

Actualización en Cardio-Oncología para el Médico Oncólogo Clínico

Update in Cardio-Oncology for the Clinical Oncologist

Germán Valenzuela-Rodríguez¹; Josmel Pacheco-Mendoza²; Edward Mezones-Holguín³

1, Servicios de Medicina Interna y Cardiología, Clínica Delgado-AUNA. Lima-Perú.

Council of Cardio-Oncology- American College of Cardiology . Washington- Estados Unidos.

2, Vicerectorado de Investigación, Universidad San Ignacio de Loyola- USIL. Lima-Perú.

3, Escuela de Medicina. Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas. Lima-Perú

Escuela de Postgrado. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima-Perú

RESUMEN

El desarrollo y uso de nuevos esquemas terapéuticos para el tratamiento del cáncer, solos o asociados a esquemas conocidos (quimioterapia, radioterapia), pueden ocasionar toxicidades no sólo del corazón sino del sistema cardiovascular en su conjunto. Recientemente, una nueva especialidad que conjuga los conocimientos de la medicina interna y de la cardiología, llamada onco-cardiología o cardio-oncología se ha desarrollado, con la intención de detectar al grupo de pacientes en riesgo de desarrollar cardiotoxicidad, ofreciéndoles esquemas terapéuticos bien estudiados (IECAs/BRATs, betabloqueadores, estatinas). Adicionalmente, permitirá reducir el compromiso cardiovascular de los pacientes mediante intervenciones oportunas y científicamente validadas, a través del monitoreo de pruebas diagnósticas, las cuales deberían realizarse de acuerdo a protocolos validados en cada centro.

Palabras clave: cardio-oncología, compromiso cardiovascular, pruebas diagnósticas

The development and use of new therapeutic schemes for cancer treatment, single or associated with known schemes like chemotherapy or radiotherapy can induce toxicities not only for the heart, but to the cardiovascular system. Recently, a new specialty that includes the knowledge from internal medicine and cardiology called onco-cardiology or cardio-Oncology has been developed with the purpose to detect a group of patients in risk of developing cardiotoxicity, offering them highly proven cardiovascular therapies (ACEIs/ARBs, betablockers, statins). Moreover, it will allow the reduction in the cardiovascular compromise of the patients by adequate and scientific validated interventions, as the monitoring of diagnostic tests which must be used according with validated protocols in each health center.

Keywords: cardio-oncology, cardiovascular compromise, diagnostic tests.

Autor para correspondencia:

Germán Valenzuela

Servicios de Medicina Interna y Cardiología, Clínica Delgado-AUNA. Lima-Perú.

Avenida Angamos Oeste cuadra 4, Miraflores. Lima 18 – Perú

Teléfono: ++511 3777000

Email: german.v.valenzuela@gmail.com

Recibido el 13 de Abril de 2016

Aceptado para publicación el 19 de Mayo de 2016

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades asociadas a la terapia contra el cáncer no sólo agrupan enfermedades relacionadas con el daño del corazón sino con el compromiso de todo el sistema cardiovascular, pudiendo englobar además de la ya conocida disfunción del ventrículo izquierdo, otras condiciones clínicas como síndromes coronarios agudos, hipertensión arterial, arritmias cardíacas, eventos tromboembólicos arteriales o venosos, entre otros.¹⁻¹⁰

Desde la quimioterapia, los medicamentos dirigidos (*target drugs*), la radiación, la cirugía y recientemente la inmunoterapia; estos enfoques

terapéuticos han mejorado considerablemente la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, su toxicidad cardiovascular es una limitación importante en su efecto benéfico neto dado que pueden afectar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes. Para entender mejor estos efectos, con un enfoque no sólo recuperativo sino preventivo, se ha creado una nueva subespecialidad médica conocida con el nombre de onco-cardiología o cardio-oncología.¹¹⁻¹⁷

Se estima que aproximadamente el 75% de los sobrevivientes al cáncer tienen algún problema de salud crónico. Sin embargo, las enfermedades cardiovasculares son la causa más importante de

morbilidad y mortalidad en esta población, sobre todo después de una recurrencia o la aparición de un segundo cáncer. En cifras, el riesgo de enfermedad cardiovascular en los sobrevivientes por cáncer es ocho veces mayor que la población general y el riesgo relativo de enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca en los sobrevivientes de cáncer son diez y 15 veces más, respectivamente, que sus familiares sin cáncer. A ello se suma que los tratamientos clásicos para el cáncer como son la quimioterapia y la radiación pueden condicionar complicaciones a corto y largo plazo, con más del 50% de pacientes que pudieran tener compromiso cardíaco subclínico o daño vascular durante el seguimiento.¹⁷⁻¹⁸

La Cardio-Oncología surge entonces como una subespecialidad médica para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, y la falla orgánica inducida por defectos de la microcirculación o macrocirculación en los pacientes con cáncer. Por ello, identificar los eventos adversos cardiovasculares de las nuevas terapias prescritas a los pacientes con cáncer es muy importante, permitiendo que las complicaciones inducidas por el tratamiento sean prevenidas y estableciendo estrategias de manejo, basadas en la mejor evidencia disponible para manejar las complicaciones cardiovasculares a corto y largo plazo.¹⁷⁻¹⁸

TIPOS DE CARDIOTOXICIDAD

Históricamente, se postuló que existían dos tipos de daño cardíaco (Ewer, 2005), a pesar de que en la actualidad este concepto es discutible pues no existe un sólo único daño posible:⁹⁻¹¹

-Daño irreversible (tipo 1):

La fisiopatología de este compromiso está relacionada con la pérdida de masa celular (necrosis/apoptosis). Sin embargo, las manifestaciones clínicas no se presentan hasta meses o años después de la quimioterapia inicial.⁹⁻¹¹

Los eventos clínicos asociados incluyen arritmias, pericarditis o menos frecuentemente miocarditis de manera temprana, hasta condiciones de miocardiopatía y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI).⁹⁻¹¹

- Daño reversible (tipo 2):

La fisiopatología de este compromiso está relacionada con la disfunción celular (mitocondrial o proteica), pudiendo manifestarse clínicamente como una disfunción contráctil temporal, angina vasoespástica o hipertensión arterial.⁹⁻¹¹

Sin embargo, esta clasificación no es completamente válida dado que por ejemplo, los

inhibidores ErbB2 pueden ser tóxicos para los cardiomiocitos cuando se usan en monoterapia, con un efecto similar a aquel inducido por la doxorubicina.⁹⁻¹¹

En particular, el trastuzumab induce y promueve activación de las vías apoptóticas, generando la muerte celular, especialmente en los pacientes de mayor edad.¹⁰⁻¹¹

Adicionalmente, se han encontrado otros efectos de las nuevas clases terapéuticas como hipertensión y nefrotoxicidad, a pesar de que la disfunción miocárdica y la insuficiencia cardíaca son los efectos adversos más serios del tratamiento para el cáncer.^{11,32-44}

Estos eventos cardiovasculares adicionales son:^{11,32-44}

- Hipertensión arterial
- Edema, derrame pericárdico, derrame pleural
- Isquemia vasoespástica y tromboembólica
- Trombosis arterial
- Eventos tromboembólicos venosos
- Arritmias y prolongación del intervalo QT

PREVENCIÓN DE LA CARDIOTOXICIDAD

La identificación precoz del subgrupo de pacientes en riesgo de presentar cardiotoxicidad, es el objetivo principal de la cardio-oncología. Este proceso se realiza mediante la evaluación de la función ventricular izquierda y la búsqueda de biomarcadores de daño miocárdico considerando también la suma de factores clínicos cardiovasculares que el paciente posea antes de iniciar la terapia para el cáncer.^{19,20}

Algunos agentes terapéuticos han sido evaluados, demostrándose su efecto cardioprotector en determinadas condiciones.^{19,20}

Se llevó a cabo un meta-análisis de 14 artículos publicados donde se incluyeron a 2015 pacientes procedentes de 12 estudios randomizados controlados y de dos estudios observacionales tratados con antraciclínicos y/o trastuzumab.^{19,20,46}

Con el empleo de medidas profilácticas se redujeron los eventos cardíacos, siendo reducidos con dexrazoxano (RR 0,35, IC 0,27-0,45), betabloqueadores (RR 0,31, IC 0,16-0,63), estatinas (RR 0,31, IC 0,13-0,77) e IECAs (RR 0,11, IC 0,04-0,29), concluyéndose que todos ellos tenían efectos similares.^{19,20}

Sin embargo, deberá considerarse el tipo de población: pediátrica o adulta, para definir mejor el tipo de profilaxis necesaria.^{19,20}

Es importante comenzar por medidas de prevención

primaria.¹⁹

-Pruebas genéticas:

Evaluando polimorfismos genéticos relacionados con el metabolismo de las antraciclinas o mutaciones en el alelo C28Y del gen HFE (asociados con hemocromatosis). Sin embargo, hace falta más información.

-Modificar la administración de quimioterapia:

Incluyendo cambios en la dosis, en la estructura farmacológica y en el esquema de la administración de los fármacos. Se conoce que la epoxirubicina, idarubicina y la mitoxantrona son potencialmente menos cardiotoxicos que la doxorubicina. Por otro lado, es posible proponer la infusión continua endovenosa de antraciclínicos o su encapsulación liposomal o espaciando la administración de los medicamentos.¹⁹

-Ejercicio:

Hay información en modelos animales y un estudio que no reportó beneficios del ejercicio en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en pacientes que recibían trastuzumab.¹⁹

-Medicamentos cardioprotectores:

*Dexrazoxano:

Su mecanismo de acción es ligarse al hierro libre y remover el hierro del complejo doxorubicina-hierro. La FDA y la EMA han recomendado su uso en mujeres adultas con cáncer de mama metastásico quienes recibieron una dosis acumulada de doxorubicina > 300 mg/m² o que se habían beneficiado de un tratamiento anterior con este fármaco.¹⁹

*Moduladores del sistema Renina Angiotensina Aldosterona:

El telmisartan, un bloqueador del receptor de Angiotensina-2 fue evaluado en 25 pacientes, encontrándose que no condicionó reducciones significativas en los parámetros de deformación miocárdica ni una elevación en los niveles de IL-6 en pacientes que recibieron epirubicina.^{19,25}

Para el caso del enalapril, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los estudios muestran resultados diferentes dependiendo de la población (adultos o niños) o considerando el tiempo de administración. Una buena estrategia es considerar el subgrupo de pacientes con Troponina I > 0.07 ng/mL.^{19,25}

Uno de los estudios más recientes y relevantes es el PRADA, el cual incluyó a 130 pacientes con cáncer

de mama temprano, randomizados a candesartan, metoprolol o su combinación. En este estudio, los pacientes que recibieron metoprolol tuvieron una caída de 0,8 puntos en la FEVI en comparación con los que recibieron placebo, los cuales experimentaron una caída de 2,6 puntos (p=0,026). El efecto del candesartan se presentó independientemente de la edad, tabaquismo, hipertensión, antecedente de radiación o Índice de Masa Corporal.^{19,25}

*Betabloqueadores:

-Cuatro estudios randomizados incluyendo un total de 227 pacientes han evaluado el efecto de este grupo farmacológico habiéndose encontrado un efecto benéfico de carvedilol y nebivolol.^{19,25}

*Combinación de IECAs y Carvedilol:

Se ha realizado un estudio que demostró una mejoría de la FEVI, siendo el efecto más pronunciado en los pacientes con leucemia aguda quienes precisamente eran los pacientes que habían recibido dosis repetidas de antraciclínicos.^{19,25}

*Estatinas

Se evaluaron a 67 mujeres con cáncer de mama tratados con estatinas, encontrándose una menor caída de la FEVI y una mejor incidencia de insuficiencia cardíaca.^{19,25}

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LA CARDIOTOXICIDAD

Diversos métodos diagnósticos han sido descritos, cada uno de los cuales tiene indicaciones, ventajas y desventajas (**Tabla 1**):

Ecocardiografía:

La ecocardiografía es la piedra angular de la evaluación de la función cardíaca en los pacientes que reciben tratamiento farmacológico para el cáncer o radioterapia. A pesar de que existen diferentes medidas ecocardiográficas que han sido usadas para evaluar la función sistólica, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) es la más utilizada.^{22,23,27}

Considerando esta variable, la cardiotoxicidad se define como una caída de > 10% en la FEVI o cuando alcanza una valoración <50% con o sin síntomas de insuficiencia cardíaca.²⁷

La técnica para calcular la FEVI ha mejorado tanto en su reproducibilidad desde medidas bidimensionales hasta el método de Simpson el cual usa imágenes fundamentales o imágenes armónicas, o con la adición de contraste para

mejorar la calidad de la imagen. Estos métodos se han comparado con la tomografía computarizada o con la resonancia magnética, obteniéndose excelentes correlaciones ($r > 0,87$)²⁷

Por ecocardiografía se ha descrito la posibilidad de utilizar imágenes con strain y strain-rate para la detección precoz de cardiotoxicidad. Adicionalmente la ecocardiografía bidimensional con speckle tracking puede promocionar una evaluación global de la mecánica del ventrículo izquierdo y proporcionar información de la deformación cardíaca en tres dimensiones.²⁷

Resonancia magnética

Los hallazgos precoces de cardiotoxicidad secundaria a antraciclínicos y trastuzumab se manifiestan de semanas a meses después de su administración.^{26,28}

Usando técnicas de imagen con Resonancia Magnética (RM), los hallazgos incluyen edema miocárdico y una caída en la función sistólica ventricular izquierda, la cual puede ser asintomática.^{26,28}

La propiedad de detectar edema miocárdico en imágenes T2 en eje corto del ventrículo izquierdo es uno de los pilares de la RM pudiendo ser un predictor de deterioro de la fracción de eyección. Adicionalmente, la RM puede ayudar a evaluar la caída de la FEVI, siendo la prueba de oro para la medición de los volúmenes ventriculares, la fracción de eyección y la masa ventricular izquierda.^{26,28}

De manera tardía, la presencia de realce

subepicárdico con gadolinio y las mediciones en T1 en las paredes laterales, inferolaterales y septales pueden ser marcadores de fibrosis miocárdica, para el caso de la toxicidad por trastuzumab y en el punto de inserción del ventrículo derecho para la toxicidad mediada por antraciclínicos. Sin embargo, no es claro si el realce tardío con gadolinio es un marcador de fibrosis intersticial difusa, el cual sería el patrón predominante en la cardiotoxicidad oncológica.^{26,28}

Escaneo nuclear

La adquisición de imágenes por gatillo múltiple (multiple-gated acquisition scan, MUGA) es una técnica nuclear comúnmente usada para la detección de disfunción cardíaca y es altamente reproducible.^{22,26}

La desventaja de este método es que requiere el empleo de isótopos radioactivos con una dosis de 800 mBequerels (5-12 mSv), la cual corresponde a un valor correspondiente entre dos a tres años de radiación por fuentes naturales. Adicionalmente no es capaz de evaluar el espesor de pared asociado a enfermedad valvular.^{22,26}

Angiografía de equilibrio con radionúclidos

Esta modalidad diagnóstica (ERNA planar) ha sido evaluada para el seguimiento de pacientes que reciben antraciclínicos, siendo recomendadas por la Sociedad Americana de Cardiología Nuclear.²²

Tiene una baja variabilidad inter-observador, pudiendo detectar parámetros tanto de función sistólica como de función diastólica, siendo su única limitación el hecho de que está asociada

Tabla 1. Métodos diagnósticos en Cardio-Oncología (modificado de¹¹ con información de²¹⁻²⁸)

Método	Criterio	Ventajas	Limitaciones
Ecocardiografía FEVI 3D FEVI 2D por Simpson Strain longitudinal global	-Disminución >10% a un valor menor que el límite inferior de la FE* -Disminución >15%	-Disponibilidad amplia -No radiación -Evaluación hemodinámica y de otras estructuras	-Calidad de imagen -Variabilidad inter-observador
Escaneo nuclear (MUGA)	-Disminución mayor al 10% en FE con un valor menor a 50%	-Reproducibilidad	-Exposición a radiación -Información limitada
Resonancia magnética cardíaca	-Si otras técnicas no son diagnósticas o para confirmar valor de FE	-Detección de fibrosis usando mapeo T1/T2	-Disponibilidad limitada -Adaptación del paciente
Biomarcadores Troponina I, Troponina I hs BNP y NT-proBNP	Troponinas: identificar a subpoblación de pacientes que reciben antraciclínicos y que podrían recibir IECAs	-Reproducibilidad -Buena disponibilidad	-Evidencia limitada de su utilidad -Variación con diferentes analitos/métodos

*FE: Fracción de eyección del VI, IECAs: inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona

a exposición radioactiva: de 10 a 20 mCi (< 100 mSv).²²

BIOMARCADORES DE CARDIOTOXICIDAD

En los últimos años se ha propuesto un grupo de biomarcadores séricos como método de monitoreo y estratificación de pacientes con riesgo.²⁹

Troponinas

Troponina T: Este biomarcador se incrementa en el 30% de niños tratados con doxorubicina y su magnitud predice la dilatación ventricular izquierda y las alteraciones en el espesor de la pared. Al usarse dexrazoxano como agente cardioprotector, éste se asoció con menos elevaciones de TnT en comparación con placebo. Durante el seguimiento, una sola elevación de TnT se asoció a anomalías tardías por ecocardiografía.²⁹

Troponina I: Este biomarcador se asocia a una reducción de FEVI a los tres meses, estableciéndose patrones según el tiempo de elevación: precoz (0-3 días después de la QT) y tardía (un mes después de la QT). Ha sido un predictor de disfunción del VI y de pobre evolución en pacientes que reciben quimioterapia. Vale la pena señalar que por lo menos un tercio de los pacientes que reciben quimioterapia potencialmente cardiotoxicidad, presentan elevación de los niveles de troponinas séricas, pudiendo este marcador ser predictor de una reducción de la fracción de eyección durante el año siguiente.²⁹

Adicionalmente, las troponinas, han permitido identificar subgrupos de pacientes que pudieran beneficiarse del tratamiento con IECAs o siendo predictores de recuperación inclusive, post quimioterapia. Sin embargo, para el caso de detección de cardiotoxicidad inducida por radiación, su utilidad es limitada.²⁹

Péptido Natriurético Cerebral (BNP)

Su rol en la predicción de cardiotoxicidad no es concluyente dado que hay estudios que muestran asociación y otros que no la confirman.²⁹

Adicionalmente se pueden elevar en pacientes que presentan un deterioro de la función diastólica más que la función sistólica y sus niveles no permiten anticiparse a la aparición de disfunción ventricular izquierda.²⁹

Por ello, se vienen estudiando otros marcadores como CRP, GDF-15, MPO, PIGF, sFlt-1 y Gal-3, proteína ligadora de ácidos grasos, isoenzima BB de glicógeno fosforilasa, IL-6, activador del plasminógeno tisular tipo 1, entre otros, o inclusive considerando estrategias multimarcador.^{29,30}

CARDIOTOXICIDAD SEGÚN TIPOS DE AGENTES

Cardiotoxicidad inducida por radioterapia

La población de mayor importancia clínica es aquella que fue irradiada a una edad precoz como los pacientes con Linfoma de Hodgkin, cáncer de mama en estadio temprano, cáncer esofágico o pulmonar.¹⁰

Por ello, el compromiso podría ser progresivo, encontrándose un daño asociado del pericardio, de las arterias coronarias, válvulas, miocardio, sistema de conducción y disfunción diastólica.¹⁰

Los factores de riesgo son:¹⁰

- Dosis > 30-35 Gy
- Dosis por fracción > 2Gy
- Gran volumen irradiado del corazón
- Edad temprana de exposición
- Largo tiempo de exposición
- Uso de terapia citotóxica concomitante, terapia endocrina o trastuzumab
- Presencia de otros factores de riesgo como diabetes, hipertensión, obesidad, tabaquismo.

Cardiotoxicidad inducida por agentes antineoplásicos

-Antraciclina:

La cardiotoxicidad por antraciclínicos es una cardiomiopatía no-isquémica tóxica, irreversible. En su forma más severa puede llevar a disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI) e insuficiencia cardíaca, lo que puede condicionar la muerte.^{32,38,41,43}

El daño inducido por antraciclina, puede dividirse en el tiempo en tres etapas:

-Aguda: complicación rara, en menos del 1% de pacientes, presentándose entre horas a días de la administración del medicamento y que causa una disminución reversible y transitoria de la FEVI.^{8,32,43}

-Temprana: reacción poco común cuyo riesgo es dosis-dependiente. Ocurre al año de administración y entre 1.,6-2,1% de pacientes.^{8,32,43}

-Tardía: esta complicación es la más común y ocurre típicamente al año de la terapia, entre 1,6-5% de pacientes expuestos y puede presentarse tan tardíamente como a los 20 años de exposición.^{8,32,43}

El riesgo de cardiotoxicidad se incrementa con una dosis acumulada mayor de antraciclina: la máxima dosis acumulada a lo largo de la vida para doxorubicina es entre 400-550 mg/m². Sin

embargo, la epirrubicina y la idarrubicina al parecer generan una menor incidencia de insuficiencia cardíaca. Adicionalmente, es posible generar disfunción diastólica (frecuentemente asintomática y con una relevancia clínica no tan clara), a dosis de doxorubicina de 200 mg/m².^{8,32,43}

Se han identificado algunos factores de riesgo capaces de incrementar el riesgo de cardiotoxicidad como son: edad, irradiación torácica previa, el uso concurrente de otros medicamentos para el cáncer como ciclofosfamida, trastuzumab y taxanos, el género femenino, la enfermedad cardíaca previa y la hipertensión arterial.^{8,32,43}

-Taxanos

Los taxanos ejercen sus efectos benéficos generando la polimerización de tubulina, lo cual condiciona el desarrollo de microtúbulos disfuncionales con compromiso de la división celular. Otro posible mecanismo es la liberación masiva de histamina.^{32,43}

A pesar de que la mayoría de casos de cardiotoxicidad están relacionadas con bradicardia sinusal subclínica (30% de casos), es posible encontrar casos de bloqueos del sistema de conducción con síncope, arritmias supraventriculares o ventriculares e isquemia miocárdica a través de mecanismos desconocidos.^{32,43}

Aún más, los taxanos pueden potenciar la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas, incrementando los niveles plasmáticos de doxorubicina y promoviendo la generación del metabolito tóxico doxorubicinol en los cardiomiocitos, habiéndose descrito que el docetaxel puede generar menor cardiotoxicidad que el paclitaxel.^{32,43}

-Fluoropirimidina

El efecto más importante desde el punto de vista clínico es la isquemia miocárdica, que varía desde angina hasta infarto de miocardio. La frecuencia de esta complicación es 7.6% y la mortalidad asociada de 2,2%, generada por la infusión continua de altas dosis de 5-FU. La etiología se debe a disfunción endotelial y a vasoespasmo de las arterias coronarias.^{32,43}

Es claro que los pacientes con historia de enfermedad arterial coronaria tienen una mayor incidencia de eventos adversos isquémicos.^{32,43}

Además es posible encontrar insuficiencia cardíaca aguda, arritmias cardíacas y cambios en el electrocardiograma. Se sabe que la capecitabina puede generar una menor proporción de isquemia miocárdica y arritmias ventriculares en comparación con el 5-FU.^{32,43}

-Ciclofosfamida

No se describen casos frecuentes de cardiotoxicidad por este agente pero la administración de altas dosis puede generar pericarditis aguda severa y miocarditis hemorrágica, probablemente por injuria cardíaca oxidativa. Su compromiso se asocia con el uso de una sola dosis y no de dosis repetidas, pudiendo presentarse con más frecuencia en pacientes que han sido sometidos a irradiación torácica.^{32,43}

Cardiotoxicidad inducida por agentes biológicos

-Bevacizumab

Puede asociarse con insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial y eventos tromboembólicos arteriales y venosos.^{32,43}

La incidencia de insuficiencia cardíaca varía de 1,7 a 3%, asociada a hipertensión arterial no controlada por inhibición de la señalización VEGF/VEGFR, la cual puede tener un efecto sobre el sistema renina-angiotensina.^{32,35-38}

La hipertensión grado 3-4 en estudios clínicos, puede ocurrir en el 9,2% de pacientes, y se desarrolla en cualquier momento de la terapia, probablemente asociada con la dosis. Los pacientes que la desarrollan deberían ser tratados con agentes antihipertensivos.^{32,35,38}

Los eventos tromboembólicos arteriales pueden ocurrir en cualquier momento de la terapia pero más frecuentemente a los tres meses de la misma, no asociándose con la dosis ni con una exposición acumulada. Si estos eventos se presentaran, se recomienda suspender el medicamento.^{32,35,38}

-Trastuzumab

Más de la tercera parte de los pacientes tratados con trastuzumab pueden desarrollar cardiomiopatía, la cual no es dosis-dependiente y es reversible con la discontinuación del medicamento.³²

Este evento adverso se debe a la inhibición de la señalización ErbB2 en los cardiomiocitos humanos, interfiriendo con el crecimiento normal, la reparación y la supervivencia de los cardiomiocitos.³²

Los factores de riesgo incluyen la fracción de eyección basal, las enfermedades cardíacas previas, la edad avanzada, la irradiación torácica anterior y los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales (hipertensión, dislipidemia, diabetes, obesidad).³²

-Lapatinib

Es un fármaco que bloquea el HER2 y el HER1/EGFR, siendo efectivo contra el cáncer positivo a

HER2p95 (forma truncada del HER2).³²

Su uso se asocia a una baja incidencia de insuficiencia cardíaca o de otros eventos adversos, los cuales son más frecuentes en pacientes que habían recibido previamente antraciclinas y trastuzumab.³²

Es posible que algunos pacientes presenten prolongación del intervalo QT del electrocardiograma por lo cual se recomienda una monitorización basal y periódica de éste. Adicionalmente, en casos de prolongación del QT es posible recomendar la disminución de dosis o la suspensión del fármaco. Algunos factores de riesgo estudiados, y asociados con esta condición son: género femenino, edad avanzada, isquemia/infarto miocárdico, disturbios hidro-electrolíticos, bradicardia y uso de medicación con efecto sobre el QT.^{32,39,40}

-Sorafenib

La incidencia de disfunción cardíaca asociada al sorafenib es menor que la inducida por el sunitinib siendo al parecer reversible. El mecanismo de sus eventos adversos es la inhibición del RAF1, el cual actúa sobre dos quinasas proapoptóticas (ASK1 y MST2), las cuales participan en la injuria oxidativa generada por el estrés.^{32,41}

El evento adverso más frecuente es la hipertensión, que ocurre entre el 17 al 43% de los pacientes en los estudios clínicos, siendo la proporción de hipertensión grado 3-4 de 1,4 a 38%. Este efecto está relacionado con la inhibición de los receptores VEGF.^{32,41}

Adicionalmente se ha descrito que puede producir síndromes coronarios agudos en el 2,9% de pacientes.^{32,41}

-Sunitinib

Se han descrito como eventos adversos cardiovasculares asociados: hipertensión (casi la mitad de los pacientes en estudios fase I-II), disfunción del ventrículo izquierdo sintomática o asintomática, infarto de miocardio, entre otros.^{32,41,42}

Entre el 8 y 15% de pacientes tratados con sunitinib pueden desarrollar insuficiencia cardíaca mientras que otros desarrollan disfunción sistólica asintomática del ventrículo izquierdo, en un tiempo que varía entre 22 días a 27 semanas desde el inicio del tratamiento.^{32,41,42}

Los mecanismos asociados pueden incluir la inhibición de los receptores de los factores de crecimiento (VEGFRs, PDGFRs, c-kit, FLT3, CSF1R, RET), o cardiotoxicidad inducida por la inhibición de la quinasa S6 ribosomal, o por inhibición de la AMPK.^{32,41,42}

Cardiotoxicidad por agentes inmunoterapéuticos

Los anticuerpos que bloquean los puntos de chequeo inmunes (inmune check-points), incluyen a los anti CTLA4 y anti PD-1, usados en algunos tumores como melanoma, cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer de células renales y enfermedad de Hodgkin.^{33,34}

Por el momento se usa el anticuerpo monoclonal anti CTLA-4 ipilimumab y los anticuerpos monoclonales anti-PD1 nivolumab y pembrolizumab.^{33,34}

Lo descrito como eventos adversos de estos fármacos, son sólo casos aislados de toxicidad pero es probable que los casos se incrementen cuando estas terapias incrementen sus recomendaciones y sean prescritas con mayor frecuencia. Los reportes actuales incluyen:^{33,34,48,50}

- Miocarditis no fatal y fatal
- Cardiomiopatía, algunas del tipo de Takotsubo
- Fibrosis miocárdica
- Insuficiencia cardíaca sistólica
- Crisis hipertensiva
- Flutter auricular, arritmias ventriculares y asistolia (probablemente asociada con arritmia ventricular)

Una revisión sistemática de los reportes de casos con el bloqueo de los puntos de chequeo, en pacientes con cáncer, mostró que los eventos gastrointestinales (colitis, hepatitis), endocrinológicos y cutáneos fueron los más frecuentes. En 191 publicaciones se encontró un caso de pericarditis y un caso de Miocardiopatía de Takotsubo. Sin embargo, a la fecha, los reportes se están incrementando.^{34,50}

Los eventos adversos más importantes de las terapias oncológicas mejor estudiadas pueden resumirse de manera didáctica (**Tabla 2**).

Sin dudas, la información sobre Cardio-Oncología es abundante y se alimenta diariamente con los reportes de eventos adversos secundarios al empleo de las nuevas terapias oncológicas. Más importante que la detección precoz de las complicaciones es la prevención de las mismas, utilizando los exámenes auxiliares en Cardiología (imágenes, biomarcadores) de manera racional y considerando protocolos de prevención, diagnóstico y manejo. Por otro lado, es posible administrar algunos agentes terapéuticos de comprobada eficacia para prevenir o tratar la cardiotoxicidad.

Probablemente por ello, los centros especializados en el tratamiento del cáncer han conformado unidades multidisciplinarias de Cardio-Oncología, con la intención de desarrollar protocolos de atención locales para el beneficio de los pacientes. Este es desde nuestro punto de vista, el reto más importante de los centros oncológicos

Tabla 2. Toxicidad cardiovascular según clase terapéutica y miembros de la misma ^(adaptado de 17)

Toxicidad cardiovascular	Incidencia	Frecuencia de uso
Insuficiencia cardíaca /Disfunción del ventrículo izquierdo		
Antraciclinas		
Doxorrubicina	3-26%	muy alta
Epirrubicina	1-3%	baja
Idarrubicina	5-18%	moderada
Inhibidores de tirosinquinasa		
Adotrastuzumab	2%	baja
Bevacizumab	1-11%	alta
Pertuzumab	1-16%	baja
Trastuzumab	2-28%	alta
Infarto/Isquemia miocárdica		
Antimetabolitos		
Capecitabina	3-9%	muy alta
Flurouracilo	1-68%	muy alta
Hipertensión		
Inhibidores de tirosinquinasa		
Adotrastuzumab	5%	baja
Bevacizumab	23-34%	alta
Inhibidores de rapamicina		
Everolimus	4-13%	muy alta
Temsirolimus	7	moderada
Pequeños inhibidores de tirosinquinasa		
Sorafenib	9-41%	muy alta
Sunitinib	15-34%	muy alta
Tromboembolismo		
Agentes alquilantes		
Cisplatino	9%	alta
Inh. de angiogénesis		
Lenalidomida	3-75%	alta
Talidomida	1-58%	alta
Pomalidomida	3%	baja
Inh.tirosinquinasa		
Bevacizumab	6-15%	alta
Ponatinib	5	baja
Bradycardia		
Inhibidores angiogénesis		
Talidomida	1-55%	baja
Prolongación del QT		
Miscelánea		
Trióxido de arsénico	26-93%	moderada
Pequeños inh. tirosinquinasa		
Nilotinib	1-4%	muy alta
Vandetanib	8-14%	muy alta

Latino-Americanos.

BIBLIOGRAFIA

- Bellinger AM, Arteaga CL, Force T, Humpreys BD, Demetri GD, Druker BJ, Moslehi JJ. Cardio-Oncology. How New Targeted Cancer Therapies and Precision Medicine Can Inform Cardiovascular Discovery. *Circulation* 2015;132:2248-2258
- Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *European Heart Journal* 2013;34:1102-1111
- Lévy BI. Cardio-Oncology: an emerging discipline. *Dialogues in Cardiovascular Medicine* 2013;18(1)
- Kim P, Vejpongsa P, Yeh ETH. Cancer Therapy-Induced Cardiomyopathy. *Essential Cardiology* 2013. DOI 10.1007/978-1-4614-6075-2_42
- Franco VI, Lipshultz SE. Cardiac complications in childhood cancer survivors treated with anthracyclines. *Cardiology in the Young* 2015;25 (Suppl 2):107-116
- Shelburne N, Adhikari B, Brell K, Davis M, Desvigne-Nickens P, Freedman A, Minasian L, et al. Cancer Treatment-Related Cardiotoxicity: Current State of Knowledge and Future Research Priorities. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(9):dju232
- Nguyen KL, Alrezk R, Mansourian PG, Nacim A, Rettig MB, Lee CC. The Crossroads of Geriatric Oncology and Cardio-Oncology. *Curr Geri Rep* 2015;4:327-337
- Walker CM, Saldaña DA, Gladish GW, Dicks DL, Kicska G, Mitsumori LM, Reddy GP: Cardiac Complications of Oncologic Therapy. *RadioGraphics* 2013;33:1801-1815
- Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *European Heart Journal* 2013;34:1102-1111
- Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, De Azambuja E, Sandri MT, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2012;23 (Supplement 1):vii155-vii166
- The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *European Heart Journal* doi 10.1093/eurheartj/ehw211
- Cardinale D, Biasillo G, Cipolla CM. Curing Cancer, Saving the Heart: A Challenge That Cardiology Should Not Miss. *Curr Cardiol Rep* 2016;18:51
- Altena R, Jan Van Veldhuisen D. Heart matters: cardiovascular complications related to cancer treatment. *Future Oncol* 2013;9(2):137-140
- Truong J, Yan AT, Cramarossa G, Chan KKW. Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: Detection, Prevention, and Management. *Canadian Journal of Cardiology* 2014;30:869-878
- Perrino C, Schiattarella GG, Magliulo F, Iardi F, Carotenuto G, Gargiulo G, et al. Cardiac Side Effects of Chemotherapy: State of Art and Strategies for a Correct Management. *Current Vascular Pharmacology* 2014;12:106-116
- Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villaraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and Management of Patients with Heart Disease and Cancer: Cardio-Oncology. *Mayo Clin Proc.* 2014;89 (9):1287-1306
- Mougdil R, Yeh ETH. Mechanisms of cardiotoxicity of cancer chemotherapeutic agents: Cardiomyopathy and beyond. *Canadian Journal of Cardiology* 2016, doi: 10.1016/j.cjca.2016.01.27
- Abe Jui-ichi, Martin JF, Yeh Edward TH. The future of Onco-Cardiology. We Are Not Just "Side Effect Hunters". *Circ Res.* 2016;119:896-899
- Steiner Rudolf K, Franco Vivian, Lipshultz Steven E. How Do We Improve the Long-Term Consequences of Cardiotoxicity in Survivors of Childhood Cancer?. *Progress in Pediatric Cardiology* 2014, doi: 10.1016/j.ppedcard.2014.09.004
- Akolkar G, Bhullar N, Bews H, Shaikh B, Premecz S, Bordun KA, et al. The role of renin angiotensin system antagonists in the prevention of doxorubicin and trastuzumab induced cardiotoxicity. *Cardiovascular Ultrasound* 2015;13:18
- Vincent DT, Ibrahim YF, Graham M, Susuki YJ. The role of the antioxidants in the era of cardio-oncology. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;72 (6):1157-1168
- Russell RR, Alexander J, Jain D, Poornima IG, Srivastava AV, Storozynsky E, Schwartz RG. The role and clinical effectiveness of multimodality imaging in the management of cardiac complications of cancer and cancer therapy. *J Nucl Cardiol* 2016; doi: 10.1007/s12350-016-0538-8
- Tan TC, Scherrer-Crosbie M. Cardiac complications of chemotherapy: role of imaging. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2014;16(4):296
- Yeh JM, Nohria A, Diller L. Routine echocardiography screening for left-ventricular dysfunction in childhood cancer survivors: a model-based estimation of the clinical and economic impacts. *Ann Intern Med.* 2014;160(10):661-671
- Magnano LC, Martínez-Cibrian N, Andrade-González X, Bosch X. Cardiac Complications of Chemotherapy: Role of Prevention. *Curr Treat Options Cardio Med* 2014;16:312
- Tamene AM, Masri C, Konety SH. Cardiovascular MR Imaging in Cardio-oncology. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2015(23): 105-116
- Villaraga HR, Herrmann J, Nkomo VT. Cardio-Oncology: Role of Echocardiography. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2014;57:10-18
- Meyersohn NM, PURsnani A, Neilan TG. Detection of Cardiac Toxicity Due to Cancer Treatment: Role of Cardiac MRI. *Curr Treat Options Cardio Med* 2015;17:38
- Akhter N, Murtagh G, Yancy C. Strategies for early detection of cardiotoxicities from anticancer therapy in adults: evolving imaging techniques and emerging serum biomarkers. *Future Oncol.*

- 2015;11(14):2093-2103
30. Urün Y, Utkan G, Yalcin B, Akbulut H, Onur H, Oztuna DG, Senler FC. The role of cardiac biomarkers as predictors of trastuzumab cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Exp Oncol* 2015;37(1):53-57
31. Daugaard G, Lassen U, Bie P, Pedersen EB, Jensen KT, Abildgaard U, et al. Natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline induce reduction in left ventricular ejection fraction. *Eur H Heart Fail* 2005;7:87-93
32. Berardi R, Caramanti M, Savini A, Chiellini S, Pierantoni C, Onofri A, et al. State of the art for cardiotoxicity due to chemotherapy and to targeted therapies: A literature review. *Critical reviews in Oncology/Hematology* 2013;88:75-86
33. Heinzerling L, Ott PA, Hodi S, Husain AN, Tajmir-Riahi A, Tawbi H, et al. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *Journal of Immunotherapy of Cancer* 2016;4:50
34. Abdel-Wahab N, Shah M, Suarez-Almazoe ME. Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade in Patients with Cancer: A Systematic Review of Case Reports. *pLos ONE* 2016;11(7): 1-15
35. Ederhy S, Izzedine H, Massard C, Dufaitre G, Spano JP, Milano G, et al. Cardiac side effects of molecular targeted therapies: Towards a better dialogue between oncologists and cardiologists. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2011;80:369-379
36. Des Guetz G, Uzzan B, Chouahnia K, Morère JF. Cardiovascular toxicity of anti-angiogenic drugs. *Targ Oncol* 2011;6:197-202
37. Senkis E, Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treatments Reviews* 2011;37:300-311
38. Tarantini L, Faggiano P, Barni S, Gori S. Monitoraggio del danno cardiaco nel paziente oncologico in trattamento con farmaci cardiotossici. *G Ital Cardiol* 2013;14(6):416-423
39. Minami M, Matsumoto S, Horiuchi H. Cardiovascular Side-Effects of Modern Cancer Therapy. *Circ j* 2010;74:1779-1786
40. Becker TK, Yeung Sai-Ching J. Drug-induced QT interval prolongation in cancer patients. *Oncol Rev* 2010;4:223-232
41. Capilla E, Poyet R, Brocq FX, Pons F, Kerebel S, Jego C, et al. Complications cardiaques des médicaments. *Press Med*. 2015, <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2015.04.037>
42. Zuppinger C. Cardiotoxicity in cancer therapeutics. *Heart Metab*. 2011;51:5-8
43. Plana JC. La quimioterapia y el corazón. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(5):409-415
45. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fangerland MW. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2x2 factorial, randomized placebo-controlled, double blind, clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J* 2016;37(21):1671-80
46. Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013;49(13):2900-0
47. Hedhli N, Russell KS. Cardiotoxicity of Molecularly Targeted Agents. *Current Cardiology Reviews*. 2011;7:221-233
48. Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, Loquai C, Ugurel S, Thomas I, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *European Journal of Cancer* 2016;60:210-225
49. Yeh Edward TH, Chang Hui-Ming. Oncocardiology-Past, Present and Future: A Review. *JAMA Cardiol*. doi:10.1001/jamacardio.2016.2132
50. Johnson DB, Balko Justin M, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant Myocarditis with Combintatoin Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 2016;375:1749-55

Declaración de conflictos de intereses: Los autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses con esta publicación.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>