Rev Col Med Fis Rehab 2021;31(1):58-72- http://revistacmfr.org
http://dx.doi.org/10.28957/rcmfr.v31n1a7

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Rehabilitación oncológica en cardiotoxicidad: rompiendo paradigmas en la atención al sobreviviente de cáncer

Oncological rehabilitation in cardiotoxicity: Breaking paradigms in cancer survivor care

María Fernanda Vásquez Rojas[1], *Yudi Milena Rodríguez Mojica*[2], *Miguel Mauricio Moreno Capacho*[3], *Gustavo Alejandro Palomino Ariza*[4]

Resumen

Con avances progresivos en la detección y el tratamiento del cáncer, la supervivencia ha mejorado drásticamente en las últimas décadas. El cáncer y las enfermedades cardiovasculares son las principales causas de muerte en los países de ingresos altos. Se pueden encontrar complicaciones cardiovasculares en pacientes con cáncer como resultado de la denominada 'cardiotoxicidad'. Existe una serie de tratamientos contra el cáncer que se han asociado con diversos grados de lesión cardiovascular, los cuales pueden mostrar consecuencias cardiovasculares hasta años después de la finalización del tratamiento del cáncer. El desarrollo de disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer tiene un alto riesgo de morbilidad y mortalidad. La detección temprana de los factores de riesgo parece fundamental para prevenir enfermedades cardiovasculares a largo plazo. En esta revisión se analizaron los factores de riesgo de la terapia sistémica y la radioterapia como generadores de cardiotoxicidad.

Palabras clave. Cáncer, factores de riesgo, sobreviviente, enfermedad cardiovascular, cardiotoxicidad.

DOI: http://doi.org/10.28957/rcmfr.v31n1a7

Abstract

With progressive advances in cancer detection and treatment, survival has improved dramatically in recent decades. Cancer and cardiovascular disease are the leading causes of death in high-income countries. Cardiovascular complications can be found in cancer patients, because of so-called 'cardiotoxicity'. A number of cancer treatments have been associated with varying degrees of cardiovascular injury that can show cardiovascular consequences for years after completion of cancer treatment. The development of cardiac dysfunction related to cancer treatment has a high risk of morbidity and mortality. Early detection of risk factors seems essential to prevent long-term cardiovascular disease. In this review, the risk factors of cardiotoxicity-generating systemic therapy and radiotherapy were analyzed.

Key words. Cancer, risk factors, survival, cardiovascular disease, cardiotoxicity.

DOI: http://doi.org/10.28957/rcmfr.v31n1a7

Autores:
[1]Médica, Especialista en Medicina Física y Rehabilitación, Universidad Militar Nueva Granada. Fellow en formación de Rehabilitación Oncológica. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.

[2]Médica, Especialista en Medicina Física y Rehabilitación, Universidad Militar Nueva Granada. Especialista en Rehabilitación Oncológica. Hospital Central de la Policía, Bogotá, Colombia.

[3]Médico, Especialista en Medicina Física y Rehabilitación, Especialista en Rehabilitación Oncológica. Coordinador Grupo Área Soporte Oncológico, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.

[4]Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Cardiología. Hospital Militar Central, Bogotá, Colombia.

Correspondencia:
María Fernanda Vásquez Rojas
maria_555co@hotmail.com

Citación:
Vásquez Rojas MF, Rodríguez Mojica YM, Moreno MM, Palomino Ariza GA. Rehabilitación oncológica en cardiotoxicidad: rompiendo paradigmas en la atención al sobreviviente de cáncer. Rev Col Med Fis Rehab 2021;31(1):58-72. http://doi.org/10.28957/rcmfr.v31n1a7

Recibido: 22.07.21
Aceptado: 31.08.21

Conflictos de interés:
Los autores afirman no tener ningún conflicto de interés respecto del contenido de este artículo.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas el cáncer se ha convertido en una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial. Según cifras de la Organización Mundial de la Salud, esta enfermedad representa el 21% del total de las muertes por enfermedades no trasmisibles y es la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares (48%)[1,2]. La detección temprana y las nuevas opciones de tratamiento han resultado en altas tasas de supervivencia para el cáncer en etapa temprana, aumentando el número de personas que viven con antecedentes de tratamiento[3]; este numero de sobrevivientes está calculado y se proyecta que superará los 20 millones de personas para 2026 en la población de los Estado Unidos[4].

El tratamiento para el cáncer se individualiza en función de factores diagnósticos, pronósticos e individuales, siendo multidimensional e incluyendo cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia dirigida (agentes biológicos) y terapia hormonal; si bien todas estas intervenciones son efectivas de forma aislada o combinada, los sobrevivientes tienen un mayor riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular (ECV) que por cáncer[5]. Quienes viven al menos cinco años después del diagnóstico tienen un riesgo de 1,3 a 3,6 veces mayor de mortalidad por ECV, además de una incidencia de 1,7 a 18,5 veces mayor de factores de riesgo ECV como hipertensión, diabetes mellitus y dislipidemia, en comparación con homólogos de la misma edad sin antecedentes de cáncer[6]. Desafortunadamente, los efectos adversos derivados de los tratamientos oncológicos (neo y/o adyuvantes) producen deficiencias crónicas y latentes que deterioran la calidad de vida, disminuyen el retorno al trabajo y afectan el bienestar. Siendo la toxicidad cardiovascular una entidad silenciosa potencialmente mortal, los pacientes pueden experimentar eventos cardiovasculares adversos relacionados con el tratamiento del cáncer o pueden desarrollarse como resultado de una exacerbación de una ECV previa. Entre los efectos nocivos sobre el sistema cardiovascular se pueden encontrar alteraciones en la función cardiaca (disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo -FEVI-, disfunción diastólica, miocardiopatía e insuficiencia cardiaca); enfermedad valvular (estenosis, regurgitación); enfermedad pericárdica (pericarditis, derrame pericárdico); arritmias (auriculares, ventriculares, intervalos QT prolongados); anomalías en la estructura cardiaca (muerte de miocardiocitos, fibrosis miocárdica, dilatación de la cavidad del ventrículo izquierdo); empeoramiento de la hipertensión pulmonar, y anomalías microvasculares y macrovasculares (isquemia miocárdica, disfunción endotelial, aterosclerosis acelerada, vasoespasmo coronario, enfermedad arterial periférica)[7].

La cardiotoxicidad es un término que implica una afectación tóxica que afecta al corazón por el uso de fármacos antineoplásicos[8], lo cual puede ocurrir de *manera directa* por el efecto del fármaco sobre el sistema cardiovascular o de *manera indirecta* por el estado trombogénico o por alteraciones del flujo hemodinámico. La clasificación actual de la cardiotoxicidad ha sido definida por el Comité de Revisión y Evaluación Cardíaca sobre cardiotoxicidad asociada a trastuzumab, por las Guías de Práctica Clínica de la SEOM (Sociedad Española de Oncología Medica) y por la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), quienes la definen como una reducción global o específica de la FEVI con síntomas o signos asociados a insuficiencia cardiaca, una disminución de la FEVI del 5 % o más pero no menos del 55 % en presencia de síntomas, o una disminución de la FEVI mayor del 10 % de forma asintomática[9-11]. También se puede clasificar como Tipo I cuando es el resultado de un daño permanente, irreversible y acumulativo relacionado con la dosis y como Tipo II cuando se deriva una lesión que puede ser reversible con alta probabilidad de recuperación y que no se relaciona con la dosis[8].

El riesgo de cardiotoxicidad depende de varios factores, entre los que se destacan

algunas características demográficas, como edades extremas (menores de 15 y mayores de 65 años), sexo femenino, exposición a agentes cardiotóxicos evaluados por la dosis administrada y la velocidad de administración (infusión continua versus bolo), antecedentes de radiación mediastínica, comorbilidades como hipertensión, diabetes, dislipedemia, obesidad, sedentarismo, hábito de fumar y enfermedad cardíaca preexistente[12], factores que tienen un papel importante en el desarrollo de la cardiotoxicidad, especialmente en lo que respecta al desarrollo de la miocardiopatía.

Los signos subclínicos de daño cardiovascular pueden ocurrir al principio del tratamiento activo y, a menudo, antes del desarrollo de los síntomas. Es posible que los síntomas de disfunción cardiovascular no se manifiesten durante varios años después de la finalización del tratamiento[13].

Impacto de la terapia sistémica

Las terapias predominantes asociadas con la cardiotoxicidad se derivan de agentes citotóxicos como antraciclinas, antraquinonas, antimetabolitos, antimicrotúbulos, alcaloides de la vinca, inhibidores de la tirosina quinasa y anticuerpos monoclonales. Una estimación de la aparición de insuficiencia cardíaca clínica sintomática con estos agentes está en el rango de 1 a 5 %, con una reducción asintomática de la FEVI en el rango de 5 a 20 %. La toxicidad puede ocurrir temprano (dentro de 1 año) o tarde (niños, en quienes las anomalías cardíacas tardías son detectables en dos tercios de los pacientes que sobreviven)[14]. Revisemos estos agentes cardiotóxicos:

Antraciclinas. La cardiotoxicidad por estos agentes fue documentada desde la década de 1970; sin embargo, los mecanismos subyacentes a su fisiopatología no se comprenden totalmente, pero se cree que la formación de radicales libres después de la unión al hierro es el mecanismo principal; otros mecanismos propuestos incluyen daño directo al ADN, bloqueo de la generación de trifosfato de adenosina mitocondrial, liberación de proteínas apoptóticas y supresión de la glutatión peroxidasa. Los radicales libres de superhidróxido se acumulan y causan peroxidación lipídica que producen destrucción de las mitocondrias, del retículo endoplásmico y el ácido nucleico. Se genera disfunción sistólica por el aumento de la presión intersticial miocárdica y disminución del flujo sanguíneo coronario que culmina en isquemia cardíaca. La conversión de antraciclinas en metabolitos secundarios de alcohol en los miocitos cardíacos conduce a una mayor acumulación en el corazón, lo que contribuye que la cardiotoxicidad aguda resulte en crónica[8].

Se han propuesto tres categorías de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas: la primera de presentación aguda, puede ocurrir en al menos el uno por ciento de los pacientes, aparece después de la infusión del fármaco y se manifiesta por una disminución transitoria, a menudo reversible, de la contractilidad miocárdica. Muchas veces las arritmias podrían ser una presentación en la categoría aguda y, por lo tanto, los pacientes deben ser monitoreados de cerca. La cardiotoxicidad crónica de inicio temprano y tardío puede presentarse como una miocardiopatía dilatada en adultos, lo que resulta en una insuficiencia cardíaca sintomática potencialmente grave. La cardiotoxicidad progresiva crónica de inicio temprano ocurre en aproximadamente 1,6 a 2,1 % de los pacientes durante el tratamiento o dentro de un año después de completar el tratamiento. El inicio tardío se produce al menos un año después de la finalización de la terapia y se ha informado en hasta un 1,6-5 % de los pacientes; algunos pacientes de experimentan síntomas clínicos de diez a veinte años después de la administración[8,15].

Aunque existe una variación individual para el desarrollo de toxicidad, el riesgo de desarrollar miocardiopatía aumenta exponencialmente con dosis acumuladas mayores de 400 mg/m^2, con una incidencia promedio de 5,1 % con 400 mg/m^2 y de 15,7 % a 500 mg/m^2[5,27].

Sin embargo, la cardiotoxicidad no está relacionada de manera confiable con la dosis acumulada de antraciclina, puesto con dosis conservadoras de doxorrubicina se pueden generar efectos cardíacos a largo plazo[16].

Se han identificado muchos factores de riesgo potenciales para la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas, como se mencionó anteriormente; además de la dosis acumulada de por vida, la administración de bolo intravenoso, dosis únicas altas, antecedentes de ECV previa, diabetes mellitus, ingesta excesiva de alcohol y aumento de los biomarcadores cardíacos (como troponinas y péptidos natriuréticos), durante y después del tratamiento, son efectos significativos.

Antimetabilitos (fluorouracilo y capecitabina). La incidencia de cardiotoxicidad por 5-fluorouracilo (5-FU) varía de 1 a 68 %, con sintomatología que varía desde dolor torácico similar a una angina hasta shock cardiogénico y muerte. Se ha propuesto que la trombosis de las arterias coronarias, la arteritis y el vasoespasmo son los mecanismos causales más probables. Se han identificado como factores de riesgo la administración por infusión, las dosis altas (> 800 mg/m^2), la radioterapia concurrente y la comorbilidad cardíaca preexistente. La capecitabina, el profármaco oral de 5-FU, tiene un perfil cardiotóxico similar con una incidencia reportada del 5,5 % en un ensayo prospectivo de 54 pacientes[8].

Agentes alquilantes (ciclofosfamida). Se asocia con disfunción ventricular izquierda en el rango de 7 a 28 % de los pacientes y también se han publicado informes de derrames pericárdicos y pericarditis relacionados con el tratamiento. Se desconoce el mecanismo exacto de lesión, pero se plantea la hipótesis de que causa daño endotelial y extravasación de metabolitos tóxicos. El riesgo de cardiotoxicidad parece estar relacionado con la dosis y es más común con dosis mayores de 150 mg/kg y 1,5 g/m^2/día. Generalmente suele ocurrir entre uno y diez días después de la administración. La administración simultánea de doxorrubicina y/o trastuzumab, y la irradiación torácica previa, también son factores de riesgo cardíaco[8].

Trióxido de arsénico. Entre los eventos cardiovasculares más comunes es la prolongación del intervalo QTc, que ocurre en 26 al 93 % de los pacientes; la incidencia de torsades de pointes puede llegar al 15 %, lo cual se ha relacionado con neuropatía del sistema simpático cardíaco[8].

Taxanos (paclitaxel). Se asocia a bradicardia sinusal y a bloqueos de conducción; sin embargo, también hay reportes de taquicardia ventricular y manifestaciones isquémicas en pacientes con ECV preexistente[8].

Alcaloides de la vinca (vincristina). La cardiotoxicidad se asocia con infarto de miocardio, hipertensión, angina y complicaciones vaso-oclusivas; así mismo, puede causar angina de Prinzmetal[8].

Agentes dirigidos a HER2 (trastuzumab, pertuzumab, lapatinib, trastuzumab emtansina). Es una terapia efectiva para el cáncer de seno HER2 en etapa temprana y localmente avanzado y son agentes que se asocian a reducción hasta del 30 % de la mortalidad, si bien se incrementa la probabilidad a 2,45 veces de cardiotoxicidad (intervalo de confianza del 95 %: 1,89–3,16)[17]. La revisión Cochrane de ensayos controlados aleatorios de trastuzumab (1.1191 pacientes en ocho ensayos) identificó un aumento de cinco veces en el riesgo relativo de insuficiencia cardíaca y casi el doble de riesgo de disminución de la FEVI[18]. A diferencia de las antraciclinas esta toxicidad no está relacionada con la dosis[7].

La actividad anticancerígena de la inhibición de HER2, incluida la promoción de la angiogénesis, la apoptosis celular y la inhibición de metástasis, son las mismas vías vitales en el corazón que influyen en la supervivencia celular en situaciones de estrés, isquemia, hipertensión o envejecimiento. Se destaca que algunos autores han sugerido que la cardio-

toxicidad relacionada con trastuzumab puede ser «reversible» en el año siguiente a la exposición; sin embargo, esto sigue siendo controvertido, pues no todos los pacientes recuperan la función cardiaca completa.

En particular, la quimioterapia basada en antraciclinas y trastuzumab, utilizada en combinación o de forma independiente, pueden aumentar el riesgo de cardiotoxicidad hasta 27 %[19]. Otros factores de riesgo adicionales para la cardiotoxicidad asociada con el trastuzumab son la edad avanzada, FEVI inicial más baja, hipertensión, obesidad, disfunción renal, diabetes y antecedentes de arritmia[7].

En cuanto a los antagonistas HER2 más nuevos, como pertuzumab y trastuzumab emtansina (T-DM1), faltan estudios para definir las tasas de disfunción cardiaca[7,20,21]. Por su parte, el lapatinib, actualmente indicado en pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico que sobreexpresan HER2 y que han recibido terapia previa pero tienen una recaída de la enfermedad, parece no causar cardiotoxicidad significativa. Una posible explicación puede ser la activación, mediada por el lapatinib, de la proteína quinasa 5' AMP activada (AMPK), lo cual no se observa con trastuzumab y que aumenta la producción de ATP celular. El aumento de la producción de ATP en los miocitos cardíacos parece proteger contra la lesión isquémica[8].

Agentes dirigidos a EGFR (ErbB1/HER1). Los agentes que inhiben el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) incluyen los anticuerpos monoclonales cetuximab y panitumumab, así como los inhibidores de la tirosina quinasa de molécula pequeña, erlotinib y gefitinib. Si bien estas moléculas son muy específicas, se reduce el potencial de efectos fuera del objetivo como la cardiotoxicidad. Se han notificado algunas cardiotoxicidades raras que incluyen insuficiencia cardíaca, miocardiopatía, anomalías de la conducción, prolongación del intervalo QT, síndromes coronarios agudos, lesión miocárdica, trombosis arterial e hipertensión. Esto se debe al hecho de que las vías implicadas en la supervivencia anormal patológica de las células cancerosas también regulan la supervivencia de los cardiomiocitos, lo que conduce a una cardiotoxicidad en el objetivo[8].

Agentes dirigidos al receptor de tirosina quinasa ErbB (Ibrutinib). Estos agentes han desarrollado arritmias en aproximadamente 20 % de los pacientes que lo toman y también se ha informado de hipertensión significativa. En los pacientes evaluados, a una mediana de 30 meses, casi el 80 % tenía hipertensión nueva o que empeoraba (con aumento mayor de 10 mmHg en la presión sistólica), lo que contribuía a fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y otros eventos cardíacos adversos importantes[22].

Inhibidores de BCR-ABL (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib). Medicamentos conocidos como inhibidores de la tirosina cinasa que se dirigen a la proteína BCR-ABL; entre los de primera generación, como el imatinib, se han reportado cambios en la FEVI y eventos adversos cardíacos en el 8,2 % de 219 pacientes en tratamiento. En los de segunda generación, como dasatinib y nilotinib, se ha reportado retención de líquidos, edema periférico y el 4 % de los pacientes han desarrollado insuficiencia cardíaca para el dasatinib. El nilotinib puede generar prolongación del intervalo QTc. El bosutinib de tercera generación puede causar, como efecto secundario, la prolongación del intervalo QTc. Por lo tanto, el monitoreo continuo de los pacientes que toman estos medicamentos es esencial para evaluar los efectos secundarios cardíacos tardíos[8].

Inhibidores del VEGF (sunitinib, sorafenib, bevacizumab). Los inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular dirigidos contra la angiogénesis, como sunitinib y sorafenib, se han asociado con eventos cardiacos como infarto, insuficiencia cardiaca, hipertensión arterial y muerte cardiovascular. El sunitinib prolonga el intervalo QTc de manera dosis dependiente, un efecto que ocasionalmente

puede conducir a arritmias ventriculares en menos del 1 % de los casos. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal contra el receptor de VEGF que puede generar insuficiencia cardiaca en el 2,2 % de los pacientes; la incidencia de hipertensión de todos los grados y de alto grado inducida por bevacizumab, en un estudio reciente de 3.155 sujetos, fue de 19,55 % y 6,95 %, respectivamente. Los factores de riesgo sugeridos para eventos cardiovasculares secundarios a bevacizumab incluyen edad avanzada y antecedentes de eventos trombóticos arteriales[8].

Inhibidores de BRAF (vemurafenib). Se ha correlacionado con la prolongación del QTc en estudios clínicos, por lo cual la FDA (Food and Drug Administration) recomienda la monitorización de electrolitos y la toma de electrocardiograma al inicio del tratamiento y, luego, mensualmente durante los primeros tres meses de terapia y posteriormente cada tres meses; además, antes de iniciar la terapia se debe realizar una evaluación inicial de los pacientes que reciben medicamentos concomitantes que causan prolongación del QTc, interacciones medicamentosas a través de CYP3A4 y antecedentes médicos[8].

Regorafenib. Primer inhibidor de la tirosina quinasa oral. Inhibe, tanto las quinasas unidas a la membrana como las intracelulares implicadas en la oncogénesis, la angiogénesis tumoral y el mantenimiento del microambiente tumoral. Este agente tiene actividad contra varios objetivos, incluidos c-KIT y PDGFR. En un estudio de fase II que estudió la eficacia del regorafenib en pacientes con tumor del estroma gastrointestinal metastásico o irresecable, se produjo hipertensión en el 66 % de los pacientes, el 36 % de los ellos experimentaron toxicidades de grado 3 y un paciente desarrolló un evento trombótico[8].

Vandetanib y cabozantinib. El vandetanib es un inhibidor oral de los receptores de la tirosina quinasa. Tiene numerosos sitios objetivo que incluyen la inhibición de RET, VEGFR, EGFR y miembros de la cascada de señalización de tirosina quinasa. En un estudio de fase III que evaluó el uso de vandetanib en pacientes con cáncer de tiroides localmente avanzado o metastásico, se produjo hipertensión y prolongación del QTc en aproximadamente un tercio de los pacientes. Se notificó hipertensión de grado 3 o superior en el 9 % de los estos y se observó una prolongación del QTc en el 8 % de los tratados. Debido a este riesgo, se incluye un recuadro de advertencia sobre prolongación del intervalo QT, torsade de pointes y muerte súbita[8].

Por su parte, el cabozantinib es una molécula que inhibe múltiples receptores de la tirosina quinasa implicados en el crecimiento tumoral y la angiogénesis, la remodelación ósea patológica, la farmacorresistencia y la progresión metastásica del cáncer. Se ha evaluado la actividad inhibitoria de cabozantinib con una serie de quinasas y se ha identificado como inhibidor de receptores de MET (proteína receptora del factor de crecimiento de hepatocitos) y del VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular); se ha asociado con hipertensión en 32,7 % de los pacientes (70 de 214), mientras que sólo 8,4 % de ellos experimentaron hipertensión de grado 3. La trombosis venosa ocurrió en el 5,6 % de los pacientes (12 de 214) y el 3,7 % experimentó trombosis de grado 3[8].

Otras terapias. El etopósido, también conocido como VP-16, se asocia con varios efectos secundarios cardíacos notorios que incluyen hipotensión e isquemia miocárdica. Además, la talidomida y la lenalidomida, medicamentos utilizados para el mieloma múltiple, pueden generar edema, bradicardia y trombosis venosa profunda[8].

Impacto de la radioterapia

La cardiotoxicidad asociada con la radioterapia en el tórax es un fenómeno bien conocido cuya prevalencia aumenta con el tiempo desde la exposición y la dosis administrada al miocardio[23]. Los tipos comunes de cardiotoxicidad inducida por la radiación son pericarditis,

miocardiopatía, enfermedad de las arterias coronarias y trastornos valvulares.

Entre 10 y 30 % de los supervivientes de cáncer de mama experimentan cardiopatía sintomática en el lapso de 5 a 10 años después del tratamiento y hasta 88 % presenta anomalías asintomáticas del músculo cardiaco, válvulas, pericardio, anomalías de la conducción y vasculatura[24]. En el seguimiento a largo plazo de pacientes con linfoma, que tienen evidencia de enfermedad mediastínica residual, se observa un aumento de 3 a 5 veces en la incidencia de ECV (infarto de miocardio, angina e insuficiencia cardíaca) en comparación con la población general[25].

Su fisiopatología se explica por la radiación que daña al ADN, genera una cascada inflamatoria y un aumento de la permeabilidad de la pared capilar; la inflamación crónica produce hipoxia y estrés oxidativo, se incrementa el depósito de colágeno y surge fibrosis como proceso principal a través del cual se produce el daño crónico por radiación. Los factores de riesgo son la dosis total (>30-35 Gy), la dosis y fracción más altas (>2 Gy/día), el tamaño del campo de radiación y el volumen del corazón involucrado, la técnica de administración de la radiación y el tipo de radiación, así como la edad precoz, el tiempo transcurrido desde la exposición a la radiación y la concomitancia de fármacos quimioterápicos cardiotóxicos. Además, los factores de riesgo subyacentes del paciente para la ECV, como el tabaquismo, la hipertensión, la hiperlipidemia, los antecedentes familiares y la diabetes mellitus, aumentan el riesgo de desarrollar cardiotoxicidad inducida por la radiación[7].

Identificación de factores de riesgo y manejo de la cardiotoxicidad

La cardiotoxicidad es un efecto secundario bien establecido y potencialmente fatal del paradigma de tratamiento para el cáncer. Uno de cada cinco pacientes con cáncer de mama desarrollará algún tipo de morbilidad cardíaca relacionada con el tratamiento y tendrá casi el doble de riesgo de mortalidad relacionada con el sistema cardiovascular en comparación con las mujeres sanas[26,27]. El efecto cardiotóxico del tratamiento del cáncer de mama se ha reconocido recientemente como la principal causa de muerte en los supervivientes de cáncer de edad avanzada y se caracteriza comúnmente por una disminución de la FEVI, insuficiencia cardíaca congestiva asintomática o sintomática, función cardíaca anormal y valores anormales en biomarcadores cardiacos, además de falla o disfunción cardiaca[28,29].

Actualmente faltan modelos que predigan el riesgo de cardiotoxicidad con la terapia con antraciclinas. Con base en suposiciones multiplicativas de las razones de probabilidad, se puede suponer que los pacientes con tres o más factores de riesgo tienen un riesgo de cardiotoxicidad cinco a seis veces mayor. De estos, un meta-análisis reciente encontró que la dosis acumulada de antraciclinas era un predictor más sólido de cardiotoxicidad, seguida de la radioterapia torácica, la etnia afroamericana, los extremos de edad y peso corporal, la diabetes, la hipertensión y comorbilidades graves[30].

Teniendo en cuenta los datos anteriores, la Sociedad Americana de Oncología Clínica publicó una guía de práctica para la prevención y el seguimiento de la disfunción cardiaca en pacientes adultos con cáncer en la cual, además de revisar las modalidades de tratamiento, se recomienda la identificación y el manejo de los factores de riesgo cardiovascular. Profesionales de oncología, cardiología y rehabilitación, o el equipo multidisciplinario que participe en el tratamiento de los pacientes con cáncer, deben realizar una evaluación inicial y cuidadosa de los factores de riesgo cardiovascular como primer paso para identificar a los pacientes con mayor riesgo de cardiotoxicidad[31]. Entre los factores a identificar se encuentran aquellos no modificables como edad mayor de 60 años, enfermedad cardiovascular preexistente, FEVI previa 50 a 55 % y factores de riesgo modificables como el

tabaquismo, la dislipidemia, la hipertensión, la diabetes, el consumo de alcohol, la obesidad, el comportamiento sedentario y el estrés psicosocial. La guía recomienda el manejo de factores de riesgo cardiovascular modificables en todos los pacientes que reciben terapias potencialmente cardiotóxicas. De tal manera se pueden identificar aquellos pacientes con un riesgo mayor de desarrollar disfunción cardiaca con el uso de antraciclinas a altas o baja dosis, el uso de radioterapia, los factores de riesgo cardiovascular y el uso de trastuzumab (Tabla 1)[31]. Estos factores de riesgo no son una lista exclusiva y los médicos deben evaluar exhaustivamente todos los problemas potenciales. Una evaluación integral en pacientes con cáncer que incluya antecedentes, examen físico, detección de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y un ecocardiograma antes del inicio de terapias potencialmente cardiotóxicas es recomendable[31].

Se ha reconocido el uso del cardioprotector dexrazoxano para la prevención de la cardiotoxicidad en pacientes que planean recibir dosis altas de antraciclinas (doxorrubicina > 250 mg/m^2; epirrubicina > 600 mg/m^2) puede reducir significativamente el riesgo (reducción del riesgo de 0,21 a 0,31) de insuficiencia cardíaca aguda clínica y/o subclínica sin comprometer la eficacia antitumoral[32,33]. El uso de doxorrubicina liposomal, en comparación con antraciclinas convencionales, evidencia un riesgo significativamente menor de insuficiencia cardíaca (OR, 0,34; IC del 95 % 0,24 a 0,47); sin embargo, estos pacientes eran adultos con cánceres avanzados y cáncer de mama[34].

El uso profiláctico de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores beta o bloqueadores de los receptores de la angiotensina para la prevención de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas es un área de investigación activa en curso y faltan más estudios solidos que respalden su uso; se ha demostraron que en pacientes de alto riesgo, definidos por un valor aumentado de troponina I (TnI, >0,07 ng/ml) durante el tratamiento, el inicio temprano de enalapril resultó en una disminución del riesgo de disfunción cardíaca[35] con respecto a los betabloqueantes; dos ensayos clínicos no aleatorizados han sugerido que el uso profiláctico de estos agentes puede disminuir el riesgo de disfunción cardíaca subclínica en pacientes que reciben terapia basada en antraciclinas[36,37].

En cuanto a los agentes inhibidores de quinasa aumentan notablemente el riesgo de hipertensión; por tanto, la monitorización y el tratamiento intensivos de la hipertensión pueden reducir significativamente la incidencia de cardiotoxicidad. En tal sentido es importante que se controle la presión arterial de los pacientes que reciben este tipo de medicamentos como parte de la atención clínica de

Tabla1. Criterios de alto riesgo para desarrollar cardiotoxicidad

Pacientes con cáncer que tienen un mayor riesgo de desarrollar disfunción cardiaca (*)
1. *Tratamientos con dosis altas de antraciclinas y radioterapia:* - Doxorrubicina >250 mg/m^2 ,Epirubicina >600mg/m^2 - Radioterapia de dosis alta > 30 Gy cuando el corazón está en el campo del tratamiento. - Antraciclina de dosis más bajas en combinación con radioterapia de dosis más baja.
2. *Tratamientos con dosis más bajas de antraciclinas o trastuzumab solo, más:* - Presencia de >2 factores de riesgo (tabaquismo, hipertensión, diabetes mellitus, obesidad, dislipidemia) - Edad avanzada (> 60 años) en el momento de tratamiento de cáncer o - Función cardíaca comprometida (antecedente de infarto miocardio, fracción de eyección ventricular izquierda limítrofe o baja menor del 50% al 55%, valvulopatía moderada)
3. Tratamiento con antraciclina en dosis más bajas seguida de Trastuzumab en terapia secuencial.

(*) Criterios definidos por la American Society of Clinical Oncology publicados en 2019[6].

rutina para que puedan iniciarse los tratamientos adecuados para reducir el riesgo de cardiotoxicidad[31]. Para los pacientes que requieren radioterapia mediastínica que podría afectar la función cardíaca, se debería seleccionar las dosis de radiación más bajas cuando sea clínicamente apropiado y usar campos de radiación más precisos o personalizados con exclusión de la mayor parte del corazón posible. Así mismo, con estudios de imagen más avanzados y estratificación mejorada, la planificación de la radioterapia basada en tomografía computarizada ha dado como resultado una reducción marcada del campo o volumen; la radioterapia de intensidad modulada y la terapia con haz de protones tienen el potencial de disminuir aún más la exposición a órganos sanos[38,39].

Estrategias y seguimiento en el sobreviviente

La incorporación de diversas metodologías en rehabilitación podría tener utilidad para la prevención secundaria y la prevención primaria de la cardiotoxicidad. Algunos autores han sugerido un sistema multidimensional, que consiste en fases de pre-habilitación, habilitación y rehabilitación cardio-oncológica, para optimizar la salud cardiovascular antes, durante y después de las terapias contra el cáncer. De este modo la pre-habilitación se centra en optimizar la salud cardiovascular y la aptitud cardiopulmonar de referencia antes del inicio de las terapias contra el cáncer. La habilitación se refiere a la optimización continua de la salud cardiovascular y la aptitud cardiopulmonar mientras los pacientes se someten a terapias contra el cáncer; la rehabilitación se refiere a los esfuerzos para recuperar la función cardiopulmonar después de completar las terapias contra el cáncer[40]. Los programas de rehabilitación del cáncer de alta calidad proponen modelos que comienzan con el diagnóstico del cáncer y continúan durante toda la terapia del cáncer y luego durante toda la vida. Son importantes los equipos multidisciplinarios que tengan como objetivo optimizar la función, la salud física y el estado psicosocial.

Con una mayor colaboración entre las comunidades de cardiología, oncología y rehabilitación los esfuerzos podrían combinarse para unir recursos y protocolos a fin de implementar programas integrales y multidimensionales de cardio-oncología que actúen antes (pre-habilitación), durante (habilitación) o después (rehabilitación) de la terapia del cáncer, siendo el papel del especialista en rehabilitación pieza clave en la identificación del riesgo. Es preciso realizar las derivaciones necesarias (valoración nutricional, asesoría psicológica y verificación de factores de riesgo), brindar enseñanza individualizada y apoyar al paciente dentro de la familia y la comunidad.

Varios estudios demuestran la efectividad de la participación de un equipo multidisciplinario que actúe de manera transversal, desde el diagnóstico del cáncer hasta el final de tratamiento; en tal camino, deberán sortear los desafíos psicológicos y fisiológicos que enfrentan los sobrevivientes de cáncer, los cuales pueden prevenirse, atenuarse, tratarse o rehabilitarse mediante el ejercicio. La actividad física es segura durante y después de los tratamientos contra el cáncer y da como resultado mejoras en el funcionamiento físico, la calidad de vida y la fatiga relacionada con el cáncer, lo cual se ha constatado en varios grupos de sobrevivientes. Asociaciones como el Colegio Americano del Deporte, junto con la Sociedad Estadounidense del Cáncer, recomiendan 150 minutos de actividad aeróbica de intensidad moderada, en dos a tres sesiones semanales que incluyan entrenamiento de fuerza.

Es indispensable, antes de iniciar cualquier programa de rehabilitación, conocer el estado funcional previo de cada paciente, lo cual se puede realizar mediante la implementación de pruebas funcionales como la caminata de seis minutos, el test de Get-Up-And-Go, o evaluaciones formales de la condición física como el como el *Short Physical Performance Battery* (SPPB), las pruebas de equilibrio estático (*Balance Error Scoring System*) y dinámico (*Star Excursion Balance Test* y *Balance Test*), la

evaluación de la sentadilla unipodal (*Single Leg Squat Test*), la evaluación de la recepción del salto (*Landing Error Scoring System*) y las pruebas de salto monopodal (*Single Leg Hop Test*). Las pruebas de aptitud física, como parte de la evaluación de referencia, son importantes para identificar posibles vulnerabilidades físicas que pueden limitar o modificar los programas de ejercicio[41]. El nivel de ejercicio, la movilidad, la fuerza y la marcha, entre otros parámetros, se deben evaluar de forma objetiva, además de que la actividad física se debe adaptar a las capacidades y limitaciones de cada paciente.

Se avala y se recomienda el ejercicio en la prevención del cáncer y en la mejora de la mortalidad relacionada con la patología oncológica. Las prescripciones de ejercicio deben individualizarse de acuerdo con la aptitud aeróbica previa al tratamiento del sobreviviente de cáncer, las comorbilidades médicas, la respuesta al tratamiento y los efectos negativos inmediatos o persistentes del tratamiento que se experimentan en un momento dado[42].

Algunos estudios mostraron que las personas que realizaban las cantidades recomendadas de actividad física (7,5-15 horas equivalentes de tareas metabólicas/semana) tenían un riesgo significativamente menor de padecer cáncer de colon, mama, endometrio, riñón, mieloma, hígado y linfoma no Hodgkin[43]. La adherencia a las pautas de actividad física ha mostrado la asociación más fuerte con tasas de mortalidad más bajas en sobrevivientes de cáncer[44,45] y se asocia con una mejor calidad de vida y salud psicológica de los sobrevivientes de cáncer[46].

Hayward et al.[47] desarrollaron uno de los primeros que describieron el efecto cardioprotector del ejercicio aeróbico voluntario contra la cardiotoxicidad de aparición tardía en ratas jóvenes, conservando la función cardiaca ante los tratamientos con antraciclina; en tal sentido, proponen la hipótesis en la que es posible que exista un umbral que deba alcanzarse antes de que el ejercicio aeróbico preserve e incluso mejore la función de los cardiomiocitos preexistentes. En general, el ejercicio aeróbico modifica la hemodinamia cardíaca al disminuir las velocidades máximas del flujo sanguíneo mitral y aórtico, la presión del ventrículo izquierdo y los cambios en las isoformas de la cadena pesada de miosina. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que el ejercicio aeróbico sirve como un poderoso estímulo para estimular y preservar la expresión de α-MHC, que generalmente se reduce como consecuencia del daño oxidativo causado por las antraciclinas; los hallazgos de estos estudios brindan información valiosa sobre el uso del ejercicio aeróbico para ayudar a los sobrevivientes de cáncer que actualmente se están sometiendo o se han sometido previamente a un tratamiento con antraclinas[48].

A pesar de la creciente evidencia que sugiere que el ejercicio, puede aumentar la supervivencia del cáncer y disminuir la mortalidad, se evidencia una baja adherencia a las pautas de actividad física, tanto en la población general como en los sobrevivientes de cáncer; así, la adherencia al ejercicio sigue siendo un desafío, pues la mayoría de los pacientes no lo realizan de forma regular por baja motivación, falta de interés, autodisciplina y por los síntomas de dolor y fatiga[49-51].

Aunque la evidencia apoya los procesos de rehabilitación, aún existe una gran subutilización de estos servicios. Las razones de este fenómeno son muchas pero, en general, son el resultado de la falta de conocimiento sobre la rehabilitación del cáncer por parte de los pacientes y los médicos remitentes, el acceso limitado a los servicios en términos de tiempo y dinero, la falta de programas especializados y médicos de rehabilitación —con el conocimiento, la habilidad y la experiencia necesarios para tratar de forma segura y eficaz las deficiencias relacionadas con el cáncer—, la falta de instalaciones y recursos adecuados para las necesidades del paciente y la adherencia subóptima derivada de poca automotivación, falta de goce, falta de confianza en sí mismo y de capacidad para hacer ejercicio, son quizás

las variables mejor estudiadas y pueden influir en subutilización de estos servicios. No existe una causa única de esta discrepancia[52].

DISCUSIÓN

Se requiere llevar a cabo una evaluación de los antecedentes cardiovasculares completos, incrementar el conocimiento de los tratamientos oncológicos, evaluar dosis relativas y resultados informados por el paciente para desarrollar algoritmos de riesgo personalizados, a fin de determinar los pacientes con mayor riesgo de desarrollar cardiotoxicidad; también será necesario identificar los factores de riesgo cardiovascular como el tabaquismo, la hipertensión, la diabetes, la dislipidemia y la obesidad en pacientes tratados previamente con terapias cardiotóxicas para el cáncer. Fomentar un estilo de vida saludable, incluida la función de la dieta y el ejercicio, es una opción que debe analizarse como parte de la atención de seguimiento a largo plazo. El ejercicio es un enfoque sólido para mejorar la atención de los sobrevivientes en cáncer.

CONCLUSIÓN

La disfunción cardíaca es un efecto adverso grave de ciertas terapias dirigidas contra el cáncer,el cual puede interferir con la eficacia del tratamiento, disminuir la calidad de vida o afectar la supervivencia real del paciente con cáncer; esta condición debe abordarse en un entorno multidisciplinario. El trabajo a futuro debería centrarse en desarrollar perfiles de riesgo personalizados e intervenciones holísticas que puedan ayudar a los pacientes a navegar por la mejora del comportamiento de su estilo de vida o dirigir a los pacientes hacia los recursos e instalaciones disponibles, según las capacidades del paciente y la disponibilidad local de experiencia. Los sobrevivientes comprenderán mejor sus riesgos individuales y recibirán apoyo personalizado. En última instancia, las personas vivirán más y vivirán mejor.

La revisión que se proporciona en este documento tiene como objetivo la identificación del riesgo cardiovascular en los sobrevivientes del cáncer y el beneficio del ejercicio en el control y la supervivencia del cáncer.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Con relación a la protección de personas y animales, los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales. Así mismo, los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

FINANCIACIÓN

Ninguna

CONTRIBUCION DE LOS AUTORES

La Dra. María Fernanda Vásquez Rojas contribuyó en la concepción, diseño, revisión bibliográfica y la redacción del documento de investigación, como principal autor. La Dra. Yudi Milena Rodríguez Mojica contribuyó en la conceptualización, redacción y preparación del documento. El Dr. Miguel Mauricio Moreno Capacho contribuyó en la redacción, corrección de estilo y revisión crítica del documento de investigación. El Dr. Gustavo Alejandro Palomino Ariza aportó en la revisión crítica del documento de investigación.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Anamaría Hernández Rivera, médica, especialista en Medicina Física y Rehabilitación, especialista en Rehabilitación Oncológica.

REFERENCIAS

1. Yépez M, Jurado D, Bravo L, Bravo L. Trends on cancer incidence mortality and survival in Pasto, Colombia. 15 years experience. Colomb Medica. 2018;49(1):42-54. Disponible en: https://dx.doi.org/10.25100%2Fcm.v49i1.3616

2. International Agency for Research on Cancer – World Health Organization [WHO]. Cancer Today - Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020 [Internet]. 2021 [citado 22 de abril de 2021]. Disponible en: http://gco.iarc.fr/today/home

3. Santa Mina D, Brahmbhatt P, Lopez C, Baima J, Gillis C, Trachtenberg L, et al. The Case for Prehabilitation Prior to Breast Cancer Treatment. PM&R. 2017;9(9S2):S305-S316. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2017.08.402

4. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016;66(4):271-289. Disponible en: https://doi.org/10.3322/caac.21349

5. Pituskin E, Kirkham AA, Cox-Kennett N, Dimitry R, Dimitry J, Paterson I, et al. Rehabilitation Needs in Cancer Treatment-Related Cardiotoxicity. Semin Oncol Nurs. 2020;36(1):150986. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.soncn.2020.150986

6. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, Alfano CM, Franklin BA, Jones LW, et al. Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2019;139(21):e997-1012. Disponible en: https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000679

7. Minasian LM, Myrtie D, Bonnie K. Efectos cardiovasculares del tratamiento del cáncer. En: Niederhuber JE, coordinador. Abeloff - Oncología clínica. 6ª. ed. Madrid: Elsevier; 2020. p. 649-664. Disponible en: https://www.elsevier.com/books/abeloff-oncologia-clinica/niederhuber/978-84-9113-520-3

8. Babiker HM, McBride A, Newton M, Boehmer LM, Drucker AG, Gowan M, et al. Cardiotoxic effects of chemotherapy: A review of both cytotoxic and molecular targeted oncology therapies and their effect on the cardiovascular system. Crit Rev Oncol Hematol. 2018;126:186-200. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.03.014

9. Fernández AE. Chemotherapy-induced dysfunction. e-J Cardiol Pract. [Internet]. 2017 [citado 11 de mayo de 2021];14(40):marzo 17. Disponible en: https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-14/Chemotherapy-induced-dysfunction

10. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2014;27(9):911-939. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.07.012

11. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016;37(36):2768-2801. Disponible en: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211

12. Virizuela JA, García AM, de Las Peñas R, Santaballa A, Andrés R, Beato C, et al. SEOM clinical guidelines on cardiovascular toxicity (2018). Clin Transl Oncol. 2019;21(1):94-105. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s12094-018-02017-3

13. Nhola LF, Villarraga HR. Fundamentos de las unidades de cardio-oncología. Rev Esp Cardiol. 2017;70(7):583-589. Disponible en: http://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.01.025

14. Shakir DK, Rasul KI. Chemotherapy Induced Cardiomyopathy: Pathogenesis, Monitoring and Management. J Clin Med Res. 2009;1(1):8-12. Disponible en: https://doi.org/10.4021/jocmr2009.02.1225

15. Herrmann J, Lerman A. An update on cardio-oncology. Trends Cardiovasc Med. 2014;24(7):285-295. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.tcm.2014.07.003

16. Limat S, Demesmay K, Voillat L, Bernard Y, Deconinck E, Brion A, et al. Early cardiotoxicity of the CHOP regimen in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol. 2003;14(2):277-281. Disponible en: https://doi.org/10.1093/annonc/mdg070

17. Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ, De Fendi LI, Soares FV. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. BMC Cancer. 2007;7:153. Disponible en: https://doi.org/10.1186/1471-2407-7-153

18. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, Parmelli E, Pistotti V, Guarneri V, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(4):CD006243. Disponible en: https://doi.org/10.1002/14651858.cd006243.pub2

19. Keefe DL. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. Cancer. 2002;95(7):1592-1600. Disponible en: https://doi.org/10.1002/cncr.10854

20. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, Wardley A, Conte P, Miles D, et al. Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. J Clin Oncol. 2010;28(7):1138-1144. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.2009.24.2024

21. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2012;367(19):1783-1791. Disponible en: https://doi.org/10.1056/nejmoa1209124

22. Dickerson T, Wiczer T, Waller A, Philippon J, Porter K, Haddad D, et al. Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. Blood. 2019;134(22):1919-1928. Disponible en: https://doi.org/10.1182/blood.2019000840

23. Darby SC, Ewertz M, Hall P. Ischemic heart disease after breast cancer radiotherapy. N Engl J Med. 2013;368(26):2527. Disponible en: https://doi.org/10.1056/nejmc1304601

24. Cutter DJ, Darby SC, Yusuf SW. Risks of Heart Disease after Radiotherapy. Tex Heart Inst J. 2011;38(3):257-258. Disponible en: PMC31131 33

25. Aleman BMP, Van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, Van 't Veer MB, Baaijens MHA, De Boer JP, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. Blood. 2007;109(5):1878-1886. Disponible en: https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-034405

26. Bowles EJA, Wellman R, Feigelson HS, Onitilo AA, Freedman AN, Delate T, et al. Risk of Heart Failure in Breast Cancer Patients After Anthracycline and Trastuzumab Treatment: A Retrospective Cohort Study. J Natl Cancer Inst. 2012;104(17):1293-1305. Disponible en: https://doi.org/10.1093/jnci/djs317

27. Bradshaw PT, Stevens J, Khankari N, Teitelbaum SL, Neugut AI, Gammon MD. Cardiovascular Disease Mortality Among Breast Cancer Survivors. Epidemiology. 2016;27(1):6-13. Disponible en: https://doi.org/10.1097/ede.0000000000000394

28. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMC Cancer. 2010;10:337. Disponible en: https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-337

29. Patnaik JL, Byers T, DiGuiseppi C, Dabelea D, Denberg TD. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. Breast Cancer Res. 2011;13(3):R64. Disponible en: https://doi.org/10.1186/bcr2901

30. Herrmann J, Lerman A. An update on cardio-oncology. Trends Cardiovasc Med. 2014;24(7):285-295. Disponible en: https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.tcm.2014.07.003

31. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2017;35(8):893-911. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.2016.70.5400

32. Marty M, Espié M, Llombart A, Monnier A, Rapoport BL, Stahalova V, et al. Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. Ann Oncol. 2006;17(4):614-622. Disponible en: https://doi.org/10.1093/annonc/mdj134

33. Venturini M, Michelotti A, Del Mastro L, Gallo L, Carnino F, Garrone O, et al. Multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dexrazoxane versus no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer. J Clin Oncol. 1996;14(12):3112-3120. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.1996.14.12.3112

34. Rafiyath SM, Rasul M, Lee B, Wei G, Lamba G, Liu D. Comparison of safety and toxicity of liposomal doxorubicin vs. conventional anthracyclines: a meta-analysis. Exp Hematol Oncol. 2012;1(1):10. Disponible en: https://doi.org/10.1186/2162-3619-1-10

35. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. Circulation. 2006;114(23):2474-2481. Disponible en: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635144

36. Seicean S, Seicean A, Alan N, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Cardioprotective effect of β-adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure. Circ Heart Fail. 2013;6(3):420-426. Disponible en: https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/23425978/Cardioprotective_effect_of_%CE%B2_adrenoceptor_blockade_in_patients_with_breast_cancer_undergoing_chemotherapy:_follow_up_study_of_heart_failure_

37. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Dogan A, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2006;48(11):2258-2262. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.07.052

38. Koeck J, Abo-Madyan Y, Lohr F, Stieler F, Kriz J, Mueller R-P, et al. Radiotherapy for early mediastinal Hodgkin lymphoma according to the German Hodgkin Study Group (GHSG): the roles of intensity-modulated radiotherapy and involved-node radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;83(1):268-276. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.05.054

39. Campbell BA, Hornby C, Cunninghame J, Burns M, MacManus M, Ryan G, et al. Minimising critical organ irradiation in limited stage Hodgkin lymphoma: a dosimetric study of the benefit of involved node radiotherapy. Ann Oncol. 2012;23(5):1259-1266. Disponible en: https://doi.org/10.1093/annonc/mdr439

40. Brown S-A. Preventive Cardio-Oncology: The Time Has Come. Front Cardiovasc Med [Internet]. Enero 10 de 2020 [citado 7 de marzo de 2021]. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00187

41. Segal R, Zwaal C, Green E, Tomasone JR, Loblaw A, Petrella T, et al. Exercise for people with cancer: a systematic review. Curr Oncol. 2017;24(4):e290-e315. Disponible en: https://dx.doi.org/10.3747%2Fco.24.3619

42. Patel AV, Friedenreich CM, Moore SC, Hayes SC, Silver JK, Campbell KL, et al. American College of Sports Medicine Roundtable Report on Physical Activity, Sedentary Behavior, and Cancer Prevention and Control. Med Sci Sports Exerc. 2019;51(11):2391-2402. Disponible en: https://doi.org/10.1249/mss.0000000000002117

43. Matthews CE, Moore SC, Arem H, Cook MB, Trabert B, Håkansson N, et al. Amount and Intensity of Leisure-Time Physical Activity and Lower Cancer Risk. J Clin Oncol. 2020;38(7):686-697. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.19.02407

44. Inoue-Choi M, Robien K, Lazovich D. Adherence to the WCRF/AICR guidelines for cancer prevention is associated with lower mortality among older female cancer survivors. Cancer Epidemiol Biomark Prev. 2013;22(5):792-802. Disponible en: https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-13-0054

45. Friedenreich CM, Wang Q, Neilson HK, Kopciuk KA, McGregor SE, Courneya KS. Physical Activity and Survival After Prostate Cancer. Eur Urol. 2016;70(4):576-585. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.12.032

46. Speck RM, Courneya KS, Mâsse LC, Duval S, Schmitz KH. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. J Cancer Surviv. 2010;4(2):87-100. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s11764-009-0110-5

47. Hayward R, Lien CY, Jensen BT, Hydock DS, Schneider CM. Exercise training mitigates anthracycline-induced chronic cardiotoxicity in a juvenile rat model. Pediatr Blood Cancer. 2012;59(1):149–154, . Disponible en: http://doi.org/10.1002/pbc.23392

48. Chen JJ, Wu PT, Middlekauff HR, Nguyen KL. Aerobic exercise in antracycline induced cardiotoxicity: a systematic review of current evidence and future directions. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2017;312(2):H213-H222. Disponible en: http://doi.org/10.1152/ajpheart.00646.2016

49. Maddocks M. Physical activity and exercise training in cancer patients. Clin Nutr ESPEN. 2020;40:1-6. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.09.027

50. Demark-Wahnefried W, Rogers LQ, Alfano CM, Thomson CA, Courneya KS, Meyerhardt JA, et al. Practical clinical interventions for diet, physical activity, and weight control in cancer survivors. CA Cancer J Clin. 2015;65(3):167-189. Disponible en: https://doi.org/10.3322/caac.21265

51. Ng AH, Ngo-Huang A, Vidal M, Reyes-Garcia A, Liu DD, Williams JL, et al. Exercise Barriers and Adherence to Recommendations in Patients With Cancer. JCO Oncol Pract. 2021;17(7):e972-e981. Disponible en: http://doi.org/10.1200/OP.20.00625

52. Stubblefield MD. The Underutilization of Rehabilitation to Treat Physical Impairments in Breast Cancer Survivors. PM&R. 2017;9(9S2):S317-S323. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2017.05.010