

# Prevención y tratamiento de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer

Tatiana López-Velarde Peña,\* Pedro López-Velarde Badager\*\*

## RESUMEN

El manejo de las enfermedades oncológicas y hematológicas ha tenido un gran avance en los últimos años; sin embargo, conlleva un riesgo importante de complicaciones, y los efectos sobre el sistema cardiovascular (reversibles o irreversibles) pueden llevar al paciente con una enfermedad maligna a falla cardíaca, entre otras complicaciones, y afectar su pronóstico. La valoración, diagnóstico y manejo de las complicaciones cardíacas secundarias a quimioterapia y/o radioterapia es un verdadero reto para oncólogos y cardiólogos. En esta revisión literaria se discuten los principales conceptos sobre clasificación, diagnóstico y manejo de las complicaciones cardiovasculares secundarias a quimioterapia y radioterapia.

**Palabras clave:** Quimioterapia, cardiomiopatía, complicaciones.

**Nivel de evidencia:** IV.

*Cardiotoxicity, prevention and treatment in patients with cancer*

## ABSTRACT

*The progress in medicine has provided physicians with advanced and intensive treatment for solid and hematological malignancies; however, radiotherapy and chemotherapy carry a substantial risk of cardiovascular side effects (reversible or not), including heart failure and the presence of any of these complications affects the outcome of oncology patients. Assessment, diagnosis and treatment of these complications in the cancer patient is challenging for oncology and cardiology specialists. This review discusses concepts for classification, diagnosis and management of cardiovascular complications of cancer patients undergoing chemotherapy and radiotherapy.*

**Key words:** Chemotherapy, cardiomyopathy, complications.

**Level of evidence:** IV.

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento para las diversas enfermedades hematológicas y oncológicas ha experimentado grandes avances en los últimos años; con la introducción de nuevos fármacos a la quimioterapia convencional, se ha alcanzado una disminución en las tasas de morbilidad y mortalidad secundarias a estas enfermedades y, por lo tanto, un mejor pronóstico, por lo que actualmente se piensa que el cáncer es una enfermedad crónica tratable, como la hipertensión o el lupus. Se pueden enumerar una gran variedad de efectos adversos en los distintos esquemas de quimioterapia y radioterapia, y muchos de ellos se asocian a diferentes grados de toxicidad cardíaca que pueden cambiar el pronóstico de un paciente con una enfermedad oncológica, pues el sistema cardiovascular tiene una variabilidad limitada de respuesta a estos efectos; por ello, el conocimiento de los distintos fármacos y su

\* Especialista en Medicina Interna.

\*\* Cardiólogo Clínico e Intervencionista.

Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 13/11/2013. Aceptado: 28/01/2014.

### Abreviaturas:

OMS = Organización Mundial de la Salud  
AHA = American Heart Association

FEVI = Fracción de eyeción del ventrículo izquierdo

MUGA scan = Multiple gated acquisition scan

ACC = American College of Cardiology

BNP = Peptido natriurético tipo B

ECA = Enzima convertidora de angiotensina

EDTA = Ácido etilendiaminotetraacético

**Correspondencia:** Dra. Tatiana López-Velarde Peña

Av. México Núm. 37-203, Col. Hipódromo Condesa, 06170, México, D.F.,  
Tel. 52862703.

E-mail: tay80@hotmail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:  
<http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

toxicidad en el sistema cardiovascular es fundamental. El propósito de este artículo es comprender mejor las principales clasificaciones de cardiotoxicidad inducida por quimioterapia, la detección y el manejo oportuno de estas complicaciones.

El abordaje de la cardiotoxicidad por quimioterapia en los diversos artículos de revisión disponibles hasta la fecha en la literatura se ha realizado desde distintas perspectivas; en este artículo se resumen los puntos de vista internacionalmente reconocidos tanto por la escuela europea como por la americana. Aquí se discutirán los conceptos más importantes sobre la prevención, el diagnóstico en el tiempo y el manejo de estas complicaciones.

El primer concepto importante a considerar es que antes de que la toxicidad cardiaca se manifieste clínicamente, ésta puede existir y se puede demostrar mediante métodos bioquímicos y/o histopatológicos;<sup>1</sup> el sistema de estadificación de efectos adversos asociados a fármacos establecido en 1981 por la OMS no considera cambios en los estudios de laboratorio cardiovasculares (como elevaciones de troponina T o I); sin embargo, el *National Cancer Institute* los incluye.<sup>2-4</sup>

## FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE CARDIOTOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA

Para que se presente cardiotoxicidad por un fármaco interactúan factores propios del agente y del paciente. En lo que se refiere al fármaco, el tipo de agente, la dosis aplicada durante cada sesión y la dosis acumulada, así como la frecuencia, la vía de administración y otros agentes empleados en combinación son factores que afectan la forma y el tiempo de presentación de la toxicidad.<sup>3-11</sup> La edad (niños y mayores a 65 años), cualquier enfermedad cardiovascular previa, radioterapia previa –principalmente mediastinal–, alteraciones metabólicas e hipersensibilidad a los distintos fármacos se consideran entre los factores relacionados con el paciente.<sup>1,2</sup>

## CLASIFICANDO LA CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

Los agentes quimioterapéuticos pueden clasificarse dependiendo del tipo de toxicidad cardiaca que originan, de dos formas principales: a) según la función cardiaca afectada (síndromes de cardiotoxicidad) y b) según la reversibilidad de sus efectos adversos. Respecto a esta última forma de clasificar a los agentes quimioterapéuticos, fueron Suter y Ewer quienes

propusieron distinguir a dichos agentes en dos tipos: tipo I, si el daño que ocasionan es potencialmente irreversible, siendo las antraciclinas el prototipo, y tipo II, en caso de que el fármaco en cuestión produzca daño reversible.<sup>1,2,12</sup>

En este sistema de clasificación, los fármacos que causan toxicidad tipo I se asocian a daño por pérdida celular con necrosis/apoptosis, que se relaciona con dosis acumulada del agente y que lleva a irreversibilidad de la lesión. Se describen la miocardiopatía/insuficiencia cardiaca, el infarto agudo al miocardio y la trombosis como las principales manifestaciones clínicas de este tipo de lesión, y el diagnóstico puede orientarse mediante marcadores bioquímicos, disfunción sistólica progresiva y datos de remodelación cardiaca. Los fármacos causantes de daño tipo II, es decir, reversible, se han relacionado con alteraciones en las proteínas y mitocondrias de las células afectadas, lo que ocasiona alteraciones en la contractilidad que pueden ser temporales, así como angina por vasoespasmo e hipertensión arterial. La clave diagnóstica es la reversibilidad de estas alteraciones con el tiempo y una posterior recuperación de la función cardiaca afectada.<sup>1</sup> Se considera que el tipo de agentes empleados, la combinación de los mismos y los factores de riesgo cardiovasculares preexistentes en el paciente ya mencionados afectan la expresión de ambas formas de toxicidad, y la terapia cardiovascular que se emplee puede modificar, prevenir o retratar el daño.<sup>13</sup>

La clasificación anterior reconoce ciertas limitaciones, ya que por un lado, se desconoce la reversibilidad de los efectos de muchos fármacos nuevos, como es el caso de los inhibidores de angiogénesis –por mencionar un ejemplo–, y además, ciertos fármacos clasificados con toxicidad tipo II, como imatinib y trastuzumab, pueden causar daño irreversible en pacientes con cardiopatía previa o pueden incrementar la toxicidad de agentes tipo I cuando se emplean en combinación, por ejemplo, con antraciclinas, que son los fármacos con toxicidad tipo I por excelencia.<sup>1</sup> Por las desventajas antes comentadas, esta clasificación no es considerada en las guías de la AHA, pero sí se menciona en las publicaciones europeas.

Una clasificación más ampliamente aceptada se basa en el tipo de manifestaciones asociada a los diferentes agentes quimioterapéuticos; en la figura 1 se muestran los distintos síndromes y algunos de los principales agentes que producen cada uno de ellos, sin hacerse distinción si el daño que ocasionan es reversible o no.

## CARDIOTOXICIDAD ASOCIADA A RADIOTERAPIA

Los pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria son los más susceptibles; sin embargo, todo paciente que recibe radioterapia en la zona del tórax es susceptible a daño coronario, miocárdico, disfunción valvular por fibrosis (principalmente de las válvulas izquierdas) y, de forma más destacada, derrame pericárdico y pericarditis fibrosa del pericardio con afección importante del ventrículo derecho.<sup>14</sup> La incidencia de toxicidad cardíaca por radiación es mayor en pacientes que reciben dosis altas y en quienes reciben doxorrbicina de forma concomitante, aunque se desconoce la incidencia precisa de aterosclerosis secundaria a este tratamiento. El daño que se produce en las carótidas secundario a radiación es más extenso y afecta áreas atípicas de estos vasos. Las manifestaciones van desde pacientes asintomáticos con defectos nuevos en la perfusión miocárdica, hasta angina, disnea, falla cardiaca y muerte súbita. Se cree que la muerte súbita se debe a hiperplasia difusa de la íntima en todas las coronarias o es secundaria a estenosis importantes en las ramas izquierdas. Se estima que el intervalo promedio para desarrollar enfermedad coronaria posterior a radiación es de aproximadamente 82 meses, y el desarrollo de enfermedad pericárdica se ha reportado desde dos hasta 145 meses después de la radioterapia, siempre presentándose pericarditis constrictiva después de 18 meses.<sup>2</sup>

## VALORACIÓN INICIAL, MONITOREO CARDIACO Y DIAGNÓSTICO DE CARDIOTOXICIDAD

Se ha demostrado que la detección y el manejo tempranos de la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia, se sospeche reversible o irreversible, disminuye el desarrollo de manifestaciones clínicas, aunque la evidencia está basada principalmente en la experiencia que se tiene hasta el momento con cardiotoxicidad por antraciclinas. Sólo existen guías aprobadas para toxicidad por antraciclinas en niños, y no existen guías establecidas para adultos.

Es importante destacar que la valoración de la función cardíaca y su pronóstico en el contexto de los pacientes que reciben quimioterapia es un reto, y los métodos actuales para estimarla no permiten distinguir si la cardiotoxicidad es tipo I (reversible) o tipo II (irreversible). La hipertensión arterial, isquemia, arritmias y trombosis pueden ser identificadas relativamente de forma más simple y expedita.

Como primer paso, se debe realizar un examen cardiovascular basal que permita detectar los factores de riesgo cardíacos de cada paciente. Es fundamental que antes del inicio de la quimioterapia sean tratadas la hipertensión y la dislipidemia, en caso de que existan. Puede ser necesario que el paciente sea valorado por un cardiólogo para una determinación de su riesgo cardíaco y manejo de los factores de riesgo.

Se recomienda ampliamente realizar un monitoreo de la función cardíaca antes, durante y una vez finalizada la quimioterapia, especialmente si se emplean antraciclinas, con el fin de detectar tempranamente cambios subclínicos, aunque no existen a la fecha guías que establezcan el método ni el intervalo de elección para realizar dicho monitoreo.<sup>1,2,11,15</sup>

El abordaje más empleado para monitorizar la función cardíaca durante la quimioterapia es por medio de la determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) mediante métodos no invasivos, como el ecocardiograma y el escáner MUGA (*multiple gated acquisition scan*).<sup>1,2</sup>

La biopsia endomiocárdica se describe en las publicaciones más recientes de la AHA como el método más sensible y específico para el diagnóstico y monitoreo de cardiotoxicidad por antraciclinas, pero su uso es limitado por ser un método invasivo; en las últimas revisiones del *European Heart Journal*, sin embargo, se destaca que los cambios morfológicos encontrados en biopsias correlacionan con las dosis acumuladas y, en algunos casos, con el inicio de insuficiencia cardíaca, pero su correlación con hallazgos en métodos no invasivos de la función del ventrículo izquierdo es deficiente. Por lo anterior, se han estudiado otros métodos no invasivos, como el ecocardiograma y el escáner MUGA, en adultos con cáncer, sin que se tenga una recomendación concluyente, ya que aunque algunos investigadores encontraron que la disminución temprana de la FEVI es un factor predictor de inicio de falla cardíaca, otros no pudieron demostrarlo en sus estudios; esto podría estar relacionado con que la medición de la FEVI depende tanto de la precarga como de la postcarga. Las mediciones de la fracción de eyección no son sensibles para la detección temprana de enfermedad, es decir, no identifican la enfermedad cardíaca antes de que se manifieste. Se cree que la disfunción diastólica identificada mediante ecocardiografía Doppler es un signo temprano de toxicidad cardíaca por antraciclinas. Pruebas de provocación con ejercicio o dobutamina son sensibles en la detección temprana de

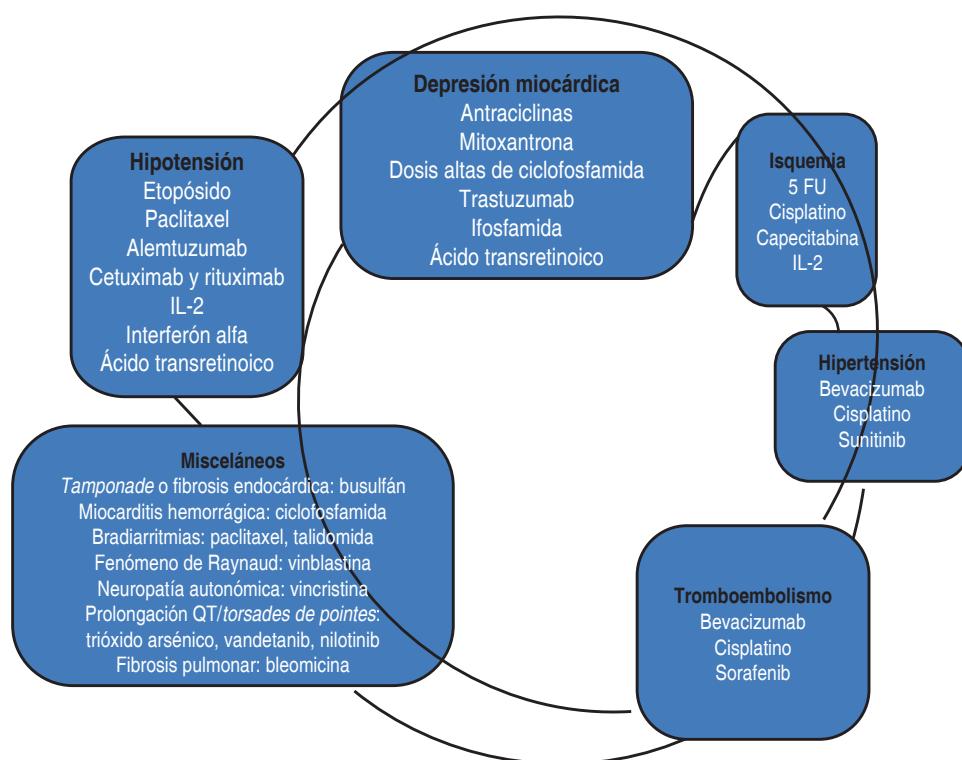


Figura 1.

Clasificación de quimioterápicos de acuerdo con el daño potencial que producen.

cardiomiopatía cuando ésta aún es subclínica, y su identificación con un tratamiento temprano puede evitar la aparición de disfunción sistólica y sus manifestaciones. A pesar de sus limitaciones, el diagnóstico mediante métodos de imagen no invasivos se emplea comúnmente para la valoración inicial y detección de alteraciones en la función cardiaca durante la terapia contra el cáncer, y aunque los reportes iniciales de estudios con resonancia magnética resultan muy prometedores, el ecocardiograma se ha establecido como la prueba no invasiva de elección en la valoración de enfermedad cardiaca asociada a terapia contra el cáncer, tanto de forma inicial como durante el monitoreo (recomendación clase I desde 2003 por la AHA y la ACC). No existe recomendación alguna sobre cuál es el parámetro ecocardiográfico de elección que debe medirse.<sup>1,2,11,15</sup>

Recientemente, se ha descrito que la plasticidad cardíaca forma parte de los mecanismos de la enfermedad, teniendo deformidad de la fibra miocárdica, ya que en sístole la eyección se produce por las fibras descendentes (gruesas), de tal manera que la base del corazón se acerca a la punta y las fibras ascendentes se ven forzadas a adoptar una forma curvilínea; en diástole (luego de la contracción), se produce un cambio en la configuración con expansión (*uncoil*), pro-

duciéndose una elevación de la base y llenado ventricular.<sup>16,17</sup> Estos conceptos han sido aplicados en la ecocardiografía, pudiéndose medir el grado de deformidad de las fibras miocárdicas en su modalidad tridimensional y por medición del *strain* (deformidad miocárdica mencionada), que puede ser longitudinal, radial o circunferencial. De tal forma, se cuantifica cada segmento del miocardio del ventrículo izquierdo en una imagen polar y se determina la afección del corazón desde etapas tempranas, inclusive en fase preclínica.<sup>18-23</sup>

Un punto controversial respecto al monitoreo cardíaco de los pacientes que van a recibir quimioterapia es si debe realizarse determinación de la FEVI a todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento. Muchos autores sugieren que no se realice estimación inicial de la FEVI si el paciente no tiene factores de riesgo cardiovascular, si va a recibir menos de 300 mg/m<sup>2</sup> de doxorrubicina, no empleará trastuzumab de forma concomitante o si es mujer menor de 65 años sin factores de riesgo, pero algunos otros autores no aceptan estas recomendaciones.<sup>5</sup>

Cuando las limitaciones de los estudios de imagen no permiten una valoración completa del paciente que recibe quimioterapia, el estudio se puede completar con biomarcadores cardíacos. La troponina T

y la I son útiles en la detección temprana de cardiotoxicidad por doxorrubicina antes de que aparezcan cambios en la fracción de eyección (su utilidad se ha demostrado especialmente en niños).<sup>1-3,6,15</sup> Cardinale y colaboradores<sup>4</sup> emplearon con éxito la troponina para identificar a los pacientes con cardiotoxicidad por antraciclinas que responderían al tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, aunque los resultados de este estudio aún no son aceptados internacionalmente. Niveles altos de péptido natriurético tipo B (BNP), en respuesta a sobrecarga de volumen, correlacionan con una función sistólica alterada durante el tratamiento con antraciclinas y en pacientes con quimioterapia a dosis altas bajo trasplante de células hematopoyéticas; sin embargo, el incremento de esta neurohormona se ha observado transitorio, y su valor predictivo es limitado si se emplea como única prueba. Se demostró reserva contráctil en los pacientes con cardiomiopatía inducida por quimioterapia en los que se observó una disminución del BNP tras la realización de un ecocardiograma con dobutamina, lo que se correlaciona con una mejoría de la función sistólica y clase funcional de la *New York Heart Association* a largo plazo en pacientes que recibieron tratamiento oportuno con betabloqueadores e inhibidores de la ECA.<sup>2</sup> En la actualidad, la valoración con biomarcadores cardíacos no se realiza rutinariamente antes de la quimioterapia o durante la misma.

Además de lo ya mencionado, ciertos cambios electrocardiográficos –como una disminución mayor o igual al 30 por ciento en el voltaje del QRS en derivaciones de las extremidades– pueden ser útiles, junto con el resto de los métodos diagnósticos, como un predictor temprano de cardiomiopatía inducida por antraciclinas.<sup>5,6,24</sup>

Otras formas de cardiotoxicidad inducida por quimioterapia, como isquemia, arritmias y enfermedad pericárdica, pueden identificarse mediante los mismos protocolos y métodos diagnósticos que se emplean en los pacientes con estas manifestaciones que no reciben quimioterapia.

## PREVENCIÓN

La toxicidad por antraciclinas puede reducirse al disminuir la dosis total a menos de 400 mg/m<sup>2</sup> y emplear esquemas de infusiones rápidas en lugar de infusiones continuas o bolos. La administración de infusiones de antraciclinas por seis horas o más disminuye la incidencia de cardiotoxicidad tanto clínica como subclínica, comparada con la administración en bolo.

El desarrollo de análogos estructurales (epirrubicina y mitoxantrona) y formulaciones liposomales, así como el uso conjunto de agentes cardioprotectores (que se discutirán a continuación), también ha disminuido el riesgo de toxicidad cardiaca.<sup>1-7,9,25-27</sup> Estos datos se derivan de estudios en adultos y en niños; no se tiene evidencia. A pesar del beneficio demostrado del empleo de infusiones, en muchas ocasiones aún se administra doxorrubicina en bolos.

Dexrazoxane es un derivado/quelante tipo EDTA que puede prevenir el daño cardiaco por antraciclinas al unirse al hierro que se libera de las reservas intracelulares de los miocitos secundario a la peroxidación de lípidos. El mecanismo mediante el que se logra un efecto cardioprotector no está claro, pero se cree que produce radicales libres que disminuyen los niveles del hierro que ha sufrido oxidación durante la infusión de antraciclinas y se encuentra libre en los miocitos. Su eficacia se demostró en seis estudios de metaanálisis,<sup>1</sup> reduciendo la incidencia de cardiotoxicidad clínica y subclínica en pacientes en tratamiento con doxorrubicina y epirrubicina, pero no se han realizado estudios que demuestren su eficacia en pacientes que reciben mitoxantrona o antraciclinas liposomales. Se recomienda el uso de dexrazoxane en pacientes con cáncer de mama metastásico que han recibido una dosis acumulada de antraciclinas > 300 mg/m<sup>2</sup>. No se recomienda su uso al inicio de la terapia, pues existe la preocupación de que este fármaco pueda disminuir el efecto anticancerígeno de las antraciclinas y favorecer mielosupresión prolongada (trombocitopenia y granulocitopenia), aunque no se tiene evidencia contundente. Se ha descrito que su uso en menores de 18 años puede favorecer enfermedades malignas secundarias.<sup>2</sup>

La *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) publicó guías para el uso de dexrazoxane en pacientes con cáncer, que se han actualizado en 2008, donde los puntos que conciernen a su uso en adultos se resumen a continuación.<sup>28</sup>

En primer lugar, se establece que su uso debe considerarse en pacientes tratados por enfermedad metastásica que tienen una dosis acumulada de doxorrubicina > 300 mg/m<sup>2</sup> y que se beneficiarían de continuar con dicho tratamiento. También debe considerarse para los pacientes que están recibiendo epirrubicina. Para los pacientes que recibieron previamente doxorrubicina adyuvante, no hay datos concluyentes, pues estos pacientes no se incluyeron en los estudios clínicos, y la posibilidad de disminución del efecto antitumoral de las antraciclinas versus el riesgo de cardiotoxicidad debe evaluarse antes

de administrar dexrazoxane en dichos casos. No se recomienda el uso de dexrazoxane en adultos que recibirán antraciclinas como terapia adyuvante.

Todo paciente que esté recibiendo antraciclinas y dexrazoxane en conjunto requiere un monitoreo estricto; el panel recomienda una valoración al alcanzar los 400 mg/m<sup>2</sup>, al llegar a los 500 mg/m<sup>2</sup>, y de forma subsecuente cada vez que se llegue a 50 mg/m<sup>2</sup> más. Las antraciclinas deben descontinuarse si se demuestra una disminución significativa de la fracción de eyección o hay evidencia de falla cardiaca. No existen guías para el uso de dexrazoxane en pacientes con factores de riesgo cardiovasculares.

En estas guías se sugiere que la dosis de dexrazoxane se debe administrar a una relación 10:1 respecto a la dosis de doxorrubicina, vía IV en infusión corta, 15-30 minutos antes de administrar la antraciclina, aunque la dosis óptima no se ha demostrado.<sup>27,28</sup>

En el caso de otros agentes antitumorales como el trastuzumab, se puede reducir su efecto tóxico sobre el sistema cardiovascular evitando su administración simultánea con otros agentes quimioterapéuticos cardiotóxicos, como antraciclinas y ciclofosfamida.<sup>12</sup>

El papel de los betabloqueadores (el más estudiado ha sido carvedilol) e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en el tratamiento de la cardiotoxicidad por quimioterapia es bien conocido; sin embargo, su utilidad en la prevención de toxicidad cardiaca secundaria a quimioterapia es controversial hasta el momento. A pesar de que la inexistencia de evidencia científica contundente para recomendar el uso sistemático de estos fármacos como cardioprotectores antes del inicio de la quimioterapia, ésta es una maniobra preventiva que llega a emplearse.<sup>1,2,29,30</sup>

Por último, basándose en que gran parte de la toxicidad cardiaca de los agentes quimioterapéuticos, en especial de las antraciclinas, se atribuye a la formación de radicales superóxidos, se ha sugerido que el uso de algunos fitoquímicos (melatonina, flavonoides, vitaminas A, C, E, entre otros) con alto potencial antioxidante puede ayudar en la prevención del desarrollo de toxicidad cardiaca, pero sólo existen estudios en animales y no existe evidencia de su eficacia en humanos para tal propósito.<sup>31</sup>

## TRATAMIENTO

Las medidas terapéuticas aplicables en caso de cardiotoxicidad –sin importar el agente quimioterapéutico asociado– incluyen el manejo de los factores de riesgo cardiovascular de cada paciente, descontinuar

el agente responsable cuando sea posible, en decisión conjunta con el oncólogo, valorándose riesgos y beneficios, y tratar la disfunción sistólica y/o diastólica. Debido a que la disfunción sistólica puede ser secundaria a múltiples mecanismos, además del uso de agentes quimioterapéuticos, todas las posibles causas deben investigarse y tratarse. Los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina y los betabloqueadores se consideran piedra angular del tratamiento de los pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo, y deben emplearse de igual forma que en los pacientes con este padecimiento que no cursan con cáncer. En el caso de trastuzumab y otros fármacos que causan cardiotoxicidad de forma reversible, si se suspende dicho fármaco y se requiere reiniciarlo nuevamente en el mismo paciente más adelante, se ha observado que no necesariamente vuelve a desarrollarse disfunción sistólica ni falla cardiaca. Tras el establecimiento del tratamiento, debe estimarse la reserva cardiaca y documentarse la respuesta al manejo.<sup>1,2,29,30</sup>

## CONCLUSIONES

La valoración y el manejo de un paciente con complicaciones cardiovasculares secundarias a quimioterapia son complejos, y se requiere un trabajo conjunto del cardiólogo y el oncólogo; se habla de que la presencia cada vez más frecuente de estas complicaciones pudiera abrir la oportunidad para un nuevo campo en la medicina: la cardio-oncología. El conocimiento de los efectos que los distintos agentes quimioterapéuticos tienen sobre el sistema cardiovascular, así como de la historia natural de las distintas enfermedades malignas y su respuesta a la quimioterapia beneficia a los pacientes oncológicos, pues se puede mejorar su pronóstico y evitar complicaciones que alteran el mismo de forma adversa y son independientes de la enfermedad hematooncológica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J*. 2013; 34: 1102-1111.
2. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis and management. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 2231-2247.
3. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Borghini E, Civelli M, Lamantia G et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high dose chemotherapy. *Ann Oncol*. 2002; 13: 710-715.
4. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004; 109: 2749-2754.

5. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: 213-220.
6. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, Jones A. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer.* 2010; 10: 337.
7. Van Dalen EC, van der Pal HJ, Caron HN, Kremer LC. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracycline chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 4: CD 005008.
8. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol.* 2010; 7: 564-575.
9. Casper ES, Gaynor JJ, Hajdu SI, Magill GB, Tan C, Friedrich C, Brennan MF. A prospective randomized trial of adjuvant chemotherapy with bolus *versus* continuous infusion of doxorubicin in patients with high-grade extremity soft-tissue sarcoma and an analysis of prognostic factors. *Cancer.* 1991; 68 (6): 1221.
10. Shapira J, Gotfried M, Lishner M, Ravid M. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin by a 6-hour infusion regimen. A prospective randomized evaluation. *Cancer.* 1990; 65 (4): 870.
11. Smiseth OA, Edvardsen T, Skulstad H. Cardioprotection during chemotherapy *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61: 23.
12. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, Woods ML, Davis JR, Valero V et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 7820-7826.
13. Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer.* 2007; 7: 332-344.
14. Paris F, Fuks Z, Kang A, Capodieci P, Juan G, Ehleiter D et al. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. *Science.* 2001; 293: 293-297.
15. Ali MK, Buzdar AU, Ewer MS, Cheng RS, Haynie TP. Non-invasive cardiac evaluation of patients receiving adriamycin-containing adjuvant chemotherapy (FAC) for stage II or III breast cancer. *J Surg Oncol.* 1983; 23 (3): 212.
16. Hid JA, Olson EN. Cardiac plasticity. Mechanisms of disease. *N Engl J Med.* 2008; 358: 1370-1380.
17. Torrent-Guasp F, Kocica MJ, Corno A, Komeda M, Cox J, Florets A et al. Systolic ventricular filling. *Eur J Cardio Thor Surg.* 2004; 25: 376-386.
18. Piegarri E, Di Salvo G, Castaldi B, Vitelli MR, Rodolico G, Golinno P et al. Myocardial strain analysis in doxorubicin-induced cardiomyopathy model. *Ultrasound Med Biol.* 2008; 34: 370-378.
19. Ganame J, Claus P, Uyttebroeck A, Renard M, D'hooge J, Bijnens B et al. Myocardial dysfunction late after low-dose anthracycline treatment in asymptomatic pediatric patients. *J Am Echocardiogr.* 2007; 20: 1351-1358.
20. Hare JL, Brown JK, Leano R, Jenkins C, Woodward N, Marwick TH et al. Use of myocardial deformation imaging to detect preclinical myocardial dysfunction before conventional measures in patients undergoing breast cancer treatment with trastuzumab. *Am Heart J.* 2009; 158: 294-301.
21. Jurcut R, Wildiers H, Ganame J, D'hooge J, De Backer J, De Nys H et al. Strain rate imaging detects early cardiac effects of pegylated liposomal doxorubicin as adjuvant therapy in elderly patients with breast cancer. *J Am Echocardiogr.* 2008; 21: 1283-1289.
22. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol.* 2011; 107: 1375-1380.
23. Hirohiko M, Koyama J, Aso S, Aizawa K, Koshikawa M, Kasa H et al. Torsion analysis in the early detection of anthracycline-mediated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Im.* 2013; 13: 95-103.
24. Van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardio-protective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 6: CD 003917.
25. Van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN, Kremer LC. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 5: CD 005006.
26. 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): 926-932.
27. Schuster LM, Hensley ML, Meropol NJ, Winer EP. 2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 2895. Updated In: Hensley LM, Hagerty KL, Kewalramani T, Green DM, Meropol NJ, Wasserman TH et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol.* 2008; 27: 127-132.
28. <http://www.uptodate.com/contents/cardiototoxicity-of-anthracycline-like-chemotherapy-agents> [consulta 15/09/13].
29. Nakame H, Tsumura K, Terada Y, Nakane T, Nakamae M, Ohta K et al. Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone. *Cancer.* 2005; 104: 2492-2498.
30. Bosch X, Rovira M, Stiges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, de Caralt TM et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (prevention of left ventricular dysfunction with enalapril and carvedilol in patients submitted to intensive chemotherapy for the treatment of malignant hemopathies). *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61: 2355-2362.
31. Bartoszek A, Lukowics J, Peszyńska-Sularz G, Piasek A, Popardiuk S, Grajek W. Cardioprotection during cancer chemotherapy with the use of natural antioxidants: review of literature and results of own studies. *Ejc Supplements.* 2010; 8 (2): 20-21.