

Patología del corazón de origen extracardiaco (VII)

Corazón y neoplasias

Julia Calzas, Pilar Lianes y Hernán Cortés-Funes

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

antraciclina/ doxorubicina/ doxorubicina/ metástasis/ mortalidad/ pericarditis/ quimioterapia/ reacciones adversas a medicamentos/ síndrome de la vena cava superior/ tumores cardíacos

La afectación cardíaca por enfermedades neoplásicas puede deberse a invasión cardíaca por el propio tumor, a compresión del corazón y/o de los grandes vasos por neoplasias extracardiacas, embolización y fundamentalmente a los efectos de la terapéutica antitumoral. El tratamiento del cáncer ha experimentado un importante avance en las últimas décadas por la gran expansión de agentes quimioterápicos y el refinamiento de las técnicas de radioterapia; no obstante, muchos de los más efectivos fármacos antineoplásicos y la irradiación torácica ocasionan cardiotoxicidad aguda y crónica. Así, el seguimiento a largo plazo de pacientes que han recibido antraciclinas, fármacos cruciales en la terapia de muchas neoplasias, demuestra fallo cardíaco clínico en el 4,5 al 7% de los pacientes, incrementándose la incidencia de anomalías en la función cardíaca con el tiempo. Su patogenia probablemente incluya la formación de radicales libres, alteraciones en el transporte del calcio, disfunción adrenérgica o liberación de aminas vasoactivas. El dexrazoxano es el único cardioprotector de uso clínico comercializado para un grupo seleccionado de pacientes con carcinoma de mama, por lo que es necesario el desarrollo de nuevos agentes que protejan de la cardiotoxicidad de este grupo de fármacos y reduzcan la morbilidad secundaria a los mismos.

HEART AND NEOPLASMS

Cardiac alterations of neoplastic diseases can be due to direct invasion produced by primary cardiac tumors or more frequently secondary to local compression of vascular structures by extracardiac neoplasms, such as superior vena cava syndrome. One of the most important alterations is the cardiotoxicity of anticancer treatments, either chemotherapy drugs or radiotherapy techniques. These treatments cause acute and/or chronic cardiotoxicity that the oncologist and the cardiologist must be aware of. For instance, 4.5% to 7% of patients that have been treated with antracyclins may suffer cardiac failure in their lifetime. The pathogenesis is still not clear. There is currently a lot of research on cardioprotectors, but nowadays the only one approved by the FDA is dexrazosane, which is used on breast cancer patients treated with adriamycin.

(Rev Esp Cardiol 1998; 51: 314-331)

INTRODUCCIÓN

La afección cardíaca por enfermedades neoplásicas puede ser debida a invasión pericárdica, miocárdica o endocárdica por el propio tumor, compresión cardíaca o de los grandes vasos por tumores extracardiacos, a

embolización secundaria al estado de hipercoagulabilidad existente en el paciente neoplásico, a consecuencias indirectas de complicaciones del tumor por los mediadores circulantes y a los efectos del tratamiento antitumoral específico (tabla 1).

Se describirán brevemente los tumores cardíacos primarios y metastásicos, subrayando la manifestación clínica más común resultado de la afección pericárdica de los mismos; a continuación se comentará el tema del síndrome de la vena cava superior, situación clínica muy frecuente que es considerada una urgencia oncológica y, finalmente, se expondrá de forma amplia la toxicidad cardíaca de la terapéutica antineoplásica.

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

TUMORES PRIMARIOS Y METASTÁSICOS CARDÍACOS

Pericarditis neoplásica

Los tumores primarios del corazón son poco frecuentes, y se observan en menos del 1% de las autopsias¹⁻⁶. Aunque aproximadamente las tres cuartas partes son histológicamente benignos (la mitad mixomas) y el resto malignos (casi siempre sarcomas) (tabla 2), su diagnóstico tiene importancia porque todos los tumores cardíacos pueden producir complicaciones que ponen en peligro la vida de los pacientes y muchos en la actualidad se pueden curar mediante cirugía. Los *mixomas*, los tumores primitivos más frecuentes, en la gran mayoría de casos son esporádicos, solitarios, pediculados y localizados en la aurícula izquierda –sobre todo en la vecindad de la fosa oval– simulando en su presentación clínica una lesión mitral y los síntomas suelen tener un inicio súbito, ser intermitentes y relacionados con la posición corporal; así mismo, pueden dar lugar a un amplio espectro de hallazgos sistémicos como fiebre, caquexia, artralgias, fenómeno de Raynaud, acropaquias, exantema, hipergammaglobulinemia y émbolos sistémicos y pulmonares. La ecocardiografía, especialmente la bidimensional, es muy útil para su diagnóstico. Los *lipomas* y *fibroelastomas papilares*, aunque relativamente frecuentes, suelen ser hallazgos casuales en el estudio autopsico y raras veces producen síntomas. Los *rabdomiomas* y *fibromas*, los tumores más frecuentes de los lactantes y niños, suelen localizarse en los ventrículos; los primeros probablemente son crecimientos hamartomatosos de carácter múltiple en cerca del 90% de los casos y pueden asociarse a esclerosis tuberosa, adenomas sebáceos y tumores renales benignos. Los *hemangiomas* y *mesoteliomas* suelen ser de tamaño pequeño y pueden causar alteraciones de la conducción auriculoventricular y muerte súbita por su propensión a localizarse en la región del nodo auriculoventricular. Los *sarcomas cardíacos*, que habitualmente afectan al lado derecho del corazón, pueden ser de diversos tipos histológicos y, en general, se caracterizan por una evolución rápida que conduce a la muerte en semanas o meses a partir del momento de su presentación clínica, al estar ya muy diseminados.

Los tumores metastásicos⁷⁻¹⁶ son varias veces más frecuentes que los primarios, con porcentajes que varían del 1,5 al 20,6% de las autopsias realizadas en enfermos neoplásicos. Por lo general, las metástasis afectan al pericardio seguido del miocardio, sobre todo al hemicardio derecho y suelen ser múltiples. Los tumores primarios más comunes que causan metástasis cardíacas son el *carcinoma bronquial* y el *carcinoma de mama*, lo que refleja la gran incidencia de estos tumores, seguidos por el melanoma, el linfoma y las leucemias e incrementando su frecuencia los secundarios a

TABLA 1
Manifestaciones clínicas de afección cardíaca en neoplasias malignas

Afección pericárdica
Pericarditis
Taponamiento cardíaco
Síndrome de la vena cava superior
Arritmias
Taquicardia supraventricular
Síncope del seno carotídeo
Bloqueo auriculoventricular
Cardiomegalia e insuficiencia cardíaca congestiva
Soplo cardíaco sin explicación
Hipotensión sin explicación
Endocarditis no infecciosa (marántica)
Angina e IAM
Embolias periféricas

TABLA 2
Incidencia relativa de tumores del corazón

Tipo	Número	Porcentaje
<i>Benignos</i>		
Mixoma	130	30,5
Lipoma	45	10,5
Fibroelastoma papilar	42	9,9
Rabdomioma	36	8,5
Fibroma	17	4,0
Hemangioma	15	3,5
Teratoma	14	3,3
Mesotelioma del nodo AV	12	2,8
Tumor de células granulosas	3	–
Neurofibroma	3	–
Linfangioma	2	–
Subtotal	319	75,1
<i>Malignos</i>		
Angiosarcoma	39	9,2
Rabdomiosarcoma	26	6,1
Fibrosarcoma	14	3,3
Linfoma maligno	7	1,6
Osteosarcoma extraesquelético	5	–
Sarcoma neurogénico	4	–
Teratoma maligno	4	–
Timoma	4	–
Leiomiomasarcoma	1	–
Liposarcoma	1	–
Sarcoma sinovial	1	–
Subtotal	106	24,9
Total	425	100,0

Modificada de McAlister HA, Fenoglio JJ. Tumors of the cardiovascular system. En: *Atlas of Tumor Pathology*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1978; Fase 15, 2.ª serie.

mesotelioma y sarcomas. Las metástasis cardíacas, que casi siempre ocurren cuando la enfermedad ya se ha diseminado, sólo producen manifestaciones clínicas en el 10% de los casos y rara vez es la manifestación

inicial de una tumoración y, como en los tumores primarios, la presentación clínica está más relacionada con la localización y el tamaño del tumor que con el tipo histológico.

Del 10 al 25% de todos los pacientes con cáncer tienen afección pericárdica⁹⁻⁴³ detectada en la autopsia, con poco más del 50% debida al tumor y el resto causada por el tratamiento u otras etiologías, por ejemplo, infecciosas, dado el estado de inmunosupresión de estos enfermos. Es la causa específica más común de pericarditis aguda en los países desarrollados. Los *signos* y *síntomas* de pericarditis con derrame pericárdico y taponamiento cardíaco —dado que en casi todos los pacientes no se efectúa el diagnóstico hasta que aparecen los síntomas de compresión cardíaca grave— son típicos en el carcinoma de pulmón y de mama, así como en la enfermedad de Hodgkin, en el linfoma no hodgkiniano y en la leucemia, en particular, en la linfoblástica mielógena aguda y en las crisis blásticas de la leucemia mieloide crónica; también pueden asemejarse a una pericarditis constrictiva o a una enfermedad pericárdica crónica con derrame, que causa problemas en el diagnóstico diferencial con la secundaria a los efectos de la radiación²⁰. No todos los derrames pericárdicos asociados con cáncer mediastínico son malignos ya que pueden ser causados por la alteración del drenaje linfático; así, pequeños derrames pericárdicos asintomáticos son comunes en mujeres con cáncer de mama metastásico y en la estadificación de los linfomas^{18,19}. La *ecocardiografía* es el procedimiento diagnóstico clave y la tomografía computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) ayudan a su detección y en algunas instancias proporcionan información con respecto a la presencia y a la localización de masas dentro del pericardio y la porción adyacente del mediastino y pulmones.

Las decisiones sobre el *tratamiento* del derrame pericárdico neoplásico dependen del estado general del paciente, de la presencia o ausencia de manifestaciones clínicas relacionadas con la compresión cardíaca y del estadio, pronóstico y opciones de tratamiento disponibles para el tipo histológico específico de tumor: se puede adoptar una actitud expectante en pacientes con derrame pericárdico asintomático que tienen la opción de un tratamiento sistémico eficaz con quimio u hormonoterapia dirigidas contra la neoplasia en cuestión²⁵⁻²⁸; en una pericardiocentesis con catéter de drenaje para el alivio inmediato de los síntomas de taponamiento cardíaco, al tiempo que se diagnostica por examen citológico del líquido pericárdico que es positivo en cerca del 85% de pericarditis malignas; también se ha propuesto la instilación de agentes quimioterápicos²⁹⁻³² en el espacio pericárdico después de la pericardiocentesis con el objetivo de obliterar la cavidad pericárdica por esclerosis de ambas capas. No obstante, hasta el momento no existen pruebas convincentes de que su utilización modifique el pronóstico

después de un drenaje pericárdico completo y no está exenta de efectos secundarios; en la radioterapia³³, antiguamente usada de forma frecuente para efusiones pericárdicas de varios tipos de tumores radiosensibles que no hubieran recibido amplia radiación mediastínica ni cardíaca, como modalidad terapéutica. Actualmente se ha limitado su uso, empleándose sobre todo en el secundario al linfoma, y la pericardiotomía³⁴⁻⁴³ subxifoidea bajo anestesia local y la pericardiectomía amplia por toracotomía izquierda para tratamiento y prevención de derrames recurrentes y enfermedad pericárdica constrictiva. La *supervivencia* tras el tratamiento quirúrgico del taponamiento cardíaco está afectada lógicamente por el tipo de tumor, de forma que en el carcinoma de pulmón la supervivencia promedio es de sólo 3,5 meses, en el carcinoma de mama de torno a 9,3-18,5 meses y en el linfoma de aproximadamente 10 meses según diversas series.

Síndrome de la vena cava superior

El síndrome de la vena cava superior⁴⁴⁻⁷² (SVCS) es la expresión clínica de la obstrucción al flujo sanguíneo de la VCS, aguda o subaguda, por trombosis, compresión o invasión de la misma por procesos en el mediastino superior. Rara vez constituye una urgencia vital. Anatómicamente, la VCS es un gran vaso situado en el mediastino anterosuperior, de pared delgada y flexible por el que circula la sangre a muy baja presión. Es la vía de drenaje del sistema venoso de la cabeza, miembros superiores y porción superior del tórax hacia el corazón derecho. Está rodeada por estructuras más rígidas como esternón, tráquea y bronquio principal derecho, aorta y arteria pulmonar y totalmente envuelta por los ganglios linfáticos parahiliares y paratraqueales encargados del drenaje linfático de todas las estructuras de la cavidad torácica derecha y de la parte inferior del tórax izquierdo; sus dos últimos cm están dentro del saco pericárdico. Su obstrucción condiciona la redistribución de la circulación venosa de las áreas afectadas de forma que interviene el sistema venoso de la ácigos junto con las venas mamarias internas, paraespinales, esofágicas, torácicas laterales y subcutáneas, siendo la dilatación de estas últimas en el cuello y tórax uno de los signos clínicos más representativos del SVCS.

En la actualidad se estima que entre un 78 y un 86% de los SVCS se deben a *etiologías* malignas (tabla 3); el resto en el paciente canceroso son sobre todo debidos a trombosis de VCS en presencia de catéteres centrales. Los pacientes con *cáncer de pulmón* son los que con más frecuencia desarrollan un SVCS; Armstrong et al⁴⁵ revisaron retrospectivamente a 4.100 pacientes con carcinoma broncogénico entre 1965 y 1984 e identificaron a 99 (2,4%) con SVCS. El microcítico es el tipo histológico más frecuente (40%) —en cinco grandes series⁵²⁻⁵⁶ de carcinoma de pulmón de

TABLA 3
Diagnósticos patológicos primarios del síndrome de la vena cava superior

Diagnóstico histológico	Bell et al (n = 159)	Schraufnagel (n = 107)	Parish et al (n = 86)	Yellin et al	
				(n = 63)	(n = 415)
Cáncer de pulmón	129 (81)	67 (63)	45 (52)	30 (48)	271 (65)
Linfoma	3 (2)	10 (9)	8 (9)	13 (21)	34 (8)
Otras neoplasias	4 (3)	14 (13)	14 (16)	8 (13)	40 (10)
Sin neoplasias	2 (1)	16 (15)	19 (22)	11 (18)	50 (12)
Sin diagnóstico	21 (13)	–	–	–	21 (5)

Los valores entre paréntesis corresponden al porcentaje. Reproducido de De Vita VT. *Cancer. Principles and practice of oncology* (5.ª ed.). Filadelfia: Lippincott-Raven, 1997.

células pequeñas del 9 al 19% de los pacientes presentaban SVCS– seguido del carcinoma epidermoide (25%), adenocarcinoma (14%) y carcinoma de células grandes (12%). Los linfomas son la causa de SVCS en el 10-15% de los casos, siendo raros los debidos a linfoma de Hodgkin; Pérez-Soler et al⁵⁷ identificaron 36 casos (4%) de SVCS entre 915 enfermos con linfoma no hodgkiniano tratados en el M.D. Anderson Cancer Center: 23 pacientes (64%) presentaban linfoma difuso de células grandes, 12 pacientes (33%) linfoma linfoblástico y 1 paciente tenía linfoma folicular de células grandes. Otros tumores que causan SVCS son el carcinoma de mama, el timoma y los tumores de células germinales. Las causas de SVCS en niños son más raras y diferentes a los adultos, de forma que la iatrogenia, secundaria a la cirugía cardiovascular por cardiopatías congénitas, el *shunt* ventriculoatrial para la hidrocefalia y la cateterización de VCS para la nutrición parenteral ocupan el primer lugar en frecuencia (70%) y los tumores (linfomas) suponen el 20% de los SVCS en edades pediátricas⁶⁰.

Es rara la aparición del SVCS de forma brusca, normalmente sigue un curso lento y progresivo y una vez establecido, su diagnóstico es sencillo dada la claridad de sus síntomas y signos (tabla 4). En un 58% de 107 pacientes referidos por Schraufnagel⁴⁴, el SVCS se desarrolló antes de que el diagnóstico inicial fuera establecido. Hasta hace unos años la tendencia era iniciar un tratamiento lo más precoz posible y al mismo tiempo evitar *técnicas diagnósticas* (broncoscopia, mediastinoscopia, toracotomía y biopsias de adenopatías supraclaviculares), por considerar que conllevaban un elevado riesgo en presencia del SVCS; en este momento se sabe que tener un diagnóstico histológico preciso condicionará la modalidad terapéutica. Se ha estudiado la incidencia de complicaciones de las técnicas diagnósticas sin apreciarse mortalidad secundaria a ellas; por lo tanto, no parece justificado evitarlas intentando eludir las complicaciones. En la tabla 5 se exponen los procedimientos diagnósticos empleados en diferentes estudios. El *tratamiento* del SVCS se basa en el tratamiento de la neoplasia subyacente que lo causa; mientras se efectúa el estudio necesario para la correcta identificación del tumor, se deben tener en

TABLA 4
Síntomas y signos más comunes en 370 pacientes con síndrome de la vena cava superior

Síntomas	Incidencia (%)
Disnea	63
Hinchazón facial o plenitud cefálica	50
Tos	24
Hinchazón de miembros superiores	18
Dolor torácico	15
Disfagia	9
Signos	
Distensión de las venas del cuello	66
Distensión de las venas torácicas	54
Edema facial	46
Cianosis	20
Plétora facial	19
Edema de brazos	14

Reproducida de De Vita VT. *Cancer. Principles and practice of oncology* (5.ª ed.). Filadelfia: Lippincott-Raven, 1997.

TABLA 5
Positividad de técnicas diagnósticas para síndrome de la vena cava superior

Método	Pacientes	Resultados positivos
Citología del esputo	59	29 (49)
Toracocentesis	14	10 (71)
Biopsia de médula osea	13	3 (23)
Biopsia ganglionar	95	64 (67)
Broncoscopia	124	65 (52)
Mediastinoscopia	54	44 (81)
Toracotomía	49	48 (98)

Los valores entre paréntesis corresponden al porcentaje. La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) con control de TAC se puede considerar una modalidad diagnóstica muy eficaz capaz de desplazar a los métodos más agresivos expuestos anteriormente. Reproducida de De Vita VT. *Cancer. Principles and practice of oncology* (5.ª ed.). Filadelfia: Lippincott-Raven, 1997.

cuenta una serie de medidas generales como evitar el decúbito, reposo en posición semisentado, oxígeno, diuréticos, dieta hiposódica y la utilización de corticoides. La quimioterapia es un tratamiento capaz de ofre-

cer una importante mejoría, dado que más del 65% de los SVCS están producidos por carcinoma de pulmón de células pequeñas, linfomas no hodgkinianos y tumores germinales, es decir, tumores altamente quimio-sensibles y potencialmente curables. La quimioterapia sola o asociada a radioterapia es capaz de conseguir la remisión de síntomas ocasionados por el SVCS al hacer remitir la neoplasia de base. El tiempo necesario desde su administración hasta conseguir la desaparición del SVCS oscila entre 5 y 10 días. Cuando se consigue una rápida respuesta a la quimioterapia, se evita la irradiación de grandes volúmenes. Es conveniente recordar la posibilidad de evitar la utilización de las venas del brazo a la hora de administrar la quimioterapia en los pacientes con SVCS. La radioterapia se sigue considerando el tratamiento de elección en los SVCS producidos por carcinoma de pulmón no microcítico o en aquellos producidos por tumores con baja sensibilidad a la quimioterapia; se recomienda iniciarla con dosis elevadas seguida de fraccionamientos convencionales hasta alcanzar una dosis total de 30-50 Gy. Otros tratamientos que pueden utilizarse para conseguir revertir un SVCS son la angioplastia intraluminal mediante la utilización de endoprótesis autoexpandibles; se trata de una técnica poco contrastada que produce un alivio de forma inmediata. La cirugía con utilización de *bypass* podría plantearse en SVCS de etiología maligna cuando no se ha obtenido la mejoría esperada con la quimio y la radioterapia. Los agentes trombolíticos (estreptocinas, urocinasa o activador tisular del plasminógeno) tienen su utilidad en los SVCS secundarios a la utilización de catéteres.

Toxicidad cardíaca de la terapia antineoplásica

Los *fármacos citotóxicos* carecen de una especificidad absoluta de acción, por lo que, junto a su actividad antitumoral, originan también efectos indeseables en los tejidos sanos del organismo; algunos son comunes a muchos citotóxicos (emesis, mucositis, mielosupresión, alopecia, etc.) mientras que otros, como la cardiotoxicidad, son específicos de unos grupos terapéuticos. En primer lugar, revisaremos el grupo de agentes antineoplásicos cardiotóxicos más relevante, las antraciclinas y sus análogos; posteriormente se tratará de los fármacos con cardiotoxicidad menos importante y, por último, de los efectos cardiovasculares de la inmunoterapia (tabla 6).

Las *antraciclinas*⁷³⁻¹⁸⁷ son antibióticos, productos bacterianos muy pigmentados, que se conocen como rodomicinas; poseen un núcleo antraquinona que se acopla a un aminoazúcar. La acción citocida es consecuencia de la formación de radicales libres o por incremento de la fragmentación del ADN dependiente de la topoisomerasa II. La daunorubicina es eficaz en la leucemia linfoblástica y mieloblástica aguda; la adriamicina (ADR) tiene un amplio espectro de actividad; es

activa en carcinoma de mama, pulmón, tiroides, ovario-endometrio, linfomas-leucemias y sarcomas. La asociación de las antraciclinas con la miocardiopatía es conocida desde su introducción en las décadas de los sesenta-setenta⁷³⁻⁷⁶.

La cardiotoxicidad antraciclínica tiene varias presentaciones clínicas:

1. *Cardiotoxicidad aguda*^{77,78}. Ésta ocurre durante u horas después de su administración en bolo y consiste principalmente en taquiarritmias supraventriculares; los cambios ECG que ocurren más comúnmente incluyen disminución del voltaje del complejo QRS, diversas anomalías inespecíficas del segmento ST-onda T y extrasístoles auriculares y ventriculares; rara vez ocurren arritmias ventriculares fatales. Estos efectos son, por lo general, transitorios y ocurren en hasta un 40% de los pacientes; no parecen ser dependientes de la dosis o del esquema ni estar relacionados con el desarrollo de miocardiopatía posterior; por lo general, no son una indicación para detener el tratamiento con antraciclinas. El síndrome de pericarditis-miocarditis y la disfunción aguda del ventrículo izquierdo son trastornos raros; puede producirse la muerte súbita como resultado de una arritmia, infarto miocárdico o disfunción aguda del ventrículo izquierdo.

2. *Cardiotoxicidad crónica*⁷⁹⁻⁹⁰. Es, con mucho, la más importante; se debe principalmente al desarrollo de una miocardiopatía degenerativa dependiente de la dosis y que puede culminar en un fallo cardíaco congestivo (FCC); se presenta de 0 a 231 días después de la administración de la última dosis (hasta 30 meses más tarde) con un pico a los 3 meses de su última administración. Las manifestaciones clínicas son indistinguibles de otras formas de fallo cardíaco: taquicardia sinusal, taquipnea, disnea, cardiomegalia, edema periférico y pulmonar, hepatomegalia, congestión venosa, derrame pleural y signos de bajo gasto; usualmente el fallo es izquierdo o biventricular; no obstante, se ha descrito la disfunción del ventrículo derecho selectiva⁸²; la mortalidad de los pacientes que presentan datos de insuficiencia cardíaca según las series oscila entre el 25 y el 60 (la supervivencia es menor cuando se presenta dentro de las cuatro semanas que siguen a la finalización de la quimioterapia). Sin embargo, en el momento actual la mayoría de los pacientes pueden ser estabilizados con un tratamiento farmacológico intenso que incluya inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y posiblemente betabloqueantes⁸⁷ e incluso trasplante cardíaco⁸⁸⁻⁹⁰ en enfermos refractarios al tratamiento y libres de enfermedad neoplásica, y en otros casos, numerosas pequeñas series han documentado una importante mejoría e incluso normalización de la función cardíaca en los años siguientes^{83,84}. En 5.613 pacientes tratados con daunorubicina y 4.018 tratados con ADR, Von Hoff^{79,80} demostró un continuo incremento exponencial en la

TABLA 6
Resumen de la cardiotoxicidad de los fármacos quimioterápicos

	FCC	Cardio- miopatía	Mio/ pericarditis	Bradicardia	Arritmias ventriculares	Alt. ECG	Espasmo coronario/ angina	Hipo- tensión	Misceláneas
Antraciclinas									
Doxorubicina	+++	+++	+		+	++			
Daunorubicina	+++	+++	++		+	++			
Epirubicina	++	++							
Idarubicina	++	++							
Esorubicina	++	++							
Mitoxantrona	++	++							No técnicamente antraciclina
Otros antibióticos									
Bleomicina			+			+			Síndrome dolor agudo torácico
Actinomicina D			+						
Mitomicina C									Puede incrementar cardiotoxicidad DOX
Alquilantes									
Ciclofosfamida			++			++			Necrosis miocárdica; elevación de enzimas cardíacas; cardiotoxicidad sólo a altas dosis
Ifosfamida	+								Puede incrementar cardiotoxicidad
DOX									
Busulfán									Fibrosis endocárdica
Cisplatino						+	+		
Mostaza nitrogenada						++			Sólo a altas dosis
Antimetabolitos									
5-fluorouracilo					+	+	+	+	Raro IAM
Metotrexato						+			
Alcaloides de plantas									
Vincristina									Cardioneuropatía autonómica transitoria, raro IAM
Vinblastina									Caso reportado de IAM
Etopósido									Caso reportado de IAM
Hormonas									
DES	+								También IAM; dosis dependiente
Mod Respuesta Biol						+		++	También IAM
Misceláneas									
Amsacrina	++	+			+	+			Clínica similar a cardiotoxicidad DOX
Taxol				+	+	++		++	Caso reportado de IAM

+: infrecuentes o de pequeño significado clínico; ++: frecuencia intermedia o significado clínico; +++: alta frecuencia o significado clínico. Reproducida de Allen A. *Semin Oncol* 1992; 19: 534.

incidencia de fallo cardíaco con el aumento de la dosis acumulada; posteriormente, Billingham¹¹² usó la biopsia endomiocárdica para demostrar que las lesiones miocárdicas empeoran progresivamente en una relación lineal al incremento de la dosis acumulada, frente al incremento no lineal en la disfunción miocárdica, sugiriendo un umbral de lesión miocárdica tolerable más allá del cual la administración de más fármaco resultaría en un fallo cardíaco clínico (fig. 1). Para sujetos a los que se les administra dosis estándar de ADR cada 3 semanas, sin otros factores de riesgo cardíaco, el riesgo de FCC⁷⁹ es muy bajo

hasta alcanzar una dosis total de 450 mg/m²; después de 550 mg/m² el riesgo se incrementa rápidamente de forma más o menos lineal; así, pacientes que reciben un total de 1.000 mg/m² tienen cerca de un 50% de probabilidades de desarrollar FCC; no obstante, se ha constatado FCC en enfermos con una dosis total de únicamente 40 mg/m² y al menos un paciente ha recibido 5.047 mg/m² sin evidencia de FCC. Con la vigilancia médica a largo plazo de supervivientes de cáncer, existen muchas publicaciones sobre ICC que se manifiesta 5 o más años después del tratamiento con antraciclinas.

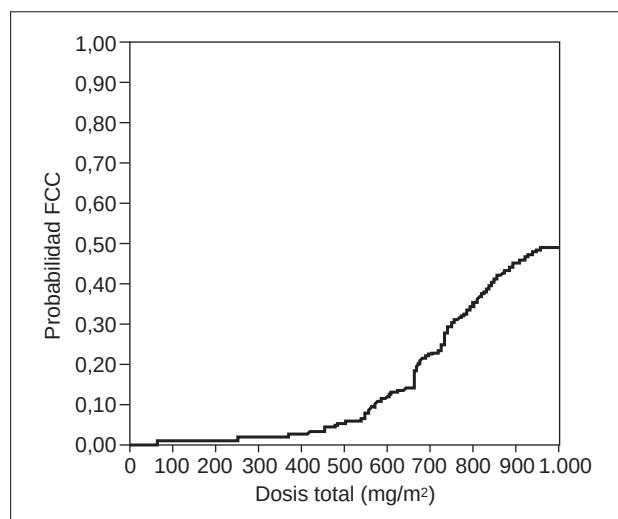


Fig. 1. Probabilidad de desarrollar fallo cardíaco congestivo secundario a doxorubicina frente a la dosis total de doxorubicina ($n = 3.941/88$ casos de FCC). Tomada de Von Hoff DD, Layard MMVY, Basa P et al. Risk factors for doxorubicin-CHF. Ann Intern Med 1979; 91: 710.

3. **Cardiotoxicidad tardía**⁹¹⁻¹⁰³. Ésta comprende descompensaciones tardías de enfermos que se han recuperado de una cardiotoxicidad subaguda o fallos cardíacos de novo, 6 a 20 años después de la terapia antraciclínica; también ha sido demostrada subclínicamente como anomalías en la función sistólica en el 23%, masa cardíaca anormal en el 52% y respuesta anómala al ejercicio en hasta un 80% de pacientes; algunos autores⁹⁶⁻¹⁰¹ han comunicado deficiencias también de la función diastólica; estas anomalías son más evidentes cuanto más tiempo haya transcurrido desde el tratamiento⁹². Las anomalías en la masa miocárdica, según algunos trabajos⁹⁵, serían más pronunciadas en sujetos tratados en la temprana infancia, lo que implicaría un efecto negativo sobre el crecimiento miocárdico. Se han comunicado arritmias graves, incluyendo taquicardias y fibrilaciones ventriculares y bloqueos de segundo y tercer grados, como efectos tóxicos tardíos. Como con la toxicidad subaguda, la incidencia de las anomalías tardías se incrementa con la dosis total acumulada y la irradiación mediastínica. El estado cardíaco, medido con métodos no invasivos al término de la terapia antraciclínica predice la probabilidad de desarrollar alteraciones tardías orientándonos así sobre la frecuencia de seguimiento a largo plazo⁹².

Existen otros factores¹⁰⁴⁻¹¹⁰, además de la dosis total acumulada, que favorecen o incrementan el riesgo de miocardiopatía, como la irradiación mediastínica. Bristow calculó que la irradiación del mediastino previa incrementa el riesgo de fallo cardíaco asociado a ADR a 1,6, sólo si se administran más de 60 Gy; las enfermedades cardíacas preexistentes —incluida hipertensión—, la edad (niños y ancianos), la malnutrición,

especialmente deficiencia en vitamina E, y la administración simultánea con otros quimioterápicos (ciclofosfamida, etopósido, actinomicina D, mitomicina C, melfalán, vincristina, bleomicina y dacarbacina) comunicada en forma de pequeñas series o notas clínicas. El estado general, el sexo, la raza y el tipo de tumor no parecen influir en la tolerancia cardíaca a la ADR. Sí existe una correlación entre el riesgo de miocardiopatía y el pico plasmático de antraciclinas, que hace aconsejable en este sentido infusiones continuas y bajas dosis a intervalos cortos (véase posteriormente). El estudio patológico¹¹¹⁻¹¹³ de la cardiotoxicidad aguda demuestra tumefacción de fibras musculares, lisis de células aisladas (miocitólisis), hipereosinofilia, acumulación de material hialino y algunas veces infiltrado inflamatorio de granulocitos, linfocitos e histiocitos alrededor de los miocitos; en la toxicidad crónica los corazones están aumentados de tamaño, pálidos, blandos y con dilatación ventricular; la microscopia óptica revela miocardiopatía grave con menor número de células miocárdicas que presentan cambios degenerativos; el microscopio electrónico ayuda a identificar una deficiencia extensa de haces miofibrilares, lisis de miofibrillas y deformación y rotura de las líneas Z; las mitocondrias y el retículo sarcoplásmico están edematosos con cuerpos de inclusión (células vacuoladas); puede producirse una pérdida casi completa de elementos contráctiles; si la toxicidad es leve, estas lesiones son parcheadas, pero con dosis más altas se ve afectado todo el miocardio. La examinación tardía revela hipertrofia de los miocitos restantes sin fibrosis y disminución de la vacuolización. Los estudios de autopsias sistemáticos en pacientes que han recibido antraciclinas ponen de manifiesto datos clínicos de toxicidad sin signos histológicos; de manera recíproca, se observan signos histológicos de toxicidad farmacológica cuando faltan signos o síntomas clínicos.

No se ha establecido el mecanismo exacto¹¹⁴⁻¹³⁵ de la cardiotoxicidad por ADR, aunque se han propuesto numerosas hipótesis como disfunción adrenérgica, liberación de aminas vasoactivas y de citocinas (TNF, IL-2, etc.); entre ellas, la formación de radicales libres —anión superóxido y radicales hidroxilos— que serían responsables de la afectación del ADN y de la peroxidación lipídica, potenciada por la ausencia en los tejidos cardíacos, a diferencia de otros tejidos humanos, de cantidades suficientes de catalasas, y que la enzima glutatión peroxidasa se encuentre disminuida por la quimioterapia; la cardiotoxicidad es también causada por su capacidad para presentar interacciones con ciertos fosfolípidos, como la cardiolipina, cuya máxima concentración se encuentra en la membrana mitocondrial, resultando una inhibición de la fosforilación oxidativa y por ello de la formación de ATP; el resultado de la rotura del retículo sarcoplásmico y los efectos directos del metabolito doxorubicinol causan alteraciones en el transporte del calcio. En las células expues-

TABLA 7
Dosis acumulada máxima recomendada de antraciclinas

Antraciclinas	Dosis total acumulada (mg/m ²)	Dosis por ciclo (mg/m ²)
Daunorubicina	550	20-120
Doxorubicina	450-550	40-75
Epirubicina	900	75-90
Idarubicina	120	8-12
Mitoxantrona	160	10-12

tas al fármaco crónicamente se producen alteraciones en las proteínas contráctiles que incluyen disminución en la síntesis de actina alfa y en la producción de cadenas pesadas de miosina. Por la importancia de estos fármacos en el tratamiento de diversas neoplasias y por la incidencia elevada de toxicidad cardíaca grave, se han propuesto varios *métodos para la detección preclínica*¹³⁶⁻¹⁵¹ de esta complicación, dada la tremenda variabilidad individual en la tolerancia cardíaca a las antraciclinas que limita la utilidad de restringir la dosis total acumulada a 500 mg/m² (tabla 7). Entre los estudios no invasivos, las ecocardiografías seriadas son de utilidad para identificar cambios en la función sistólica y diastólica, especialmente en niños, en quienes las imágenes son claras y de fácil medición; el parámetro más monitorizado es la fracción de acortamiento. La angiografía con isótopos radiactivos proporciona una medición bastante precisa de la disfunción del ventrículo izquierdo (FEVI) pero no es particularmente sensible para detectar a pacientes con una lesión miocárdica incipiente presente en la biopsia endomiocárdica. Su realización en el ejercicio incrementa de forma importante su sensibilidad a costa de una disminución en su especificidad; dado que la lesión miocárdica y la disfunción miocárdica resultante de la misma ocurren de días a semanas después de la administración de ADR, la FEVI debería medirse justo antes de la siguiente dosis. Si durante el tratamiento la FEVI disminuye precipitadamente en un espacio de tiempo imprevisto, será necesaria su repetición para excluir un valor erróneo, situación no inusual. La biopsia endomiocárdica percutánea, que es segura y efectiva en manos experimentadas, con una tasa de complicaciones del 1,5%, clarificará cualquier resultado obtenido por métodos incruentos; las muestras son obtenidas de la porción apical del septo ventricular derecho por vía yugular interna. Billingham ha desarrollado una escala para evaluar la progresión de la miocardiopatía (tabla 8). Ocasionalmente se producen falsos negativos. En estudios simultáneos en los que se emplearon biopsia y ventriculografía isotópica, se comprobó una buena correlación de ambas; mientras que los estudios no invasivos revelaron una disminución acelerada en la función miocárdica con valores del fármaco mayores de 400

TABLA 8
Escala semicuantitativa de lesión miocárdica por antraciclina determinada mediante biopsia

Grado de biopsia	Manifestaciones histopatológicas
0	No hay cambio detectable de la anomalía
1	Número escaso de células ($\leq 5\%$) en las que se observan distensión de retículo sarcoplásmico, pérdida miofibrilar inicial, o ambas alteraciones
1,5	Cifras pequeñas de células (5 al 15%), algunas presentan vacuolización citoplásmica definida, pérdida miofibrilar en ambas alteraciones
2	Grupos de células (16 al 25%), algunas presentan vacuolización citoplásmica definida, pérdida miofibrilar, o ambas alteraciones
	Las biopsias con grados hasta número 2 tienen un porcentaje de riesgo menor al 10% de insuficiencia cardíaca, con un incremento en la dosis de doxorubicina de 100 mg/m ²
2,5	Grupos de células (26 al 35%), algunas presentan vacuolización citoplásmica definida, pérdida miofibrilar notable, o ambas alteraciones
	Las biopsias hasta de grado 2,5 tienen un riesgo del 10 al 25% de insuficiencia cardíaca, con incremento en la dosis de doxorubicina de 100 mg/m ²
3	La lesión celular diseminada ($> 35\%$) presenta pérdida avanzada de organelos, pérdida total de miofibrillas y degeneración mitocondrial y nuclear
	La biopsia grado 3 se asocia con riesgo mayor del 25% de insuficiencia cardíaca si se administra más cantidad de doxorubicina

Tomada de Fowles RE. Cardiac catheterization and endomyocardial biopsy. En: Kapoor AS, editor. *Cancer and the heart*. Nueva York: Springer Verlag, 1986; 48.

mg/m², en los estudios de biopsia se observó una progresión casi constante de la lesión miocárdica en función de la dosis acumulativa; estos datos indican que se dispone de mecanismos compensadores para mantener la función miocárdica a pesar de la lesión. Se han publicado numerosas guías para ayudar al médico a decidir si un enfermo en particular puede iniciar con seguridad el tratamiento con antraciclinas, con qué frecuencia debe ser monitorizado y cuándo debe ser suspendido el fármaco (tabla 9). Este esquema no incluye algunas de las estrategias enumeradas posteriormente, como cambios en la forma de administración o su sustitución por fármacos con similar actividad pero menos cardiotoxicos como mitoxantrona. Los nuevos métodos para detectar la cardiotoxicidad incluyen radionucleótidos como el tántalo-178, el indio-111-antimiosina (anticuerpo monoclonal que se une a la miosina cardíaca que es expuesta cuando los miocitos se lesionan) y la ¹²³I-MIB, así como la monitorización de las concentraciones séricas de troponina T y del péptido natriurético auricular, entre otros.

TABLA 9
Esquema de monitorización de la cardiotoxicidad por doxorubicina

Antes de la administración de 100 mg/m² de doxorubicina practicar angiografía basal con radionúclidos en reposo para calcular la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI). Se practicarán estudios subsiguientes al menos tres semanas después de haber administrado la dosis total acumulativa indicada antes de considerar la siguiente dosis. En aquellos casos en que la FEVI no sea disponible se limitará la dosis a 450 mg/m² en pacientes de alto riesgo y a 550 mg/m² en el resto*

Pacientes con FEVI basal normal (≥ 50%)

Efectuar el segundo estudio después de 250 a 300 mg/m²

Repetir el estudio después de 400 mg/m² en pacientes con cardiopatía diagnosticada, exposición a radiación, resultados anormales en el ECG, o tratamiento con ciclofosfamida; o después de 400 mg/m² en ausencia de cualquiera de estos factores de riesgo

A partir de entonces efectuar estudios secuenciales antes de cada dosis

Suspender el tratamiento con doxorubicina en el momento que se satisfagan los criterios funcionales de cardiotoxicidad, o sea, reducción absoluta de FEVI ≥ 10% acompañada de reducción hasta un nivel ≤ 50%

Pacientes con FEVI basal anormal (< 50%)

El tratamiento con doxorubicina no debe iniciarse con FEVI basal < 30%

En pacientes FEVI > 30% y < 50% se deben practicar estudios secuenciales antes de cada dosis

Interrumpir la doxorubicina si presenta cardiotoxicidad; reducción absoluta en FEVI ≥ 10%, FEVI final ≤ 30%, o ambas cosas

*Alto riesgo: radioterapia mediastino, edad > 70 años, HTA y enfermedad coronaria, valvular o miocárdica; modificada de Braunwald E. *Heart disease* (5.ª ed.). Filadelfia: Saunders, 1997.

La mejor *prevención* de la toxicidad cardíaca por antraciclinas es la limitación de dosis; se han ensayado varios agentes cardioprotectores entre los que se incluyen el uso de depuradores de radicales¹¹⁸⁻¹²⁰ libres¹⁵²⁻¹⁵⁴ (vitamina C y E, N-acetilcisteína y probucol), coenzima Q10, glucósidos cardíacos, antagonistas de los canales del calcio¹⁵⁵⁻¹⁵⁸, agentes antiinflamatorios, bloqueo histaminérgico y adrenérgico¹⁵⁹, etc., cuya utilidad clínica está todavía por definir. La doxorubicina¹⁶⁰⁻¹⁶⁶ liposomal MPEG es una formulación de la ADR encapsulada en liposomas, con nombres comerciales de Doxil y Caelyx, que evita su reconocimiento y absorción por parte del sistema fagocítico mononuclear resultando en una reducción del suministro inespecífico del fármaco a los tejidos normales y de los elevados picos que alcanza el fármaco libre en el plasma, responsables de la toxicidad; al mismo tiempo, la formulación liposomal puede conseguir el acceso de la ADR a los tumores con especificidad aumentada y una

vez allí, los liposomas liberan altos valores de ADR en las células malignas sin afectar a los tejidos normales; existen indicios de que ésta es menos cardiotóxica: el examen histológico de las biopsias cardíacas de pacientes que recibieron dosis acumuladas de DOX liposomal MPEG de 440 a 840 mg/m² no expuestos anteriormente a las antraciclinas reveló una toxicidad cardíaca significativamente menor que en los correspondientes controles que recibieron ADR convencional ($p < 0,0001$). Merece una atención especial el dexrazoxano¹⁶⁷⁻¹⁷², conocido como ICRF-187 o ADR-529 y comercialmente como Zinecard o Cardioxane, un lípido soluble análogo del EDTA capaz de quelar los iones FeIII necesarios para la formación de radicales hidroxilo que ha demostrado en ensayos animales y humanos ejercer un efecto protector contra la miocardiopatía adriamícinica (y de análogos como epirubicina y mitoxantrona) aparentemente sin afectar a la eficacia antitumoral; fue aprobado para su uso por la FDA en 1995 «para reducir incidencia y severidad de miocardiopatía asociada con la administración de ADR en mujeres con carcinoma de mama metastásico que han recibido una dosis acumulada de 300 mg/m² y se beneficiarían de continuar la terapia con ADR». La disminución de los valores máximos del fármaco en la sangre parece ofrecer otra perspectiva para reducir la toxicidad cardíaca¹⁷³⁻¹⁸²; en varios estudios aleatorizados con monitorización mediante técnicas no penetrantes y biopsia endomiocárdica, se redujo la lesión provocada cuando fue administrado por venoclisis continua (48-96 h) en lugar de en inyección rápida; de manera semejante, las dosis menores administradas con mayor frecuencia manteniendo la intensidad de dosis reducen las cifras plasmáticas máximas y parecen disminuir la incidencia de toxicidad cardíaca¹⁸³⁻¹⁸⁷; así, la pauta de ADR en una dosis baja semanal permite administrar unos 200 mg/m² adicionales a la cantidad tolerada con el esquema estándar trisemanal. La actividad antitumoral no parece verse afectada al modificar la técnica de administración de esta manera. Otra orientación a este problema ha sido el desarrollo de análogos de la ADR que conserven su efecto antitumoral pero que no causen toxicidad cardíaca; sin embargo, a pesar de la gran cantidad de agentes estudiados, como epirubicina (que a dosis antitumorales equivalentes presenta un pequeña pero estadísticamente significativa disminución en la cardiotoxicidad comparada con la ADR estándar), idarubicina, esorubicina, aclarubicina y pirarubicina, no se ha conseguido, por lo que la «antraciclina ideal» todavía está por descubrir.

La *mitoxantrona*¹⁸⁸⁻¹⁹² es una antracenodiona sintética; actúa como agente intercalante del ADN y como inhibidor de la topoisomerasa 2; sin embargo, los radicales libres derivados de su semiquinona son poco reactivos, por lo que su cardiotoxicidad es menor que la de sus análogos, las antraciclinas; en ausencia de

factores predisponentes, la incidencia global, comunicada por los Laboratorios Immunex, de descensos moderados y severos subclínicos de la FEVI, es del 13% y de insuficiencia cardíaca a una dosis acumulada de 140 mg/m² del 2,5%. Generalmente, la incidencia de ICC aumenta cuando las dosis acumulativas son mayores de 100 mg/m² en pacientes que han recibido previamente antraciclinas, y con dosis mayores de 160 mg/m² (equivalente a 800 mg/m² de ADR) o más en enfermos sin tratamiento previo.

El paclitaxel (taxol)¹⁹³⁻¹⁹⁷ es un taxano que se aísla de la corteza del *Taxus brevifolia*; es un agente antimitótico que promueve el ensamblaje de la tubulina en los microtúbulos y estabiliza la formación de los mismos al evitar la despolimerización de los polímeros formados; posee actividad antitumoral en tumores de ovario, mama y carcinomas de cabeza-cuello y pulmón, entre otros. La bradicardia asintomática ocurre en el 29% de pacientes en los estudios de fase II; excluyendo ésta, ocurren otras alteraciones del ritmo (bloqueo AV tipo Wenckebach y Mobitz II, de tercer grado y de rama) sólo en el 1% de los casos; las manifestaciones de cardiopatía isquémica y taquicardia ventricular no son claramente atribuibles al paclitaxel, puesto que han ocurrido con la administración conjunta de cisplatino y podrían también estar implicadas en su producción el cremophor, utilizado como disolvente del taxol, o los anti-H₂ empleados como profilaxis de las reacciones de hipersensibilidad secundarias a su administración; no obstante, en los enfermos con factores de riesgo cardíaco, como enfermedad coronaria inestable o alteraciones en la conducción cardíaca, se recomienda realizar una vigilancia cautelosa. Los estudios clínicos realizados con taxol en infusión de tres horas y ADR comunican una toxicidad cardíaca aceptable si se limita la dosis acumulativa de ADR a 360 mg/m² (6 ciclos).

La ciclofosfamida y la ifosfamida¹⁹⁸⁻²⁰⁵ son agentes alquilantes que precisan que la forma administrada se active de forma secuencial en los hepatocitos y tejidos periféricos. A dosis mayores de 100 mg/kg/semana de ciclofosfamida, empleadas en la citorreducción e inmunosupresión previa al trasplante medular, aparecen efectos cardiotóxicos incluyendo una pancarditis hemorrágica; se manifiesta clínicamente a los 1-10 días de su administración con síntomas de ICC severa; la mortalidad inmediata es del 43%, pero pasado el período inicial es potencialmente reversible de forma completa. En contraste con la ADR, su cardiotoxicidad es aguda y no parece ser acumulativa; el antecedente de exposición a antraciclinas, radioterapia y fallo cardíaco, así como una FEVI previa menor del 50%, se correlaciona con la toxicidad clínica. La ifosfamida, que precisa cuatro veces más dosis que la ciclofosfamida para obtener el mismo efecto antitumoral, provoca arritmias supraventriculares y cambios de la onda ST-T.

El 5-fluorouracilo²⁰⁶⁻²¹³ es una pirimidina fluorada que para ejercer su acción precisa de una activación intracelular mediante diversas reacciones bioquímicas que culminan con la formación de FdUMP, que es inhibidor de la timidilato sintetasa; sus principales indicaciones son el tratamiento adyuvante del carcinoma de mama y colorrectal y el tratamiento de estos y otros carcinomas (ovario, estómago, cabeza y cuello) en etapas avanzadas. Puede originar toxicidad cardiológica que, a diferencia de la de las antraciclinas, es independiente de dosis. Labianca, en 1982, revisó a 1.083 pacientes tratados con 5-fluorouracilo y halló que el 1,6% experimentaban cardiotoxicidad; series posteriores han comunicado una incidencia muy superior. Se manifiesta clínicamente por dolor precordial, asociado o no a cortejo vegetativo, de aparición en las primeras doce horas posteriores a la administración del fármaco (en la mayoría de casos tras su segunda o sucesivas administraciones) que suele revertir espontáneamente o con vasodilatadores (nitritos y calcioantagonistas).

La reinstauración del 5-fluorouracilo puede originar un infarto agudo de miocardio (IAM) con una mortalidad del 12,5%; en el ECG pueden observarse cambios de tipo isquémico; esta manifestación es más frecuente en enfermos con antecedentes de cardiopatía isquémica y su mecanismo es posiblemente el vasospasmo coronario; se han descrito casos de miocardiopatía tóxica aguda, en ausencia de IAM, de evolución fatal, así como episodios clínicos y electrocardiográficos indicativos de pericarditis aguda y de arritmias, sobre todo supraventriculares.

También se han mencionado complicaciones coronarias isquémicas después del tratamiento²¹⁴⁻²²⁴ con cisplatino, bleomicina, alcaloides de la vinca (y con cardioneuropatía autonómica) y etopósido. La amsacrina, usada en las leucemias agudas, se asocia con arritmias cardíacas agudas (el 50% asociadas a hipopotasemia) y miocardiopatía, de forma similar a las antraciclinas.

Las glucoproteínas de la familia del interferón e *interleucina*²²⁵⁻²³¹ ocasionan igualmente lesiones sobre el corazón. Así, los interferones empleados en tricoleucemia y leucemia mielógena crónica, linfomas de bajo grado, carcinoma renal, melanoma y sarcoma de Kaposi han sido identificados en 44 de 432 pacientes pertenecientes a 15 estudios de fase I como causantes de arritmias cardíacas, isquemia e infarto y miocardiopatía. La IL-2, usada como agente antitumoral sola o formando parte de la denominada inmunoterapia adoptiva (células LAK) en carcinoma renales y melanomas produce en el 8-30% de los sujetos isquemia miocárdica durante la venoclisis o inmediatamente después de ella; la mayoría de los pacientes afectados tienen mínimos factores de riesgo cardíaco o no presentan ninguno; existen evidencias de una reducción del trabajo sistólico del ventrículo izquierdo y de una disminución de la contractilidad cardíaca; aunque la ventriculografía isotópica y la ecografía permiten lo-

TABLA 10
Clasificación de las cardiopatías relacionadas con radiación

1. Pericarditis aguda (causada por necrosis de tumor adyacente al corazón)
2. Pericarditis retardada
 - a) Radiación aguda-pericarditis inducida, sin derrame
 - b) Radiación aguda-pericarditis inducida, con derrame, con o sin taponamiento cardíaco
 - c) Pericarditis con derrame crónico
 - d) Pericarditis constrictiva con derrame
 - e) Constricción pericárdica crónica
 - f) Pericarditis constrictiva oculta
3. Fibrosis del miocardio
4. Enfermedad oclusiva de arteria coronaria
5. Anomalías de conducción
6. Insuficiencia o estenosis valvular

calizar un trastorno del movimiento de la pared, no se han señalado anomalías de las arterias coronarias, lo que hace pensar en la posibilidad de miocarditis tóxica. Se han objetivado, además, un aumento de la permeabilidad vascular (*capillary leak syndrome*), hipotensión por reducción de resistencias periféricas y arritmias.

Se ha mencionado la cardiotoxicidad del tratamiento de apoyo^{232,233} administrado a pacientes con quimioterapia: los agentes antieméticos, domperidona y granisetron, se asocian a arritmias cardíacas y las citocinas G-CSF y GM-CSF a efusiones pericárdicas.

La radioterapia²³⁴⁻²⁵¹ causa lesiones en el corazón, aunque éste es considerado uno de los órganos más resistentes a sus efectos, al lesionar varias estructuras de manera aguda o crónica, siendo el pericardio el más comúnmente afectado; le siguen, con una lesión menor, el miocardio, endocardio y músculos papilares y sufren lesiones mínimas las válvulas cardíacas y las arterias coronarias (tabla 10). La cardiopatía por radiación con las modernas modificaciones en las técnicas radioterapéuticas está actualmente en descenso. La *pericarditis* es una complicación importante de la radioterapia empleada en el tratamiento del carcinoma de mama, en la enfermedad de Hodgkin y en los linfomas no hodgkinianos; algunos de los factores que influyen en el desarrollo de la cardiopatía inducida por la radiación son la dosis de la radiación, duración y fraccionamiento del tratamiento, volumen del corazón incluido dentro del campo de radiación, uso de una fuente de cobalto-60 con distribución heterogénea de la dosis en comparación con la fuente del acelerador lineal y potencia anterior de la dosis de la radiación. Cuando al menos el 60% de la silueta cardíaca está comprendida dentro del haz del tratamiento, como sucede en la radiación tipo manto de los pacientes con enfermedad de Hodgkin, el riesgo de pericarditis es aproximadamente del 5-7% cuando se administra una dosis menor de 40

Gy en un lapso de cuatro semanas y se eleva de forma aguda en la incidencia por encima de esta dosificación. En el carcinoma de mama donde el volumen del corazón incluido en el campo de radiación es por lo general menor al 30%, la incidencia de pericarditis es menor del 5%, con tolerancia de hasta 60 Gy administrados en un lapso mayor de 6 semanas; cuando dentro del campo está incluido todo el pericardio, la incidencia de pericarditis llega al 20%, mientras que el empleo de un bloqueo por debajo de la bifurcación traqueal protege al corazón y hace que disminuya el riesgo hasta casi el 2,5%. Con las modernas técnicas de irradiación, fraccionamiento de dosis y reducción del volumen cardíaco radiado en la actualidad la pericarditis es un evento infrecuente. La pericarditis aguda, rara, se presenta durante la radiación de un voluminoso tumor mediastínico adyacente al pericardio en forma de fiebre, dolor pleurítico, frote pericárdico y anomalías electrocardiográficas; por lo general, desaparece con rapidez y no impide la terminación del tratamiento planeado; tampoco se correlaciona con el riesgo de lesión pericárdica tardía. En la forma retardada de la lesión pericárdica, el inicio de los síntomas ocurre por lo general en los 12 meses que siguen al tratamiento, aunque varía desde 4 meses hasta más de 20 años; se manifiesta en forma de síndrome de pericarditis idiopática aguda o como derrame pericárdico crónico asintomático, que requiere únicamente vigilancia estrecha, o causando diversos grados de compresión cardíaca; se estima que de un 10 a un 30% de pacientes con derrames desarrollan taponamiento que requiere pericardiocentesis; en la experiencia de Stanford, en el 20% la lesión pericárdica retardada progresa en 5 a 10 años a una pericarditis constrictiva sintomática, por organización del derrame, creándose un estado de adherencias fibrinosas densas con obliteración gradual del espacio pericárdico y engrosamiento de ambas hojas y proliferación de los pequeños vasos sanguíneos dentro del pericardio, que requiere pericardiectomía amplia con alta mortalidad. El diagnóstico diferencial de la efusión pericárdica por radiación incluye recurrencia del proceso maligno (derrame más profuso con mayor incidencia de taponamiento cardíaco y líquido positivo en casi el 85%, aunque en ocasiones se requiere efectuar el estudio histológico del pericardio), pericarditis idiopática, hipotiroidismo (la disfunción tiroidea inducida por radiación torácica sucede en aproximadamente el 25% de casos) y absceso pericárdico.

Los estudios ecocardiográficos realizados antes de la radioterapia convencional y en los seis meses siguientes en mujeres con cáncer de mama han puesto de manifiesto una *depresión en la contractilidad* del ventrículo izquierdo leve y asintomática que es transitoria. La fibrosis endomiocárdica posradiación puede originar manifestaciones de *miocardiopatía restrictiva* –aunque por lo general la lesión miocárdica

TABLA 11
Riesgo relativo de mortalidad de infarto de miocardio después de irradiación mediastínica para enfermedad de Hodgkin

Fuentes	Centro	Pacientes	IAM letal	Riesgo relativo	Intervalo de confianza del 95%
Boivin	Múltiple	4.665	68	2,6	1,1-5,9
Hancock	Stanford	2.232	55	3,2	1,5-5,8
Henry-Amar	EORTC	1.449	17	8,8	5,1-14,1
Mauch	JCRT	636	15*	2,2*	1,2-3,6

EORTC: European Organization for Treatment and Research on Cancer; JCRT: Joint Center for Radiation Therapy (Boston); *incluido un paciente que falleció por miocardiopatía; reproducida de De Vita VT. *Cancer. Principles and practice of oncology* (5.ª ed.). Filadelfia: Lippincott-Raven, 1997.

es subclínica— que coexiste con pericarditis constrictiva y contribuye al poco alivio de los síntomas de congestión pulmonar y venosa, así como a la mala supervivencia tras la pericardiectomía, diversos cambios electrocardiográficos inespecíficos, así como grados diversos de *bloqueo AV e insuficiencia mitral* secundaria a disfunción de músculos papilares e *insuficiencia aórtica* como consecuencia de engrosamiento valvular endocárdico que rara vez tienen significación clínica. Los estudios histopatológicos de los efectos sobre el miocardio del tratamiento combinado de radio-quimioterapia sugieren que son aditivos más que sinérgicos, al lesionar ambos agentes diferentes estructuras miocárdicas —miocitos cardíacos y estroma vasculoconectiva, respectivamente—. Se aconseja, en aquellos pacientes que reciben irradiación mediastínica, no superar la dosis de 300-350 mg/m² de ADR. La *arteriopatía coronaria y carótidea* oclusiva posterior a radiación se presenta por lo general de 6 a 12 años después de la exposición y requiere tratamiento quirúrgico; los estudios autopsícos revelan que las porciones proximales de las arterias se hallan más estenosadas que las distales y que la descendente anterior es la más afectada. Los datos que apoyan que es provocada por la radioterapia incluyen su presentación en individuos muy jóvenes, sin factores predisponentes y limitación de la enfermedad a vasos coronarios dentro de la senda del haz de radiación; la carencia de aterosclerosis en arterias no expuestas a radiación; informes de lesiones oclusivas en otras arterias como la carótida después de radiación; presencia de cambios patológicos distintivos, y producción de lesiones semejantes en modelos experimentales. En la **tabla 11** se exponen estudios que demuestran que los sujetos con enfermedad de Hodgkin tienen un riesgo más elevado de mortalidad por IAM después de la radioterapia mediastínica. En un reciente estudio, Fuks et al demostraron que el tratamiento con bFGF (factor de crecimiento fibroblástico) durante la radiación torácica de animales experimentales disminuyó la estenosis de los vasos cardíacos, proporcionando una base para futuras intervenciones que podrían hacer disminuir el riesgo de cardiopatía por radiación.

BIBLIOGRAFÍA

- Colucci WS, Braunwald E. Primary tumor of heart. En: Braunwald E, editor. *Heart disease* (5.ª ed.). Filadelfia: Saunders, 1997.
- Kapoor AS. *Cancer of the heart*. Nueva York: Springer-Verlag, 1986.
- Smith C. Tumors of the heart. *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110; 5: 371-374.
- Fyke FE, Seqard JB, Edwards WD et al. Primary cardiac tumors: experience with 30 consecutive patients since the introduction of two dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 1.465.
- Verkkala K, Kupari M, Maamies T et al. Primary cardiac tumors-operative treatment of 20 patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 37: 361.
- Bulkley BH, Hutchins GM. Atrial myxomas: a fifty year review. *Am Heart J* 1979; 97: 639-643.
- Schoen FJ, Berger BM, Guerina NG. Cardiac effects of noncardiac neoplasms. *Cardiol Clin* 1984; 2: 657-670.
- Kutalek SP, Panidis IP, Kotler MN, Mintz GS, Carver J, Ross JJ. Metastatic tumors of the heart detected by two dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1985; 109: 343-349.
- Kralstein J, Frishman W. Malignant pericardial disease: diagnosis and treatment. *Am Heart J* 1987; 113: 785-790.
- Pass Harvey I. Malignant pleural and pericardial effusions. En: De Vita VT, editor. *Principles and practice of oncology* (5.ª ed.). Filadelfia: Lippincott-Raven, 1997: 2.586-2.598.
- Hancock EW. Pericardial disease in patients with neoplasm. En: Reddy RS, Leon DF, Shaver JA, editores. *Pericardial disease*. Nueva York: Raven Press, 1981; 327.
- Mukai K, Shinkai T, Tominagak, Shimasato Y. The incidence of secondary tumors of the heart and pericardium: a ten-year study. *Jpn J Clin Oncol* 1988; 18: 195-201.
- Chan HS, Sonley MJ, Moes CA, Daneman A, Smith CR, Martin DJ. Primary and secondary tumors of childhood involving the heart, pericardium and great vessels. *Cancer* 1985; 56: 825-836.
- Wilding G, Green HL, Longo DL, Urba WJ. Tumors of the heart and pericardium. *Cancer Treat Rev* 1988; 15: 165-181.
- López JM, Delgado JL, Tovar E, González AG. Massive pericardial effusion produced by extracardiac malignant neoplasms. *Arch Intern Med* 1983; 143: 1.815-1.816.
- Skhvatsabaju LV. Secondary malignant lesions of the heart and pericardium in neoplastic disease. *Oncology* 1986; 43: 103-106.
- Shinkai T, Tominaga K, Saijo N, Eguchi K, Shimizu E, Shibuya M et al. The incidence of cardiac metastases in primary lung cancer and the management of malignant pericardial effusion. *Jpn J Clin Oncol* 1982; 12: 23-32.
- Buck M, Ingle JN, Guilani ER, Gordon JR, Therneau TM. Pericardial effusion in women with breast cancer. *Cancer* 1987; 60: 263-269.
- MarKiewicz W, Glatstein E, London EJ, Popp RL. Echocardiographic detection of pericardial effusion and pericardial thickening in malignant lymphoma. *Radiology* 1977; 123: 161-164.

20. Posner MR, Cohen GI, Skarin AT. Pericardial disease in patients with cancer. The differentiation of malignant from idiopathic and radiation-induced pericarditis. *Am J Med* 1981; 71: 407-413.
21. Engberding R, Schulze-Waltrup N, Grosse-Heitmayer W, Stoll V. Transthoracic and transesophageal 2-D echocardiography in the diagnosis of peri and paracardiac tumors. *Dtsch Med Wochenschr* 1987; 112: 49-52.
22. Brown JJ, Barakos JA, Higgins CB. Magnetic resonance imaging of cardiac and paracardiac masses. *J Thorac Imagin* 1989; 4: 58-64.
23. Yazdi HM, Hajdu SI, Melamed MR. Cytopathology of pericardial effusions. *Acta Cytol J* 1980; 24: 401-412.
24. Reyes CV, Strinden C, Banerji M. The role of cytology in neoplastic tamponade. *Acta Cytol* 1982; 26: 299-302.
25. Ramakrishnan S, Marshall AJ, Pickard JG, Tyrrell CJ. Pericardiocentesis and systemic cytotoxic chemotherapy in the management of cardiac tamponade secondary to disseminated breast carcinoma. *Br Heart J* 1988; 60: 162-164.
26. Leung WH, Tai YT, Lau CP, Wong CK, Cheng CH, Chan TK. Cardiac tamponade complicating leukaemia: immediate chemotherapy or pericardiocentesis? *Postgrad Med J* 1989; 65: 773-775.
27. Press OW, Livingston R. Management of malignant pericardial effusion and tamponade. *JAMA* 1987; 257: 1.088-1.092.
28. Markman M, Howell SB. Intrapericardial instillation of cisplatin in a patient with a large malignant effusion. *Cancer Drug Deliv* 1985; 2: 49-50.
29. Shepherd FA, Morgan C, Evans WK, Ginsberg JF, Watt D, Murphy K. Medical management of malignant pericardial effusion by tetracycline sclerosis. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1.161-1.166.
30. Maher ER, Buckman R. Intrapericardial installation of bleomycin in malignant pericardial effusion. *Am Heart J* 1986; 111: 613-614.
31. Primrose WR, Clee MD, Johnston RN. Malignant pericardial effusion managed with vinblastine. *Clin Oncol* 1983; 9: 67-70.
32. Fiorentino MV, Daniele O, Morandi P, Aversa SM, Ghiotto C, Paccagnella A et al. Intrapericardial instillation of platin in malignant pericardial effusion. *Cancer* 1988; 62: 1.904-1.906.
33. Cham WC, Freiman AH, Carstens PHB et al. Radiation therapy of cardiac and pericardial metastases. *Radiology* 1975; 114: 701-703.
34. Hawkins JW, Vacek JL. What constitutes definitive therapy of malignant pericardial effusion? Medical versus surgical treatment. *Am Heart J* 1989; 118: 428-432.
35. Gregory JR, McMurtrey MJ, Mountain CF. A surgical approach to the treatment of pericardial effusion in cancer patients. *Am J Clin Oncol* 1985; 8: 319-323.
36. Little AG, Kremser PC, Wade JL, Levett JM, DeMeester TR, Skinner DB. Operation for diagnosis and treatment of pericardial effusions. *Surgery* 1984; 96: 738-744.
37. Mills SA, Julian S, Holliday RH, Vinten-Johansen J, Case LD, Hudspeth AS et al. Subxiphoid pericardial window for pericardial effusive disease. *J Cardiovasc Surg* 1989; 30: 768-773.
38. Campbell PT, Van Tright P, Wall TC, Kenney RT, O'Connor CM, Sheikh KH et al. Subxiphoid pericardiotomy in the diagnosis and management of large pericardial effusions associated with malignancy. *Chest* 1992; 101: 938-943.
39. Ghosh SC, Larrieu A, Ablaza S et al. Clinical experience with subxiphoid pericardial decompression. *Int Surg* 1985; 70: 5-9.
40. Reiteknecht F, Regal AM, Antkowiak JG, Takita H. Management of cardiac tamponade in patients with malignancy. *J Surg Oncol* 1985; 30: 19-22.
41. Osuch JR, Khandekar JN, Fry WA. Emergency subxiphoid pericardial decompression for malignant pericardial effusion. *Am Surg* 1985; 51: 298-300.
42. Alcan KE, Zabetakis PM, Marino ND. Management of acute cardiac tamponade by subxiphoid pericardiotomy. *JAMA* 1982; 247: 1.143-1.145.
43. Hankins JR, Satterfield JR, Aisner J, Wiernik PH, McLaughlin JS. Pericardial window for malignant pericardial effusion. *Ann Thorac Surg* 1980; 30: 465-471.
44. Schraufnagel DE, Hill R, Leech JA, Pare JAP. Superior vena caval obstruction: is it an emergency? *Am J Med* 1981; 70: 1.169-1.172.
45. Armstrong BA, Perez CA, Simpson JR, Hederman MA. Role of irradiation in the management of superior vena cava syndrome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13: 531-539.
46. Parish JM, Marschke RF, Dines DE, Lee RE. Etiologic considerations in superior vena cava syndrome. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 407-410.
47. Bell DR, Woods RL, Levi JA. Superior vena caval obstruction: a 10-year experience. *Med J Aust* 1986; 145: 566-568.
48. Yellin A, Rosen A, Reichert N, Lieberman Y. Superior vena cava syndrome: the myth-the facts. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1.114-1.118.
49. Yahalew J. Superior vena cava syndrome. En: De Vita VT, editor. *Cancer. Principles and practice of oncology* (5.^a ed.). Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 2.469-2.476.
50. Chen JC, Bongard F, Klein SR. A contemporary perspective on superior vena cava syndrome. *Am J Surg* 1990; 160: 207-211.
51. Nieto AF, Doty DB. Superior vena cava obstruction: clinical syndrome, etiology and treatment. *Curr Probl Cancer* 1986; 10: 441-484.
52. Dombrowsky P, Hansen HH. Combination chemotherapy in the management of superior vena caval obstruction in small cell anaplastic of the lung. *Acta Med Scand* 1978; 204: 513-516.
53. Sculier JP, Evans WK, Feld R, DeBoer G, Payne DG, Shepherd FA et al. Superior vena caval obstruction in small cell lung cancer. *Cancer* 1986; 57: 847-851.
54. Spiro SG, Shah S, Harper PG, Tobias JS, Geddes DM, Souhami RL. Treatment of obstruction of the superior vena cava by combination chemotherapy with and without irradiation in small cell carcinoma of the bronchus. *Thorax* 1983; 38: 501-505.
55. Urban T, Lebeau B, Chastang C, Leclerc P, Botto MJ, Sauvaget J. Superior vena cava syndrome in small cell lung cancer. *Arch Intern Med* 1993; 153: 384-387.
56. Wurschmidt F, Bunemann H, Heilmann HP. Small cell lung cancer with and without superior vena cava syndrome: a multivariate analysis of prognostic factors in 408 cases. *Int J Radiol Oncol Biol Phys* 1995; 33: 77-82.
57. Perez-Soler R, McLaughlin P, Velasquez WS, Hagemester FB, Zornoza J, Manning JT et al. Clinical features and results of management of superior vena cava syndrome secondary to lymphoma. *J Clin Oncol* 1984; 2: 260-266.
58. Yellin A, Mandel M, Rechavi G, Neuman Y, Ramot B, Lieberman Y. Superior vena cava syndrome associated with lymphoma. *Am J Dis Child* 1992; 146: 1.060-1.063.
59. Bertrand M, Presant CA, Klein L, Scott E. Yatrogenic superior vena cava syndrome: a new entity. *Cancer* 1984; 54: 376-378.
60. Ingram L, Rivera GK, Shapiro DN. Superior vena cava syndrome associated with childhood malignancy: analysis of 24 cases. *Med Pediatr Oncol* 1990; 18: 476-481.
61. Sculier JP, Feld R. Superior vena cava obstruction: system-recommendation for management. *Cancer Treat Rev* 1985; 12: 209-218.
62. Perez CA, Presant CA, Van Amburg AL III. Management of superior vena cava syndrome. *Semin Oncol* 1978; 5: 123-134.
63. Rodriguez CI, Njo KH, Karim ABMF. Hypofractionated radiation therapy in the treatment of superior vena cava syndrome. *Lung Cancer* 1993; 10: 221-222.
64. Painter TD, Karpf M. Superior vena cava syndrome: diagnostic procedures. *Am J Med Sci* 1983; 285: 2-6.
65. Jahangiri M, Taggart DP, Goldstraw P. The role of mediastinoscopy in superior vena caval obstruction. *Cancer* 1993; 71: 3.006-3.008.
66. Cosmo L, Haponik EF, Darlak JJ, Summer WR. Neoplastic superior vena caval obstruction: diagnosis with percutaneous needle aspiration. *Am J Med Sci* 1987; 293: 99-102.

67. Walpole HT Jr, Lovett KE, Chuang VP, West R, Clements SD Jr. Superior vena cava syndrome treated by percutaneous transluminal balloon angioplasty. *Am Heart J* 1988; 115: 1.303-1.306.
68. Hennequin LM, Fade O, Fays JG et al. Superior vena cava stent placement-results with the Wallstent endoprosthesis. *Radiology* 1995; 196: 353-357.
69. Gaines PA, Belli AM, Anderson PB, McBride K, Hemingway AP. Superior vena caval obstruction managed by the Gianturco Z stent. *Clin Radiol* 1994; 49: 202-205.
70. Oudkerk M, Heystraten FM, Stoter G. Stenting in malignant vena caval obstruction. *Cancer* 1993; 71: 142-146.
71. Gray BH, Olin JW, Grador RA, Young JR, Bartholomew JR, Ruschpaupt WF. Safety and efficacy of thrombolytic therapy for superior vena cava syndrome. *Chest* 1991; 99: 54-59.
72. Comerota AJ. Safety and efficacy of thrombolytic therapy for superior vena caval syndrome. *Chest* 1991; 99: 3-4.
73. Marmont AM, Damasio E, Rossi F. Cardiac toxicity of daunorubicin. *Lancet* 1969; 1: 837-838.
74. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S et al. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973; 32: 302-314.
75. Halazun JF, Wagner HR, Gaeta JF et al. Daunorubicin cardiac toxicity in children with acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 1974; 33: 545-554.
76. Praga C, Beretta G, Vigo PL et al. Adriamycin cardiotoxicity: a survey of 1273 patients. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 827-834.
77. Steinberg JS, Cohen AJ et al. Acute arrhythmogenicity of doxorubicin administration. *Cancer* 1987; 60: 1.213-1.218.
78. Bristow MR, Thompson PD, Martin RP et al. Early anthracycline cardiotoxicity. *Am J Med* 1978; 65: 823-832.
79. Von Hoff DD, Layard M, Basa P. Risk factors for doxorubicin induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 91: 701-717.
80. Von Hoff DD, Rozencweig M, Layard M et al. Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults. *Am J Med* 1977; 62: 200-208.
81. Gottlieb SL, Edmiston WA, Haywood LJ. Late doxorubicin cardiotoxicity. *Chest* 1980; 78: 880-882.
82. Sperber AD, Canter AA, Biron H, Keynan A. Selective right ventricular dysfunction following doxorubicin therapy. *Isr J Med Sci* 1987; 23: 896-899.
83. Cohen M, Kronzon I, Lebowitz A. Reversible doxorubicin-induced congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1.570-1.571.
84. Saini J, Rich MW, Lyss AP. Reversibility of severe left ventricular dysfunction due to doxorubicin cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1987; 106: 814-816.
85. Yeung ST, Yoong C, Spink J, Galbraith A, Smith PJ. Functional myocardial impairment in children treated with anthracyclines for cancer. *Lancet* 1991; 337: 816-818.
86. Moreb JS, Oblon AJ. Outcome of clinical congestive heart failure induced by antracycline chemotherapy. *Cancer* 1992; 70: 2.637-2.641.
87. Shaddy RE, Olsen SI, Bristow MR, Taylor DO, Bullock EA, Tani LY et al. Efficacy and safety of metoprolol in the treatment of doxorubicin-induced cardiomyopathy in pediatric patients. *Am Heart J* 1995; 129: 197-199.
88. Arico M, Nespoli L, Pedroni E, Bonetti F, Vigano M, Burgio GR. Heart transplantation in a child with doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1988; 654: 1.353-1.354.
89. Arico M, Pedroni E, Nespoli K et al. Long term survival after heart transplantation for doxorubicin induced cardiomyopathy. *Arch Dis Child* 1991; 66: 985-986.
90. Jenney ME, Jones PH. Long term survival after heart transplantation for doxorubicin induced cardiomyopathy. *Arch Dis Child* 1992; 67: 153.
91. Lamonte CS, Yeh SD, Straus DJ. Long term follow up of cardiac function in patients with Hodgkins disease treated with mediastinal irradiation and combination chemotherapy including doxorubicin. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 439-444.
92. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CTC, Heller G, Murphy ML. Cardiotoxicity 4-20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991; 266: 1.672-1.677.
93. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan C. Cardiac failure and dysrhythmias 6-19 years after anthracycline therapy: a series of 15 patients. *Med Pediatr Oncol* 1995; 24: 352-361.
94. Goorin AM, Chauvenet AR, Pere-Atayde AR et al. Initial congestive heart failure, six to ten years after doxorubicin chemotherapy for childhood cancer. *J Pediatr* 1990; 116: 144-147.
95. Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin in childhood lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1991; 324: 808-815.
96. Hausdorf G, Morf G, Beron G et al. Long term doxorubicin cardiotoxicity in childhood-non-invasive evaluation of the contractile state and diastolic filling. *Br Heart J* 1988; 60: 309-315.
97. Sorensen K, Levitt G, Sebag-Montefiore D, Bull C, Sullivan I. Cardiac function in Wilms tumor survivors. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1.546-1.556.
98. Leandro J, Dyck J, Poppe D, Shore R, Airhart C, Greenberg M et al. Cardiac dysfunction late after cardiotoxic therapy for childhood cancer. *Am J Cardiol* 1994; 74: 1.152-1.156.
99. Pihkala J, Happonen JM, Virtanen K et al. Cardiopulmonary evaluation of exercise tolerance after chest irradiation and anti-cancer chemotherapy in children and adolescents. *Pediatrics* 1995; 95: 722-726.
100. Jakacki RI, Larsen RL et al. Cardiac function following cardiotoxic therapy during childhood: assessing the damage. En: Bricker JT, Green DM, D'Angio GJ, editores. *Cardiac toxicity after treatment for childhood cancer*. Nueva York: Wiley-Liss, 1993; 87-99.
101. Stoddard MF, Seeger J, Liddell EN, Hadley TJ, Sullivan DM, Kupersmith J. Prolongation of isovolumetric relaxation time as assessed by Doppler echocardiography predicts doxorubicin-induced systolic dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 62-69.
102. Steinherz LJ, Steinherz PG, Heller G. Anthracycline-related cardiac damage. En: Bricker JT, Green DM, D'Angio GJ, editores. *Cardiac toxicity after treatment for childhood cancer*. Nueva York: Wiley-Liss, 1993; 63-72.
103. Hausdorf G. Late effects of anthracycline therapy in childhood: evaluation and current therapy. En: Bricker JT, Green DM, D'Angio GJ, editores. *Cardiac toxicity after treatment for childhood cancer*. Nueva York: Wiley-Liss, 1993; 73-80.
104. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, Sanders SP et al. Female sex and drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 1.738-1.743.
105. Silber JH, Jakacki RI, Larsen RL, Goldwein JW, Barber G. Increased risk of cardiac dysfunction after anthracyclines in girls. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21: 477-479.
106. Minow RA, Benjamin RS, Lee ET et al. QRS voltage change with adriamycin administration. *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 931-934.
107. Pratt CB, Ransom JL, Evans WE. Age-related adriamycin cardiotoxicity in children. *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 1.381-1.385.
108. Obama M, Cangir A, Van Eys J. Nutritional status and anthracycline cardiotoxicity in children. *South Med J* 1983; 76: 577.
109. Merrill J, Greco FA, Zimble H et al. Adriamycin and radiation: synergistic cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1975; 82: 122-125.
110. Ace A. The cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. *Semin Oncol* 1992; 19: 529-542.
111. Bristow MR, Mason JW, Billingham ME, Daniels JR. Doxorubicin cardiomyopathy: evaluation by phonocardiography, endomyocardial biopsy, and cardiac catheterization. *Ann Intern Med* 1978; 88: 168-175.
112. Billingham ME, Mason JW, Bristow MR et al. Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes. *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 865-869.
113. Billingham ME, Masek MA. The pathology of anthracycline cardiotoxicity in children, adolescents, and adults. En: Bricker JT, Green DM, D'Angio GJ, editores. *Cardiac toxicity after tre-*

- atment for childhood cancer. Nueva York: Wiley-Liss, 1993; 17.
114. Ito H, Miller SC, Billingham ME, Akimoto H, Torti SV, Wade R et al. Doxorubicin selectively inhibits muscle gene expression in cardiac muscle cells in vivo and in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 4.275-4.279.
 115. Adachi K, Fujiura Y, Mayumi F, Nozuhara-A, Sugiu Y, Sakanashi T et al. A deletion of mitochondrial DNA in murine doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Biochem Biophys Res Comm* 1993; 195: 945-951.
 116. Doroshov JH. Effect of anthracycline antibiotics on oxygen radical formation in rat heart. *Cancer Res* 1983; 43: 460-472.
 117. Rajagopalan S, Politi PM, Sinha BK, Myers CE. Adriamycin-induced free radical formation in the perfused rat heart: implications for cardiotoxicity. *Cancer Res* 1988; 48: 4.766-4.769.
 118. Siveski-Illiskovic N, Kaul N, Singal PK. Probucol promotes endogenous antioxidants and provides protection against adriamycin-induced cardiomyopathy in rats. *Circulation* 1994; 89: 2.829-2.835.
 119. Siveski-Illiskovic N, Hill M, Chow DA, Singal PK. Probucol protects against adriamycin cardiomyopathy without interfering with its antitumor effect. *Circulation* 1995; 91: 10-15.
 120. Singal PK, Siveski-Illiskovic N, Hill M, Thomas TP, Li T. Combination therapy with probucol prevents adriamycin-induced cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 1.055-1.063.
 121. Jackson JA, Reeves JP, Muntz KH et al. Evaluation of free radical effects and catecholamine alterations in adriamycin cardiotoxicity. *Am J Pathol* 1984; 117: 140.
 122. Kusuoka H, Futaki S, Koretsune Y, Kitabatake A, Suga H, Kamada T et al. Alterations of intracellular calcium homeostasis and myocardial energetics in acute adriamycin-induced heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18: 437-444.
 123. Holmberg SR, Williams AJ. Patterns of interaction between anthraquinone drugs and the calcium-release channel from cardiac sarcoplasmic reticulum. *Circ Res* 1990; 67: 272-283.
 124. Wang YX, Korth M. Effects of doxorubicin on excitation-contraction coupling in guinea pig ventricular myocardium. *Circ Res* 1995; 76: 645-653.
 125. Dodd DA, Atkinson JB, Olson RD, Buck S, Cusack BJ, Fleischer S et al. Doxorubicin cardiomyopathy is associated with a decrease in calcium release channel of the sarcoplasmic reticulum in a chronic rabbit model. *J Clin Invest* 1993; 91: 1.697-1.705.
 126. Shenasa H, Calderone A, Vermeulen M et al. Chronic doxorubicin induced cardiomyopathy in rabbits: mechanical, intracellular action potential, and beta adrenergic characteristics of the failing myocardium. *Cardiovasc Res* 1990; 24: 591-604.
 127. Wakasugi S, Wada A, Hasegawa Y, Nakano S, Shibata N. Detection of abnormal cardiac adrenergic neuron activity in adriamycin-induced cardiomyopathy with iodine-125-metaiodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 1992; 33: 208-214.
 128. Valdes Olmos RA, Ten Bokkel Huinink WW, Ten Hoeve RF, Van Tinteren H, Bruning PF, Van Vlies B et al. Assessment of anthracycline-related myocardial adrenergic derangement by iodo 123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 26-31.
 129. Bristow MR, Kantrowitz NE, Harrison WD, Minobe WA, Sageman WS, Billingham ME et al. Mediation of subacute anthracycline cardiotoxicity in rabbits by cardiac histamine release. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983; 5: 913-919.
 130. Matsumori A, Yamada T, Suzuki H, Matoba Y, Sasayama S. Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994; 72: 561-566.
 131. Ferrari R, Bachetti T, Confortini R, Opasich C, Febo O, Corti A et al. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation* 1995; 92: 1.479-1.486.
 132. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Bies RD, Lebovitz R, Mann DL. Expression and functional significance of tumor necrosis factor receptors in human myocardium. *Circulation* 1995; 92: 1.487-1.493.
 133. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the studies of left ventricular dysfunction. *J Am Cell Cardiol* 1996; 27: 1.201-1.206.
 134. Cappelli V, Moggi R, Monti E, Paracchini L, Piccinini F, Reggiani C. Reduction of myofibrillar ATPase activity and isomyosin shift in delayed doxorubicin cardiotoxicity. *J Mol Cell Cardiol* 1989; 21: 93-101.
 135. Cusack BJ, Mushlin PS et al. Daunorubicin-induced cardiac injury in the rabbit: a role for daunorubicinol? *Toxicol Appl Pharmacol* 1993; 118: 177-185.
 136. Steinherz LJ, Graham T, Hurwitz R et al. Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy-report of the Cardiology Committee of the Childrens Cancer Study Group. *Pediatrics* 1992; 89: 942-949.
 137. Iacuone J, Steinherz LJ, Ablin AR. Modifications for toxicity. En: Ablin AR, editor. Supportive care of children with cancer: current therapy and guidelines from the Childrens Cancer Group. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1993; 37-42.
 138. Sandor GG, Puterman M, Rogers P, Chan KW, Pritchard S, Popov R. Early prediction of anthracycline cardiomyopathy using standard M-mode and digitized echocardiography. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992; 14: 151-157.
 139. BuLock FA, Martin RP, Oakhill A, Mott MG. Early identification of patients with significant anthracycline cardiotoxicity: potential for prevention of late sequelae. *Med Pediatr Oncol SIOP XXVI Meeting* 1994; 23: A187.
 140. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander S et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy: a seven year experience using serial radionuclide angiography. *Am J Med* 1987; 82: 1.109-1.118.
 141. Palmeri ST, Bonow RO, Myers CE et al. Prospective evaluation of doxorubicin cardiotoxicity by rest and exercise radionuclide angiography. *Am J Cardiol* 1986; 58: 607-613.
 142. McKillop JH, Bristow MR, Goris ML et al. Sensitivity and specificity of radionuclide ejection fractions in doxorubicin cardiotoxicity. *Am Heart J* 1983; 106: 1.048-1.056.
 143. Ewer MS, Carrasco CH, Mackay B, Ali MK, Benjamin RS. Cardiac biopsy procedures at a cancer center. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1991; 10: A1.189.
 144. Mackay B, Ewer MS, Carrasco CH, Benjamin RS. Assessment of anthracycline cardiomyopathy by endomyocardial biopsy. *Ultrastruct Pathol* 1994; 18: 203-211.
 145. Dreyer Z, Guidry G, Mahoney D et al. Tantalum-178 first pass radionuclide imaging (Ta-RNA) sensitive early detection of cardiac dysfunction (CD) in anthracycline (ANTH) treated pediatric patients. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: A1.499.
 146. Estorch M, Carrió I, Berna L et al. Indium-111-antimyosin scintigraphy after doxorubicin therapy in patients with advanced breast cancer. *J Nucl Med* 1990; 31: 1.965-1.969.
 147. Jain D, Zaret BL. Antimyosin cardiac imaging: will it play a role in the detection of doxorubicin cardiotoxicity? *J Nucl Med* 1990; 31: 1.970-1.974.
 148. Carrió I, López-Pousa A, Estorch M, Duncker D, Berna L, Torres G et al. Detection of doxorubicin cardiotoxicity in patients with sarcomas by indium-111-antimyosin monoclonal antibody studies. *J Nucl Med* 1993; 34: 1.503-1.507.
 149. Estorch M, Carrió I, Martínez-Duncker D, Berna L, Torres-G, Alonso C et al. Myocyte cell damage after administration of doxorubicin or mitoxantrone in antibody studies. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1.264-1.268.
 150. Fink FM, Genger N, Fink C, Falk M, Mair J, Maurer-Dengg K. Cardiac troponin T and creatine kinase MB mass concentrations in children receiving anthracycline chemotherapy. *Med Pediatr Oncol* 1995; 225: 185-189.
 151. Bauch M, Ester A, Kimura B, Victoria BE, Kedar A, Phillips MI. Atrial natriuretic peptide as a marker for doxorubicin-induced cardiotoxic effects. *Cancer* 1992; 69: 1.492-1.497.

152. Sonneveld P. Effect of alpha-tocopherol on the cardiotoxicity of adriamycin in the rat. *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 1.033-1.036.
153. Shimp K, Nagatsu T, Yamada K, Sato T, Niimi H, Shamoto M et al. Ascorbic acid and adriamycin toxicity. *Am J Clin Nutr* 1991; 54 (Supl): 1.298-1.301.
154. Villani F, Galimberti M, Monti E et al. Effect of glutathione and N-acetylcysteine on in vitro and in vivo cardiac toxicity of doxorubicin. *Free Radic Res Commun* 1990; 11: 145-151.
155. Kraft J, Grille W, Appelt M et al. Effects of verapamil on anthracycline-induced cardiomyopathy: preliminary results of a prospective multicenter trial. *Hamatol Bluttransfus* 1990; 33: 566-570.
156. Akimoto H, Bruno NA, Slate DL, Billingham ME, Torti SV, Torti FM et al. Effect of verapamil on doxorubicin cardiotoxicity: altered muscle gene expression in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Cancer Res* 1993; 53: 4.658-4.664.
157. Milei J, Marantz A, Ale J, Vazquez A, Buceta JE. Prevention of adriamycin-induced cardiotoxicity by prenylamine: a pilot double blind study. *Cancer Drug Deliv* 1987; 4: 129-136.
158. Milei J, Vazquez A, Boveris A et al. The role of prenylamine in the prevention of adriamycin-induced cardiotoxicity: a review of experimental and clinical findings. *J Int Med Res* 1988; 16: 19-30.
159. Bartoli KF, Decorti G, Candussio L et al. Effect of ketotifen on adriamycin toxicity: role of histamine. *Cancer Lett* 1988; 39: 145-152.
160. Northfelt D et al. Pharmacokinetics, tumor localization and safety of caelyx in AIDS patients with Kaposi sarcoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12: A51.
161. Northfelt DW, Dezube BJ, Thommes JA. Efficacy of pegylated-liposomal doxorubicin in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma after failure of standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 653-659.
162. Gabizon A, Uzliely B, Lotem M. Doxil in patients with pretreated metastatic breast cancer: a dose-schedule finding study with pharmacokinetics [resumen]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 147A.
163. Berry G, Billingham M, Alderman E et al. Reduced cardiotoxicity of Doxil (pegylated liposomal doxorubicin) in AIDS Kaposi's sarcoma patients compared a matched control group of cancer patients given doxorubicin [resumen]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: 303A.
164. Ranson M, O'Byrneki Carmichael J et al. Phase II dose-finding trial of dosil in the treatment of advanced breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: A161.
165. Muggia F, Hainsworth S et al. Liposomal adriamycin (doxil) is active against refractory ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: A781.
166. Uziely B, Jeffers S, Isacson R, Kutsch K, Wei-Tsao D, Yehoshua Z et al. Liposomal doxorubicin: antitumor activity and unique toxicities during two complementary phase I studies. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1.777-1.785.
167. Alexander J. Dexrazoxane (Zinecard) reduces the incidence and severity of cardiotoxicity associated with doxorubicin. *J Cardiovasc Diag Proc* 1996; 13: A49.
168. Wexler LH, Andrich MP, Venzon D et al. Dexrazoxane protects against doxorubicin-induced chronic cardiotoxicity. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996; 14: A362.
169. Swain SM, Whaley FS, Gerber CM, Welsberg S, York M, Spicer D et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1.318-1.332.
170. Swain SM, Whaley FS, Gerber CM, Ewer MS, Bianchini Jr, Gams RA. Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin-containing therapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1.333-1.340.
171. Speyer JL, Green MD, Kramer E et al. Protective effect of ICRF-187 against doxorubicin-induced cardiac toxicity in women with breast cancer. *N Engl J Med* 1988; 319: 745-752.
172. Venturini M, Michelotti A, Del Mastro L, Gallo L, Carnino F, Garrone O, Tibaldi C 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: 3.112-3.120.
173. Chelebowski RT et al. Adriamycin given as a weekly schedule without a loading course: clinically effective with reduced incidence of cardiotoxicity. *Cancer Treat Rep* 1980; 64: 47-49.
174. Valdivieso M, Burgess MA, Ewer MS, Mackay B, Wallace S, Benjamin RS. Increased therapeutic index of weekly doxorubicin in the therapy of non-small cell lung cancer: a prospective, randomized study. *J Clin Oncol* 1984; 2: 207-214.
175. Benjamin RS et al. Continuous-infusion adriamycin. En: Rosenthal CJ, Rotman M, editores. *Clinical applications of continuous infusion chemotherapy and concomitant radiation therapy*. Nueva York: Plenum Press, 1986.
176. Hortobaghy GN, Frye D, Buzdar AV, Ewer MS, Fraschini G et al. Decreased cardiac toxicity of doxorubicin administered by continuous intravenous infusion in combination chemotherapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 1989; 63: 37-45.
177. Chawla SP. Decreased cardiotoxicity of 96 hour continuous infusion adriamycin compared with epirubicin. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1986; 5: A44.
178. Casper ES, Gaynor JJ, Hajdu SI et al. A prospective randomized trial of adjuvant chemotherapy with bolus versus continuous infusion of doxorubicin in patients with high-grade extremity soft tissue sarcoma and an analysis of prognostic factors. *Cancer* 1991; 68: 1.221-1.229.
179. Shapira J, Gotfried M, Lishner M, Ravid M. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin by a 6 hour infusion regimen. *Cancer* 1990; 65: 870-873.
180. Ewer M, Benjamin R. Prevention of cardiac damage due to adriamycin-modification of method of administration. En: Bricker JT, Green DM, D'Angio GJ, editores. *Cardiac toxicity after treatment for childhood cancer*. Nueva York: Wiley-Liss, 1993; 109-120.
181. Bielack SS, Erttmann R, Winkler K, Landbeck G. Doxorubicin: effect of different schedules on toxicity and antitumor efficacy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 873-882.
182. Torti FM, Bristow MR, Howes AE et al. Reduced cardiotoxicity of doxorubicin delivered on a weekly schedule-assessment by endomyocardial biopsy. *Ann Intern Med* 1983; 99: 745-749.
183. Launchbury AP, Habboubi N. Epirubicin and doxorubicin: a comparison of their characteristics, therapeutic activity and toxicity. *Cancer Treat Rev* 1993; 19: 197-228.
184. Jain KK, Casper ES, Geller NL, Hakes TB, Kaufman RJ, Currie V et al. A prospective randomized comparison of epirubicin and doxorubicin in patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1985; 3: 818-826.
185. Brambilla C, Rossi A, Bonfante V, Ferrari L, Villani F, Crippa F et al. Phase II study of doxorubicin versus epirubicin in advanced breast cancer. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 261-266.
186. French Epirubicin Study Group. A prospective randomized phase III trial comparing combination chemotherapy with cyclophosphamide, fluorouracil and either doxorubicin or epirubicin. *J Clin Oncol* 1988; 6: 679-688.
187. Italian Multicentre Breast Study with Epirubicin Group. Phase III randomized study of fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide versus fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide in advanced breast cancer: an italian multicenter study. *J Clin Oncol* 1988; 6: 976-982.
188. Shipp NG, Dorr RT. Biochemical effects and toxicity of mitoxantrone in cultured heart cells. *Adv Exp Med Biol* 1991; 283: 8.215.
189. Colomer R. Novantrone a dosis altas en linfomas. *Rev Cancer* 1996; 10 (Supl 2): 39-44.
190. Saletan S. Mitoxantrone-an active, new antitumor agent with an improved therapeutic index. *Cancer Treat Rev* 1987; 14: 297-303.

191. Posner LE, Dukart G, Goldberg J, Bernstein T, Cartwright K. Mitoxantrone-an overview of safety and toxicity. *Invest N Drugs* 1985; 3: 123-132.
192. Janmohammed R, Milligan DW. Mitoxantrone induced congestive heart failure in patients previously treated with anthracyclines. *Br J Haematol* 1989; 71: 292-293.
193. Onetton, Dougan M et al. Safety profile. En: McGuire WP, Rowinsky EK, editores. *Paclitaxel in cancer treatment*. Nueva York: Marcel Dekker, 1995; 121-130.
194. Brouty-Boye D, Kolonias D, Lampidis TJ. Antiproliferative activity of taxol on human tumor and normal breast cells versus effects on cardiac cells. *Int J Cancer* 1995; 60: 571-575.
195. Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, Fisherman JS, Christian MC, Donehower RC. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1.704-1.712.
196. Arbuck SG, Adams J, Strauss H et al. A reassessment of cardiac toxicity associated with taxol. Second Natl Cancer Inst Workshop on taxol. Alexandria VA: National Cancer Institute, 1992.
197. Rowinsky EK, Eisenhauer EA, Chaudhry V, Arbuck SG, Donehower RC. Clinical toxicity encountered with paclitaxel. *Semin Oncol* 1993; 20 (Supl 3): 1-15.
198. Gardner SF, Lazarus HM, Bednarczyk EM, Creger RJ, Miraldi FD, Leisure G et al. High-dose cyclophosphamide induced myocardial damage during BMT: assessment by position emission tomography. *Bone Marrow Transpl* 1993; 12: 139-144.
199. Gottdiener JS, Applebaum FR, Ferrans VJ et al. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med* 1981; 141: 758-763.
200. Steinherz LJ, Steinherz PG. Cyclophosphamide cardiotoxicity. *Cancer Bull* 1985; 37: 231-234.
201. Kupari M, Volin L, Suokas A, Timonen T, Hekali P, Ruutu T. Cardiac involvement in bone marrow transplantation: electrocardiographic changes, arrhythmias, heart failure and autopsy findings. *Bone Marrow Transpl* 1990; 5: 91-94.
202. Braverman AC et al. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1.215-1.223.
203. Hertenstein B, Stefanic M, Schmeiser T, Scholz M, Goller V, Clausen M et al. Cardiac toxicity of bone marrow transplantation: preventive value of cardiologic evaluation before transplant. *J Clin Oncol* 1994; 12: 998-1.004.
204. Kandyli K, Vassilomanolakis M, Tsoussis S, Efremidis AP. Ifosfamide cardiotoxicity in humans. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 24: 395-396.
205. Quezada ZM, Wilson WH, Cunnion RE, Parker MM, Reda D, Bryant G et al. High-dose ifosfamide is associated with severe reversible cardiac dysfunction. *Ann Intern Med* 1993; 118: 31-36.
206. Lomeo AM, Avolio C, Iacobellis G, Manzione L. 5-Fluorouracil cardiotoxicity. *Eur J Gynaec Oncol* 1990; 3: 237-241.
207. De Forni M, Malet-Martino MC, Jaillais P, Shubinski RE, Bachaud JM, Lemaire L et al. Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1.795-1.801.
208. Keefe DL, Roistacher N, Pierri MK. Clinical cardiotoxicity of 5-fluorouracil. *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 1.060-1.070.
209. Freeman NJ, Costanza ME. 5-fluorouracil-associated cardiotoxicity. *Cancer* 1988; 61: 36-45.
210. Weidmann B, Jansen W et al. 5-fluorouracil cardiotoxicity with left ventricular dysfunction under different dosing regimens. *Am J Cardiol* 1995; 75: 194-195.
211. Misset B, Escudier B, Leclercq, Rivara D, Rougier P, Nitenberg G. Acute myocardiotoxicity during 5-fluorouracil therapy. *Intens Care Med* 1990; 16: 210-211.
212. Burger AJ, Mannino S. 5-fluorouracil-induced coronary vasospasm. *Am Heart J* 1987; 114: 433-436.
213. Jeremic B, Jevremovic S et al. Cardiotoxicity during chemotherapy treatment with 5-fluorouracil and cisplatin. *J Chemother* 1990; 2: 264-267.
214. Menard O, Martinet Y, Lamay P. Cisplatin-induced atrial fibrillation. *J Clin Oncol* 1991; 9: 192-193.
215. Fassio T, Canobbio L, Gasparini G, Villani F. Paroxysmal supraventricular tachycardia during treatment with cisplatin and etoposide combination. *Oncology* 1986; 43: 219-220.
216. Doll DC, List AF, Greco A, Hainsworth JD, Hande KR, Johnson DH. Acute vascular ischemic events after cisplatin-based combination chemotherapy for germ-cell tumors of the testis. *Ann Intern Med* 1986; 105: 48-51.
217. Burkhardt A et al. Vascular lesion following perfusion with bleomycin-electron-microscopic observations. *Virchows Arch Pathol Anat* 1976; 372: 227.
218. White DA, White DA, Schwartzberg LS, Kris MG, Bosl GJ. Acute chest pain syndrome during bleomycin infusions. *Cancer* 1987; 59: 1.582-1.585.
219. Lindpaintner K, Lindpaintner LS, Wentworth M et al. Acute myocardial necrosis during administration of amsacrine. *Cancer* 1986; 57: 1.284-1.286.
220. Arlin ZA, Metha R, Feldman EJ, Sullivan P, Pucillo A. Amsacrine is safe and effective therapy for patients with myocardial dysfunction and acute leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987; 19: 163-164.
221. Hirvonen HE, Salmi TT, Heinonen E, Anntila KJ, Valimaki JA. Vincristine treatment of acute lymphoblastic leukemia induces transient autonomic cardioneuropathy. *Cancer* 1989; 64: 801-805.
222. Cargill RI, Boyter AC, Lipworth BJ. Reversible myocardial ischaemia following vincristine containing chemotherapy. *Respir Med* 1994; 88: 709-710.
223. Zeymer U, Neuhaus KL. Infarct-typical changes in the electrocardiogram following chemotherapy with vinblastine. *Dtsch Med Wochenschr* 1989; 114: 589-592.
224. Schecter JP, Jones SE. Myocardial infarction in a 27 year old woman: possible complication of treatment with VP16, mediastinal irradiation or both. *Cancer Chemother Rep* 1975; 59: 887-888.
225. Sonnenblick M, Rosin A. Cardiotoxicity of interferon: a review of 44 cases. *Chest* 1991; 99: 557-561.
226. Zbinden G. Effects of recombinant human alpha-interferon in a rodent cardiotoxicity model. *Toxicol Lett* 1990; 50: 25-35.
227. Kruit WH, Punt KJ, Goey SH, De Mulder PH, Van Hoogenhuyze DC, Henzen-Logmans SC et al. Cardiotoxicity as a dose-limiting factor in a schedule of high dose bolus therapy with interleukin-2 and alpha-interferon. *Cancer* 1994; 74: 2.850-2.856.
228. Sonnenblick M, Rosenmann D, Rosin A. Reversible cardiomyopathy induced by interferon. *Br Med J* 1990; 300: 1.174-1.175.
229. Nora R, Abrams JS, Tait NS, Hiponia DJ, Silverman HJ. Myocardial toxic effects during recombinant interleukin-2-therapy. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 59-63.
230. Schecter D, Nagler A, Ackerstein A, Nassar H, Admon D, Naparstek et al. Recombinant Interleukin-2 and Interferon Alpha immunotherapy following autologous bone marrow transplantation. A case report of cardiovascular toxicity with serial echocardiographic evaluation. *Cardiology* 1992; 80: 168-171.
231. White RL Jr, Schwartzentruber DJ, Guleria A, MacFarlane MP, White DE, Tucker E et al. Cardiopulmonary toxicity of treatment with high dose interleukin-2 in 199 patients with metastatic melanoma or renal cell carcinoma. *Cancer* 1994; 74: 3.212-3.222.
232. Watanabe H, Watanabe H, Hasegawa A, Shinokaki T, Arita S, Chigira M. Possible cardiac side effects of grisetron, an antiemetic agent, in patients with bone and soft-tissue sarcomas receiving cytotoxic chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995; 35: 278-282.
233. Cameron HA et al. Cardiac arrest after treatment with intravenous domperidone. *Br Med J* 1985; 290: 160-161.
234. Perez CA, Brady LW. Principles and practice of radiation oncology (2.^a ed.). Lippincott Company, 1992.
235. Arsenian MA. Cardiovascular sequelae of therapeutic thoracic radiation. *Prog Cardiovasc Dis* 1991; 33: 299-312.

236. Benoff LJ, Schweitzer P. Radiation therapy-induced cardiac injury. *Am Heart J* 1995; 129: 1.193-1.196.
237. Stewart JR, Fajardo LF, Cohn KE. Experimental radiation induced-heart disease in rabbits. *Radiology* 1968; 91: 814-817.
238. Hancock SL, Donaldson SS, Hoppe RT. Cardiac disease following treatment of Hodgkin disease in children and adolescents. *J Clin Oncol* 1993; 1: 1.208-1.215.
239. Corn BW, Trock BJ, Goodman RL. Irradiation-related ischemic heart disease. *J Clin Oncol* 1990; 8: 741-750.
240. Tarbell NJ, Thompson L, Mauch P. Thoracic irradiation in Hodgkins disease: disease control and long-term complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 275-281.
241. Gottdeiner JS, Katin MJ, Borer JS et al. Late cardiac effects of therapeutic mediastinal irradiation: assessment by echocardiography and radionuclide angiography. *N Engl J Med* 1983; 308: 569-572.
242. Loyer EM, Delpassand ES. Radiation induced heart disease-imaging features. *Semin Roentgenol* 1993; 28: 321-332.
243. Savage DE, Constine LS, Schwartz RG, Rubin P. Radiation effects of left ventricular function and myocardial perfusion in long-term survivors of Hodgkin disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 721-727.
244. Glanzmann C, Huguenin P, Lutolf UM, Maire R, Jenni R, Gumpfenberg V. Cardiac lesions after mediastinal irradiation for Hodgkin disease. *Radiother Oncol* 1994; 30: 43-54.
245. Strender LE, Lindahl J, Larsson LE. Incidence of heart disease and functional significance of change in the electrocardiogram 10 years after radiotherapy for breast cancer. *Cancer* 1986; 57: 929-934.
246. Orzan F, Brusca A, Gaita F, Giustetto C, Figliomeni MC, Libero L. Associated cardiac lesions in patients with radiation-induced complete heart block. *Int J Cardiol* 1993; 39: 151-156.
247. Om A, Ellahham S, Vetrovec GW. Radiation-induced coronary artery disease. *Am Heart J* 1992; 124: 1.598-1.602.
248. Orzan F, Brusca A, Conte MR, Presbitero P, Figliomeni MC. Severe coronary artery disease after radiation therapy of the chest and mediastinum: clinical presentation and treatment. *Br Heart J* 1993; 69: 496-500.
249. Cuzick J, Stewart H, Rutqvist L, Houghton J, Edwards R, Redmond C et al. Cause specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol* 1994; 12: 447-453.
250. Piovaccari G, Ferretti RM, Prati F, Traini AM, Gobbi M, Caravita L et al. Cardiac disease after chest irradiation for Hodgkin disease: incidence in 108 patients with long follow-up. *Int J Cardiol* 1995; 49: 39-43.
251. Fuks Z, Persaud RS, Alfieri A, McLoughlin M, Ehleiter D, Schwartz JL et al. Basic fibroblast growth factor protects endothelial cells against radiation-induced programmed cell death in vitro and in vivo. *Cancer Res* 1994; 54: 2.582-2.590.