

Artículo de Revisión

Toxicidad cardiovascular de las drogas antineoplásicas. *Cardiovascular toxicity of anti-neoplastic drugs.*

Dra. Isabel Quiroz, Dr. Joffre Lara.

*Servicio de Cardiología del Hospital Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo"
Solca Guayaquil.*

RESUMEN

Debido a la alta mortalidad dependiente del cáncer en el mundo entero, las modalidades terapéuticas disponibles para el tratamiento de los problemas neoplásicos se han incrementado, con gran número de pacientes expuestos a una amplia variedad de esquemas antineoplásicos.

Históricamente ha sido reconocido que los agentes antineoplásicos pueden tener efectos adversos sobre múltiples órganos y tejidos normales. La toxicidad más comúnmente asociada se da en tejidos con células de división rápida que rápidamente revierten el efecto tóxico con mínima toxicidad a largo plazo.

Sin embargo, las células del miocardio tienen limitada capacidad de regeneración, lo cual vuelve el corazón un órgano susceptible de presentar efectos adversos transitorios o permanentes.

Esta toxicidad implica grados variables de desórdenes, desde arritmias benignas asintomáticas a condiciones potencialmente letales como isquemias, infartos y cardiomiopatías.

Vamos a revisar algunos "síndromes" de toxicidad cardíaca asociados con diferentes agentes antineoplásicos.

ABSTRACT

Because of cancers high mortality around the world, the available therapeutics for neoplastic disease has increased, with a wide number of patients exposed to a great variety of anti-neoplastic drugs.

Historically it has been known that anti-neoplastic agents could have adverse effects upon multiple organs and normal tissue. The most common associated toxicity is seen upon fast division cells which rapidly reverse the toxic effect with minimum long term toxicity.

However myocardium cells have a limited regeneration capacity, which turns the heart a organ susceptible to present permanent or transitory side effects.

This toxicity implies variable rates of disorders, from benign asymptomatic arrhythmias, to conditions as lethal as ischemic lesions, infarctions y myocardiopathy.

We shall review some cardiac toxicity syndromes associated with different anti-neoplastic agents.

INTRODUCCIÓN.

La aplicación de diferentes esquemas farmacológicos para el tratamiento oncológico ha tenido en los últimos años un gran crecimiento, en muchos casos con efectos curativos o clara mejoría de la sobrevida y la calidad de vida. La cardiotoxicidad potencial de los diferentes agentes terapéuticos (antimetabolitos, antraciclinas, agentes biológicos, hormonales, alquilantes y antimicrotúbulos, y últimamente anticuerpos monoclonales o inhibidores de la tirosinkinasa) es reconocida y se han propuesto diferentes

esquemas para su prevención y/o tratamiento.

La circunstancia de pertenecer a un Servicio de Cardiología dentro de una Institución de alta complejidad oncológica, nos ha permitido presenciar las formas "extremas" de complicaciones cardíológicas y a su vez ha requerido un agitado debate sobre las estrategias por adoptar en cada caso particular considerando además, que muchas veces, no queda otra opción que recibir estas drogas a pesar de sus efectos cardiotóxicos, pues el no hacerlo podría representar la vida del paciente.

Vamos a revisar las complicaciones cardíacas asociadas con quimioterapia, terapia biológica, terapia hormonal e inmunoterapia.

Correspondencia:

Dra. Isabel Quiroz H
e-mail: chabelitaqh@hotmail.com



ANTIBIÓTICOS ANTITUMORALES.

ANTRACICLINAS.

Son una clase de antibióticos pigmentados de rojo (rodomicinas) aislados del *Streptomyces bacillus* ⁽¹⁾. Incluyen: daunorubicina, doxorubicina, epirubicina e idarubicina. La importancia de reconocer los efectos adversos de la terapia con antraciclina se torna relevante debido a que este tipo de agentes antineoplásicos son ahora tratamiento de primera línea para muchos procesos neoplásicos.

La cardiomiopatía asociada con antraciclina puede tener tres presentaciones clínicas: aguda, sub-aguda y tardía.

La toxicidad aguda incluye:

- Taquicardia supraventricular,
- Ectopia ventricular,
- Miopericarditis,
- Cambios electrocardiográficos significativos y
- Muerte ⁽²⁾

Afortunadamente, esta forma de presentación de cardiotoxicidad es rara.

La cardiomiopatía sub-aguda clásica ocurre hasta 8 meses después de la última quimioterapia, con un pico de aparición de síntomas al tercer mes de terminada la quimioterapia (Qt).

Finalmente, la cardiomiopatía tardía se puede presentar hasta 25 años después de haber terminado la quimioterapia lo que, tácitamente, indica hasta cuando debe prolongarse el cuidado de los pacientes sobrevivientes al proceso neoplásico, cuyos regímenes hallan incluido estos agentes.

La cardiomiopatía inducida por antraciclina es dosis dependiente, sintomática o no, con disminución progresiva de la función ventricular izquierda que deriva a insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) indistinguible de otras formas de ICC. Se han identificado arritmias severas, (taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y muerte súbita cardíaca) tanto en pacientes sintomáticos como asintomáticos.

La patogénesis propuesta de la cardiomiopatía por antraciclina es debido a los siguientes mecanismos:

- Disfunción mitocondrial por depleción de ATP
- Peroxidación lipídica de radicales libres mediado por complejos hierro-doxorubicina
- Disminución de la glutatión-peroxidasa.

Las biopsias endomiocárdicas demuestran dilatación del retículo sarcoplásmico, formación vacuolar, destrucción miofibrilar y necrosis celular ⁽³⁾.

Los factores de riesgo para cardiotoxicidad por antraciclina

son:

1. Dosis acumulativa mayor de 550 mg/m²
2. Hipertensión arterial
3. Enfermedad cardíaca pre-existente
4. Edad menor de 15 años o mayor de 60 años
5. Irradiación mediastinal previa ^(4, 5)
6. Sexo femenino (factor de riesgo independiente) ⁽⁶⁾
7. Diabetes Mellitus

Finalmente, muchos agentes antineoplásicos, incluyendo trastuzumab, ciclofosfamida, dactinomicina, mitomicina, etopósido, melphalan, vincristina, bleomicina, paclitaxel, docitaxel y dacarbazine, pueden tener efectos aditivos cardiotóxicos al de las antraciclina, ocasionando cardiomiopatía.

Se han propuesto múltiples estrategias (biopsias endomiocárdicas seriadas, estudios con radionúclidos, ecocardiografía) para la prevención y detección temprana de cardiotoxicidad por antraciclina ⁽¹⁾. Adicionalmente bio-marcadores como la troponina T y el péptido natriurético, han sido investigados como marcadores de injuria miocárdica. Específicamente, niveles de troponina T están correlacionados con cambios histológicos atribuidos a toxicidad cardíaca inducida por antraciclina ⁽⁷⁾. Estos niveles alterados de la troponina además, han demostrado estar relacionados con dilatación ventricular tardía ⁽⁹⁾.

Todos los pacientes que van a recibir antraciclina deberán tener una evaluación cardiovascular basal y con mas razón, aquellos pacientes que tengan factores de riesgo para cardiotoxicidad. Esta evaluación inicial debe incluir una ecocardiografía o ventriculografía radioisotópica. Algunos protocolos incluyen repetir imágenes cada dos ciclos de quimioterapia debido a la alta frecuencia de disfunción ventricular evidenciada por imágenes cuando el paciente está totalmente asintomático. La función ventricular izquierda deberá ser evaluada después de recibir una dosis acumulativa de 350 mg/mt².

La cardiotoxicidad producida por las antraciclina debe ser agresivamente tratada con fármacos que incluyan: diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora y/o antagonistas de los receptores de angiotensina, beta-bloqueadores, espironolactona y en algunos casos, digitálicos.

En casos en los cuales se considere que ha habido cura oncológica, se ha llegado a considerar la necesidad de trasplante cardíaco ⁽⁶⁾, teniendo muy en cuenta la expectativa de vida del paciente.

Aunque todas las antraciclina son potencialmente cardiotóxicas, la que más extensivamente ha sido estudiada es la doxorubicina. Se ha aceptado como "segura" una dosis

acumulativa de 450 a 500 mg/mt2, aunque algunos autores limitan esta dosis a 400 mg/mt2⁽⁷⁾ sobre todo en pacientes que tienen factores de riesgo para cardiotoxicidad. Sin embargo se han reportado casos de pacientes que recibieron hasta 5.000 mg/mt2 de doxorubicina sin ningún tipo de manifestación cardiovascular adversa mientras que otros con 40 mg /mt2, ya lo hicieron⁽⁸⁾.

Existen diferentes estrategias adoptadas para disminuir la toxicidad cardíaca de estas drogas, todas relacionadas con tiempo de administración y velocidad de infusión de las mismas. Así, infusiones semanales han permitido protocolos con 200 mg/mt2 más, sin signos o síntomas de cardiotoxicidad, o infusiones continuas administradas en 96 horas con dosis de doxorubicina de 800-1.000 mg/mt2, con mucho menos toxicidad cuando comparadas a 450 mg/mt2 y con igual efectividad antitumoral.

Se hace especial hincapié en advertir que el tiempo de infusión de las antraciclinas, específicamente la doxorubicina, no debe ser menor a 6 horas pues se ha demostrado que esto nos ayudaría a prevenir su potencial efecto cardiotóxico.

En diferentes estudios randomizados fase III, se ha llamado la atención sobre la utilidad de presentaciones liposomales de doxorubicina que han mantenido eficacia antitumoral con menor acción cardiotóxica. Esto no ha sido uniformemente aceptado por la comunidad oncológica.

Finalmente, en muchos trabajos multicéntricos randomizados se propone el uso de dexrazoxane, agente quelador del hierro, para prevenir la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas^(22,25). Existen algunos trabajos que han relacionado su uso con cierta disminución de la eficacia antitumoral de las antraciclinas. Lipshultz y colaboradores⁽²⁶⁾ reportaron 206 casos de niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) que fueron protegidos con dexrazoxane en quienes se observó una reducción significativa de la incidencia de injuria miocárdica cuando fueron evaluados por determinación de elevación de troponina T.

MITOXANTRONA.

La mitoxantrona, es una droga con espectro antitumoral muy similar al de las antraciclinas pero con la particularidad de presentar mínimo efecto tóxico sobre las células miocárdicas⁽³⁾.

El Instituto Nacional del Cáncer en Estados Unidos, reportó estudios fase I y II de pacientes que presentaron manifestaciones de insuficiencia cardíaca y arritmias en paciente que recibieron esta droga^(27, 28).

La insuficiencia cardíaca reportada en pacientes que recibieron mitoxantrona, respondió a terapia médica

standard para ICC⁽³⁰⁾.

MITOMICINA.

Antibiótico de la familia del *Streptomyces caespitosus*, actúa a través de la alquilación y ligación cruzada del ADN^(1,31). Los pacientes que recibieron mitomicina, presentaron cuadro clínico de ICC cuando estas dosis fueron mayores de 30 mg/mt2⁽³²⁾. La toxicidad fue aditiva cuando se usó en combinación con antraciclinas^(33, 35).

Por otra parte, hay series pequeñas de pacientes que, habiendo usado mitomicina, presentaron efectos tóxicos cardiológicos similares a la injuria miocárdica inducida por radiación⁽³⁶⁾.

BLEOMICINA.

Las bleomicinas pertenecen a la familia de glicoproteínas inicialmente aisladas del hongo *Streptomyces verticillus*. Son usados en el tratamiento de linfomas, tumor de células germinales y tumor de células escamosas. Sus efectos cardiotóxicos potenciales están relacionados con pericarditis y síndromes de dolor torácico agudo^(37, 38).

La incidencia de efectos cardiológicos adversos es del 3% y no está relacionado con efectos adversos tardíos. Adicionalmente, la literatura reporta casos de enfermedad de arterias coronarias, isquemia miocárdica e infarto agudo del miocardio en pacientes jóvenes, cuyos esquemas de quimioterapia han incluido Bleomicina^(39, 41).

INHIBIDORES DE LA TOPOISOMERASA.

ETOPOSIDO.

El etopósido es una podofilotoxina semi-sintética comúnmente utilizada en enfermedades hematológicas y tumores sólidos. Su toxicidad principal, limitante de la dosis a usar es la mielosupresión, aunque también hay casos reportados de infarto del miocardio y vasoespasma coronario⁽⁴²⁻⁴⁴⁾. Su toxicidad se sinergiza en los esquemas terapéuticos que utilizan bleomicina y cisplatino.

AGENTES ALQUILANTES.

CICLOFOSFAMIDA.

Es un agente alquilante comúnmente utilizado en el tratamiento de neoplasias que incluye: cáncer de mama, leucemias, linfomas, mieloma múltiple, micosis fungoides, neuroblastoma, cáncer de ovario y retinoblastoma.

La toxicidad cardíaca producida por la ciclofosfamida es aguda y está relacionada con las dosis siendo muy rara a dosis bajas⁽⁴⁶⁻⁴⁷⁾. Las manifestaciones de cardiotoxicidad son muy variables:

- Disminución de la amplitud del QRS



- Taquiarritmias
- Bloqueos cardíacos de tercer grado ^(3, 50)
- Disminución transitoria de la fracción de eyección (3-4semanas)
- ICC fulminante en 28% de los pacientes ⁽⁵¹⁾

Otra complicación cardíaca relacionada con ciclofosfamida es la miopericarditis hemorrágica que lleva a efusión pericárdica, taponamiento y muerte ^(51, 52).

El proceso fisiopatológico por el cual ocurren todos estos trastornos está relacionado al daño endotelial capilar que ocasiona esta droga. Este efecto empieza a observarse la primera semana después de iniciada la terapia antitumoral. Es posible revertir este efecto con corticoesteroides y analgésicos sin dejar ninguna secuela.

Es muy frecuente el uso de ciclofosfamida en protocolos donde también se usan antraciclinas lo que causa un efecto sinérgico cardiotóxico ^(53, 55). Esto demanda un intenso monitoreo cardiológico desde el inicio de la quimioterapia a fin de poder prevenir la toxicidad relacionada y en caso de presentarse, poder tratarla a tiempo y evitar efectos cardiotóxicos irreversibles que lleven al paciente a ICC refractaria a toda terapia farmacológica ^(56, 58).

IFOSFAMIDA.

La ifosfamida es una oxazafosforina alquilante relacionada con la ciclofosfamida, usada para tratar algunas patologías malignas. Los efectos cardiotóxicos relacionados con esta droga son reversibles al suspender el medicamento y responden a terapia convencional ⁽⁴⁹⁾. Entre los efectos tóxicos se relatan: arritmias, cambios isquémicos de segmento S-T y onda T, disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca ^(50, 60).

CISPLATINO.

Es más conocido por su nefrotoxicidad, sin embargo también se han observado efectos tóxicos sobre el corazón: taquicardia supra-ventricular, cambios en onda T y segmento S-T, bloqueo de rama izquierda del Haz de His, eventos isquémicos agudos e infarto agudo del miocardio ^(47, 65, 66). Estos cambios pueden estar relacionados a hipomagnesemia secundaria a defectos tubulares inducidos por cisplatino. También se ha relacionado este agente con toxicidad vascular incluyendo fenómeno de Raynaud, hipertensión y eventos isquémicos cerebrales.

BUSULFAN.

Es un agente alquilante usado con frecuencia y en altas dosis como terapia mielo-ablativa para trasplante de médula ósea. Se han reportado casos aislados de fibrosis endocárdica con su uso ⁽⁴⁷⁾.

DROGAS ANTIMICROTUBULOS.

ALCALOIDES DE LA VINCA.

Sus principales exponentes la vincristina y la vinblastina, fueron aprobados como agentes antineoplásicos en el año 1970. En 1994 aparecieron los primeros remedios semisintéticos como la vinorelbina, aprobado para el tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas.

Los alcaloides de la vinca son agentes antitumorales indispensables en el tratamiento de enfermedades malignas hematológicas y tumores sólidos. Tiene potentes efectos vasoconstrictores, sobre todo la vinblastina entre los que se observa: hipertensión arterial, isquemia miocárdica, infarto agudo del miocardio y otras complicaciones vasooclusivas relacionadas con su potencia vasoconstrictora ya descrita ⁽⁷⁶⁻⁸³⁾.

PACLITAXEL.

De igual manera que los alcaloides de la vinca, los taxanos afectan los microtúbulos. El paclitaxel, prototipo de los taxanos, derivado del tallo de un árbol *Taxus Brevifolia*, fuertemente arritmogénico desde bradicardia sinusal asintomática hasta arritmias ventriculares malignas que pueden significar la vida del paciente. Estos efectos se dan con más frecuencia en pacientes con enfermedades cardíológicas subyacentes y también con trastornos electrolíticos.

Es usado con frecuencia en combinación con antraciclinas, lo cual torna su efecto cardiotóxico aditivo ⁽⁸⁷⁾ pudiendo presentar cuadros de ICC aún a bajas dosis ⁽⁸⁸⁻⁸⁹⁾. Por esto, se ha sugerido que en los esquemas en los que se considere el uso conjunto de estas dos drogas, la dosis máxima de las antraciclinas debe limitarse a 380 mg/mt2.

Parece ser que el efecto cardiotóxico de los taxanos está relacionado a una disminución en la excreción renal de las antraciclinas ocasionada por el paclitaxel mas que por el efecto aditivo de cardiotoxicidad. Paradójicamente, no se ha observado un mayor efecto cardiotóxico de los taxanos en pacientes con cardiomiopatías pre-existentes ⁽⁹⁰⁾.

DOXITAXEL.

En combinación con las antraciclinas ha sido considerado para pacientes con cáncer de mama estadio III. Su efecto cardiotóxico es aditivo al de las antraciclinas por lo que las dosis de estas últimas, se limitan a menos de 400 mg/mt2. Las manifestaciones de cardiotoxicidad son: insuficiencia cardíaca hasta en el 10% de los pacientes con disminuciones de fracción de eyección que llegan hasta el 25% ⁽⁹⁵⁾, anomalías de conducción, angina y colapso cardiovascular.

ANTIMETABOLITOS.

FLUORACILO.

Los efectos cardiotóxicos del fluoracilo (FU) fueron reconocidos por primera vez por Dent y Mc Coll en 1975⁽⁹⁶⁾. Desde entonces el FU es el agente antineoplásico más ampliamente investigado por sus potentes efectos isquémicos, efectos que se potencializan cuando es usado en conjunto con cisplatino ⁽¹⁾.

Se han encontrado cambios isquémicos electrocardiográficos hasta en 68% de los pacientes cuando estos han sido monitorizados por 24 hs. siendo que hasta el 16% de estos, progresaron a infarto agudo del miocardio. Obviamente muchos de estos pacientes tenían enfermedad coronaria subyacente, lo que exacerba el potencial isquémico del FU⁽¹⁷⁾.

También se han reportado disturbios del ritmo cardiaco como arritmias auriculares (incluido fibrilación) ectopias ventriculares (incluyendo taquicardia y fibrilación ventricular) como también disfunción ventricular que persistieron días y semanas después de terminada la quimioterapia con algunos pacientes que requirieron soporte inotrópicos y vasodilatadores para su estabilidad hemodinámica^(102, 104).

Los efectos tóxicos cardiológicos suelen presentarse en el curso de la segunda quimioterapia aunque también se han referido cuadros clínicos al inicio de la primera dosis y durante la infusión del agente, lo que resulta usual con el uso de 5-fluoracilo.

El mecanismo fisiopatológico de la cardiotoxicidad del FU esta relacionado con el vasoespasmo coronario⁽⁶⁾, por lo que muchas veces se recomienda el uso profiláctico de antagonistas del calcio sobre todo en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.

CAPECITABINA.

Nueva fluoropirimidina oral, usada en el tratamiento de cáncer de colon, mama y otros. La droga es hidrolizada por el hígado y tejidos para formar FU molécula activa. Su cardiotoxicidad es mucho menos acentuada que la del Flúoracilo por lo que se torna opción terapéutica en pacientes que han presentado alguna manifestación cardiovascular adversa con FU. Hay pocos reportes de vasoespasmo con capecitabina ^(112, 116).

De los casos reportados, las dosis de capecitabina variaron entre 1000 y 2500 mg/mt2 y el tiempo de aparición de los síntomas fue siempre menor a 96 hs. Las manifestaciones de compromiso cardiovascular variaron desde angina hasta infarto agudo de miocardio con un caso que evolucionó a óbito y que había recibido capecitabina como monoterapia^(118,121).

FLUDARABINA.

Antagonista purino habitualmente utilizado en linfoma no-Hodgkin y leucemia linfocítica crónica. Sus efectos adversos más comunes son la mielosupresión e inmunosupresión. Además hipotensión y dolor torácico ⁽¹²²⁾.

Hay un caso reportado de muerte relacionada con toxicidad cardiovascular cuando se usaron fludarabina con melphalan en un paciente que recibió esquema con estas drogas para trasplante de médula ósea ⁽¹²³⁾.

OTROS ANTIMETABOLITOS.

Metotexate, antagonista de los folatos, usado en el tratamiento de muchas enfermedades hematológicas y tumores sólidos. No existe toxicidad cardiaca definida aunque hay casos raros reportados de síncope, infecciones miocárdicas y taquiarritmias supra-ventriculares y ventriculares ^(124, 125).

La citarabina es un antagonista de la pirimidina frecuentemente usado en malignidades hematológicas especialmente leucemia mieloide. Pacientes con este régimen han presentado pericarditis con efusión pericárdica y taponamiento cardiaco ^(126, 128). Hay evidencias que sugieren que el uso de corticosteroides puede ser beneficioso en pacientes con pericarditis secundaria al uso de citarabina.

MODIFICADORES DE LA RESPUESTA BIOLÓGICA.

Los modificadores de la respuesta biológica inducen o estimulan los mecanismos de defensa del huésped o alteran la interacción célula-tumor con consecuencias sobre la regresión tumoral. Estas drogas que modifican la respuesta biológica ejercen su efecto cardiotóxico en forma indirecta debido a la alteración de la fisiología celular.

INTERFERÓN.

De la familia de las glicoproteínas, exhiben un amplio rango de actividad biológica. Hay tres clases mayores de interferones que han sido identificadas:

1. Interferón alfa, derivado de los leucocitos.
2. Interferón beta derivado de los fibroblastos
3. Interferón gamma derivado de los linfocitos T.

Las manifestaciones adversas del interferón sobre el sistema cardiovascular son: isquemia e infarto, arritmias y cardiomiopatía. Los cambios isquémicos siempre se relacionan con historia previa de enfermedad de arterias coronarias. Hay por lo menos 129 ensayos clínicos que reportan incidencia de eventos arrítmicos hasta en 20% de los pacientes ⁽¹³⁰⁾ y estas arritmias pueden ser: taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, flutter y fibrilación auricular, bloqueo aurículo-ventricular, ectopias auriculares y ventriculares y muerte súbita ⁽¹³⁰⁻¹³³⁾.



Se ha relacionado la infusión prolongada de interferón con la aparición de cardiomiopatía con compromiso sistólico de la función ventricular e ICC. Lo interesante es que esta disfunción ventricular izquierda relacionada con la administración de interferón, es reversible al suspender el agente ^(134, 136). La causa de esta cardiomiopatía por interferón no está bien determinada siendo muy controversiales los resultados que se han obtenido en diferentes estudios.

INTERLEUKINA - 2

La interleukina-2 (IL-2) es una glicoproteína producida por los linfocitos T (helper) que sirven como una señal para la proliferación de linfocitos T, con múltiples efectos inmuno-moduladores. Todos los pacientes que reciben IL-2 desarrollan un síndrome de "escape" capilar asociado con aumento de la permeabilidad capilar e hipotensión, que inicialmente responde a volumen pero que generalmente va a necesitar agentes vasopresores para mantener la estabilidad hemodinámica. Por este mismo mecanismo los pacientes presentan incremento de la frecuencia y gasto cardíaco con disminución de la resistencia vascular periférica.

La constelación de síntomas que causa la inducción de IL-2, simulan shock séptico con pico de aparición 4 horas después de su administración ⁽³⁾. El efecto sobre la reducción de la resistencia vascular sistémica provocada por la IL-2 no vuelve a la normalidad, sino hasta 6 días después de que la droga ha sido discontinuada ⁽¹³⁹⁾.

Además se han reportado casos de isquemia miocárdica, infarto agudo del miocardio, arritmias ventriculares y supraventriculares en 14 a 21% de los pacientes ⁽¹³⁸⁻¹³⁹⁾. La causa de esta toxicidad cardíaca provocada por la IL-2 no está bien entendida. Se postula como posible mecanismo, el vasoespasmo e inflamación del miocardio.

ANTICUERPOS.

TRASTUZUMAB.

Aproximadamente 20 a 25% de los pacientes con cáncer de mama sobre-expresan receptores para el factor de crecimiento epidérmico humano (HER). El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal derivado del ADN-recombinante que es selectivamente captado por el dominio extracelular de la proteína HER2 ⁽¹⁴⁶⁾. Ha sido aprobado por la FDA para uso en cáncer metastásico de mama en mujeres cuyos tumores sobre-expresan la proteína HER2.

Se ha determinado una alta toxicidad cardíaca producida por el trastuzumab la cual varía de acuerdo a los agentes antineoplásicos que se usan en combinación: 27% con doxorubicina; 13% con paclitaxel; 2-8% en pacientes con trastuzumab sólo; 11 - 20% de disminución de la fracción de

eyección en tratamiento de primera línea de cáncer de mama con trastuzumab seguido por paclitaxel / carboplatino.

Se han propuesto los siguientes mecanismos para explicar la toxicidad cardíaca relacionada con trastuzumab:

- Interacción droga-droga
- Destrucción de cardiomiocitos mediada por respuesta inmune
- Defectos de señalización HER2 requerida para mantenimiento de la contractilidad cardíaca.
- Consecuencias indirectas por los efectos relacionados con trastuzumab en otros órganos.
- Disminución de la sobrevida cardíaca mediada por HER2 ⁽¹⁴⁶⁾.

Factores predictivos de cardiotoxicidad por trastuzumab son su uso concomitante con antraciclinas y pacientes añosos, irradiación previa del tórax y disfunción cardíaca previa. La toxicidad cardíaca no está relacionada con la dosis de trastuzumab y puede ser revertida al suspender su administración ^(4, 151). Además hay que señalar que más del 80% de los pacientes que tienen alguna manifestación de cardiotoxicidad por trastuzumab, responden al tratamiento convencional de insuficiencia cardíaca congestiva ⁽¹⁴⁷⁾.

RITUXIMAB.

Anticuerpo Monoclonal contra el antígeno CD20 sobre linfocitos B normales y malignos; utilizado en enfermedades hematológicas.

No se ha detectado toxicidad cardíaca a largo plazo y las manifestaciones agudas de toxicidad incluyen arritmias ventriculares y supra-ventriculares, angina de pecho y hasta muerte que parecen estar relacionados con un complejo de hipoxia, infiltrados pulmonares, distress respiratorio del adulto, infarto del miocardio, fibrilación ventricular y shock cardiogénico ^(152, 153).

BEVACIZUMAB.

Es un anticuerpo monoclonal recombinante que es captado e inhibe la actividad biológica del factor de crecimiento del endotelio vascular. Ha sido aprobado por la FDA para su uso en el tratamiento de primera línea del cáncer metastásico del colon, en combinación con 5 FU intravenoso.

Efectos tóxicos relacionados a su uso:

- Hipertensión arterial
- Eventos trombo-embólicos arteriales
- Insuficiencia cardíaca congestiva.
- Incremento en el riesgo de stroke
- Angina e infarto del miocardio ⁽¹⁵⁴⁾.

HORMONAS.

DIETILESTILBESTROL.

Estrógeno sintético usado para tratar cáncer avanzado de próstata y mama . Se ha reportado un incremento en la incidencia de muerte cardiovascular, en pacientes que recibieron 5 mg/d ⁽¹⁵⁵⁾.

ESTRAMUSTINA.

Usado en el cáncer de próstata. Los efectos cardiotóxicos hallados en pacientes (10%) que están en tratamiento son: isquemia coronaria, trombosis venosa, embolia pulmonar e isquemia cerebrovascular ⁽¹⁵⁷⁾.

CONCLUSIÓN.

No podemos dejar de reconocer los grandes avances que se han dado en la última década en el tratamiento del cáncer. Sin embargo las reacciones adversas que se observan siguen siendo un problema sin responder. Mayores investigaciones y evaluación de la toxicidad cardiaca relacionada con la quimioterapia son necesarias para una temprana identificación, prevención y tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Ewer M, Benjamin RS. Cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs in Perry MC (ed): The chemotherapy Sourcebook (ed 3). Philadelphia, PA, Lippincott, Williams and Wilkins 2001 pp 458-468.
2. Bristow MR. Early Anthracycline cardiotoxicity. Am J Med. 1978; 65: 823-832.
3. Steinherz LJ, Yahalom J. Cardiac toxicity, in De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds): Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia, PA, Lippincott, Williams and Wilkins, 2001, pp 2904-2921.
4. Theodoulou M, Seidman AD. Cardiac effects o adjuvant therapy for early breast cancer. Semin Oncol. 2003; 30:730-739.
5. Hale ER, Lipshultz S, Constine L. Latent injury after the double edged sword of chemo/radiation, in 2005 ASCO educational book, Alexandria, VA American Society of Clinical Oncology 2005, pp 739-746.
6. Effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. N Engl J Med. 1995; 332:1738-1743.
7. Herman E, Lipshultz S, Rifai N, et al. Use of cardiac troponin T levels as an indicator of doxorubicin-induced cardiotoxicity. Cancer Res. 1998; 58: 195-197.
8. Lipshultz S, Rifai N, Sallan S, et al. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patient at risk for myocardial injury. Circulation. 1997; 96:2641-2648.
9. Lipshultz S, Ottlinger M, Lipsitz S et al, Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. J Am Coll Cardiol. 1997; 29 (suppl):429 A .
10. Cardinale D, Teresa M, Martinoni A et al: Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. J Am Coll Cardiol. 2000; 36:517-522.
11. Cardinale D, Sandri m, Martinoni A et al, : Myocardial injury revealed by plasma troponin I breast cancer treated with high dose of chemotherapy. Ann Oncol. 2002; 13:710-715.
12. Herman He , Zhang J, Rifai N, et al: The use of serum levels of cardiac troponin T to compare the protective activity of dexrazoxane against doxorubicin and mitoxantrone-induced cardiotoxicity. Cancer Chemother Pharmacol 2001; 48: 297-304.
13. Hayacawa H, Komada Y, Hirayama M, et al: Plasma levels of natriuretic peptides in relation to doxorubicin-induced cardiotoxicity and cardiac function in children with cancer. Med Pediatr Oncol. 2001; 37: 4-9
14. Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, et al: Neuroendocrine changes during evolution of doxorubicin-induced left ventricular dysfunction in adult lymphoma patient. Clin Sci. 2001; 101:601-607.
15. Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, et al: Natriuretic peptides as markers of cardiotoxicity during doxorubicin treatment for non-Hodgkin's lymphoma. Eur J Haematol. 1999; 62:135-141.



16. Armitage JM, Kormos RL, Grifitt BP et al: Heart transplantation in patients with malignant disease. *J Heart Transplant*. 1990; 9:627-629.
17. Ewer M, Benjamin R: Cardiac complications, in Holland J, Frei E III, Kufe DW et al (eds) *Cancer Medicine* (ed 6) Philadelphia, PA Lea y Febiger 2003 pp 3197-3215.
18. Von Hoff DD Risk Factor for doxorubicin induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1979; 91: 710-717.
19. Hequet O, Le QH, Moullet I, et al: Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *J Clin Oncol*. 2004; 22:1864-1871.
20. Batist G, Ramakrishnan G, Rao CS, et al: Reduced cardiotoxicity and preserved antitumor efficacy of liposome-encapsulated doxorubicin and cyclophosphamide compared with conventional doxorubicin and cyclophosphamide in a randomized, multicenter trial of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001; 19:1444-1454.
21. Harris L, Batist G, Belt R, et al: Liposome encapsulated doxorubicin compared with conventional doxorubicin in a randomized, multicenter trial as first-line therapy of metastatic breast carcinoma. *Cancer*. 2002; 94:25-36.
22. Speyer JL, Green MD, Kramer E, et al: Protective effect of the bispiperazinedione ICRF-187 against doxorubicin-induced cardiac toxicity in women with advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 1988; 319:745-752.
23. Speyer JL, Green MD, Zeleniuch-Jacotte A, et al: ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 1992; 10:117-127.
24. Swaim S, Whaley F, Gerber M, et al: Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin-containing therapy. *J Clin Oncol*. 1997; 15:1333-1340.
25. Swaim S, Whaley FS, Gerber M, et al: Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 1997; 15:1318-1332.
26. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, et al: The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2004; 351:145-153.
27. Saletan S. Mitoxantrone: An active new antitumor agent with an improved therapeutic index. *Cancer Treat Rev*. 1987; 14:297-303.
28. Shenkenberg TD, Vonhof DD. Mitoxantrone: A new anticancer drug with significant clinical activity. *Ann Intern Med*. 1986; 105:67-81.
29. Posner LE, Dukart G, Goldberg J, et al: Mitoxantrone: An overview of safety and toxicity. *Invest New Drugs*. 1985; 3:123-132.
30. Schell FC, Yap Hy, Blumenschein G, et al: Potential cardiotoxicity with mitoxantrone. *Cancer Treat Rep*. 1982; 66:1641-1643.
31. Tomasz M, Palom Y: The mitomycin bioreductive antitumor agents: Cross-linking and alkylation of DNA as the molecular basis of their activity. *Pharmacol Ther*. 1997; 76:73-87.
32. Verweij J, van Zanten T, Souren T, et al: Prospective study on the dose relationship of mitomycin C-induced interstitial pneumonitis. *Cancer*. 1987; 60:756-761.
33. Verweij J, Funke-Kupper AJ, Teule GJ, et al: A prospective study on the dose dependency of cardiotoxicity induced by mitomycin C. *Med Oncol Tumor Pharmacother*. 1988; 5:159-163.
34. Buzdar AU, Legha SS, Tashima CK, et al: Adriamycin and mitomycin C: Possible synergistic cardiotoxicity. *Cancer Treat Rep*. 1978; 62:1005-1008.
35. Verweij J, van der Burg M, Pinedo H: Mitomycin C-induced hemolytic uremic syndrome: Six case reports and review of the literature on renal, pulmonary and cardiac side effects of the drug. *Radiother Oncol*. 1978; 8:33-41.
36. Ravry MJ: Cardiotoxicity of mitomycin C in man and animals. *Cancer Treat Rep*. 1979; 63:555.
37. Durkin WJ, Pugh RP, Solomon J, et al: Treatment of advanced lymphomas with bleomycin. *Oncology*. 1976; 33:140-145.
38. White DA, Schwartzberg LS, Kris MG, et al: Acute chest pain syndrome during bleomycin infusions. *Cancer*. 1987; 59:1582-1585.
39. House K, Simon S, Pugh R: Chemotherapy-induced myocardial infarction in a young man with Hodgkin's disease. *Clin Cardiol*. 1992; 15:122-125.
40. Ricci J, Coronary artery disease in the presence of bleomycin therapy. *Cancer Treat Rep*. 1981; 65:410.

41. Vogelzang N, Frenning D, Kennedy B: Coronary artery disease after treatment with bleomycin and vinblastine. *Cancer Treat Rep.* 1980; 64:1159-1160.
42. Schwarzer S, Eber B, Greinix H, et al: Non-Q-wave myocardial infarction associated with bleomycin and etoposide chemotherapy. *Eur Heart J.* 1991; 12:748-750.
43. Schecter J, Jones S: Myocardial infarction in a 27 year old woman: Possible complication of treatment with VP-16-213(NSC-141540), mediastinal radiation, or both. *Cancer Chemother Rep.* 1975; 59:887-888.
44. Yano S, Shimada K: Vasospastic angina after chemotherapy with carboplatin and etoposide in a patient with lung cancer. *Jpn Circ J* 60:185-188, 1975
45. Bristow MR, Billingham ME, Mason JW, et al: Clinical spectrum of anthracycline antibiotic cardiotoxicity. *Cancer Treat Rep.* 1978; 62:873-879.
46. Alexander J, Dainiak N, Berger HJ, et al: Serial assessment of doxorubicin cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiocardigraphy. *N Engl J Med.* 1979; 300:278-283.
47. Perry MC: Effects of chemotherapy on the heart, in Kapoor AS (ed): *Cancer and the Heart.* New York, NY, Springer-Verlag, 1986, pp 223-227
48. Mullins GM, Anderson PN: High dose cyclophosphamide therapy in solid tumors: Therapeutic, toxic, and immunosuppressive effects. *Cancer.* 1975; 36:1950-1958.
49. Slavin RE, Millan JC, Mullins GM: Pathology of high dose intermittent cyclophosphamide therapy. *Hum Pathol.* 1975; 6:693-709.
50. Quezado ZM, Wilson WH, Cunnion RE, et al: High dose ifosfamide is associated with severe, reversible cardiac dysfunction. *Ann Intern Med.* 1993; 118:31-36.
51. Gottdiener J, Appelbaum F, Ferrans V, et al: Cardiotoxicity associated with high dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med* 1981; 141:758-763.
52. Appelbaum F, Strauchen J, Graw R, et al: Acute lethal carditis caused by high dose combination chemotherapy: A unique clinical and pathological entity. *Lancet.* 1976; 1:58-62.
53. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, et al: Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-non responsive tumors: Results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol.* 1990; 8:1483-1496.
54. Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A, et al: Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: Final results of a randomized phase III multicenter trial. *J Clin Oncol.* 2001; 19:1707-1715.
55. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al: Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: First report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol.* 2003; 21:1431-1439.
56. Bearman SI, Petersen FB, Schor RA, et al: Radionuclide ejection fractions in the evaluation of patients being considered for bone marrow transplantation: Risk for cardiac toxicity. *Bone Marrow Transplant.* 1990; 5:173-177.
57. Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, et al: Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: A prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol.* 1991; 9:1215-1223.
58. Hertenstein B, Stefanic M, Schmeisser T, et al: Cardiac toxicity of bone marrow transplantation: Predictive value of cardiologic evaluation before transplant. *J Clin Oncol.* 1994; 12:998-1004.
59. Gryn J, Gordon R, Bapat A, et al: Pentostatin increases the acute toxicity of high dose cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant.* 1993; 12:217-220.
60. Kandyli K, Vassilomanolakis M, Tsoussis S, et al: Ifosfamide cardiotoxicity in humans. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1998; 24:395-396.
61. Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, et al: An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol.* 1993; 11:1276-1285.
62. Bramwell V, Quirt J, Warr D, et al: Combination chemotherapy with doxorubicin, dacarbazine, and ifosfamide in advanced adult soft tissue sarcoma. *J Natl Cancer Inst* 81:1496-1499, 1989

63. Elias A, Ryan L, Aisner J, et al: Response to mesna, doxorubicin, ifosfamide, and dacarbazine in 108 patients with metastatic or unresectable sarcoma and no prior chemotherapy. *J Clin Oncol* 7:1208-1216, 1989
64. Elias A, Ryan L, Aisner J, et al: Mesna, doxorubicin, ifosfamide, dacarbazine (MAID) regimen for adults with advanced sarcoma. *Semin Oncol* 17:41-49, 1990 (suppl 4)
65. Tomirotti M, Riundi R, Pulici S, et al: Ischemic cardiomyopathy from cis-diamminedichloroplatinum (CDDP). *Tumori* 70:235-236, 1984
66. Mortimer J, Crowley J, Eyre H: A phase II randomized study comparing sequential and combined intraarterial cisplatin and radiation therapy in primary brain tumors. *Cancer* 69:1220-1223, 1992
67. Talcott JA, Herman TS: Acute ischemic vascular events and cisplatin. *Ann Intern Med* 107:121-122, 1987
68. Lee K, Lee J, Kim S: Electrocardiographic changes simulating acute myocardial infarction or ischemia associated with combination chemotherapy with etoposide, cisplatin, and 5-fluorouracil. *Korean J Intern Med* 5:112-117, 1990
69. Igawa M, Kadena H, Ohkuchi T, et al: Myocardial ischemia after treatment with methotrexate, etoposide and cisplatin. *Urol Int* 50:98-100, 1993
70. Rodriguez J, Collazos J, Gallardo M, et al: Angina pectoris following cisplatin, etoposide, and bleomycin in a patient with advanced testicular cancer. *Ann Pharmacother* 29:138-139, 1995
71. Stoter G, Koopman A, Vendrik C, et al: Ten-year survival and late sequelae in testicular cancer patients treated with cisplatin, vinblastine, and bleomycin. *J Clin Oncol* 7:1099-1104, 1989
72. Edwards GS, Lane M, Smith F: Long-term treatment with cis-dichlorodiammineplatinum(II)-vinblastine-bleomycin: Possible association with severe coronary artery disease. *Cancer Treat Rep* 63:551-552, 1979
73. Bodensteir D: Fatal coronary artery fibrosis after treatment with bleomycin, vinblastine, and cisplatin. *South Med J* 74:898-899, 1981
74. Doll D, List A, Greco A, et al: Acute vascular ischemic events after cisplatin-based combination chemotherapy for germ-cell tumors of the testis. *Ann Intern Med* 105:48-51, 1986
75. Nichols C, Roth B, Williams S, et al: No evidence of acute cardiovascular complications of chemotherapy for testicular cancer: An analysis of the testicular cancer intergroup study. *J Clin Oncol* 10:760-765, 1992
76. Subar M, Muggia FM: Apparent myocardial ischemia associated with vinblastine administration. *Cancer Treat Rep* 70:690-691, 1986
77. Harris AL, Wong C: Myocardial ischaemia, radiotherapy, and vinblastine. *Lancet* 1:787, 1981
78. Kantor AF, Greene MH, Boice JD, et al: Are vinca alkaloids associated with myocardial infarction? *Lancet* 1:1111, 1981
79. Mandel E, Lewinski U, Djaldetti M: Vincristine-induced myocardial infarction. *Cancer* 36:1979-1982, 1975
80. Somers G, Abramow M, Wittek M, et al: Myocardial infarction: A complication of vincristine treatment? *Lancet* 2:690, 1976
81. Yancey R, Talpaz M: Vindesine-associated angina and ECG changes. *Cancer Treat Rep* 66:587-589, 1982
82. Zabernigg A, Gattringer C: Myocardial infarction associated with vinorelbine (navelbine). *Eur J Cancer* 32A:1618-1619, 1996
83. Gargill R, Boyter A, Lipworth B: Reversible myocardial ischaemia following vincristine containing chemotherapy. *Respir Med* 88:709-710, 1994
84. McGuire WP, Rowinsky EK, Rosenshein NB, et al: Taxol: A unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms. *Ann Intern Med* 111:273-279, 1989
85. Arbuck SG, Strauss H, Rowinsky EK, et al: A reassessment of the cardiac toxicity associated with Taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr* 15:117-130, 1993
86. Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, et al: Cardiac disturbances during the administration of Taxol. *J Clin Oncol* 9:1704-1712, 1991
87. Gianni L, Straneo G, Capri F, et al: Optimal dose and sequence finding study of paclitaxel (P) by 3 h infusion with bolus doxorubicin (D) in untreated metastatic breast cancer patients (Pts.) *Proc Am Soc Clin Oncol* 13:74, 1994 (abstr 97)
88. Gianni L, Munzone E, Capri G, et al: Paclitaxel by

- 3-hour infusion in combination with bolus doxorubicin in women with untreated metastatic breast cancer: High antitumor efficacy and cardiac effects in a dose-finding and sequence-finding study. *J Clin Oncol* 13:2688-2699, 1995
89. Perez EA: Paclitaxel and cardiotoxicity. *J Clin Oncol* 16:3481-3482, 1998
 90. Gollerkeri A, Harrold L, Rose M, et al: Use of paclitaxel in patients with pre-existing cardiomyopathy: A review of our experience. *Int J Cancer* 93:139-141, 2001
 91. Bisset D, Setanoians A, Cassidy J, et al: Phase I and pharmacokinetic study of taxotere (RP 56976) administered as a 24-hour infusion. *Cancer Res* 53:523-527, 1993
 92. Fossella FV, Lee JS, Murphy WK, et al: Phase II of study of docetaxel for recurrent or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 12: 1238-1244, 1994
 93. Francis P, Schneider J, Hann L, et al: Phase II trial of docetaxel in patients with platinum-refractory advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 12:2301-2308, 1994
 94. Goncalves A, Viret F, Ciccolini J, et al: Phase I and pharmacokinetic study of escalating dose of docetaxel administered with granulocyte colony-stimulating factor support in adult advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 9:102-108, 2003
 95. Malhotra V, Dorr VJ, Lyss AP, et al: Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy with doxorubicin and docetaxel with surgery and radiation in locally advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19:66, 2001 (abstr 1771)
 96. Dent RG, McColl I: 5-Fluorouracil and angina. *Lancet* 1:347-348, 1975
 97. Lomeo AM, Avolio C, Iacobellis G, et al: 5-fluorouracil cardiotoxicity. *Eur J Gynaecol Oncol* 11:237-241, 1990
 98. Clavel M, Sorbette F, David M, et al: 5-fluorouracil (5FU) cardiotoxicity: 33 events out of 1145 consecutive patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 10:119, 1991 (abstr 346)
 99. de Forni M, Malet-Martino MC, Jaillais P, et al: Cardiotoxicity of high dose continuous infusion fluorouracil: A prospective clinical study. *J Clin Oncol* 10:1795-1801, 1992
 100. Rezkalla S, Kloner RA, Ensley J, et al: Continuous ambulatory ECG monitoring during fluorouracil therapy: A prospective clinical study. *J Clin Oncol* 7:509-514, 1989
 101. Freeman NJ, Costanza ME: 5-Fluorouracil-associated cardiotoxicity. *Cancer* 61:36-45, 1988
 102. Weidmann B, Jansen W, Heider A, et al: 5-fluorouracil cardiotoxicity with left ventricular dysfunction under different dosing regimens. *Am J Cardiol* 75:194-195, 1995
 103. Jakubowski AA, Kemeny N: Hypotension as a manifestation of cardiotoxicity in three patients receiving cisplatin and 5-fluorouracil. *Cancer* 62:266-269, 1998
 104. McKendall GR, Shurman A, Anamur M, et al: Toxic cardiogenic shock associated with infusion of 5-fluorouracil. *Am Heart J* 118:184-186, 1989
 105. Patel B, Kloner RA, Ensley J, et al: 5-fluorouracil cardiotoxicity: Left ventricular dysfunction and effect of coronary vasodilators. *Am J Med Sci* 294:238-243, 1987
 106. Kleiman NS, Lehane DE, Geyer CE Jr, et al: Prinzmetal's angina during 5-fluorouracil chemotherapy. *Am J Med* 82:566-568, 1987
 107. Burger AJ, Mannino S: 5-fluorouracil-induced coronary vasospasm. *Am Heart J* 114:433-436, 1987
 108. Martin M, Diaz-Rubio E, Furio V, et al: Lethal cardiac toxicity after cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy: Report of a case with necropsy study. *Am J Clin Oncol* 12:229-234, 1989
 109. Liss RH, Chadwick M: Correlation of 5-fluorouracil distribution in rodents with toxicity and chemotherapy in man. *Cancer Chemother Rep* 58:777-786, 1974
 110. Suzuki T, Nakanishi H, Hayashi A, et al: Cardiac toxicity of 5-fluorouracil in rabbits. *Jpn J Pharmacol* 27:137, 1972 (suppl)
 111. Matsubara I, Kamiya J, Imai S: Cardiotoxicity effects of 5-fluorouracil in the guinea pig. *J Pharmacol* 30:871-879, 1980
 112. Kuppens I, Boot H, Beijnen J, et al: Capecitabine induces severe angina-like chest pain. *Ann Intern Med* 140:494-495, 2004
 113. Singer M: Cardiotoxicity and capecitabine: A case



- report. Clin J Oncol Nurs 7:72-75, 2003
114. Schnetzler B, Popova N, Lamb C, et al: Coronary spasm induced by capecitabine. Ann Oncol 12:723-724, 2001
115. Frickhofen N, Beck FJ, Jung B, et al: Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil. Ann Oncol 13:797-801, 2002
116. Rizvi AA, Schauer P, Owlia D, et al: Capecitabine induced coronary vasospasm: A case report. Angiology 55:93-97, 2004
117. Van Cutsem E, Findlay M, Osterwalder B, et al: Capecitabine, an oral fluoropyrimidine carbamate with substantial activity in advanced colorectal cancer: Results of a randomized phase II study. J Clin Oncol 18:1337-1345, 2000
118. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al: Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: Results of a large phase III study. J Clin Oncol 19:4097-4106, 2001
119. Shields AF, Zalupski MM, Marshall JL, et al: Treatment of advanced colorectal carcinoma with oxaliplatin and capecitabine: A phase II trial. Cancer 100: 531-537, 2004
120. Bajetta E, Di Bartolomeo M, Mariani L, et al: Randomized multicenter phase II trial of two different schedules of irinotecan combined with capecitabine as first-line treatment in metastatic colorectal carcinoma. Cancer 100:279-287, 2004
121. Hoff PM, Ansari R, Batist G, et al: Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase III study. J Clin Oncol 19: 2282-2292, 2001
122. Gutheil J, Finucane D: Antimetabolites, in Perry MC (ed): The Chemotherapy Sourcebook (ed 3). Philadelphia, PA, Lippincott, Williams & Wilkins, 2001, pp 208-226
123. Van Besien K, Devine S, Wickrema A, et al: Regimen-related toxicity after fludarabine-melphalan conditioning: A prospective study of 31 patients with hematologic malignancies. Bone Marrow Transplant 32: 471-476, 2003
124. Gasser A, Tieche M, Brunner K: Neurologic and cardiac toxicity following IV application of methotrexate. Cancer Treat Rep 66:1561-1562, 1982
125. Kettunen R, Huikuri H, Oikarinen A, et al: Methotrexate-linked ventricular arrhythmias. Acta Derm Venereol 75:391-392, 1995
126. Reykdal S, Sham R, Kouides P: Cytarabine-induced pericarditis: A case report and review of the literature of the cardiopulmonary complications of cytarabine therapy. Leuk Res 19:141-144, 1995
127. Hermans C, Straetmans N, Michaux J, et al: Pericarditis induced by high-dose cytosine arabinoside chemotherapy. Ann Hematol 75:55-57, 1997
128. Vaickus L, Letendre L: Pericarditis induced by high-dose cytarabine therapy. Arch Intern Med 144:1868-1869, 1984
129. Sonnenblick M, Rosin A: Cardiotoxicity of interferon: A review of 44 cases. Chest 99:557-561, 1991
130. Martino S, Ratanatharathorn V, Karanes C, et al: Reversible arrhythmias observed in patients treated with recombinant alpha 2 interferon. J Cancer Res Clin Oncol 113:376-378, 1987
131. Fries GG, Brow TD, Wrenn RC: Cardiovascular rhythm effects of gamma recombinant DNA interferon. Invest New Drugs 7:275-280, 1989
132. Budd GT, Bukowsky RM, Mikeco L et al: Phase I trial of ultrapure human leukocyte interferon in human malignancy. Cancer Chemoter Pharmacol 12:39-42, 1984
133. Grunberg SM, Kempf RA, Itri LM, et al: Phase II study of recombinant alpha interferon in the treatment of advanced non-small cell lung carcinoma. Cancer treatment Rep: 69:1031-1032 1985
134. Cohen M, Huberman M, Nesto R: Recombinant alpha-2 interferon related cardiomyopathy. Am J Med 85:549-551, 1988
135. Sonnenblik M, Rosenman D, Rosin A: Reversible cardiomyopathy induced by interferon BMJ 300:1174-1175 1990
136. Deyton L, Walker R, Kovacs J et al: Reversible cardiac disfunction associated with interferon alpha therapy in AIDS patients with Kaposi's sarcoma N engl J Med 321:1246-1249, 1989
137. Zimmerman S, Adkins D, Graham M et al: Case Report: Irreversible severe congestive cardiomyopathy occurring in association with interferon alpha therapy.

- Cancer Biother 9:291—299 1984
138. Crum E,: Biological-response modifier induces emergencies. Seminar Oncology 16:579-587
 139. Lee RE, Lotze MT, Skibber JM et al: Cardiorespiratory effects of immunotherapy with Interleukin-2. J Clin Oncol : 7:7-20, 1989
 140. Margolin KA,Rayner AA, Hawkins MY et als: Interleukin-2 and lymphokine activated killer cell therapy of solid tumor: analysis of toxicity and management guidelines. J Clin Onco 7:486-498,1989
 141. White RL, Schwartzentruber DJ, Guleria E et al: Cardiopulmonary toxicity of treatment with high dose interleukin-2 in 199 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell carcinoma. Cancer 74: 3212-3222, 1994
 142. Unnikrishnan D, Dutcher J Varshneya N, et al: Torsade de pointes in e patients with leukemia treated with arsenic trioxide. Blood 97: 1514.1516, 2001
 143. Barbey J, Pezullo J, Soignet S: Effect of arsenic trioxide on AT interval in patients with advances malignancies. J. Clin Oncol 21: 3609-3615, 2003
 144. Ohnishi K, Yoshida H, Shigeno K et al: Prolongation o QT interval and ventricular tachycardia in patients treated with arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. Ann Intern Med: 133:881-885, 2000
 145. Soignet S, Frankel S, Douer D, et al: Unites States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocit leukemia. J. Clin Oncol: 19:3852-3860, 2001
 146. Perez EA, Rodeheffer R: Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. J Clin. Oncol: 22: 322-329; 2004
 147. Seidman A; Hudis C, Pierri MK, et al: Cardiac disfunction in the trastuzumab clinical trial experience. J Clin. Oncol 20: 1215-1221, 2002
 148. Burris H III, Yardley D, Jones S et al: Phase II trial of trastuzumab followed by weekly paclitaxel/carboplatin as first –line treatment for patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 22:1621-1629, 2004
 149. Theodoulo M, Campos SM, Batist G et al: TLC D99 (D, Myocet) and Herceptin (H) is safe in advance breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 21:55a, 2002
 150. Chia SH, Clemons m, Martin LA, et al: A Multicentre –phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin and trastuzumab in HER2 – overexpressing metastatic breast cancer. J Clin Oncol 23:39
 151. Tripaty D, salmon DJ, CobleighM et al: Safety of treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab beyond disease progression J clin Oncol 22: 1063-1070, 2004
 152. Rason HL: Antibodies, in Perry MC (ed) The Chemotherapy Sourcebook (ed 3). Philadelphia PA Lippincott, Williamns Wilkins 2001 pp 394-398
 153. CersosimoRJ, Monoclonal antibodies in the treatment of Cancer, part 1 Am J Health Systems Pharm 60: 1531-1548, 2003
 154. Zielinsky S, FDA, Genentech warn of heart problems with bevacizumab J Natl Cancer Inst 96: 1353-2004
 155. Blackard CE, Doe RP, Mehlinger GT, et al: Incidence of cardiovascular disease and death in patients receiving diethylstilbetrol for carcinoma of the prostate. Cancer 26: 249-256, 1970
 156. Baylar JC III, Byar DP, Estrogen treatment for cancer of the prostate. Cancer 26:257-261 1970
 157. Rowinsky E, Tolcher A: Microtubule-targeting drugs in Perry MC (ed): The Chemotherapy Sourcebook (ed 3) Philadelphia, PA, Lippincott, WW, 2001 pp252-278.
 158. Edward TH, Yeh Md, Ann T Tong: Cardiovascular complications of Cancer therapy. Circulation. 2004; 109:3122-3131
 159. P.Avellna Daniel Santos Laura Antonietty: Introduccion a las complicaciones graves de la Quimioterapia que debe enfrentar un cardiologo. Rev argentina de cardiología 2007; 75: 55-60
 160. Ming Hui Chen :cardiac disfunction induced by novel targeted anticancer therapy: an emergency issue Current Cardiology Reports 2009 11: 167.174
 161. Justin D Floid, Duc T. Nguyen Raymond L. Lobins, Qaiser Bashir, Donald C. Doll and Michael Perry : Cardiotoxicity of Cancer Therapy: J Clin Oncol 23:

