

México, DF, a 12 de junio de 2014.

Juan Manuel Fernández Vázquez, FACS
Editor en Jefe de la revista Anales Médicos
Centro Médico ABC
Presente

En relación con el trabajo publicado por los doctores Tatiana López-Velarde Peña y Pedro López-Velarde Badager¹ acerca de la «Prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad en pacientes con cáncer», Anales Médicos, vol. 59 (1): 54-60, de enero-marzo 2014, nos permitimos hacer algunas apreciaciones puntuales.

1. La incidencia de cardiotoxicidad clínica varía en función de las características clínicas de cada paciente, de los factores de riesgo, el tipo de agente antitumoral, la administración y duración de su dosis, y la combinación de los fármacos empleados. Hasta el momento, los datos más sólidos reconocidos para este efecto tóxico derivan del estudio de las antraciclinas, tanto en adultos como en niños. Entre los adultos con cáncer, se reconoce que la toxicidad cardíaca de la doxorubicina en dosis menores de 400 mg/m² se observa en 3 a 5% de los casos, pero ésta se eleva progresivamente conforme la dosis acumulada aumenta: 7 a 26% con 550 mg/m² y 18 a 48% con dosis mayores de 700 mg/m².² Las estrategias para reducir la frecuencia de cardiotoxicidad fueron expuestas en el trabajo de los Drs. López-Velarde.
2. El artículo publicado en Anales Médicos¹ plasma las diferencias entre la toxicidad cardíaca tipo I y tipo II; esta última con carácter de reversibilidad, principalmente asociada con agentes biológicos como el anticuerpo monoclonal trastuzumab. Slamon y colaboradores,³ en cáncer mamario metastásico tratado con antraciclinas y/o taxanos con o sin trastuzumab, reportaron la frecuencia de falla cardíaca en cuatro grupos de quimioterapia: 1) esquema AC, 135 casos, 2) paclitaxel, 95 pacientes, 3) AC/trastuzumab, 27 casos y 4) paclitaxel/trastuzumab, 13 casos. La proporción de casos con falla cardíaca en los grupos fue 3, 1, 16 y 2%, respectivamente. El metanálisis de cinco ensayos clínicos que incluyeron 11,187 pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia basada en antraciclinas y/o taxanos y con trastuzumab adyuvante durante uno a dos años detectó que este anticuerpo monoclonal aumentó significativamente el riesgo de falla cardíaca congestiva grado 3 y 4 (diferencia absoluta 1.61%, $p < 0.00001$); también, los autores reportaron mayor frecuencia de casos con reducción asintomática de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).⁴ Un segundo metanálisis con casi 12

mil pacientes confirmó las observaciones previamente señaladas.⁵ Un reporte reciente confirmó que el riesgo de cardiotoxicidad asociada a trastuzumab aumenta en mujeres mayores de 66 años.⁶

3. Otros reportes indican que sólo entre 0.6 a 4% de las mujeres tratadas con trastuzumab experimentan falla cardíaca severa durante el tratamiento, pero en el ensayo NSABP-B31, hasta el 14% de las pacientes requirió suspender la terapia por disminución de la función ventricular; en el seguimiento, muchas mujeres recuperaron la FEVI al suspender el trastuzumab.⁷ Actualmente, aún son indispensables más estudios con seguimiento a largo plazo que puedan confirmar el carácter reversible de la toxicidad cardíaca asociada a trastuzumab.
4. Los autores del trabajo de revisión¹ indican que sólo existen guías aprobadas para la detección y manejo de la cardiotoxicidad en niños. Nosotros nos permitimos referir los lineamientos prácticos publicados por la European Society of Medical Oncology² y la guía mexicana publicada por la Sociedad Mexicana de Oncología.⁸
5. En relación con la prevención de la toxicidad cardíaca, diversas estrategias han sido analizadas en términos de su eficacia para disminuir su incidencia, así como para determinar su influencia en la actividad antitumoral de la quimioterapia.⁸ Respecto al dexrazoxane, es clara la evidencia a favor de su efecto cardioprotector; hasta la fecha no hay evidencia clínica que soporte un efecto negativo en la eficacia terapéutica de la quimioterapia a partir del uso de este agente quelante.⁹
6. Los doctores López-Velarde¹ señalan que el uso del dexrazoxane en pacientes menores de 18 años puede favorecer el desarrollo de enfermedades malignas secundarias; sin embargo, ensayos clínicos recientes en población pediátrica han señalado baja incidencia de segundas neoplasias en niños con leucemia aguda linfoblástica tratados con dexrazoxane como agente cardioprotector.^{10,11}
7. Finalmente, diversos efectos cardiotóxicos han sido asociados con diversos agentes citotóxicos y terapias biológicas, aunque éstos parecen ser infrecuentes pero potencialmente fatales cuando se presentan inesperadamente.¹² Por lo anterior, la creación de un proyecto conjunto es indispensable para la integración de equipos de trabajo multidisciplinarios que incluyan la interacción entre oncólogos, médicos y cardiólogos para evaluar y decidir por el mejor tratamiento oncológico que redunde en menores riesgos de toxicidad cardíaca y mantener la vigilancia estrecha antes, durante y después de la terapia oncológica para lograr la detección temprana de este efecto tóxico grave.

BIBLIOGRAFÍA

1. López-Velarde PT, López-Velarde BP. Prevención y tratamiento de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer. *Anales Médicos*. 2014; 59: 54-60.
2. Curigliano G, Cardinale D, Suter T et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012; 23 (suppl. 7): VII 155-VII 166.
3. Slamon DJ, Leyland B, Shak S et al. Use of chemotherapy plus of a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001; 344: 783-792.
4. Bria E, Cuppone F, Fornier M et al. Cardiotoxicity and incidence of brain metastases after adjuvant trastuzumab for early breast cancer: the dark side of the moon? A meta-analysis of the randomized trials. *Breast Cancer Res*. 2008; 109: 231-239.
5. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 18: 1-81.
6. Chavez-MacGregor M, Zhang N, Buchholtz T et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity among older patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013; 33: 4222-4228.

7. Romond EH, Pérez EA, Bryant J et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1673-184.
8. Gallegos CS, Cárdenas CR, Aldaco SF et al. Guías para la prevención de la cardiotoxicidad en oncología y hematología. *GAMO*. 2009; 8 (suppl. 3): 1-90.
9. Serrano A. Estrategias de cardioprotección: ¿mantienen la efectividad de la quimioterapia? *GAMO*. 2009; 8 (suppl. 3): 13-19.
10. Vrooman ML, Neuberg SD, Stevenson EK et al. The low incidence of secondary acute myelogenous leukaemia in children and adolescents treated with dexrazoxane for acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium. *Eur J Can*. 2011; 47: 1373-1379.
11. Walker DM, Fisher BT, Seif AE et al. Dexrazoxane use in pediatric patients with acute lymphoblastic or myeloid leukemia from 1999 and 2009: analysis of a national cohort of patients in the pediatric health information systems database. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60: 616-620.
12. Hedhli N, Rusell KS. Cardiotoxicity of molecularly targeted agents. *Curr Cardiol Rev*. 2011; 7: 221-233.

Atentamente

Dr. Juan Alberto Serrano Olvera,*
Dra. Ana María Zempoalteca López,*
Dra. Raquel Gerson Cwilich*

* Departamento de Oncología Médica del Centro de Cáncer,
Centro Médico ABC.