(1):88-96.