



Artículo de opinión

Lecciones aprendidas de sobrevivientes de cáncer infantil. Como mitigar la cardiotoxicidad.

Lessons learned from childhood cancer survivors. How to mitigate cardiotoxicity.

Manuel Bazán Milián,¹ Orlando Valdez Guerrero,¹

¹ Instituto de Oncología y Radiobiología, La Habana, Cuba

Resumen

Los avances en el tratamiento del cáncer han mejorado considerablemente las tasas de supervivencia de los niños con cáncer. Sin embargo, estos mismos tratamientos quimioterapéuticos y/o radiológicos pueden comprometer la salud a largo plazo. Las antraciclinas, y otros medicamentos quimioterapéuticos comúnmente utilizados para tratar el cáncer, se sabe que son cardiotoxícos, la dosis acumulada, una edad de diagnóstico más joven son solo algunos de los muchos factores de riesgo que se identifican con mayor riesgo de desarrollar cardiotoxicidad. Si bien la cardiotoxicidad puede desarrollarse en cualquier momento, de ahí la importancia de buscar medidas cardioprotectoras para minimizar el largo plazo el daño causado por el tratamiento onco-hematológico-específico. Dadas las graves consecuencias para la salud a largo plazo de estos tratamientos contra el cáncer en sobrevivientes de cánceres infantiles, es esencial investigar nuevos enfoques para mejorar la seguridad de los tratamientos contra el cáncer.

Palabras Clave: Antraciclina; cardiotoxicidad; sobrevivientes de cáncer infantil; efectos tardíos; prevención de factores de riesgo; rehabilitación, estatinas, hipertensión, nutrición, dieta

Abstract

Advances in cancer treatment have greatly improved the survival rates of children with cancer. However, these same chemotherapeutic and / or radiological treatments can compromise long-term health. Anthracyclines, and other chemotherapeutic drugs commonly used to treat cancer, are known to be cardiotoxic, the cumulative dose, a younger diagnostic age are just some of the many risk factors that are identified with the highest risk of developing cardiotoxicity. Although cardiotoxicity can develop at any time, hence the importance of seeking cardioprotective measures to minimize the long-term damage caused by onco-hematologic-specific treatment. Given the serious long-term health consequences of these cancer treatments in childhood cancer survivors, it is essential to investigate new approaches to improve the safety of cancer treatments.

Key Words: anthracycline; cardiotoxicity; childhood cancer survivors; late effects; risk factors; rehabilitation; statins; hypertension; nutrition; diet.

El cuidado de los pacientes con cáncer ha experimentado un enorme avance desde el siglo pasado (1). Desde la década del 50 se comienza hablar del concepto de curación del cáncer, concepto que se hace realidad a partir de los años 1990 con la aplicación de los tratamientos dirigidos contra el cáncer y con una demostrada de la disminución de la mortalidad (2). Sin embargo también se fue descubriendo que varias de estas terapéuticas se asociaban a toxicidades cardiacas y vasculares.

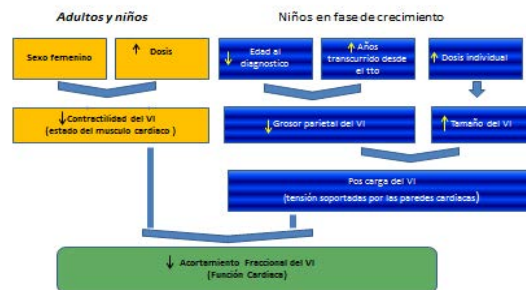
Ciertamente desde 1990 se ha incrementado el número de supervivientes de cáncer alcanzando aproximadamente 15 millones solo en los Estados Unidos, estimándose que dentro de veinte años los supervivientes sumarán 26 millones de personas (3), en España, según datos de la Sociedad Española de Medicina Oncológica, se calcula que hay actualmente más de un millón y medio de supervivientes de cáncer. La población de largos supervivientes (término que indica de forma general a aquellos sin enfermedad ni tratamiento, y para los que al menos han transcurrido cinco años desde el diagnóstico) sigue creciendo, aunque este término es más usualmente utilizado en sobrevivientes infantiles.

Cada año más de 12 000 niños son diagnosticados de cáncer en los EEUU (4); en nuestro país la incidencia fue de 696 casos nuevos en el 2015(5). La mejoría producida en las tasas de supervivencia a los 5 años ha permitido sobrevividas actuales de hasta un 83 % (3), dando lugar a un aumento del número de pacientes que han sobrevivido a largo plazo a un cáncer experimentado en la infancia, que se estima en 420 000 solo en los EEUU (6,7). Esta mejoría debida en parte a las nuevas modalidades de quimioterapias y radioterapias trae aparejado la exposición de estos pacientes a los efectos tardíos de estos tratamientos.

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de morbimortalidad no debida al cáncer entre los supervivientes a largo plazo a una neoplasia (8). Los riesgos de Insuficiencia Cardiaca (IC), Infarto de Miocardio (IM), trastornos pericárdicos, arritmias, valvulopatías, son considerablemente mayores en los supervivientes que en sus hermanos, teniendo además un riesgo de probabilidad de 8 veces superior a morir de enfermedades cardiovasculares con respecto a la población general (9). Los supervivientes a neoplasias padecidas en la niñez que recibieron antraciclinas, este riesgo aumenta con la dosis acumulada y se mantiene al menos en los próximos 45 años (7). También se observa, la aparición tardía de cardiotoxicidad en los supervivientes a neoplasias parecidas en la edad adulta tratados con los mismos fármacos, aunque es ahora cuando se comienza a dar atención los efectos tardíos de los supervivientes a largo plazo. Efecto que por demás no se circunscribe solamente a la función cardiaca, efectos que parten de un mismo principio tanto en niños como en adultos

pero que existen diferencias importantes entre otros en la fisiopatología de los mismos (fig. 1)

Fig. 1 Diferencias entre adultos y niños respecto a los efectos tardíos de la cardiotoxicidad por antraciclinas.



Diferencias entre adultos y niños respecto a los efectos tardíos de la cardiotoxicidad por antraciclinas

Impacto del tratamiento del cáncer

El impacto del tratamiento onco-específico en los sobrevivientes de cáncer es expresión de su toxicidad, pueden aparecer en el inicio de su administración y/o años o décadas más tarde, siendo la más importante la cardiotoxicidad. Sintetizando podemos afirmar que el riesgo elevado de morbimortalidad entre los sobrevivientes aumenta más allá de la cuarta década de la vida, lo que afecta las futuras demandas clínicas de esta población en relación con la vigilancia y las intervenciones médicas (9).

Tabla 1. Factores de riesgo de cardiotoxicidad.

Factores de Riesgo para DV-CTOX	Antraciclinas	Anti HER2	Anti-VEFG
Factores Genéticos	Si	No establecido	No establecido
Dosis acumulada	Si	No	No
Sexo Femenino	Si	No establecido	No establecido
<15 o >65	Si	Si	No establecido
HTA	Si	Si	Si
Enfermedad Coronaria	Si	Si	Si
IRC	Si	No	No
IMC > 30	-	Si	-
FEVI basal entre 50-55%	Si	Si	No establecido
DVATC, Cardiopatía o IC previa	Si	Si	Si
Uso concomitante o previo de otras Qt o Rt	Si	No	No

Factores de Riesgo de Cardiotoxicidad

Los factores de riesgo tradicionales de cardiotoxicidad son conocidos (tabla 1), y no son objeto de esta revisión. Si insistir que los efectos cardiovasculares no se manifiestan de igual manera en todos los pacientes expuestos ante un tratamiento onco-específico, así mismo cada tratamiento presenta riesgo inherente al mismo. Por ejemplo, a pesar de recibir la misma dosis acumulada de antraciclinas, algunos adultos o niños pueden experimentar una disfunción grave del VI mientras otros no presentan nada, de acá se desprende la importancia de identificar los factores que pueden aumentar a los efectos cardiotóxicos de los medicamentos onco-específicos. Simplificando se necesitan estrategias efectivas y viables para mitigar las enfermedades cardiovasculares y el riesgo de enfermedad en esta población

Tratamiento de la Morbilidad Cardiovascular en los supervivientes de cáncer

Insuficiencia Cardíaca inducida por quimioterapia.

La IC abarca un conjunto de alteraciones clínicas, neurohormonales y estructurales (10) su incidencia aumenta con el tiempo, lo cual constituye un riesgo constante ante el envejecimiento. La "Guía para el diagnóstico y tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca en adultos" del American College of Cardiology/AHA, utiliza un sistema de clasificación que divide las manifestaciones de esta en 4 estadios, desde los pacientes con riesgo de disfunción ventricular (estadio A) hasta los pacientes con resistencia al tratamiento médico (estadio D) (11), clasificación también aplicada a niños. Los tratamientos onco-hematológicos-específicos incorporan a los supervivientes en el estadio A de IC independientemente de la toxicidad dejada como secuela. Quizás un superviviente infantil en el seguimiento ordinario pueda encontrarse en un estadio B asintomático.

En este artículo nos enfocaremos en algunos aspectos de la estrategia terapéutica preventiva en supervivientes de cáncer, en estos estadios iniciales de IC.

Ejercicios

Tradicionalmente, la toxicidad cardiovascular en los supervivientes de cáncer se ha centrado principalmente en la detección de la disfunción ventricular (disminución en la FEVI), que predispone al desarrollo de IC. Las consecuencias adversas directas e indirectas de la terapéutica onco-hematológica-específica, sin embargo, se extienden más allá del corazón para afectar a toda la musculatura esquelética. Una evaluación integral de la función cardiovascular global nos demuestra una disminución de la clase funcional (CF) durante la administración del tratamiento, sin recuperación de la misma una vez que el tratamiento oncológico ha cesado (12-14). Debido a que la cardiotoxicidad no es selectiva del

musculo cardiaco, el musculo cardiaco es un musculo estriado y este tipo muscular no solamente está en corazón por lo que no es el único afectado con la toxicidad, por eso hay pacientes oncológicos con intolerancia al ejercicio pero que mantienen un FE normal. Ante esto, hoy en día se plantea que la cardiotoxicidad está incluida dentro de una entidad mayor que es la miotoxicidad (15).

El consumo de oxígeno (VO₂) es un predictor de mortalidad en individuos sanos. En pacientes con cáncer el VO₂ durante la quimioterapia puede disminuir entre un 5-10%(16), después de un tratamiento de quimioterapia este disminuye hasta un 22% en comparación a un individuo sedentario (17), y a las 24 semanas después de concluida la quimioterapia el consumo de oxígeno de un individuo con cáncer se equipara al de un individuo 30 años superior a él (18).

La evidencia actual indica que el ejercicio puede atenuar las disminuciones inducidas por el tratamiento del cáncer en VO₂. En un metaanálisis de 27 ensayos clínicos aleatorizados, entrenamiento físico después de la finalización de la terapia adyuvante aumentó significativamente VO₂ en comparación con los que no lo realizaban (19). Debido que dentro de la ecuación del consumo de oxígeno [VO₂ = Q x A-VO₂ Dif.] la variable ejercicio aumenta la diferencia arterio-venosa, al depender esta de dos variables: el pulmón y la musculatura periférica, al ejercicio mejora la musculatura periférica por lo que va a aumentar la diferencia arterio-venosa y finalmente aumenta VO₂, mejorando la clase funcional del paciente.

Otras ganancias del ejercicio

Factores de riesgo como fumar, HTA, DM, dislipidemia y obesidad son más frecuentes en supervivientes de cáncer que en la población general, en parte como resultado de las vías compartidas para aterosclerosis y cáncer (20). Los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular preexistentes son fuertes predictores de cardiotoxicidad (21) relacionados con la antraciclina (22), trastuzumab (23), y radiación (24). Hay estudios que estiman cada aumento de peso de 5 kg después de un diagnóstico de cáncer de mama se asoció con un aumento del 19% en mortalidad por enfermedad cardiovascular (25). Se ha observado que los pacientes que hicieron ejercicio después de un diagnóstico de cáncer tenían experimentaron menos efectos adversos (26-30).

Todo lo anteriormente expuesto refleja que es recomendable la realización de ejercicios aeróbicos de moderada intensidad unido a ejercicios de resistencias en individuos con cáncer o supervivientes del mismo. Pero a pesar de estas evidencias y recomendaciones las personas con cáncer no son lo suficientemente activas (27).

Existe evidencia sólida de que el ejercicio es un tratamiento efectivo para la fatiga relacionada con el cáncer durante y después del tratamiento onco-hematológico-específico. Dado

que la fatiga relacionada con el cáncer es general durante el tratamiento y puede persistir a largo plazo en subconjunto de pacientes. Es menester que la práctica de la oncología clínica incluya recomendaciones para hacer ejercicio durante y después tratamiento onco-hematológico-específico.

Cómo, cuándo y cuánto. Protocolo de Rehabilitación.

A todo paciente se le debe realizar una evaluación de riesgo de cardiotoxicidad y en conjunto con conjunto con una evaluación de riesgo cardiológico y así evaluar el riesgo cardiovascular total del individuo.

Después será necesaria la realización de una prueba de esfuerzo para evaluar: clase funcional, VO₂, y otros factores de ECV a tener el paciente (HTA, Arritmias, CIsq) y de esta forma poder un programa de ejercicios personalizado de una intensidad moderada- alta. Que quizás sea necesario que comience bajo supervisión médica directa, pero con el objetivo de extenderlo como conducta de vida (31).

Impacto Nutricional

Según la OMS, nutrición es la ingesta de alimentos en relación con las necesidades dietéticas del organismo. Una buena nutrición (una dieta suficiente y equilibrada combinada con el ejercicio físico regular) es un elemento fundamental de la buena salud. También está demostrado que una mala nutrición puede reducir la inmunidad, aumentar la vulnerabilidad a las enfermedades, alterar el desarrollo físico y mental, y reducir la productividad

La dieta, la actividad física y otros factores del estilo de vida han sido implicados en la fisiopatología de varias enfermedades crónicas, pero también en una menor mortalidad y mayor esperanza de vida, al influir mediante varios mecanismos, como la regulación del estrés oxidativo y la inflamación o la modulación de la reacción epigenética (32). Se plantea que algunos nutrientes antioxidantes, el consumo de frutas y verduras y la dieta mediterránea se asocian principalmente con patrones dietéticos saludables (33).

La dieta Harvard v/s el método dietético piramidal tiene en relación diferencias importantes, en donde se destaca la eliminación de todo producto que no sea saludable, su distribución sugiere que un 50% de lo que debemos consumir debería ser verduras (35%) y frutas (15%) los carbohidratos constituyen solo un (25%) en forma de cereales integrados (cebada, trigo, arroz, avena) al contener hidratos complejos evitarían picos de insulina y los otros 25% serían de proteínas de alto valor biológico como pollo, pescado, legumbres y frutos secos, con restricción de las carnes rojas los alimentos cárnicos procesados o los embutidos. El agua es la bebida principal, junto al café y él te sin azúcar. Nuestro juicio es el elemento más importante de esta recomendación dietética es

la incorporación por primera vez en el modelo de dieta saludable la incorporación del ejercicio de forma regular.

No obstante, independiente al modelo dietético que sigamos el objetivo de la dieta saludable es el mantener controlados los factores de riesgo aterogénicos y mantener un peso saludable. Las recomendaciones para los sobrevivientes del cáncer son similares a las recomendaciones para cualquier persona que desee mejorar su salud: ejercicio, llevar una alimentación equilibrada, peso adecuado, y limita la cantidad de alcohol.

Hipertensión Arterial

La HTA es la comorbilidad más frecuente en pacientes con cáncer (34). Las terapias onco-hematológicas causan HTA por diferentes mecanismos, aunque los más frecuentes son los fármacos que inhiben la angiogénesis e interactúan con los factores de crecimiento del endotelio vascular (anti-VEGF), al provocar una disfunción endotelial, rarefacción capilar y remodelación vascular, y disfunción renal con una alteración al control del sodio una mayor sensibilidad a la sal (35-37). Su incidencia y gravedad depende del tumor, del fármaco y de la coexistencia con otros FRCV (38,39). Aunque la HTA por anti-VEGF puede ser un biomarcador de buena respuesta tumoral (40), su control no reduce la eficacia terapéutica y evita tanto complicaciones CV como la interrupción del tratamiento (41). Se recomienda realizar una valoración inicial y una monitorización estrecha de la tensión arterial (TA) durante el tratamiento siguiendo las recomendaciones farmacológicas y dietéticas dirigidas a la población general. Para pacientes con HTA no complicada el objetivo es TA<140/90 mm Hg o un aumento de 20 mm Hg en la presión arterial diastólica y en pacientes diabéticos o con insuficiencia renal TA<130/80 mmHg. IECAS, ARA II y dihidropiridinas son los fármacos de primera línea. En caso de mal control se recomienda iniciar betabloqueantes y antialdosterónicos. Las tiazidas deben ser usadas con precaución por el riesgo de hipopotasemia y prolongación del QTc. Es desaconsejable el uso de inotrópicos negativos (diltiazem y verapamilo), por el riesgo de IC y las interacciones farmacológicas (inhibidores del citocromo p450: aumentan los niveles de sorafenib).

Estatinas

La introducción de trastuzumab, constituyó en un hito terapéutico en pacientes con cáncer de mama HER2 +, al ser introducido en adición a la quimioterapia adyuvante estándar y lograr la reducción de la incidencia de la enfermedad recurrente en un 50% y mejoría en la supervivencia en un 33%; pero esta estrategia terapéutica trajo asociado un aumento significativo de la disfunción ventricular, particularmente cuando se asociaba con el uso de antraciclinas (42). El tratamiento recomendado ante la cardiotoxicidad de trastuzumab, es la retirada de drogas hasta la recuperación de la función del VI (43), provocando esta

interrupción a los tratamientos peores resultado en el tratamiento del cáncer y sin embargo no da seguridad en la reversibilidad de la disfunción del VI (44).

Ante este problema, surge el interés el uso de terapias cardioprotectoras que prevenga la disfunción del VI. En este contexto se inscriben los estudios de profilaxis de cardiotoxicidad con beta-bloqueadores y con inhibidores del sistema de la renina-angiotensina-aldosterona (45). En este mismo contexto estarían las estatinas, la cual constituyen en una opción atractiva por varias razones, su efecto antiinflamatorio y su capacidad para reducir en estrés oxidativo y la generación de radicales libres (elementos implicado en la cardiotoxicidad, fundamentalmente la secundaria al uso de antraciclinas) (46).

Los efectos benéficos cardiovasculares de las estatinas se sustentan en la inhibición de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, enzima que cataliza la conversión de HMG-CoA a mevalonato, provocando esta inhibición, una reducción en los niveles de colesterol total y de colesterol-LDL, dos metabolitos relacionados con la génesis de la aterosclerosis y el riesgo cardiovascular. Las estatinas además, ofrecen beneficio cardiovascular adicional gracias a que poseen efectos celulares conocidos como pleiotrópicos, efectos que incluyen: el aumento en la expresión y actividad de la óxido nítrico sintetasa (eNOS) en células endoteliales, reducción en la migración y proliferación de células musculares lisas vasculares, inhibición de la adhesión y activación plaquetaria, reducción en la acumulación de colesterol, proliferación y activación de monocitos/macrófagos atraídos al sitio de injuria endotelial, reducción en la producción de factores quimiotácticos y de metaloproteinasas, e incremento en la movilización de células madres (46).

Es conocido que la lovastatina podría potenciar los efectos antitumorales de la Doxorubicina in vitro y in vivo en células de fibrosarcomas humano (47).

En un estudio observacional retrospectivo con 201 pacientes con cáncer de mama tratadas con antraciclinas, y el uso simultáneo de estatinas por otras indicaciones, se asoció a un menor riesgo de hospitalización por IC en comparación al grupo comparativo emparejado (48). En un estudio pequeño, 40 pacientes tratados con pautas de quimioterapia que contenían antraciclinas fueron aleatorizados a recibir Atorvastatina o a no recibir ningún tratamiento protector. El grupo no intervenido presento un empeoramiento de la FEVI y variaciones en las dimensiones del VI estadísticamente significativas que no mostraron los pacientes tratados con Atorvastatina (49).

Por todo se recomienda valorar el uso de estatinas en pacientes con cardiotoxicidad secundaria a la quimioterapia.

Referencias bibliográficas

1. De Vita VT Jr, Chu E. A history of cancer chemotherapy *Cancer Res* 2008;68(21):8643-53.
2. Chabner BA, Roberts TG Jr. Timeline Chemotherapy and the war on cancer. *Nat Rev Cancer* 2005;5(1):65-72.
3. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006;355(15):1572-82.
4. Li J, Thompson TD, Miller JW, et al. Cancer incidence among children and adolescents in the United States, 2001-2003. *Pediatrics* 2008;121(6):e1440-1477.
5. Anuario Estadístico de Salud 2019. Versión electrónica ISSN: 1561-4433. www.sld.cu/sitios/dne/ o <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>
6. Seigel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65(1):5-29.
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2018;0:1-31
8. Armstrong GT, Ross JD. Late cardiotoxicity in again adult survivor of childhood cancer. *Prog Pediatr Cardiol* 2014;36(1):19-26.
9. Armstrong GT, Kawashima T, Leisenring W, et al. Again and risk of several, disabling, life-threatening and fatal events in the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2014;32(12):1218-27
10. Auerbach SR, Richmond ME, Lamour JM, et al. BNP levels predict outcome in pediatric heart failure patients: post hoc analysis of the Pediatric Carvedilol Trial. *Clin Heart Fail* 2010;3(5):606-11.
11. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 focused update incorporate into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adult a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guideline developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(15):e1-e90.
12. Jones LW, Courneya KS, Mackey JR, Muss HB, Pituskin EN, Scott M, Hornsby, et al. Cardiopulmonary function and age-related decline across the breast cancer survivorship continuum. *J Clin Oncol*. 2012;30:2530-2537. doi: 10.1200/JCO.2011.39.9014
13. Peel AB, Barlow CE, Leonard D, DeFina LF, Jones

- LW, Lakoski SG. Cardiorespiratory fitness in survivors of cervical, endometrial, and ovarian cancers: the Cooper Center Longitudinal Study. *Gynecol Oncol.* 2015;138:394–397. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.05.027
14. Peel AB, Thomas SM, Dittus K, Jones LW, Lakoski SG. Cardiorespiratory fitness in breast cancer patients: a call for normative values. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e000432. doi: 10.1161/JAHA.113.000432
15. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, Alfano CM, Franklin BA, Jones LW, La Gerche A, et al. Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors A Scientific Statement From the American Heart Association *Circulation.* 2019;139:00–00. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000679.
16. Courneya K, Segal R.J, Mackey J.R, Gelmon K, Reid R, et al. Effects of Aerobic and Resistance Exercise in Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 25:4396–4404.
17. Jones L.J, Eves N.D, Haykowsky M, Freedland S, Mackey J. Exercise intolerance in cancer and the role of exercise therapy to reverse dysfunction. *Lancet Oncol* 2009;10:598–605
18. Roger MA, Evan WJ. Changes in skeletal muscle with aging: effects of exercise training. *Circulation* 2001;104:1358–66
19. Scott JM, Zabor EC, Schwitzer E, Koelwyn GJ, Adams SC, Nilsen TS, Moskowitz CS, et al. Efficacy of exercise therapy on cardiorespiratory fitness in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2018;36:2297–2305. doi: 10.1200/JCO.2017.77.5809.
20. Raposeiras Roubin S, Cordero A. La relación bidireccional entre el cáncer y la aterosclerosis. *Rev Esp Cardiol.* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.12.011>
21. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. *Circulation.* 2016;133:1104–1114. doi: 10.1161/CIRCULATION.AHA.115.020406
22. Doyle JJ, Neugut AI, Jacobson JS, Grann VR, Hershman DL. Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patients: a population-based study. *J Clin Oncol.* 2005;23:8597–8605. doi: 10.1200/JCO.2005.02.5841
23. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, Sledge GW, Kaufman PA, Hudis CA, Martino S, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol.* 2008;26:1231–1238. doi: 10.1200/JCO.2007.13.5467.
24. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2013;368:987–998. doi: 10.1056/NEJMoa1209825.
25. Nichols HB, Trentham-Dietz A, Egan KM, Titus-Ernstoff L, Holmes MD, Bersch AJ, et al. Body mass index before and after breast cancer diagnosis: associations with all-cause, breast cancer, and cardiovascular disease mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:1403–1409. doi: 10.1158/1055-9965.
26. Hanyuda A, Kim SA, Martinez-Fernandez A, et al. Survival benefit of exercise differs by tumor IRS1 expression status in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(3):908–917.
27. Holick CN, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, et al. Physical activity and survival after diagnosis of invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(2):379–386.
28. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, et al. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA.* 2005;293(20):2479–2486.
29. Inoue-Choi M, Robien K, Lazovich D. Adherence to the WCRF/AICR guidelines for cancer prevention is associated with lower mortality among older female cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(5):792–802.
30. Irwin ML, McTiernan A, Manson JE, et al. Physical activity and survival in postmenopausal women with breast cancer: results from the Women's Health Initiative. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011;4(4):522–529.
31. Jones LW, Eves ND, Haykowsky M, Joy AA, Douglas PS. Cardiorespiratory exercise testing in clinical oncology research: systematic review and practice recommendations. *Lancet Oncol.* 2008;9:757–765. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70195-5
32. Bamia C. Dietary patterns in association to cancer incidence and survival: concept, current evidence, and suggestions for future research. *Eur J Clin Nutr* 2018;72(6):818–25.
33. Galiè S, Canudas S, Muralidharan J, García-Gavilán J, Bulló M, Salas-Salvadó J. Impact of Nutrition on Telomere Health: Systematic Review of Observational Cohort Studies and Randomized Clinical Trials. *Adv Nutr* 2019;00:1–26; doi: <https://doi.org/10.1093/advances/nmz107>.
34. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D. Cardiotoxicity of anticancer treatments:

Epidemiology, detection, and management. CA Cancer J Clin. 2016 ;66:309-25.

35. Horsley L, Marti K, Jayson GC. Is the toxicity of anti-angiogenic drugs predictive of outcome? A review of hypertension and proteinuria as biomarker of response to anti-angiogenic therapy. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2012;8(3):283-93.

36. Veronese ML, Mosenki A, Flaherty KT, et al. Mechanisms of hypertension associate with BAY 43-9006. J Clin Oncol 2006;24(9):1363-9

37. Robinson ES, Khankin EV, Choueri TK, et al. Suppression of the nitric oxide pathway in metastatic renal cell carcinoma patients receiving vascular endothelial growth factor-signaling inhibitors. Hypertension 2010; 56(6):1131-6.

38. Hall PS, Harshman LC, Srinivas S, Witteles RM. The frequency and severity of cardiovascular toxicity from targeted therapy in advanced renal cell carcinoma patients. JACC Heart Fail. 2013;1:72-78

39. Herrmann J, Yang EH, Iliescu CA, Cilingiroglu M, Charitakis K, Hakeem A et al. Vascular Toxicities of Cancer Therapies: The Old and the New-An Evolving Avenue. Circulation. 2016;133:1272-1289.

40. Scartozzi M, Galizia E, Chiellini S, Giampieri R, Berardi R, Pierantoni C, Cascinu S. Arterial hypertension correlates with clinical outcome in colorectal cancer patients treated with first-line bevacizumab. Ann Oncol. 2009;20:227-30.

41. Maurea N, Spallarossa P, Cadeddu C, Madonnad R, Mele D, Montef I et al. A recommended practical approach to the management of target therapy and angiogenesis inhibitors cardiotoxicity: an opinion paper of the working group on drug cardiotoxicity and cardioprotection, Italian Society of Cardiology. J Cardiovasc Med 2016 ;17:S93-S104.

42. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2005;353:1673-84.

43. Virani SA, Dent S, Brezden-Masley C, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for Evaluation and Management of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. Can J Cardiol 2016;32:831-41.

44. Gong IY, Verma S, Yan AT, et al. Long-term cardiovascular outcomes and overall survival of early-stage breast cancer patients with early discontinuation of trastuzumab: a population-based study. Breast Cancer Res Treat 2016;157:535-44.

45. Davis MK, Virani SA. Routine prophylactic

cardioprotective therapy should not be given to all recipients of potentially cardiotoxic chemotherapy Can J Cardiol 2016;32:926-30.

46. Davis K.M, Virani S.A. Statins in Cardio-oncology: Holy Grail or Epiphenomenon. Can J Cardiol 35 (2019) 142e144.

47. Huelsenbeck J, Henninger C, Schad A, et al. Inhibition of Rac1 signaling by lovastatin protects against anthracycline-induced cardiac toxicity. Cell Death Dis 2011;2:e190.

48. Seicean S, Seicean A, Plana JC, et al. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study. J Am Coll Cardiol 2012;60:2384-90.

49. Acar Z, Kale A, Turgut M, et al. Efficiency of atorvastatin in the protection on anthracycline-induced cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2011;58:988-9.

DIRECCION PARA CORRESPONDENCIA: Manuel Bazán
Milián, Calle 49 # 3407 altos entre 34 y 36 Reparto Kolhy.
Playa. E-mail: bazan@infomed.sld.cu

Los autores firmantes del manuscrito declaran no poseer Conflicto de intereses.



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).