MANUAL DE CARDIO ONCOLOGÍA

Dr. Jorge Lax

Dra. Karina Palacios

Dr. Patricio Servienti

De los casos clínicos a las decisiones

Cardiología para Oncólogos y Oncología para Cardiólogos

CONSEJO de CARDIO-ONCOLOGÍA

Manual de cardio oncología : de los casos clínicos a las decisiones / María Gabriela Comesaña ... [et al.]. - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Sociedad Argentina de Cardiología, 2021.
99 p. ; 28 x 20 cm.

ISBN 978-987-47674-4-8

1. Cardiología. 2. Medicina. I. Comesaña, María Gabriela.
CDD 616.1075

ISBN 978-987-47674-4-8

Diseño editorial
CF Brand Design - email: editorial@cfdisenografico.com.ar - www.cfdisenografico.com.ar

¿Por qué leer este libro?

Porque es un libro distinto: fue desarrollado no como un texto habitual sobre cardio-oncología, sino a partir de casos reales de nuestra práctica cotidiana. Casos con los cuales el lector se puede encontrar en cualquier momento. Además, elegimos presentarlos en el lenguaje coloquial de la práctica médica diaria que todos usamos, más rápida y directa, pero no menos precisa.

Porque este libro relata la problemática diaria que dio lugar al desarrollo de la cardio-oncología: cada capítulo está planteado desde el pedido de interconsulta del oncólogo al cardiólogo y nos interroga desde la información oncológica que hay que conocer para poder evaluar adecuadamente al paciente. La cardio-oncología nos enfrenta a tiempos perentorios para estudiar al paciente, a la urgencia por iniciar o retomar un tratamiento, a la necesidad de una evaluación interdisciplinaria de opciones terapéuticas que influirán sobre el pronóstico de los pacientes.

Porque va dirigido a cardiólogos, oncólogos, hematólogos y clínicos interesados en el tema: cada capítulo fue escrito por más de una especialidad. Esto implica que cada lector se va a sentir muy cómodo en algunos párrafos que abordan su propia especialidad y se le va a dificultar leer los otros. Esto no es un defecto, sino una virtud. Les pedimos especial cuidado al leer estos últimos, porque es en ellos en donde todos nosotros aprendimos más. Creemos que los cardiólogos deben entender el lenguaje de los oncólogos y hematólogos, y viceversa. Esto va a permitir una mejor comprensión de la situación de cada paciente y lograr mejores resultados.

Porque es el resultado de un equipo de trabajo interdisciplinario: este equipo, conformado por cardiólogos, oncólogos, hematólogos y radioterapeutas, se fue desarrollando y creciendo en los últimos años dentro del Consejo de Cardio-oncología de la Sociedad Argentina de Cardiología. En pocos años, hemos logrado aprender los unos de los otros e intercambiar conocimiento, experiencias y dudas. El motor del crecimiento y el aprendizaje continuo.

.

Dres. Jorge Lax, Karina Palacios y Patricio Servienti

AUTORES

Dra. María Gabriela Comesaña
Médica Clínica. Médica Oncóloga
Servicio de Oncología del Hospital Álvarez.

Dra. Johanna Ayeray Costa
Servicio de Oncología del Hospital Álvarez

Dr. Daniel Gustavo Dávolos
Médico Cardiólogo Sanatorio Juncal
Miembro del Consejo de Cardio-oncología de la Sociedad Argentina de Cardiología

Dra. María Jimena Gambarte
Coordinadora de la Unidad Coronaria del Hospital Alemán
Cardióloga de la Unidad de Cardio-oncología del Hospital Alemán
Codirectora del Curso de Cardio-oncología de la Sociedad Argentina de Cardiología
Vocal del Consejo Cardio-oncología de la Sociedad Argentina de Cardiología

Dr. Ismael Antonio Giménez
Médico Cardiólogo. Ecocardiografista. Médico de Staff del Servicio de Cardio-oncología del Instituto Alexander Fleming
Miembro Consejero titular del Consejo de Cardio-oncología de la Sociedad Argentina de Cardiología

Dr. Carlos Labadet
Jefe de Electrofisiología Hospital Dr. Cosme Argerich
Jefe de Electrofisiología del CEMIC y del Hospital Julio Méndez

Dr. Jorge Lax
Servicio de Cardiología del Hospital Cosme Argerich. MTSAC. FACC.
Director del Curso de Cardio-oncología de la Sociedad Argentina de Cardiología.
Exdirector del Consejo de Cardio-oncología de la Sociedad Argentina de Cardiología.
Exdirector del Consejo de Ecodoppler Cardíaco y Vascular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Dr. Federico Losco
Oncólogo Clínico
Staff Uro-Oncología Instituto Alexander Fleming
Jefe Hospital de Día Instituto Alexander Fleming
Miembro de la Asociación Argentina de Oncología Clínica
Miembro del Consejo de Cardio-oncología de la Sociedad Argentina de Cardiología

Dra. Silvia Susana Makhoul
Jefa de Prácticas Cardiológicas del Hospital Juan Fernández
Staff De Cardiología del Hospital Británico de Buenos Aires
Directora del Curso de Cardio-oncología de la Sociedad Argentina de Cardiología
Secretaria Científica del Consejo de Cardio-oncología de la Sociedad Argentina de Cardiología

Dra. Karina Palacios
Médica de Planta Servicio Cardiología Hospital Álvarez
Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología
Consultorio de Cardio-oncología y Laboratorio de Ecocardiografía
Especialista en Hipertensión arterial
Médica del Servicio Cardio-oncología del Instituto Alexander Fleming

Dra. Florencia Perazzo
Oncóloga Clínica del Instituto de Oncología CEMIC
Profesora Asociada de Medicina Interna del Instituto Universitario CEMIC
Expresidenta de la Asociación Argentina de Oncología Clínica AAOC

Dra. María Fernanda Petrucci
Médica Cardióloga
Cardio-oncología - Hospital Interzonal Dr Alende. Mar del Plata

Dra. Lucía Alejandra Piñón
Servicio de Oncología del Hospital Álvarez

Dra. Paula Pinto
Servicio de Oncología del Hospital Álvarez

Dra. María Fernanda Ranieri
Médica Hematóloga del Sanatorio Juncal
Miembro titular de la Sociedad Argentina de Hematología
Docente Universidad del Salvador

Dr. Andrés Rodríguez Mignola
Médico Especialista en Radioterapia Oncológica del Instituto CEMIC y del Instituto de Oncología Ángel H Roffo

Dr. Patricio Servienti
Jefe Servicio Oncología Sanatorio Güemes
Jefe Servicio Oncología Hospital Álvarez
Director del Consejo de Cardio-oncología de la Sociedad Argentina de Cardiología.

Dra. María Laura Séstito
Cardióloga Universitaria
Cardio-oncología del Sanatorio Juncal

Dra. Natalia del Carmen Zareba
Coordinadora de Unidad Coronaria y Cardio-oncología en FLENI
Cardiología y Ecocardiografía del Hospital Británico de Buenos Aires
Codirectora del Curso de Cardio-oncología Sociedad Argentina de Cardiología
Secretaria Técnica del Consejo de Cardio-oncología Sociedad Argentina de Cardiología.

MANUAL DE CARDIO ONCOLOGÍA

De los casos clínicos a las decisiones
Cardiología para oncólogos y Oncología para cardiólogos

ÍNDICE DE CONTENIDOS

- **Introducción: ¿Por qué leer este libro?**
  Dres. Jorge Lax, Karina Palacios y Patricio Servienti

- **Parte 1**
  Antes de iniciar el tratamiento

1. El paciente que deber recibir tratamiento con antraciclinas
2. El paciente que debe recibir terapia antiHer2
3. El paciente con cardiopatía isquémica que debe recibir fluoropirimidinas
4. El paciente que presenta cardiopatía isquémica severa y requiere cirugía oncológica
5. El paciente cardiológico en plan de tratamiento de radioterapia con un dispositivo electrónico implantado
6. El paciente que debe recibir antiangiogénicos
7. El paciente que prolonga el QTc durante el tratamiento
8. Cardiotoxicidad con el uso de inhibidor de proteosomas
9. Paciente oncológico al que se le diagnostica fibrilación auricular y debe recibir tratamiento anticoagulante
10. El paciente que presenta valvulopatía severa y debe realizar tratamiento oncológico con drogas potencialmente cardiotóxicas

- **Parte 2**
  Durante el tratamiento

1. El paciente que desarrolla alteraciones de la fracción de eyección o insuficiencia cardíaca durante el tratamiento
2. El paciente que presenta dolor torácico intratratamiento quimioterápico
3. El paciente que desarrolla hipertensión arterial durante el tratamiento
4. El paciente que recibe inmunoterapia y desarrolla sintomatología cardiológica
5. El paciente con factores de riesgo cardiovascular que recibe tratamiento de supresión androgénica

- **Epílogo**
  Fin del tratamiento oncológico. ¿Y ahora qué?
  Manejo cardio-oncológico en los supervivientes al cáncer

1.1.

El paciente que debe recibir tratamiento con antraciclinas

Dr. Jorge Lax | Dra. Florencia Perazzo

Una paciente con diagnóstico de cáncer de mama izquierda fue intervenida quirúrgicamente. Se le realizó una cuadrantectomía de mama izquierda y fue derivada al cardiólogo para iniciar tratamiento con antraciclinas.

Consulta al cardiólogo

La paciente tiene 66 años y antecedentes de hipertensión arterial de 8 años de evolución e hipercolesterolemia. En el examen físico, presenta una TA 157/94, FC 88/min, FR 16/ min, superficie corporal: 1,75, IMC: 33 kg/m².

No presenta signos de insuficiencia cardíaca y la auscultación cardíaca y pulmonar son normales.

El electrocardiograma tiene ritmo sinusal y es normal. Se halla en tratamiento con enalapril 10/mg por la mañana y alprazolam 1 mg por la noche.

Qué información necesita el cardiólogo del oncólogo

¿En qué escenario recibe tratamiento la paciente?

La paciente recibe tratamiento adyuvante, dado que disminuye el riesgo de recurrencia y mejora la sobrevida.

El concepto de realizar tratamiento adyuvante se basa en los resultados del EBCTCG (*Early Breast Cancer Triallists Collaborative Group*) que, habiendo realizado un metaanálisis del uso de un esquema de quimioterapia con antraciclinas versus placebo, fueron los siguientes:

1) Disminución riesgo de recurrencia del 47% al 39% (RR 0,73).
2) Disminución de la mortalidad por cáncer de la mama del 36% al 29% (RR 0,79).
3) Disminución de la mortalidad global del 40% al 35% (RR 0,84).

¿Qué información oncológica tiene la paciente?

La anatomía patológica quirúrgica informa un tumor de 4,5 x 4,3 cm, grado histológico 3, con embolias angiolinfáticas presentes. Tiene compromiso de dos sobre cuatro ganglios axilares con rotura capsular e infiltración del tejido adiposo.

La inmunohistoquímica mostró receptores estrogénicos y de progesterona positivos (85% y 80%) y Her2 negativo. Ki 67 del 40%.

Los estudios de estadificación realizados, centellograma óseo corporal total y tomografía multicorte fueron normales y no evidenciaron enfermedad a distancia.

Estadificación (AJCC UICC 8th ed) T2 N1 M0. Estadio IIB.

Estadificación posquirúrgica: pT2 pN1a (Tabla 1.1.1).

¿Qué tratamiento recibirá? ¿Qué dosis?

Se planifica un tratamiento con doxorrubicina 60 mg/m² (dosis total 240 mg/m²) más ciclofosfamida (600 mg/m²) (AC) en cuatro ciclos, de dosis densas (cada 15 días), y luego iniciará paclitaxel (T) semanal en una dosis de 80 mg/m² por 12 semanas (dosis total por aplicación: 140 mg), conocido por las siglas AC-T.

¿Requiere radioterapia?

Deberá realizar tratamiento de radioterapia luego de finalizar el tratamiento de quimioterapia, sobre el volumen mamario y sobre la axila más campo supraclavicular homolateral.

De ser necesario, ¿existen opciones de tratamiento menos tóxicas?

La mejor indicación actualmente para esta paciente es el esquema indicado y, en el caso de existir riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca, es factible modificarlo, aunque no se ha constatado que otros regímenes sean superiores a este esquema (AC-T). Podrían considerarse otros esquemas de quimioterapia sin antraciclinas, como la combinación de docetaxel más ciclofosfamida (DC), aunque este es más apropiado en las pacientes con más bajo riesgo (receptores positivos, pero con ganglios negativos), mientras que nuestra paciente presenta ganglios positivos con rotura capsular e infiltración del tejido adiposo Por ello se indicarían 6 ciclos de DC seguidos de 4 ciclos de docetaxel monodroga (EC-T), según el West German Study Group Plan B Trial.

Es factible, de acuerdo a la situación clínica de cada paciente, plantearse otras estrategias terapéuticas, como siguientes:

1) El uso de un análogo menos cardiotóxico, como la doxorubicina liposomal. Estos agentes se acumulan preferentemente en los tejidos tumorales y el pasaje a los cardiomiocitos es limitado, ya que mantiene una eficacia antitumoral comparable con una menor cardiotoxicidad. El inconveniente de esta droga es la necesidad de colocar un catéter implantable para su infusión.
2) Prolongar la duración de la infusión de la doxorrubicina a por lo menos 6 h. Se ha demostrado en un metaanálisis que incluye 7 ensayos clínicos con diferentes duraciones en la infusión (24 h; 48 h y 96 h) que esto no disminuye la eficacia del tratamiento, dado que logra iguales niveles de respuesta, pero con menor daño miocárdico y endocárdico, aporta un efecto cardioprotector, disminuye el pico del nivel plasmático, que se relaciona con la propensión a desarrollar cardiotoxicidad, pero sin limitar su actividad antitumoral.
3) Utilización de agentes cardioprotectores como el dexrazoxane (único agente aprobado por la FDA).

Tabla 1.1.1.
Estadificación de cáncer de mama

Clasificación (abreviada) tnm del cáncer de mama	
Tumor	
T1	Tumor de 2 cm o menos en su mayor dimensión
T2	Tumor de más de 2 cm, pero menos de 5 cm en su mayor dimensión
T3	Tumor de más de 5 cm en su mayor dimensión
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica o a la piel
Nódulos linfáticos regionales	
N0	No se palpan ganglios axilares
N1	Ganglios axilares movibles en el lado del tumor
N2	Ganglios axilares fijos en el mismo lado en ausencia de metástasis clínicamente evidentes
N3	Metástasis en los ganglios infraclaviculares o supraclaviculares
Metástasis	
MX	No se pueden evaluar metástasis distantes
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
ESTADIOS CLÍNICOS	
Estadio I	T1, N0, M0 o T2, N0, M0
Estadio IIA	T1, N1, M0 o T2, N0, M0
Estadio IIB	T2, N1, M0 o T3, N0, M0
Estadio IIIA	T1, M2, N0 o T2, N2, M0 o T3, N1-N2, M0
Estadio IIIB	T4, No-N1-N2, M0
Estadio IIIC	Cualquier T, N3, M0
Estadio IV	Cualquier T, cualquier N, M1

Prevención en el tratamiento con antraciclinas

La prevención de la cardiotoxicidad requiere de un abordaje multidisciplinario con estrecha colaboración entre el cardiólogo y el oncólogo. Todos los pacientes que tienen indicación de un tratamiento con drogas oncológicas potencialmente cardiotóxicas, en este caso las antraciclinas, deberían tener una evaluación cardiovascular basal que incluye anamnesis con especial énfasis en la presencia de factores de riesgo y antecedentes cardiovasculares, un electrocardiograma y un eco-doppler color cardíaco. [1] Dicha evaluación basal debe ser realizada rápidamente con el fin de evitar que demore el inicio del tratamiento oncológico a menos que los resultados de dicha consulta indiquen la necesidad de tratamientos ulteriores.

Los pacientes que vayan a comenzar un tratamiento con antraciclinas deben tener una adecuada detección de los factores de riesgo cardiovascular, o bien, una optimización de su tratamiento. Cabe mencionar, que dichos factores de riesgo son compartidos para enfermedades cardiovasculares y cáncer.

La consulta cardiovascular basal debe enfocarse en lograr el mejor resultado en el manejo de la hipertensión, la dislipemia, la diabetes, la obesidad e impulsar la cesación tabáquica. También debe detectarse u optimizarse el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, la enfermedad coronaria, la enfermedad valvular y la enfermedad renal crónica. Otro aspecto importante que se debe valorar es el dato de tratamientos de quimioterapia o radioterapia previos.

El ECG, en el contexto del tratamiento con antraciclinas, es importante en la detección y evaluación de la enfermedad coronaria, la valvular, la presencia de fibrilación auricular o arritmias ventriculares.

El eco-doppler color cardíaco aporta información clave para la decisión del tratamiento a través de la evaluación de la fracción de eyección como método de evaluar la función ventricular sistólica, la función diastólica y la presencia de enfermedades valvulares graves. La fracción de eyección basal es útil para definir una estrategia al inicio del tratamiento oncológico, así como también para el seguimiento. El eco-doppler es útil, ya que no solo aporta información sobre la función ventricular, pero cuando el foco es este dato, los estudios radioisotópicos y la resonancia magnética también son confiables.

A esta información básica e imprescindible, pueden agregarse, si están disponibles, otros datos:

- La evaluación de la deformación pico sistólica longitudinal va a permitir una mayor sensibilidad y precocidad en la detección de disfunción ventricular.
- Los biomarcadores, como troponina y BNP o NT-proBNP.

Indicadores de riesgo

Existen algunos esquemas de evaluación del riesgo basal. El más difundido es el Índice de Riesgo de Cardiotoxicidad que fue desarrollado por la Mayo Clinic [2] (Tabla 1.1.2) y evalúa 2 categorías de factores: los vinculados a la medi-

cación indicada y los factores del paciente. Dentro de los primeros, se agrupan las drogas oncológicas en 4 categorías de riesgo, que incluyen a las antraciclinas en el grupo de alto riesgo. En el grupo de factores de riesgo vinculados al paciente, se incluyen el antecedente de miocardiopatía, IC, enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica, HTA, diabetes, tratamiento previo con antraciclinas o radioterapia, género femenino o edades extremas (<15 o >65 años). Así, se establecen 4 categorías de riesgo:

- Muy alto: Índice mayor de 6. Se debe solicitar un Eco-doppler color cardíaco con evaluación de la deformación longitudinal sistólica (strain) antes de cada ciclo, al finalizar, a 3, 6 y 12 meses. Es opcional el ECG y la medición de troponinas durante el tratamiento. Se aconseja comenzar tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora o bloqueantes de los receptores de angiotensina, carvedilol y estatinas por lo menos una semana antes del inicio de la quimioterapia.
- Alto: Índice 5-6. Se debe solicitar un eco-doppler color cardíaco con evaluación de la deformación longitudinal sistólica (strain) cada 3 ciclos, al finalizar, a 3, 6 y 12 meses. Es opcional el ECG y la medición de troponinas durante el tratamiento. Se aconseja comenzar tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora o bloqueantes de los receptores de angiotensina, carvedilol y estatinas por lo menos una semana antes del inicio de la quimioterapia.
- Intermedio: Índice 3-4. Se debe solicitar un eco-doppler color cardíaco con evaluación de la deformación longitudinal sistólica (strain) en la mitad del tratamiento, al finalizar, a 3, 6 y 12 meses. Se debe evaluar el balance riesgo beneficio de iniciar tratamiento farmacológico antes de la quimioterapia.
- Bajo: Índice 1-2. Los estudios son opcionales y no se requiere medicación previa.
- Muy bajo: Índice 0. No se requieren estudios ni medicación previa.

Una de las mayores críticas a este índice es que no es específico para cada droga y que no todas ellas tienen el mismo efecto tóxico, por lo cual los factores de riesgo no son similares para todas y algunos factores de riesgo no han sido incluidos.

Un índice más específico propone una estratificación de riesgo que varía en función de la droga que se utilice [3] (Tabla 1.1.3). El marco conceptual también incluye factores vinculados al paciente y factores vinculados al tratamiento, en este caso, específicamente las antraciclinas, que contribuyan al aumento del riesgo de cardiotoxicidad. Incluye la enfermedad cardiovascular previa, los biomarcadores aumentados en la evaluación basal (cuando sea posible medirlos), los factores demográficos y los factores de riesgo cardiovascular, el tratamiento oncológico previo y los factores vinculados al estilo de vida.

Mediante este índice es posible clasificar a los pacientes en cuatro categorías de riesgo:

- Riesgo bajo: No tienen ningún factor de riesgo o solo un factor de riesgo medio tipo 1. El riesgo absoluto de desarrollar cardiotoxicidad es inferior al 2%. Se recomienda continuar con el tratamiento oncológico y con seguimiento cardiovascular de acuerdo a las guías de seguimiento local e internacionales.
- Riesgo medio: Tienen un solo factor de riesgo medio tipo 2 o una sumatoria de factores de riesgo medio que totaliza 2 a 4 puntos. El riesgo absoluto de desarrollar cardiotoxicidad es del 2% al 9%. Ser recomienda un monitoreo cardiovascular estricto durante el tratamiento oncológico y derivación a cardio-oncología o cardiólogo.
- Riesgo alto: Tienen por lo menos un factor de riesgo alto o 5 o más puntos de riesgo medio. El riesgo absoluto de desarrollar cardiotoxicidad es del 10% al 19%. Se recomienda derivar al servicio de cardio-oncología si está disponible, optimizar el tratamiento de la enfermedad cardiovascular preexistente, de los factores de riesgo modificables y una supervisión personalizada durante el tratamiento oncológico.
- Riesgo muy alto: Uno o más factores de riesgo muy

Tabla 1.1.2. Evaluación del riesgo de cardiotoxicidad. *Modificado de Herrmann J. Mayo clin Proc 2014*

Índice de Riesgo de Cardiotoxicidad	
Riesgo vinculado a la medicación	**Riesgo vinculado a factores del paciente**
Alto (índice de riesgo 4): antraciclinas, ciclofosfamida, infofamida, clofarabine, trastuzumab.	Miocardiopatía o insuficiencia cardíaca.
Intermedio (índice de riesgo 2: docetaxel, pertuzumab, suitinib, sorafenib.	Enfermedad coronaria o arterial periférica.
Bajo (índice de riesgo 1): bevacizumab, dastinib, imatinib, lapatinib.	Hipertensión arterial.
Poco frecuente (índice de riesgo 0): etoposido, rituximab, talidomida.	Diabetes.
	Tratamiento previo o concurrente con antraciclinas.
	Tratamiento radiante previo en tórax.
	Edad inferior a 15 o superior a 65 años.
	Género femenino.
Se suma el puntaje del índice de riesgo vinculado a la medicación más un punto adicional por cada factor de riesgo del paciente. Muy alto >6, alto 5-6, intermedio 3-4, bajo 1-2, muy bajo 0	

Tabla 1.1.3. Evaluación del riesgo de cardiotoxicidad. *Modificado de Lyon AR Eur J Heart Fail. 2020 November ; 22(11): 1945-1960.*

Factor de riesgo	Nivel de riesgo	Nivel de riesgo
Enfermedad cardiovascular previa:		
• Miocardiopatía o insuficiencia cardíaca	Muy alto	B
• Valvulopatía grave	Alto	C
• Infarto de miocardio o revascularización	Alto	C
• Angina estable	Alto	C
• FE basal < 50%	Alto	B
• FE basal limítrofe 50%-54%	Medio	C
Biomarcadores (si estuvieran disponibles):		
• Troponina basal aumentada	Medio	C
• BNP o NT-proBNP	Medio	C
Factores de riesgo demográficos y cardiovasculares		
• Edad ≥80 años	Alto	B
• Edad 65-79 años	Medio	B
• Hipertensión arterial (>140 o 90 mmHg o en tratamiento)	Medio	B
• Diabetes (HbA1C > 7,0%)	Medio	B
• Enfermedad renal crónica (filtrado glomerular <60 mL/m²)	Medio	B
Tratamiento cardiotóxico del cáncer previo		
• Antraciclinas	Alto	B
• Radioterapia en tórax izquierdo o mediastino	Alto	C
• Quimioterapia previa sin antraciclinas	Medio	C
Factores de riesgo del estilo de vida		
• Tabaquismo actual o previo significativo	Medio	C
• Obesidad (IMC > 30 kg/m²)	Medio	C

alto. El riesgo absoluto de desarrollar cardiotoxicidad es superior al 20%. Se recomienda derivar al servicio de cardio-oncología si está disponible, optimizar el tratamiento de la enfermedad cardiovascular preexistente, de los factores de riesgo modificables y una supervisión personalizada durante el tratamiento oncológico.

En nuestra paciente, hay dos factores que tener en cuenta: la hipertensión arterial y la obesidad. La primera es uno de los factores de riesgo más significativos que considerar cuando la paciente va a ser expuesta a las antraciclinas, en cuanto al riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva. Se observó que las pacientes que recibieron doxorrubicina y desarrollaron hipertensión arterial de novo tuvieron un riesgo 12,4 veces mayor de padecer insuficiencia cardíaca que aquellas pacientes que no presentaron hipertensión arterial. El efecto combinado de la exposición a las antraciclinas más la hipertensión provoca una potenciación del riesgo de insuficiencia cardíaca que excede el efecto aditivo de cada variable per se. [4] A su vez, a pesar de establecer una asociación dosis-dependiente en el desarrollo de la insuficiencia cardíaca, existe una variabilidad interpaciente, en cuanto al riesgo de insuficiencia cardíaca, independiente de la dosis recibida.

La obesidad está asociada a un mayor riesgo para desarrollar disfunción cardíaca luego de recibir antraciclinas. En un metaanálisis (15 estudios), se observó que el riesgo es superior en aquellas pacientes con índice de masa corporal mayor de 25-30 en relación con aquellas con un índice menor de 25. [5]

Antraciclinas

Dentro de este grupo de drogas, se encuentran la doxorrubicina o adriamicina, la daunorrubicina, la epirrubicina y la idarrubicina. Son muy utilizadas principalmente en el tratamiento del cáncer de mama, linfoma, leucemia, sarcoma, endometrio, ovario, vagina, pulmón de células pequeñas, gástrico, tiroides, timo, cáncer primario de origen desconocido, hepático y de cabeza y cuello.

El riesgo de desarrollar cardiotoxicidad con doxorrubicina es de aproximadamente un 9% [6] (Tabla 1.1.4) y su detección precoz permite el pronto inicio del tratamiento para lograr su reversión. Existe una relación directa con la dosis utilizada; es del 1% con dosis de 150 mg/m²; del 3,5%, con dosis de 150-249 mg/m²; del 9,9% con dosis de 250-349 mg/m²; y del 19,9%, cuando la dosis supera los 350 mg/m². [7] Se ha estimado en un 5% el riesgo de cardiotoxicidad crónica luego de una dosis acumulativa de 900 mg/m² de daunorrubicina, o bien de 800 mg/m² a 935 mg/m² de epirrubicina, y de 223 mg/m² de idarrubicina. [1]

Los mecanismos de acción son múltiples: reducción del óxido nítrico, vasoconstricción, sobrecarga citoplasmática de calcio, inhibición de la topoisomerasa β responsable de

la duplicación del ADN, inhibición de la producción de proteínas contráctiles, formación de radicales libres centrados en oxígeno seguida de peroxidación lipídica, daño de la membrana celular, y del ADN y apoptosis de cardiomiocitos. [8]

Los efectos adversos más frecuentes son la insuficiencia cardíaca congestiva, la disfunción ventricular asintomática, la fibrilación auricular y las arritmias cardíacas.

Decisiones que tomar al inicio del tratamiento con antraciclinas

La corrección de los factores de riesgo y la optimización del tratamiento de la insuficiencia cardíaca, la enfermedad coronaria, la valvular y las arritmias cardíacas forman parte de la estrategia inicial que va a permitir reducir la toxicidad cardíaca y completar el esquema de tratamiento oncológico ideal programado.

La fracción de eyección es un dato clave en la evaluación basal y el seguimiento de estos pacientes. El ecocardiograma doppler color es el método más disponible, difundido, repetible, versátil, seguro y con mejor relación costo beneficio para su evaluación, aun cuando tiene una variabilidad del 10%. También permite una evaluación seriada de la fracción de eyección, algo necesario en esta población, e información adicional sobre la presencia de otras alteraciones cardíacas. El eco-doppler tridimensional, mejora la evaluación de la fracción de eyección, pero es de menor acceso.

Si las imágenes con ultrasonido no están disponibles o el paciente presenta una ventana ultrasónica dificultosa, los estudios radioisotópicos y la resonancia magnética cardíaca son de gran utilidad y precisión.

La evaluación inicial de la fracción de eyección es útil para determinar en qué condiciones se inicia el tratamiento y como referencia para el seguimiento (Tabla 1.1.5):

- Con una fracción de eyección >40% y <53%, se debe iniciar tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora o bloqueantes de los receptores de angiotensina

Tabla 1.1.4. Incidencia de la disfunción ventricular de acuerdo a las antraciclinas utilizadas (dosis acumulativa)

Agente quimioterapico	Incidencia de insuficiencia cardíaca (%)	Incidencia de la disminución de Fey (%)
Doxorrubicina		
100 mg-m²	0	0.5
150 mg-m²	0.2	7
300 mg-m²	0.6	16
400 mg-m²	3 a 5	32
550 mg-m²	7 a 26	65
700 mg-m²	18 a 48	86
Idarubicina (> 90 mg-m²)	5 a 18	
Epirubicina (>900 mg-m²)	0.9 a 11.4	
Mitoxantrona (>120 mg-m²)	2.6	
Antraciclinas liposomales (>900mg –m²)	2	

Tabla 1.1.5 Evaluación del riesgo de cardiotoxicidad. *Modificado de Lax JA, Aballay L, Baratta S, Bermann A, Celano L et al. Consenso de Cardio Oncologia: Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. Rev Arg Cardiol 2019: 87; suppl 5.*

Manejo de los pacientes que van a iniciar tratamiento con antraciclinas	Clase	Nivel de evidencia
Los pacientes que serán tratados con drogas oncológicas potencialmente cardiotóxicas deben tener un examen clínico minucioso en el que se evalúe la presencia de antecedentes y factores de riesgo cardiovasculares, incluida una evaluación clínica cardiovascular en el grupo de alto riesgo	I	C
Se debe obtener una evaluación basal de la FEVI al inicio del tratamiento para la comparación con estudios posteriores, y se recomienda que la misma metodología inicial se utilice durante el seguimiento para facilitar la comparación seriada	I	C
Con una FEVI ≤ 40% no se recomienda iniciar un esquema de tratamiento con drogas de alto potencial cardiotóxico	I	C
Con una FEVI > 40% y <53% se debe evaluar conjuntamente con el oncólogo la posibilidad de un esquema alternativo o eventualmente un monitoreo más intensivo	I	C
Los pacientes en tratamiento con antraciclinas deben ser monitoreados con fracción de eyección al completar una dosis acumulada de 240 mg/m2, al finalizar el tratamiento y a 3, 6 y 12 meses de concluido o ante la aparición de síntomas	I	C

y betabloqueantes antes de iniciar el tratamiento con antraciclinas y evaluar conjuntamente con el oncólogo el balance riesgo beneficio de continuar con el tratamiento o buscar uno alternativo.

- Con una fracción de eyección <40% no debería iniciarse un tratamiento con antraciclinas. Se debe iniciar tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora o bloqueantes de los receptores de angiotensina y betabloqueantes.

Si bien la fracción de eyección es el parámetro más aceptado, no logra la detección precoz de un compromiso subclínico de la función ventricular sistólica. El doppler tisular permite la determinación de las velocidades del anillo mitral y tricuspídeo y es más sensible para la detección de disfunción ventricular incipiente. [1] Además, la detección de un patrón de llenado ventricular restrictivo y la relación E mitral/E tisular mayor de 15 indican el aumento de la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo. [1]

La deformación pico sistólica longitudinal (strain) también tiene la capacidad de detectar alteraciones de la función ventricular, antes del deterioro de la fracción de eyección. La deformación longitudinal es más sensible y tiene menor variabilidad que la radial y circunferencial. Es un predictor más precoz e independiente de mortalidad cardíaca y eventos mayores con mejor poder pronóstico que la fracción de eyección. [1] La variabilidad intraobservador e interobservador es del 4% y el 6%, respectivamente, pero existen limitaciones sobre una falta de homogeneización de la técnica entre las diferentes marcas de equipamiento, por lo cual se recomienda evaluar al paciente siempre con el mismo operador y equipamiento. Un valor inicial del –19% sirve para predecir la aparición de disfunción ventricular asintomática, pero de ninguna manera constituye una limitación para el inicio del tratamiento, valores superiores al –15% deben ser tenidos en cuenta para un seguimiento más estricto de dichos pacientes [1] (Tabla 1.1.6).

Los biomarcadores también constituyen un abordaje precoz a la disfunción ventricular. Las troponinas son marcadores de lesión miocárdica por excelencia y tanto la T como la I pueden aumentar durante el tratamiento con antraciclinas antes que la disfunción ventricular.

Resolución del caso

La paciente de 66 años presenta antecedentes de HTA no controlada, obesidad y va a recibir tratamiento con antraciclinas.

Utilizando el Índice de Riesgo de Cardiotoxicidad propuesto por la Mayo Clinic (5) presenta un factor de alto riesgo (tratamiento con antraciclinas) y 3 factores vinculados al paciente (género femenino, edad mayor de 65 años e hipertensión arterial), por lo cual queda incluida en el grupo de muy alto riesgo. Aplicando el Índice de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Sociedad Internacional de Cardio-oncología presenta un factor de alto riesgo (antraciclinas) y 3 factores medios (edad, hipertensión y obesidad), por lo cual también pertenece al grupo de muy alto riesgo.

Por todo esto se indica lo siguiente:

- Seguimiento estricto por cardio-oncología si está disponible, o bien, un cardiólogo con conocimientos del tema.
- Se debe realizar una consulta cardiológica que incluya un relevamiento de todos los factores mencionados y ajuste de su tratamiento de la hipertensión para llevar los valores a los objetivos inferiores a 140/90 mmHg.
- Como estudios complementarios, se solicitan ECG y eco-doppler color cardíaco con medición de fracción de eyección y deformación longitudinal sistólica si se halla disponible. El ECG fue normal. La fracción de eyección obtenida mediante el método de Simpson fue del 55%, la deformación longitudinal sistólica del –17% y no se observaron otras alteraciones.
- Se indicó inicio del tratamiento con antraciclinas con control cardiológico, ECG y con eco-doppler color cardíaco al llegar a la mitad de la dosis, al finalizar el tratamiento y a los 3, 6 y 12 meses de concluido.

Como eventualidades posibles podría haber ocurrido lo siguiente:

- Si la fracción de eyección obtenida hubiese sido inferior al 53% o la deformación longitudinal sistólica superior al –15%, se hubiera indicado inicio de tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora o bloqueantes de los receptores de angiotensina y betabloqueantes.
- Si la fracción de eyección obtenida hubiese sido inferior

Tabla 1.1.6. Valoración basal de factores de riesgo, fracción de eyección, biomarcadores y deformación sistólica longitudinal (*strain*) **FRCV:** factores de riesgo cardiovascular, **DVATC:** disfunción ventricular asintomática por tratamiento medico del cáncer, **SLS:** *strain* longitudinal sistólica. (1)

Valoración basal prequimioterapia	FRCV y FR DVATC	ECG	FEVI (%)	Troponina	SLS (%)	ICC	Consulta cardio-oncológica	Tratamiento FRC o antir-remodelado	Tratamiento quimioterá-pico cardiotóxico
	No o bajo riesgo	Normal	>53%	-	>15%	No	No	No	Puede iniciar
	Sí	Anormal	40%-53%	+	<15%	No	Sí	Iniciar	Evaluar con oncólogos
			<40%			Sí	Sí	Sí	No

al 40% se hubiera indicado inicio de tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora o bloqueantes de los receptores de angiotensina y betabloqueantes y plantear con el oncólogo tratante la posibilidad de un tratamiento alternativo que no incluya drogas cardiotóxicas.

- Cualquier decisión que implique una modificación del tratamiento oncológico efectivo por uno menos cardiotóxico, en los pacientes de riesgo cardiovascular alto o muy alto, solo puede ser llevada a cabo mediante el consenso del grupo multidisciplinario de tratamiento. Este debe incluir oncólogos, hematólogos (de acuerdo al diagnóstico) y cardiólogos, que balanceen la eficacia versus la seguridad del tratamiento en cada caso en particular. El paciente debe ser informado y se debe tener en cuenta la posibilidad de su participación en el proceso de toma de decisiones.

REFERENCIAS

1. *Lax JA, Aballay L, Baratta S, et al. Consenso de Cardio-Oncología: Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. Rev Arg Cardiol 2019: 87; suppl 5.*
2. *Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. Mayo Clin Proc. 2014;89:1287-306.*
3. *Lyon AR, Dent S, Stanway S. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society Eur J Heart Fail. 2020;22:1945-60.*
4. *Armstron GT, Oeffinger KC, Chen Y, et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer J Clin Oncol 2013,31:3673-80.*
5. *Doroshow JH Doxorubicin induced cardiac toxicity N E Ngl J Med. 1991;324:843.*
6. *Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy.Circulation. 2015;131:1981-8.*
7. *Armenian SH, Yang D, Teh JB, et al. Prediction of cardiovascular disease among hematopoietic cell transplantation survivors.Blood Adv. 2018;2:1756-64.*
8. *Totzeck M, Schuler M, Stuschke M, et al. Cardio-oncology - strategies for management of cancer-therapy related cardiovascular disease. Int J Cardiol. 2019;280:163-75*

1.2.

El paciente que debe recibir terapia anti-Her2

Dr. Jorge Lax | Dra. Florencia Perazzo

Una paciente con diagnóstico de cáncer de mama fue intervenida quirúrgicamente en marzo. Se le realizó una cirugía conservadora de mama izquierda y fue derivada al cardiólogo para su evaluación antes de iniciar tratamiento con trastuzumab.

Consulta al cardiólogo

La paciente tiene 59 años sin antecedentes cardiológicos. El examen físico cardiovascular es normal. El electrocardiograma tiene ritmo sinusal y es normal.

¿Qué información oncológica tiene la paciente?

La anatomía patológica quirúrgica de la mama izquierda informa un carcinoma invasor con un tamaño tumoral de 1,7 cm grado histológico 3 (GH3)

La inmunohistoquímica mostró receptores estrogénicos y de progesterona positivos (80 % en ambos) y Her2 positivo +++ con un Ki 67 (índice de proliferación) del 40 %.

Estadificación (AJCC UICC 8th ed) T1 N0 M0. Estadio IA.

Qué información necesita el cardiólogo del oncólogo

¿En qué escenario recibe tratamiento la paciente?

La paciente realizará tratamiento adyuvante, pues presenta un cáncer de la mama con receptores hormonales positivos y con sobreexpresión o amplificación del Her2. El objetivo del tratamiento con criterio adyuvante es la enfermedad micrometastásica, en la que se reduce tanto el riesgo de recurrencia local como a distancia.

Todas las pacientes con cáncer de la mama deben ser estudiadas evaluando la expresión del HER2, y aquellas que presentan sobreexpresión de dicho receptor deben recibir tratamiento anti-Her con el anticuerpo monoclonal trastuzumab. Este puede asociarse a otros anti-Her, como pertuzumab, quimioterapia o hormonoterapia.

Considerando el caso de nuestra paciente, que presenta un estadio temprano, dado que presenta un tumor menor de 2 cm sin compromiso de los ganglios axilares (estadio I), la combinación de paclitaxel más trastuzumab claramente mejora los índices de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.

El beneficio aportado por el tratamiento adyuvante, en las pacientes que presentan receptores hormonales positivos o negativos, pero que presentan receptor Her2 positivo, ha sido demostrado tanto en las pacientes con tumores mayores de 1 cm con compromiso axilar o sin este (con un nivel de evidencia grado 1 A), como también en aquellas pacientes que presentan tumores mayores de 0,5 mm sin compromiso axilar (nivel de evidencia grado 1 B).

En un metaanálisis realizado en el año 2012 sobre 8 ensayos clínicos, que reunieron 12 000 pacientes con estadios tempranos, al agregar el trastuzumab a la quimioterapia se observó una mejoría en la sobrevida libre de enfermedad (SLE) con un *hazard ratio* (HR) de recurrencia de 0,60 y una mejoría en la sobrevida global, con un HR de 0,66.

En el seguimiento a largo plazo (8,4 años) tanto en el ensayo clínico NSABP B-31, como en el NCCTG N9831 se observó un beneficio de 37 % en la sobrevida global (HR: 0,63) y un incremento del 40 % en la SLE (HR: 0,60).

Considerando los resultados de los estudios evaluados, se determinó los siguiente:

a) En aquellas pacientes con alto riesgo HER2, asociar el trastuzumab muestra una reducción del riesgo absoluto de muerte de un 13,3 % (índice de mortalidad 36,7 versus 50 % en el brazo control).
b) En aquellas pacientes con bajo riesgo HER2, asociar el trastuzumab muestra una reducción del riesgo absoluto de muerte de un 3,3 % (índice de mortalidad 6,7 versus 10 % en el brazo control).

• ¿Qué tratamiento recibirá? ¿Qué dosis?

Se planifica un tratamiento con Paclitaxel semanal por 12 semanas 80 mg/m² y trastuzumab cada 21 d, con una primera dosis de 8 mg/kg y las siguientes, de 6 mg/kg cada 21 d durante un año, que totalizan 18 aplicaciones.

El anticuerpo monoclonal trastuzumab debe ser administrado en forma concomitante con una quimioterapia no basada en antraciclina, pues ha sido demostrada una menor efectividad cuando se administra en forma secuencial, en comparación con la forma concomitante.

• ¿Requiere radioterapia? ¿Qué dosis?

Sí. Requiere radioterapia sobre el volumen mamario más un *boost* en la zona de la cirugía, no es necesaria radioterapia en la axila ni supraclavicular homolateral.

La dosis puede variar de acuerdo al fraccionamiento de dosis utilizado:

a) Normofraccionado: Duración de 25 d con una dosis total de 5000 cGy más un boost de 1000 cGy en 4 d.
b) Hipofraccionado: Duración de 15 d con una dosis total de 4007 cGy más un *boost* de 1000 cGy en 4 d.

• De ser necesario, ¿existen opciones de tratamiento menos cardiotóxicas?

En el caso de presentar mayor riesgo que beneficio o cardio-toxicidad durante el tratamiento, se puede reducir la duración del tratamiento de 12 meses a 6 meses. Consi-

derando los resultados del ensayo clínico PERSEPHONE, donde se incluyeron 4089 pacientes con estadios tempranos de cáncer de la mama, de los cuales el 85 % recibió tratamiento adyuvante con trastuzumab y quimioterapia, y que fueron aleatorizadas a 6 y 12 meses, se observaron índices de SLE a los 4 años del 89,4 % versus el 89,8 %, respectivamente, con menor cardiotoxicidad y menor necesidad de discontinuar el tratamiento (el 3 % versus el 8 %). Igualmente, el mayor beneficio se observa en el grupo que realiza 12 meses, por lo cual continúa siendo la duración de elección.

Lectura complementaria

Anticuerpos monoclonales antirreceptores Her2

Hacia finales de la década de 1970 se identificó el receptor Her2/Erb2 (factor humano de crecimiento epidérmico) presente en la superficie celular y responsable de activar una vía de homeostasis y reparación intracelular. Este receptor es una proteína con actividad tirosinquinasa, que se encuentra sobreexpresada en el 11 %-15 % de los cánceres de mama, pero también en el cáncer gástrico y otros tumores epiteliales, por lo cual estimula una rápida progresión y aumento de la mortalidad.

La proteína HER2 promueve el crecimiento de las células dado que se multiplica a mayor velocidad que las células normales, lo que contribuye a la formación y progresión de las células neoplásicas y determina un tumor con un comportamiento molecular más agresivo que el resto de los otros tumores de la mama, que no la expresan.

El 25 % de las pacientes con estadios tempranos presentan recurrencia de la enfermedad dentro de los 10 años del diagnóstico.

El descubrimiento del papel que juega este receptor en un subgrupo agresivo de cáncer de mama permitió el desarrollo de terapias dirigidas mediante anticuerpos monoclonales que lo bloquean, como el trastuzumab. Al sumarse al tratamiento tradicional del cáncer de mama, permitió prolongar la sobrevida de las pacientes en tratamiento adyuvante y metastásico con receptores Her2 positivos de mal pronóstico. [1] (Tabla 1.2.1)

El estado del HER2 se considera un importante factor predictivo que permite identificar aquellas pacientes que se beneficiaran con los agentes que actúan sobre el HER2.

Se consideran Her2 positivo aquellas pacientes que presentan las siguientes características:

1) Por inmunohistoquímica (IHQ), la presencia de la proteína llamada receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 —conocido por sus siglas en inglés HER 2—, cuando la tinción es igual o mayor del 10 % en la membrana de la superficie celular tumoral, se considera positiva 3 cruces.
2) Cuando el resultado es clasificado como HER2 dos cruces, se debe realizar otro estudio con la técnica de hibridación *in situ* (ISH), ya sea por FISH, CISH o SISH, para evaluar si el gen HER2 está amplificado y da lugar a la generación de múltiples copias del gen y una producción excesiva de la proteína. Cuando esto ocurre, se establece un índice entre la amplificación del gen HER2 y la enumeración del cromosoma 17 (CEP 17), que resulta positivo cuando el índice de HER2/CEP 17 es mayor de 2.0 y cuando se observa un número de copias HER2 mayor de 4.

Con posterioridad, han aparecido otras terapias dirigidas anti-Her2, como el pertuzumab, que bloquea otro

Tabla 1.2.1. Esquemas de Tratamiento del cancer con anti-Her2.

Tratamiento del cáncer de mama precoz o avanzado con anti-Her2	
Esquemas	**Dosis**
ACT-H (adriamicina, ciclofosfamida, paclitaxel, trastuzumab)	AC cada 2 semanas en 4 ciclos, seguida de TH cada semana por 12 semanas, seguida de H cada 3 semanas por un total de 12 meses.
ACT-HP (adriamicina, ciclofosfamida, paclitaxel, trastuzumab, pertuzumab)	AC cada 2 semanas en 4 ciclos, seguida de T cada semana con HP cada 3 semanas por 12 semanas, ciclos, seguida de HP cada 3 semanas por un total de 12 meses.
TCH (paclitaxel, ciclofosfamida, trastuzumab)	TCH cada 3 semanas durante 6 ciclos seguida de H cada 3 semanas por un total de 12 meses.
TCHP (paclitaxel, ciclofosfamida, trastuzumab, pertuzumab)	TCH cada 3 semanas durante 6 ciclos seguida de HP cada 3 semanas por un total de 12 meses.
TH (paclitaxel, trastuzumab)	TH cada semana por 12 semanas seguida de H cada 3 semanas por 40 semanas
THP (paclitaxel, trastuzumab, pertuzumab)	THP cada 3 semanas
Tratamiento del cáncer de mama precoz o avanzado con anti-Her2	
H monoterapia (trastuzumab)	H cada 1-3 semanas hasta progresión de enfermedad o toxicidad
Tratamiento del cáncer gástrico con anti-Her2	
HCX (trastuzumab, cisplatino, capecitabine)	X oral por 21 d, con H o C cada 3 semanas en 6 ciclos
Cisplatino, 5-Fluorouracilo, H	Cisplatino y H cada 3 semanas y 5-FU diario por 5 días en 6 ciclos

dominio del receptor y que se utiliza en combinación con el trastuzumab para el tratamiento tanto del estadio temprano en neoadyuvancia como metastásico del cáncer de mama con receptores Her2 positivos.

Últimamente, se ha aprobado el tratamiento con trastuzumab-emtansine. Es un tratamiento intravenoso, en donde el trastuzumab se une a emtansine, un agente citotóxico inhibidor de los microtúbulos, que se une al dominio extracelular del receptor Her2 y permite una liberación dirigida del emtansine en las células con receptor positivo. También se halla indicado luego del tratamiento neoadyuvante si existe enfermedad residual y en el metastásico. [2]

El tratamiento oral se lleva a cabo con lapatinib y neratinib, inhibidores de la tirosinquinasa, con actividad dirigida contra el dominio intracelular del receptor Her2, e indicados actualmente para el tratamiento del cáncer de mama metastásico. [3]

Cardiotoxicidad de los anticuerpos monoclonales antirreceptores Her2

La vía Her2/Erb2 es importante para la homeostasis intracelular de los cardiomiocitos y también para la reparación luego de un evento isquémico o tóxico celular como puede ser la administración de anticuerpos monoclonales o antraciclinas. El bloqueo de dichos receptores provoca un deterioro de la función ventricular al provocar disfunción mitocondrial y disrupción sarcomérica, pero, además, disminuye la proliferación celular y provoca apoptosis.

Así, cuando los bloqueantes de los receptores Her2 son administrados con posterioridad a las antraciclinas se provoca una lesión celular por daño oxidativo generado por estas últimas, cuyo intento de reparación vía el gen de la neurregulina-1, que es el activador de la vía Her2, se ve bloqueado por las primeras. El uso de ambos tratamientos en forma concomitante puede provocar un 16 % de insuficiencia cardíaca CF III-IV y un 27 % de disfunción ventricular asintomática, pero el uso secuencial del tratamiento junto con un adecuado seguimiento reduce estos efectos adversos al 2 % y el 18 %, respectivamente. [4]

Si bien el efecto de estas drogas es independiente de la dosis y frecuentemente reversible con la suspensión, esto no constituye una regla absoluta y puede observarse desarrollo de disfunción ventricular izquierda o insuficiencia cardíaca que no mejora con la suspensión y el tratamiento. [5]

Prevención en el tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-Her2

La prevención de la cardiotoxicidad requiere de un abordaje multidisciplinario con estrecha cooperación entre el cardiólogo y el oncólogo. Estos pacientes podrían ya haber tenido evaluación cardio-oncológica en caso de haber recibido previamente drogas cardiotóxicas, como las antraciclinas, y deberían tener todos sus factores de riesgo ya controlados.

De no ser esta la situación, estos deben ser ajustados como se desarrolló en el capítulo anterior.

La consulta cardiovascular basal debe enfocarse en lograr el mejor resultado en el manejo de la hipertensión, la dislipemia, la diabetes, la obesidad e impulsar la cesación tabáquica. También debe detectarse u optimizarse el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, la enfermedad coronaria, la enfermedad valvular y la enfermedad renal crónica. Otro aspecto importante que valorar es el dato de tratamientos de quimioterapia o radioterapia previos.

El ECG es importante en la detección y evaluación de la enfermedad coronaria, la valvular, la presencia de fibrilación auricular o arritmias ventriculares.

El eco-doppler color cardíaco aporta información clave para la decisión del tratamiento a través de la evaluación de la fracción de eyección como método para evaluar la función ventricular sistólica, la función diastólica y la presencia de enfermedades valvulares graves. La fracción de eyección basal es útil para definir una estrategia al inicio del tratamiento oncológico, así como también para su seguimiento. El eco-doppler es útil, ya que no solo aporta información sobre la función ventricular, pero, cuando el foco es este dato, los estudios radioisotópicos y la resonancia magnética también son confiables.

A esta información básica e imprescindible, pueden agregarse, si están disponibles, otros datos:

- La evaluación de la deformación pico sistólica longitudinal va a permitir una mayor sensibilidad y precocidad en la detección de disfunción ventricular.
- Los biomarcadores como troponina y BNP o NT-proBNP.

Indicadores de riesgo

Existen algunos esquemas de evaluación del riesgo basal. El más difundido es el Índice de Riesgo de Cardiotoxicidad que fue desarrollado por la Mayo Clinic [6] (Tabla 1.2.2) y evalúa dos categorías de factores: los vinculados a la medicación indicada y los factores relacionados con el paciente. Dentro de los primeros, se agrupan a las drogas oncológicas en cuatro categorías de riesgo, que incluyen a las antraciclinas en el grupo de alto riesgo. En el grupo de factores de riesgo vinculados al paciente se encuentran el antecedente de miocardiopatía, IC, enfermedad coronaria, enfermedad vascular periférica, HTA, diabetes, tratamiento previo con antraciclinas o radioterapia, género femenino o edades extremas (<15 o >65 años). Así, se establecen cuatro categorías de riesgo:

- Muy alto: Índice mayor de 6. Se debe solicitar un eco-doppler color cardíaco con evaluación de la deformación longitudinal sistólica (strain) antes de cada ciclo, al finalizar estos, a 3, 6 y 12 meses. Son opcionales el ECG y la medición de troponinas durante el tratamiento. Se aconseja el uso de inhibidores de la enzima convertidora o bloqueantes de los receptores de angiotensina, carvedilol y estatinas al comenzar tratamiento, por lo menos, una semana antes del inicio de la quimioterapia.
- Alto: índice 5-6. Se debe solicitar un eco-doppler color cardíaco con evaluación de la deformación longitudi-

Tabla 1.2.2. Evaluación del riesgo de cardiotoxicidad. *Modificado de Herrmann J. Mayo clin Proc 2014.*

Índice de Riesgo de Cardiotoxicidad	
Riesgo vinculado a la medicación	**Riesgo vinculado a factores del paciente**
Alto (índice de riesgo 4): antracilinas, ciclofosfamida, infofamida, clofarabine, trastuzumab.	Miocardiopatía o insuficiencia cardíaca.
Intermedio (índice de riesgo 2: docetaxel, pertuzumab, suitinib, sorafenib.	Enfermedad coronaria o arterial periférica.
Bajo (índice de riesgo 1): bevacizumab, dastinib imatinib, lapatinib.	Hipertensión arterial.
Poco frecuente (índice de riesgo 0): etoposido, rituximab, talidomida.	Diabetes.
	Tratamiento previo o concurrente con antraciclinas.
	Tratamiento radiante previo en tórax.
	Edad inferior a 15 o superior a 65 años.
	Género femenino.
Se suma el puntaje del índice de riesgo vinculado a la medicación más un punto adicional por cada factor de riesgo del paciente. Muy alto >6, alto 5-6, intermedio 3-4, bajo 1-2, muy bajo 0	

nal sistólica (strain) cada 3 ciclos, al finalizar estos, a 3, 6 y 12 meses. Son opcionales el ECG y la medición de troponinas durante el tratamiento. Aquí también se aconseja comenzar tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora o bloqueantes de los receptores de angiotensina, carvedilol y estatinas, por lo menos, una semana antes del inicio de la quimioterapia.

- Intermedio: Índice 3-4. Se debe solicitar un eco-doppler color cardíaco con evaluación de la deformación longitudinal sistólica (strain) en la mitad del tratamiento, al finalizarlo, a 3, 6 y 12 meses. Se debe evaluar el balance riesgo-beneficio de iniciar tratamiento farmacológico antes de la quimioterapia.
- Bajo: Índice 1-2. Los estudios son opcionales y no se requiere medicación previa.
- Muy bajo: Índice 0. No se requieren estudios ni medicación previa.

Una de las mayores críticas a este índice es que no es específico para cada droga y que no todas ellas tienen el mismo efecto tóxico, por lo cual los factores de riesgo no son similares para todas y algunos factores de riesgo no han sido incluidos. Con base en estas críticas preferimos utilizar los criterios de la Sociedad Europea de Cardiología o de la Sociedad Argentina de Cardiología.

Este índice más específico propone una estratificación de riesgo que varía en función de la droga que se va a utilizar [1] (Tabla 1.2.3). El marco conceptual también incluye factores vinculados al paciente y factores vinculados al tratamiento, en este caso, específicamente, las antraciclinas, que contribuyan al aumento del riesgo de cardiotoxicidad. Incluye la enfermedad cardiovascular previa, los biomarcadores aumentados en la evaluación basal (cuando sea posible medirlos), los factores demográficos y los factores de riesgo cardiovascular, el tratamiento oncológico previo y los factores vinculados al estilo de vida.

Mediante este índice es posible clasificar a los pacientes en cuatro categorías de riesgo:

- Riesgo bajo: No tienen ningún factor de riesgo o solo un factor de riesgo medio tipo 1. El riesgo absoluto de desarrollar cardiotoxicidad es inferior al 2 %. Se recomienda continuar con el tratamiento oncológico y con seguimiento cardiovascular de acuerdo a las guías de seguimiento local e internacionales.
- Riesgo medio: Tienen un solo factor de riesgo medio tipo 2 o una sumatoria de factores de riesgo medio que totaliza 2 a 4 puntos. El riesgo absoluto de desarrollar cardiotoxicidad es de 2 a 9 %. Ser recomienda un monitoreo cardiovascular estricto durante el tratamiento oncológico y derivación a cardio-oncología o cardiólogo.
- Riesgo alto: Tienen por lo menos un factor de riesgo alto o 5 o más puntos de riesgo medio. El riesgo absoluto de desarrollar cardiotoxicidad es del 10 % al 19 %. Se recomienda derivar al servicio de cardio-oncología si está disponible, optimizar el tratamiento de la enfermedad cardiovascular preexistente, de los factores de riesgo modificables y una supervisión personalizada durante el tratamiento oncológico.
- Riesgo muy alto: Uno o más factores de riesgo muy alto. El riesgo absoluto de desarrollar cardiotoxicidad es superior al 20 %. Se recomienda derivar a servicio de cardio-oncología si está disponible, optimizar el tratamiento de la enfermedad cardiovascular preexistente, de los factores de riesgo modificables y una supervisión personalizada durante el tratamiento oncológico.

El Consenso de la Sociedad Argentina de Cardiología [8] propone obtener una evaluación basal de la fracción de eyección que sirva para la comparación con los estudios de seguimiento, utilizando, de ser posible, la misma metodología inicial para mejorar la calidad de la evaluación seriada, que debe efectuarse cada tres meses hasta el tercer mes posterior a la última dosis o ante la aparición de síntomas.

Decisiones que tomar en el tratamiento con anti-Her2

La evaluación de la fracción de eyección es el dato más utilizado en la evaluación basal y en el seguimiento de estos

Tabla 1.2.3. Evaluación del riesgo de cardiotoxicidad por terapia anti-Her2. *Modificado de Lyon AR Eur J Heart Fail. 2020 November ; 22(11): 1945-60.*

Factor de riesgo	Nivel de riesgo	Nivel de riesgo
Enfermedad cardiovascular previa:		
• Miocardiopatía o insuficiencia cardíaca	Muy alto	C
• Infarto de miocardio o cirugía de revascularización miocárdica	Alto	B
• Angina estable	Alto	B
• Valvulopatía grave	Alto	C
• FE basal < 50%	Alto	C
• FE basal limítrofe 50%-54%	Medio	B
• Arritmia (aleteo o fibrilación auricular, taquicardia o fibrilación ventricular)	Medio	C
Biomarcadores (si estuvieran disponibles):		
• Troponina basal aumentada	Medio	B
• BNP o NT-proBNP	Medio	C
Factores de riesgo demográficos y cardiovasculares		
• Edad ≥ 80 años	Alto	B
• Edad 65-79 años	Medio	B
• Hipertensión arterial (>140 o 90 mmHg o en tratamiento)	Medio	B
• Diabetes (HbA1C > 7,0%)	Medio	C
• Enfermedad renal crónica (filtrado glomerular < 60 mL/m²)	Medio	C
Tratamiento actual del cáncer		
• Antraciclinas previas al tratamiento anti-Her2	Medio	B
Tratamiento cardiotóxico del cáncer previo		
• Trastuzumab	Muy alto	C
• Antraciclinas (tratamiento antiguo)	Medio	B
• Radioterapia en tórax izquierdo o mediastino	Medio	C
Factores de riesgo del estilo de vida		
• Tabaquismo actual o previo significativo	Medio	C

pacientes. El ecocardiograma doppler color es el método más disponible, difundido, repetible, versátil, seguro y con mejor relación costo beneficio para su evaluación, aun cuando tiene una variabilidad del 10 %. [9] El eco-doppler tridimensional mejora la evaluación de la fracción de eyección, pero es de menor acceso. Si las imágenes con ultrasonido no están disponibles o el paciente presenta una ventana ultrasónica dificultosa, un hecho relativamente frecuente en pacientes que puedan tener reconstrucción mamaria, los estudios radioisotópicos y la resonancia magnética cardíaca son de gran utilidad y precisión. Durante el tratamiento con anti-Her2 el monitoreo de la fracción de eyección debe efectuarse cada 3 meses o bien ante la aparición de síntomas. [8]

Para recordar: La evaluación de la deformación longitudinal global es un marcador más precoz de disfunción ventricular y predictor de caída ulterior de la fracción de eyección en pacientes con cáncer de mama que reciben trastuzumab. [10] En estos pacientes, se puede iniciar tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora o bloqueantes de los receptores de angiotensina y betabloqueantes.

Los biomarcadores también son predictores precoces de cardiotoxicidad. El aumento de la tropinina I luego del tratamiento con trastuzumab ha demostrado su poder para predecir disminución ulterior de la fracción de eyección y menor capacidad de recuperación luego de suspendido el tratamiento. [11]

Si al inicio del tratamiento la fracción de eyección es inferior al 53 % o la deformación longitudinal sistólica mayor del –15 %, se debe iniciar tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora o bloqueantes de los receptores de angiotensina y betabloqueantes antes de la terapia anti-Her2.

Si durante el seguimiento la deformación longitudinal sistólica cae por lo menos un 15 %, se aconseja iniciar tratamiento farmacológico (Tabla 1.2.4). Si la fracción de eyección cae 15 puntos, o 10 a 15 puntos para quedar entre el 45 % y el 53 % o queda por debajo del 45 % (sin importar el monto de la reducción), se debe suspender la terapia anti-Her2 por 3 semanas, comenzar con inhibidores de la enzima convertidora o bloqueantes de los receptores de angiotensina y betabloqueantes y reevaluar la fracción de eyección. Si la fracción de eyección supera el 45 % se puede

Tabla 1.2.4. Monitoreo del tratamiento con trastuzumab y antraciclinas. *Modificado de Lax J Rev Argent Cardiol.*

Intraquimioterapia (antraciclinas/ trastuzumab)	FEVI (%), ?FEVI (puntos)	Troponina	SLS (%)	ICC	Consulta cardio-oncológica	Tratamiento FRC o antir-remodelado	Tratamiento quimioterápico cardiotóxico
Monitoreo convencional	>53%, <10 p	-	<15%	No	No	No	Puede continuar
Monitoreo más frecuente	>53%, >20 p 45-53%, <10 p	+	>15%	No	Sí	Iniciar	Alertar a oncólogos, evaluar caso individual
Seguimiento individualizado al paciente	45-53<%, >10p <45%			Sí	Sí	Sí	Suspender 3-4 semanas, reevaluar con oncólogos

reiniciar el tratamiento oncológico manteniendo el cardiológico. [8]

Resolución del caso

Antes del inicio del tratamiento oncológico, en el mes de mayo, se solicitó un eco-doppler color cardíaco que informó diámetros ventriculares normales, con fracción de eyección conservada del 66 % sin otras alteraciones. Con estos datos, se inicia el primer ciclo de trastuzumab el 29 de mayo.

Hallándose asintomática, el primer control de fracción de eyección se programa para el tercer mes de tratamiento y muestra valores de diámetros ventriculares sin mayores variaciones, pero con una caída de la fracción de eyección al 42 % con una hipoquinesia global.

Por esto se indica:

- Inicio de tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora o bloqueantes de los receptores de angiotensina y betabloqueantes.
- Se llevó a cabo una reunión con su oncólogo tratante y se decidió suspender el trastuzumab (en este momento había completado su quinto ciclo) y reevaluar la fracción de eyección en un mes.

Los resultados de dicho estudio mostraron una recuperación de la fracción de eyección al 56 %, por lo cual, se decide reiniciar el tratamiento con trastuzumab con controles de fracción de eyección trimestrales y manteniendo el tratamiento cardiológico. De esta manera, logra completar sus 18 aplicaciones. Completa su tratamiento con radioterapia y, dado que presentaba receptores hormonales positivos, inicia hormonoterapia con inhibidores de la aromatasa.

Si la fracción de eyección no hubiese mejorado, la decisión conjunta del equipo multidisciplinario hubiese sido la suspensión del tratamiento con trastuzumab, y habría completado radioterapia y la hormonoterapia

REFERENCIAS

1. *Giordano SH, Elias AD, Gradishar WJ. NCCN guidelines updates: breast cancer. J Natl Compr Canc Netw 2018;16(5S):605–10.*
2. *von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. N Engl J Med 2019;380(7):617–28.*
3. *Chia SKL, Martin M, Holmes FA, et al. PIK3°CA alterations and benefit with neratinib: analysis from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III ExteNET trial. Breast Cancer Res 2019; 21(1):39.*
4. *Upshaw JN. Cardio-oncology: protecting the heart from curative breast cancer treatment. Gland Surg. 2018 Aug;7(4):350-65.*
5. *Dang CT, Yu AF, Jones LW, et al. Cardiac surveillance guidelines for trastuzumab-containing therapy in early-stage breast cancer: getting to the heart of the matter. J Clin Oncol 2016;34(10): 1030-3.*
6. *Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. Mayo Clin Proc. 2014 Sep;89 (9):1287-306.*
7. *Lyon AR, Dent S, Stanway S. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. Eur J Heart Fail. 2020 Nov;22(11):1945-60.*
8. *Lax JA, Aballay L, Baratta S, et al. Consenso de Cardio-oncología: Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. Rev Argent Cardiol 2019: 87; suppl 5.*
9. *Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2014;15(10):1063-93.*
10. *Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, et al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. J Am Coll Cardiol 2014;63(25 Pt A):2751-68.*
11. *Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, et al. Trastuzumab- induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. J Clin Oncol 2010;28(25):3910-6*

1.3.

El paciente con cardiopatía isquémica que debe recibir fluoropirimidinas

Dra. María Laura Séstito | Dra. María Gabriela Comesaña

Se trata de un paciente de sexo masculino de 62 años de edad con antecedentes de hipertensión arterial, sobrepeso, extabaquista, con un infarto de la cara inferior con implante de dos *stents* hace ocho años, y diagnóstico reciente de cáncer de colon izquierdo RAS WILD TYPE con metástasis hepáticas (estadio IV).

Se encuentra en plan de comenzar tratamiento de primera línea para enfermedad metastásica con esquema FOLFIRI (5-fluorouracilo, leucovorina, irinotecan) + cetuximab. Su oncólogo decide interconsultar con cardiología y enviar al paciente al cardiólogo debido a sus antecedentes y al uso de drogas con potencial cardiotóxico.

Qué información necesita el cardiólogo del oncólogo

¿En qué escenario recibe tratamiento la paciente?

- El paciente recibe tratamiento para enfermedad avanzada.
- La sobrevida de estos pacientes es de unos 30 meses como resultado de todas las líneas de tratamiento instauradas (*continuum of care*).
- El objetivo del tratamiento puede ser CURATIVO cuando existe posibilidad de resección de las metástasis (10 %-15 %) o PALIATIVO cuando se plantea para controlar la enfermedad, prevenir su progresión y controlar síntomas (75 %-90 % de los casos).

¿Puede no recibir el tratamiento?

No. El pronóstico de la enfermedad se ve beneficiado por la instauración del tratamiento indicado.

¿Existen opciones de tratamiento menos tóxicas?

Las fluoropirimidinas constituyen la piedra angular del tratamiento para el cáncer de colon. Como opciones pueden modificarse las dosis o las formas de administración. Existen otros esquemas alternativos basados en oxaliplatino e irinotecan.

Para recordar: En la evaluación del paciente deben considerarse los motivos del tratamiento, las drogas indicadas, dosis y modo de administración, si se cuenta o no con opciones menos cardiotóxicas, el riesgo de suspender el tratamiento y el tiempo en el que el tratamiento debe iniciarse/retomarse.

Evaluación cardiológica

Paciente asintomático para ángor o equivalentes. Normotenso. Se halla medicado con aspirina, enalapril, carvedilol, rosuvastatina y metformina. Su ECG muestra una secuela inferior.

El ecocardiograma doppler color reciente informa la presencia de un ventrículo izquierdo de dimensiones normales, leve hipertrofia del *septum* basal, aquinesia de la pared inferior basal y medial, función sistólica del ventrículo izquierdo normal. La fracción de eyección por método de Simpson fue del 57 %. Se observó, además, una leve dilatación de la aurícula izquierda, un patrón de llenado mitral de tipo relajación retardada con relación E mitral/E tisular de 9, TAPSE de 21 mm, ausencia de valvulopatías y sin derrame pericárdico.

¿Cómo es el manejo en el consultorio del especialista en cardio-oncología antes de iniciar el tratamiento con 5-fluorouracilo (5-FU) en pacientes con antecedentes de isquemia miocárdica?

Las fluoropirimidinas son de primera línea en el tratamiento de muchos tumores sólidos y la presencia de enfermedad coronaria previa no debe ser un criterio de exclusión para el tratamiento con estas drogas.

La identificación de los pacientes con factores de riesgo cardiovascular y enfermedad coronaria preexistente es de suma importancia antes de comenzar el tratamiento quimioterápico, sobre todo cuando se prescribe este grupo de drogas con potencial de graves efectos adversos cardiotóxicos.

El 90 % de los pacientes que reciben fluoropirimidinas desarrollan más de un efecto adverso, de los cuales el 39 % son del aparato cardiovascular; la isquemia miocárdica es el más frecuente de ellos. [1]

El objetivo del especialista en cardio-oncología es poder identificar a los pacientes de alto riesgo de desarrollo de cardiotoxicidad cardiovascular para optimizar su tratamiento antiisquémico, antes de iniciar con el primer ciclo de quimioterapia.

Por ello:

- Se recomienda un control agresivo de los factores de riesgo cardiovascular antes del inicio del tratamiento con estos agentes quimioterápicos. [2]
- La consulta con el cardio-oncólogo debe incluir, además de una anamnesis completa y la evaluación clínica, un ECG de reposo y una prueba funcional. [3]
- Con un resultado negativo de la prueba funcional y con el paciente asintomático se puede iniciar la infusión de 5-FU en dosis habituales. Debe reevaluarse al paciente durante la infusión ante la eventualidad de presentar síntomas y realizar al finalizar un nuevo ECG.
- Con un resultado positivo, hay que optimizar el trata-

miento médico, agregar si es posible antagonistas cálcicos o nitratos, y repetir la prueba funcional. Si esta es normal, se podrá iniciar la infusión con dosis habituales. Con resultado anormal, se puede iniciar el tratamiento con dosis reducida para evitar isquemia grave en caso de que presente cardiotoxicidad y se debe sugerir al paciente que evite los esfuerzos físicos. De no existir evidencia de cardiotoxicidad, en los siguientes ciclos se podrán indicar las dosis habituales de 5 FU. [4]

En las Figuras 1.3.1 y 1.3.2 se detallan protocolos sugeridos para el manejo clínico durante el tratamiento con 5-FU en pacientes de bajo y alto riesgo para cardiopatía isquémica.

Existen diferentes estrategias para tratar de reducir el riesgo de presentar efectos cardiotóxicos como, por ejemplo, utilizar dosis menores o días de infusión, cambiando a esquemas semanales con regímenes en bolo o considerando otros esquemas quimioterápicos.

La infusión en bolo reportó una incidencia de cardiotoxicidad de alrededor el 1,6 % vs. el 6,7 % de la infusión continua. La razón por la cual la incidencia de toxicidad en infusiones en bolo es menor consiste en la vida media corta del 5-FU, que es de 15 min a 20 min.

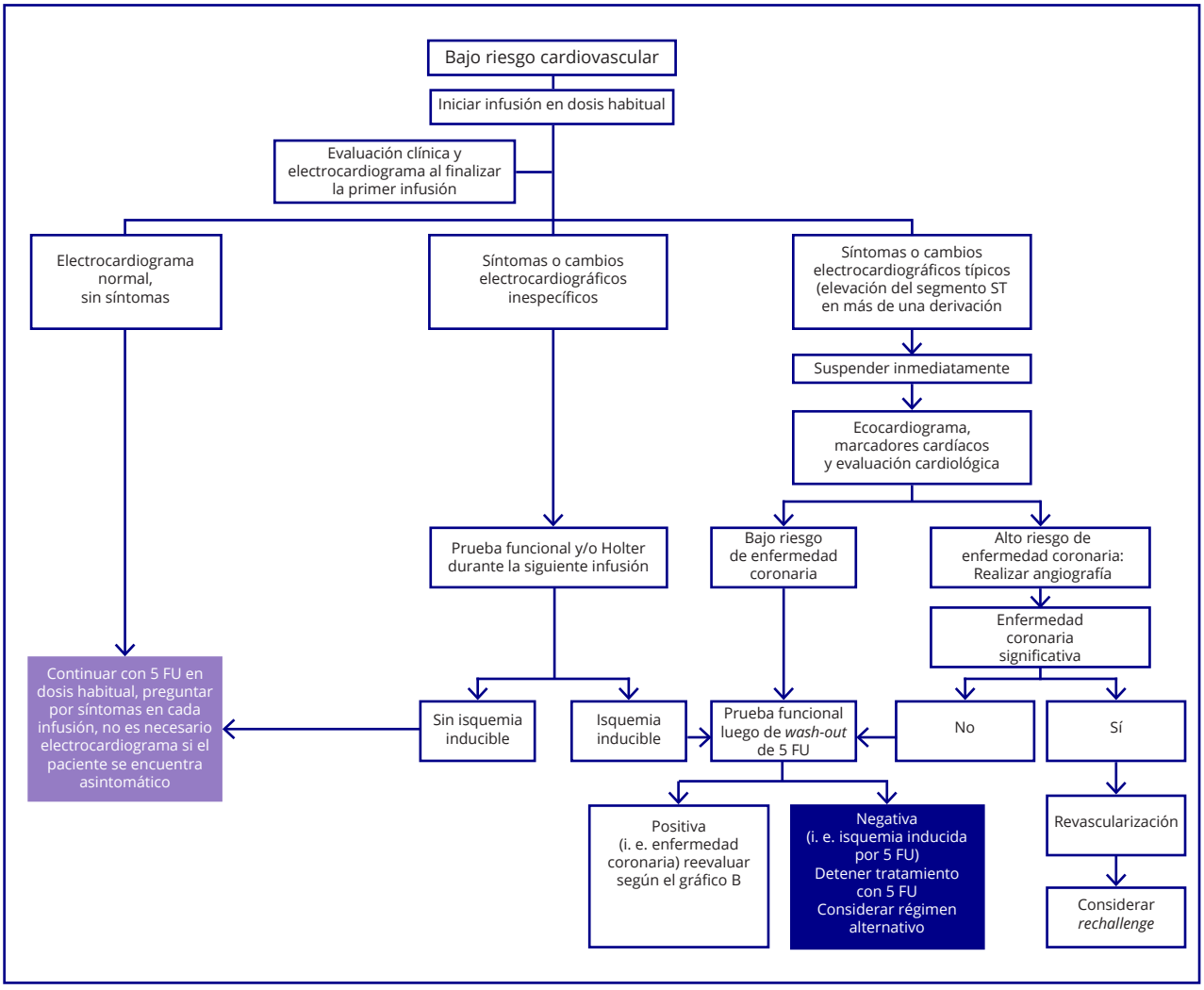
¿Cómo se debe actuar en el episodio agudo?

Los pacientes que son tratados con análogos de pirimidinas requieren una monitorización con ECG para la pesquisa de isquemia miocárdica y debe suspenderse inmediatamente el tratamiento ante la aparición de dolor precordial o cambios electrocardiográficos.

Se recomienda el uso de antagonistas cálcicos de vida media corta, administrados por vía endovenosa, como el diltiazem, y vasodilatadores, como la nitroglicerina.

Se debe completar la evaluación con biomarcadores cardíacos, ECG seriados y ecocardiograma doppler color. Con alto riesgo para enfermedad coronaria, con dolor precordial refractario al tratamiento, hipotensión arterial o arritmia ventricular podría considerarse la realización de una angiografía de urgencia para evaluar la anatomía coronaria y discernir entre infarto tipo I versus cardiotoxicidad,

Figura 1.3.1. Algoritmo de manejo para el paciente con antecedentes de cardiopatía isquémica de bajo riesgo que recibirá tratamiento con fluoropirimidinas. [4, 5]



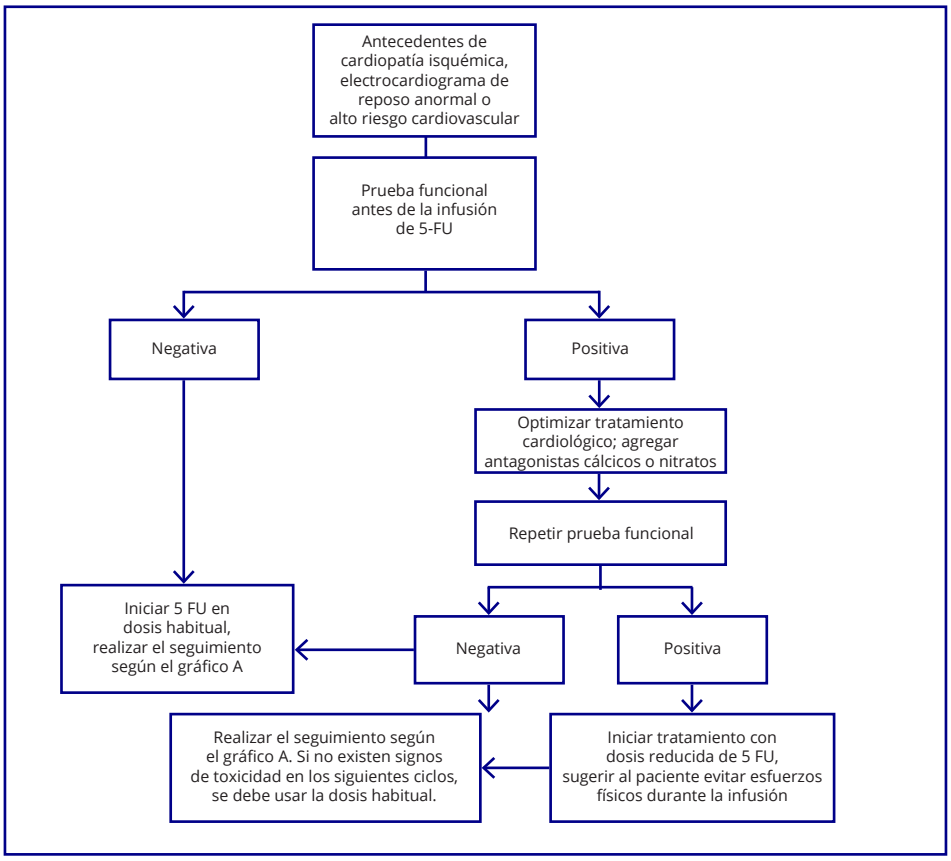


Figura 1.3.2. Algoritmo de manejo para el paciente con antecedentes de cardiopatía isquémica de alto riesgo que recibirá tratamiento con fluoropirimidinas. [4]

y donde pueda observarse la presencia de vasoespasmo coronario; sin embargo, ese hallazgo es poco frecuente. [6]

Ante la presencia de enfermedad coronaria, las recomendaciones para el tratamiento en paciente con cáncer activo deberán basarse en la expectativa de vida, las comorbilidades asociadas frecuentes en estos pacientes, como, por ejemplo, la trombocitopenia y el riesgo de hemorragias, el estado protrombótico, la insuficiencia renal o la presencia de anemia (clase I nivel de evidencia C). [7]

Si el tratamiento de revascularización es el indicado en pacientes con cáncer activo y fragilidad aumentada, se recomienda el procedimiento menos invasivo posible (clase I nivel de evidencia C). [7]

¿Se puede volver a utilizar el mismo esquema luego de presentar cardiotoxicidad?

El término *rechallenge* se refiere al reinicio de la misma droga luego de que esta haya sido suspendida por presentar efectos adversos. La reintroducción de un esquema terapéutico luego de presentar signos de vasoespasmo coronario debe reservarse para aquellos pacientes sin otras alternativas de tratamiento posibles, solo bajo monitoreo estricto y considerando el pretratamiento con nitratos o calcio antagonistas. [8]

El riesgo de esta opción no deja de ser significativo y generalmente no está recomendado para los pacientes que presentaron cardiotoxicidad; sin embargo, existen casos en los que es absolutamente necesario ya sea por el tipo de tumor o la posibilidad de curación. Entonces requerirá un consenso entre el paciente y el equipo de cardio-oncología en el que se pongan en la balanza los riesgos y beneficios del tratamiento.

A continuación, se describen diferentes estrategias que se deben considerar frente a un segundo intento con 5-FU: [6, 9]

1. Elegir régimen en bolo preferentemente con respecto a infusión continua.
2. Dosis reducidas.
3. Pretratamiento con calcioantagonistas comprimidos de liberación prolongada y mononitrato de isosorbida 3 a 4 h antes de comenzar con la infusión de 5°FU.
4. Tratamiento durante la infusión con diltiazem o nitroglicerina e. v.
5. Al finalizar el tratamiento, debe continuarse con nifedipina y mononitrato de isosorbida 12 h después de la dosis del pretratamiento.
6. A las 24 h de la primera dosis, se debe repetir el comprimido de nifedipina.

El reemplazo con capecitabina no sería una alternativa, ya que al ser una prodroga del 5 FU tiene el mismo efecto cardiotóxico e, inclusive, debido a que se administra por varios días, puede alcanzar concentraciones mayores que las infusiones más prolongadas de 5°FU.

Resolución del caso clínico

Se solicitó SPECT miocárdico gatillado con reposo y esfuerzo que evidenció la presencia de la necrosis en la cara infe-

rior sin signos de isquemia, y un laboratorio completo con perfil lipídico. Se aumentaron la dosis de estatinas porque se encontró que la concentración de LDL estaba por encima del valor recomendado.

Durante la primera infusión, bajo monitoreo y evaluación clínica continua, el paciente refirió síntomas inespecíficos, dolor epigástrico y disnea, el ECG no evidenció cambios dinámicos. Se detuvo la infusión y se solicitaron biomarcadores cardíacos que fueron negativos y un ecocardiograma que no evidenció nuevos trastornos de la motilidad.

Se replanteó de forma multidisciplinaria con el equipo de cardio-oncología y el paciente, evaluando costo-beneficio, la continuación del tratamiento con 5-FU. Debido a la respuesta del tipo de tumor a este tratamiento se decidió continuar con la misma droga.

Se agregó a su medicación amlodipina y mononitrato de isosorbida y se programó rotar la administración de la quimioterapia de infusión continua a bolo endovenoso con dosis reducida. Previamente, se realizó un ecoestrés que fue negativo para isquemia.

Durante la siguiente infusión, bajo monitoreo y control clínico estricto, el paciente no refirió síntomas, el ECG no evidenció signos de isquemia.

Se recomendó al paciente no realizar esfuerzos físicos y dirigirse inmediatamente al centro de salud más cercano si fuera que presentara algún síntoma, inclusive inespecífico.

Lectura adicional

Las fluoropirimidinas como el 5-fluorouracilo y su prodroga oral, la capecitabina, son un componente fundamental de múltiples esquemas oncológicos para el tratamiento de tumores sólidos principalmente del tracto gastrointestinal, además de tener efectos sinérgicos al ser aplicado de forma concomitante con la radioterapia para incrementar la radiosensibilidad de algunos tumores. El 5 FU es uno de los agentes quimioterápicos más comúnmente utilizado para el tratamiento de tumores sólidos y el tercero, luego de las antraciclinas y el trastuzumab, con mayor efecto cardiotóxico. [10]

El 5 FU es un análogo de las pirimidinas (con un átomo de flúor en la posición C5 en lugar de un átomo de hidrógeno) e inhibe a la enzima timidilato sintetasa. Esta enzima participa en la replicación del ADN. Estos agentes interfieren en la fase S dado que actúan como antimetabolitos, generan inestabilidad en el genoma e interfieren en la síntesis, reparación y elongación de la cadena de ADN.

La capecitabina es metabolizada a 5°FU luego de una cascada de reacciones enzimáticas, entre ellas la enzima deaminasa de citidina y timidina fosforilasa, las cuales se encuentran sobreexpresadas en las células tumorales, por lo que afectarían en mayor medida a las células enfermas con respecto a las células de tejidos normales. [11]

Se encuentran asociados a este grupo de drogas múltiples efectos adversos serios, los cuales pueden interrumpir la prescripción de estos tratamientos porque limitan el potencial curativo o la posibilidad de prolongar la vida de los pacientes.

Particularmente, los efectos adversos sobre el sistema cardiovascular son de gran importancia, ya que puede generar morbilidades significativas e, incluso, una menor supervivencia oncológica a largo plazo.

La toxicidad cardiovascular inducida por fluoropirimidinas podría estar potenciada por la radioterapia en la región del tórax, quimioterapia con múltiples drogas, antecedentes de enfermedad coronaria o cardiopatía estructural, vía de administración de 5 FU, además de los conocidos factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, como el tabaquismo, la diabetes, la dislipemia, la hipertensión y la obesidad. Sin embargo, ninguno de estos demostró ser significativo para predecir toxicidad cardiovascular. [12]

La evidencia hasta la fecha revela una incidencia de entre el 0,5 % y el 19 % de efectos adversos por cardiotoxicidad, (13) sin embargo, algunos reportes pueden llegar hasta un 68 %. Esta variabilidad es debida a los diferentes criterios para informar cardiotoxicidad, vías de administración y dosis de la droga, uso concomitante de otras quimioterapias potencialmente cardiotóxicas, uso de radioterapia y las características clínicas de los pacientes, lo que incluye enfermedad coronaria prexistente o factores de riesgo cardiovascular. [5]

Aunque el efecto de cardiotoxicidad inducida por fluoropirimidinas se conoce muy bien, existen controversias sobre su mecanismo de acción, las distintas formas de presentación clínica de cardiotoxicidad y la capacidad de identificar a los pacientes de alto riesgo para el desarrollo de las complicaciones cardiovasculares. [13]

Los mecanismos fisiopatológicos por los cuales este grupo de drogas generan cardiotoxicidad son múltiples, se incluyen el vasoespasmo coronario, disfunción endotelial y del músculo liso, disfunción de la microvasculatura, agregación plaquetaria, trombosis y daño directo y muerte de la célula miocárdica. Sin embargo, el mecanismo fisiopatológico más aceptado es la isquemia por vasoespasmo coronario. El dolor de pecho con expresión electrocardiográfica o sin esta es el síntoma más frecuente. [14]

Los efectos adversos sobre el sistema cardiovascular de las fluoropirimidinas pueden presentarse como dolor de pecho inespecífico, dolor anginoso ya sea en reposo o con el ejercicio e, inclusive, como síndrome coronario agudo, lo que incluye el infarto agudo de miocardio. Otras manifestaciones menos frecuentes de cardiotoxicidad son las arritmias, como la fibrilación auricular y la arritmia ventricular, la miocarditis y pericarditis, la insuficiencia cardíaca e, inclusive, la muerte súbita. Estos eventos pueden presentarse en pacientes con la presencia de enfermedad cardiovascular previa o sin esta. También se reportó isquemia silente, con cambios en el ECG en pacientes asintomáticos, que puede hallarse según algunos estudios, en más del 65 %. [15]

En los pacientes que reciben análogos de pirimidinas, inclusive síntomas poco característicos no deben subestimarse y se debe descartar isquemia miocárdica en primera instancia.

Ante la sospecha de cardiotoxicidad es importante la realización de exámenes complementarios. Sin embargo, tienen limitaciones; el ECG puede evidenciar cambios isquémicos agudos pero con poca sensibilidad; el ecocardiograma puede detectar nuevos trastornos de la motilidad, aunque también puede ser normal y los biomarcadores, como las enzimas cardíacas y el péptido natriurético podrían encontrarse elevados aunque también pueden estar dentro de concentraciones normales, lo que sugiere que no siempre la cardiotoxicidad por 5 FU es lo suficientemente grave como para provocar necrosis miocárdica.

En los pacientes ambulatorios que reciben 5 FU, el holter de 24 h podría ser una estrategia útil para identificar cardiotoxicidad mediante la captura de arritmias transitorias o signos de isquemia miocárdica.

El hallazgo de más del 50 % de pacientes con isquemia silente que permanecieron asintomáticos durante el tratamiento representa un gran problema clínico, ya que la gravedad del cuadro es igual que en los pacientes sintomáticos, pero el hecho de no tener signos de alarma hace que el paciente continúe desarrollando sus actividades de la vida diaria y pueda presentar complicaciones graves, como un síndrome coronario agudo o arritmias malignas, fuera del ámbito hospitalario.

La administración del 5 FU puede ser en bolo o como infusión continua de duración variable (entre 24 y 96 h).

El desarrollo de los síntomas varía según la vía y la forma de administración. La infusión en bolo del 5 FU se realiza entre 2 min y 15 min. El dolor de pecho generalmente se manifiesta durante la infusión o inmediatamente después de haber finalizado el primer ciclo. Es poco probable que luego del primer ciclo sin síntomas el paciente desarrolle dolor en las siguientes infusiones. (6)

La cardiotoxicidad asociada a la administración en infusión continua también se presenta más frecuentemente durante el primer ciclo de administración de la droga; sin embargo, la mediana de tiempo de inicio de los síntomas es a las 12 h de haber comenzado con la infusión, aunque la cardiotoxicidad puede manifestarse en cualquier momento durante la infusión o, inclusive, hasta uno o dos días luego de haber finalizado.

Aquellos pacientes que fueron tratados con fluoropirimidinas en el pasado y no presentaron síntomas son probablemente de bajo riesgo para el desarrollo de cardiotoxicidad y no requerirán futuras evaluaciones. Sin embargo, aquellos que sí desarrollaron algún tipo de síntoma requerirán tamizaje (*screening*) de la misma manera que los pacientes que aún no han iniciado el tratamiento.

El algoritmo diagnóstico para la detección temprana de isquemia miocárdica en los pacientes asintomáticos de alto riesgo cadiovascular que recibirán 5-FU y para la prevención de cardiotoxicidad grave, incluye la realización de una prueba de esfuerzo y monitorización durante el primer ciclo del tratamiento. .

A todos los pacientes se les debe advertir sobre no realizar esfuerzos durante la infusión y avisar urgentemente a su oncólogo ante la aparición de algún síntoma nuevo. Se sugiere realizar una cuidadosa reevaluación del paciente al final del primer ciclo de quimioterapia (ECG de reposo e informe de cualquier síntoma).

La consulta con el servicio de cardio-oncología para la identificación de los pacientes de alto riesgo, la adecuada monitorización durante y después de la terapia y una intervención a tiempo permitirían la prevención exitosa y el manejo eficiente de la cardiotoxicidad, lo que garantiza que el paciente reciba la terapia oncológica indicada y un mejor resultado a largo plazo

REFERENCIAS

1. *Keramida K, Charalampopoulos G, Filippiadis D, et al. Cardiovascular complications of metastatic colorectal cancer treatment. J Gastrointest Oncol. 2019;10(4):797-806.*
2. *Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016;37(36):2768-801.*
3. *Alexandre J, Cautela J, Ederhy S, et al. Cardiovascular Toxicity Related to Cancer Treatment: A Pragmatic Approach to the American and European Cardio-Oncology Guidelines. J Am Heart Assoc. 2020;9(18):e018403..*
4. *Lestuzzi C, Vaccher E, Talamini R, et al. Effort myocardial ischemia during chemotherapy with 5-fluorouracil: an underestimated risk. Ann Oncol. 2014;25(5):1059-64.*
5. *Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, et al. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. Ther Adv Med Oncol.*

Tabla 1.3.1. Cardiotoxicidad asociada a quimioterapia con 5 FU endovenosa [6]

Tipo de infusión	Características del dolor	Tiempo de los síntomas	ECG
Infusión en bolo	Angina clásica	Primer ciclo Durante o inmediatamente después de la administración.	Elevación del segmento ST
Infusión continua	Dolor atípico	24-72 luego de iniciada la infusión	Habitualmente sin cambios

2018;10:1758835918780140.
6. *Clasen SC, Ky B, O'Quinn R, et al. Fluoropyrimidine-induced cardiac toxicity: challenging the current paradigm. J Gastrointest Oncol. 2017;8(6):970-9.*
7. *Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al., ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41(3):407-77.*
8. *Shiga T, Hiraide M. Cardiotoxicities of 5-Fluorouracil and Other Fluoropyrimidines. Curr Treat Options Oncol. 2020;21(4):27.*
9. *Saif MW, Shah MM, Shah AR. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited. Expert Opin Drug Saf. 2009;8(2):191-202.*
10. *Área de Consensos y Normas. Consenso de Cardio oncología. Rev Argent Cardiol 2019;87(5):1-93.*
11. *Madeddu C, Deidda M, Piras A, et al. Pathophysiology of cardiotoxicity induced by nonanthracycline chemotherapy. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2016;17 Suppl 1 Special issue on Cardiotoxicity from Antiblastic Drugs and Cardioprotection:e12-e18.*
12. *Upshaw JN, O'Neill A, Carver JR, et al. Fluoropyrimidine Cardiotoxicity: Time for a Contemporaneous Appraisal. Clin Colorectal Cancer. 2019;18(1):44-51.*
13. *Kanduri J, More LA, Godishala A, et al. Fluoropyrimidine-Associated Cardiotoxicity. Cardiol Clin. 2019;37(4):399-405.*
14. *Depetris I, Marino D, Bonzano A, et al. Fluoropyrimidine-induced cardiotoxicity. Crit Rev Oncol Hematol. 2018;124:1-10.*
15. *Dyhl-Polk A, Vaage-Nilsen M, Schou M, et al. Incidence and risk markers of 5-fluorouracil and capecitabine cardiotoxicity in patients with colorectal cancer. Acta Oncol. 2020;59(4):475-83.*

1.4.

El paciente que presenta cardiopatía isquémica severa y requiere cirugía oncológica

Dra. María Jimena Gambarte | Dr. Federico Losco

Se presenta a la consulta un paciente de sexo masculino de 76 años de edad con antecedente de enfermedad coronaria en plan de cirugía oncológica (cistoprostatectomía radical con derivación Bricker), secundario a un tumor urotelial de vejiga infiltrante de músculo, sin presencia de afectación ganglionar en la evaluación clínica. El paciente realizó tratamiento con quimioterapia neoadyuvante (prequirúrgica) basada en cisplatino y gemcitabina con buena tolerancia y buena respuesta. Los estudios de extensión (tomografía computarizada con contraste y centellograma óseo) no demuestran enfermedad a distancia (M0).

Su equipo tratante considera que el mejor tratamiento es la cirugía.

Un mes antes del reciente diagnóstico oncológico el paciente presentó un infarto agudo de miocardio que requirió angioplastia y colocación de *stent*.

Consulta al cardiólogo

Peso: 75 kg. Talla: 170 cm.

Signos vitales: TA 120/ 70. FC: 70x´, FR: 14x´.

Recibe un paciente asintomático para angor o disnea. Sin signos de insuficiencia cardíaca.

Para recordar:

En la evaluación preoperatoria de un paciente con factores de riesgo, la búsqueda de cardiopatía isquémica es fundamental. El tratamiento de esta involucra, en la mayoría de los casos, doble antiagregación, por lo cual la evaluación del riesgo trombótico/hemorrágico es esencial para la toma de decisiones.

Concomitantemente deben considerarse el pronóstico del paciente (estadio y grado de malignidad del tumor) y los objetivos del tratamiento quirúrgico. Se debe realizar un balance costo-beneficio del tratamiento por realizar de ambas patologías y establecer un orden de prioridad según el pronóstico de ambas.

Qué información necesita el cardiólogo del oncólogo

Necesita conocer el pronóstico de la enfermedad con tratamiento y sin este, cuáles son los objetivos de este último y cuál es el esquema propuesto.

¿En qué escenario recibe tratamiento la paciente?

La mayor parte de los tumores de vejiga corresponden a tumores uroteliales (90 %). El 30 % se diagnostican con invasión de la capa muscular, sin presencia de metástasis a distancia. Las opciones curativas en esta situación son la quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía (cistectomía radical más linfadenectomía) o el tratamiento trimodal conservador de órgano (resección transuretral máxima más radioterapia más quimioterapia concurrente) en pacientes seleccionados. [1]

En este caso, el paciente consulta luego del tratamiento de quimioterapia con indicación quirúrgica por parte de su equipo tratante, el objetivo de la cirugía es lograr la curación.

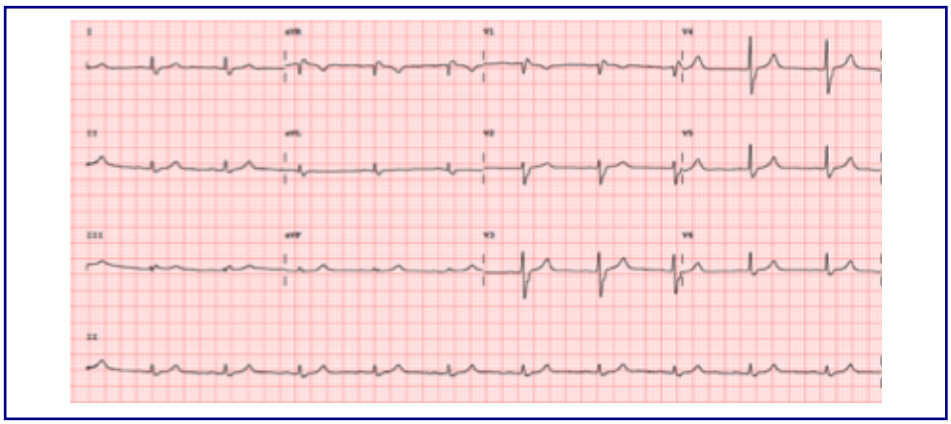
¿Tuvo evaluación cardiológica previa al inicio del tratamiento?

Sí, debido a que el paciente presenta factores de riesgo cardiovascular como edad, sexo, tabaquismo y diabetes tipo 2, además de enfermedad coronaria (síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST: Infarto sin elevación del segmento ST que requirió una angioplastia en la arteria diagonal con *stent* liberador de drogas un mes antes del diagnóstico oncológico). El paciente no presentó clínica de insuficiencia cardíaca durante ni posterior al mismo.

Estudios que tenía realizados el paciente:

- Electrocardiograma: Ritmo sinusal bloqueo incompleto de rama derecha.

Fig 1.4.1.



- Ecocardiograma doppler: Diámetro diastólico/sistólico conservado, fracción de eyección del ventrículo izquierdo 58 % (FEVI), espesor parietal normal, Hipoquinesia septal apical y anteromedial apical. Dilatación de aurícula izquierda. Insuficiencia mitral leve.

¿Qué antecedentes oncológicos tiene el paciente?

Se trata de un paciente de 57 años con diagnóstico carcinoma urotelial papilar de alto grado. Se realizaron los siguientes estudios e intervenciones para llegar al diagnóstico:

a. Ecografía de abdomen: vejiga de paredes trabeculadas y la presencia en la pared anterolateral derecha de formaciones nodulares de aspecto sólido y con flujo en su interior, la mayor de 46 mm × 36 mm, con tendencia a la coalescencia entre las lesiones.
b. Tomografía de tórax, abdomen y pelvis: riñón derecho con imagen quística cortical simple 6 mm, vejiga de paredes irregulares, próstata aumentada de tamaño impronta piso vesical. Resto del estudio normal.
c. Resección transuretral de vejiga (RTU): Confirmó el diagnóstico de carcinoma urotelial papilar de alto grado con infiltración del músculo detrusor, asociado. Neoplasia indiferenciada de células grandes pT2, Gata3: positivo, Ki67: 80 %.

¿Qué tratamiento se encuentra recibiendo?

El paciente recibió tratamiento con quimioterapia neoadyuvante con cisplatino más gemcitabina. La cardiotoxicidad secundaria al cisplatino es rara, y los reportes de reacciones adversas cardiovasculares a la gemcitabina son infrecuentes, por lo que este esquema no está dentro de aquellos con alto riesgo de cardiotoxicidad. [2, 3]

El riesgo está dado principalmente por los antecedentes cardiovasculares del paciente. Por esto recibe como tratamiento: antiagregación solo con clopidogrel 75 mg/d debido a que el paciente es alérgico a la aspirina, enalapril 2,5 mg cada 12 h, bisoprolol 2,5 mg cada 12 h, metformina 500 mg cada 12 h, rosuvastatina 10 mg/d, pantoprazol 20 mg/d.

¿Se puede discontinuar el tratamiento? ¿Existen opciones de tratamiento menos tóxicas?

Si bien en pacientes con tumores de vejiga localizados en el músculo existen alternativas de tratamiento conservador de órgano con radioterapia, dada la extensión de la enfermedad al momento del diagnóstico, su equipo tratante considera que la mejor opción terapéutica es la cirugía.

Evaluación cardiológica

¿Qué debemos hacer ante la presencia de un paciente con antecedente de cardiopatía isquémica que requiere cirugía oncológica?

El primer paso es la derivación a cardiología (cardio-oncología preferentemente) para la valoración preoperatoria de los pacientes con factores de riesgo. El objetivo es evaluar el riesgo cardiovascular que tiene el paciente, determinar los estudios complementarios necesarios para realizar diagnóstico o seguimiento de enfermedad coronaria e iniciar tratamiento antiisquémico o ajuste si lo amerita.

De esta valoración, se presentan dos escenarios posibles en lo referido a lo cardiológico:

a) Pacientes portadores de cardiopatía isquémica conocida y tratada.
b) Pacientes a los cuales se les realiza el diagnóstico de cardiopatía isquémica durante evaluación preoperatoria.

Dichos escenarios deben ser tenidos en cuenta de acuerdo a los objetivos que tiene la cirugía no cardíaca: cirugía de urgencia-emergencia debido al riesgo vital del paciente versus cirugía programada con el objetivo ser parte del tratamiento curativo. Por ello es primordial establecer un orden de importancia de acuerdo a las patologías de base del paciente en forma conjunta entre los servicios tratantes.

El Consenso Argentino de Evaluación de Riesgo Cardiovascular en Cirugía no Cardíaca de la Sociedad Argentina de Cardiología, considera la presencia de enfermedad coronaria (síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST o sin esta, o angina en clase funcional 3 o 4 en los 6 meses previos a la cirugía) como un criterio mayor de riesgo. [4]

En pacientes que requieren una cirugía no cardíaca posterior a un síndrome coronario agudo (SCA), se debe tener en cuenta el tratamiento actual recomendado por las guías. Este involucra doble antiagregación plaquetaria (DAPT), es decir, la combinación de aspirina con un inhibidor de P2Y12 (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) y angioplastia coronaria con stent (ATC). [5-9] Ante esta situación y los claros beneficios de la cirugía oncológica temprana se deben considerar 3 aspectos: [5]

1. Riesgo trombótico (riesgo de trombosis del *stent* particularmente si la DAPT necesita ser interrumpida). Ver Tabla 1.4.1.
2. Riesgo hemorrágico (intraprocedimiento y periprocedimiento). Ver Tabla 1.4.2.
3. Retraso del procedimiento quirúrgico: se debe dialogar con el oncológo acerca de los pros y contras del retraso de la cirugía.

De acuerdo a la interacción de estos 3 factores, la decisión en forma multidisciplinaria conducirá a tomar las medidas necesarias para evitar la interrupción temprana de la DAPT o en el caso de ser necesaria, realizarla en tiempo y forma adecuada de acuerdo a las guías actuales. Ver Tabla 1.4.3.

Según el Consenso de Cardio-oncología de la Sociedad Argentina de Cardiología, estas serían las recomendaciones para el tratamiento de pacientes con síndrome coronario agudo bajo tratamiento quimioterápico: [10]

- Retrasar la cirugía no cardíaca 4 semanas luego de una angioplastia con implante de un *stent* metálico (clase IIa, nivel de evidencia B)
- Retrasar la cirugía no cardíaca electiva por 12 meses luego de una angioplastia con implante de *stent* libera-

Tabla 1.4.1. Manejo perioperatorio de los antiagregantes plaquetarios. Determinación del riesgo trombótico. *Modificado de Consenso de síndromes coronarios agudos sin supradesnivel del segmento ST de la Sociedad Argentina de Cardiología. Rev Argent Cardiol 2020;88 (supl 6):1-67.*

Bajo riesgo (> 1%)	Riesgo intermedio (1-5%)	Riesgo alto (> 5%)
>4 semanas pos-ATC con balón	>2 semanas y < 4 semanas pos-ATC con balón	≤ 2 semanas pos-ATC con balón
>6 meses pos-ATC con BMS	>1 mes y ≤ 6 meses post ATC con BMS	≤ 1 mes pos-ATC con BMS
>12 meses pos-ATC con DES	>6 meses y ≤ 12 meses pos-ATC con DES	≤ 6 meses pos-ATC con DES
	>12 meses pos-ATC compleja con DES (stents largos, múltiples stents, vasos pequeños, bifurcaciones, tronco CI)	≤ 12 meses pos-ATC compleja con DES
		≤ 6 meses pos-ATC en IAM
		Trombosis de stent previa

Tabla 1.4.2. Manejo perioperatorio de los antiagregantes plaquetarios. Determinación del riesgo hemorrágico. *Modificado de Consenso de síndromes coronarios agudos sin supradesnivel del segmento ST de la Sociedad Argentina de Cardiología. Rev Argent Cardiol 2020;88 (supl 6):1-67.*

	Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
Cx general, ortopédica y urológica	Hernioplastias, colecistectomías, apendicectomías, colectomías, resección gástrica, resecciones intestinales, mama, mano, artroscopias, cistoscopias y ureteroscopias	Hemorroides, esplenectomía, gastrectomía, cx bariátrica, resección rectal, tiroidectomía, prótesis de hombro, rodilla, pie, cx espinal, bx próstata, orquiectomía	Resección hepática, duodenocefalopancreatectomía, cadera, pélvicas mayores, fractura de fémur proximal, nefrectomía, cistectomía, resección de próstata transuretral, resección de tumor vesical transuretral
	Endarterectomía carotídea, cx vascular periférica, EVAR; TEVAR, amputaciones	Cx de aorta abdominal convencional. Minitoracotomía, TAVR	Cx torácica y toracoabdomninal
		CRM, reemplazo valvular	Reintervenciones, endocarditis, CRM en fallo de ATC. Disección aórtica

dor de fármacos (clase IIa, nivel de evidencia B)

- Retrasar la cirugía no cardíaca por 2 semanas luego de una angioplastia sin colocación de *stent* (clase IIa nivel de evidencia B).
- Empleo preferente de stent metálico siempre que sea posible (clase IIa nivel de evidencia C).
- Ante una eventual cirugía de urgencia se debe suspender el clopidogrel 5 días antes de esta, sin discontinuar la administración de aspirina (clase II nivel de evidencia C).
- Luego de la cirugía se debe administrar una dosis de carga (300 mg) de clopidogrel y continuar con la dosis de mantenimiento de 75 mg/d, si las condiciones de hemostasia lo permiten (clase II nivel de evidencia C).
- En pacientes con alto riesgo trombótico en los que se suspende clopidogrel, debe considerarse el uso de tirofibán o eptifibatide, administrado 3 días antes de la cirugía y suspendido 4 horas antes del procedimiento (clase II nivel de evidencia C).
- Luego de un SCA, no se recomienda reemplazar los antiagregantes plaquetarios por heparina de bajo peso molecular o heparina sódica (clase II nivel de evidencia C).

Además, se debe considerar realizar la cirugía en centros con disponibilidad de hemodinamia las 24 h. En caso de trombosis del *stent*, la angioplastia primaria es el tratamiento de elección, ya sea por el grado de reperfusión que logra como por el menor riesgo de sangrado respecto de los trombolíticos.

Resolución del caso

En la evaluación multidisciplinaria, se decidió no postergar la cirugía hasta cumplir 6 meses del evento coronario, por tratarse de un tumor de muy rápido crecimiento con riesgo de progresar con sintomatología local muy florida (sangrado y dolor) y/o enfermedad a distancia.

Se le explicó al paciente tanto el alto riesgo de presentar un evento coronario como de la progresión de la enfermedad para conocer su voluntad frente a la decisión.

Se realizaron estudios prequirúrgicos cardiológicos (ecocardiograma doppler y electrocardiograma) que no mostraron cambios con respecto a los previos.

Debido al alto riesgo trombótico y alto riesgo hemorrágico que el paciente presentaba, se indicó internación en

Tabla 1.4.3. Relación riesgo hemorrágico/trombótico. *Modificado de Consenso de síndromes coronarios agudos sin supradesnivel del segmento ST de la Sociedad Argentina de Cardiología. Rev Argent Cardiol 2020;88 (supl 6):1-67*

		Riesgo trombótico Bajo	Intermedio	Alto
	Bajo	Continuar AAS, discontinuar P2Y12; retomar dentro de las 24-72 h con dosis de carga.	Posponer cirugía electiva. De no ser posible: continuar AAS, discontinuar P2Y12; retomar dentro de las 24-72 h con dosis de carga.	Posponer cirugía electiva. De no ser posible: continuar AAS y P2Y12 en el perioperatorio.
	Intermedio	Continuar AAS, discontinuar P2Y12; retomar dentro de las 24-72 h con dosis de carga.	Posponer cirugía electiva. De no ser posible: continuar AAS, discontinuar P2Y12; retomar dentro de las 24-72 h con dosis de carga.	Posponer cirugía electiva. De no ser posible: continuar AAS, discontinuar P2Y12; retomar dentro de las 24-72 h con dosis de carga.
Riesgo trombótico	Alto	Continuar AAS, discontinuar P2Y12; retomar dentro de las 24-72 h con dosis de carga.	Posponer cirugía electiva. De no ser posible: continuar AAS, discontinuar P2Y12; retomar dentro de las 24-72 h con dosis de carga.	Considerar terapia puente con antiplaquetarios IV de acción ultracorta Posponer cirugía electiva. De no ser posible: continuar AAS, discontinuar P2Y12; retomar dentro de las 24-72 h con dosis de carga. Considerar terapia puente con antiplaquetarios IV de acción ultracorta (16).

Tabla 1.4.4. Determinación del riesgo de la cirugía (muerte o infarto agudo de miocardio a 30 d). *Modificado de Consenso Argentino de evaluación de riesgo cardiovascular en cirugía no cardíaca. Sociedad Argentina de Cardiología. Rev Argent Cardiol 2016;84(suplem 2): 166- 183.*

Riesgo alto (> 5%)	Riesgo moderado	Riesgo bajo (< 1%)
- Aórtica (cirugía y reparación endovascular) - Vascular periférica - Vascular mayor, otra - Torácica mayor* - General mayor † - Neurocirugía mayor	- Abdominal, no incluidas en general mayor - Endarterectomía carotídea - Angioplastia periférica - Procedimientos endoscópicos terapéuticos - Cabeza y cuello - Ortopédica mayor † - Urológica o ginecológica mayor**	- Mamas - Endocrina - Oftalmológica - Ginecológica menor - Plástica - Ortopédica menor - Urológica menor - Procedimientos endoscópicos diagnósticos - Dental

** Cirugía torácica mayor: neumonectomía, lobectomía, resección de tumor mediastinal, resección mayor de pared torácica.*
† Cirugía general mayor: resección visceral compleja, trasplante de hígado, páncreas o riñones, colectomía parcial o total, cirugía de estómago u otra cirugía intraabdominal, y resecciones mayores de cabeza y cuello por tumor no tiroideo.
*‡ Cirugía ortopédica mayor: cirugía mayor de pelvis o cadera, fijación interna de fémur, artroplastia de rodilla, amputación suprapatelar e infrapatelar (pero por encima del pie). ** Cirugía urológica o ginecológica mayor: una de las siguientes: nefrectomía, ureterectomía, resección de vejiga, resección de tumor retroperitoneal, reducción de vejiga, histerectomía radical, prostatectomía o prostatectomía transuretral.*

unidad coronaria para realizar lo siguiente:

1- Tratamiento preintervención quirúrgica: Se suspendió clopidogrel y se indicó infusión de tirofibán durante 3 d y hasta 4 h antes de la intervención quirúrgica.

2- Postintervención quirúrgica: Cursó postoperatorio durante 72 h en unidad coronaria. A las 48 h, debido a la buena evolución (sin eventos isquémicos ni de sangrado), se indicó reiniciar la doble antiagregación.

Lectura adicional

El Consenso Argentino de Evaluación de Riesgo Cardiovascular en Cirugía no Cardíaca de la Sociedad Argentina de Cardiología propone 3 etapas para la determinación del riesgo cardiovascular clínico-quirúrgico: [4]

PASO 1: Determinación del riesgo clínico preoperatorio en 3 categorías

Se define de la siguiente manera:

- **Alto riesgo clínico:** 1 o más criterios mayores o 2 o más criterios menores.
- **Moderado riesgo clínico**: 1 criterio menor y ninguno mayor.
- **Bajo riesgo clínico:** ningún criterio mayor ni menor.

Criterios mayores

1. Cirugía de urgencia o emergencia.
2. Enfermedad coronaria de alto riesgo reciente (presencia de IAM, síndrome coronario agudo o angina en clase funcional 3 o 4 en los 6 meses antes de la cirugía).
3. Portador de estenosis aórtica o mitral severas.

Criterios menores

1. Edad >70 años.
2. Diabetes *mellitus*.
3. Antecedente de enfermedad vascular periférica.
4. Antecedente de enfermedad coronaria estable.
5. Antecedente de insuficiencia cardíaca congestiva o fracción de eyección <40 %.
6. Antecedente de accidente cerebrovascular.
7. Portador de insuficiencia mitral o aórtica severa.
8. EPOC severa.
9. Cáncer activo.
10. Insuficiencia renal crónica (creatinina ≥ 2,0 mg/dL)

Paso 2: Determinación del riesgo de acuerdo con el tipo de cirugía (muerte o IAM a 30 d) Ver Tabla 1.4.4.

PASO 3: Determinación del riesgo clínico-quirúrgico y recomendaciones

Si el riesgo clínico del paciente es alto, el riesgo clínico-quirúrgico se considera alto frente a cualquier tipo de cirugía.

Las recomendaciones de la Sociedad Argentina de Cardiología son las siguientes (Figuras 1.4.1-1.4.2 y Tabla 1.4.2)

Figura 1.4.1. Recomendaciones simplificadas según el riesgo clínico estimado. *Modificado. Consenso Argentino de evaluación de riesgo cardiovascular en cirugía no cardíaca. Sociedad Argentina de Cardiología. Rev Argent Cardiol 2016;84(suplem 2): 166- 183. POP UCIC post operatorio en unidad de cuidados críticos.*

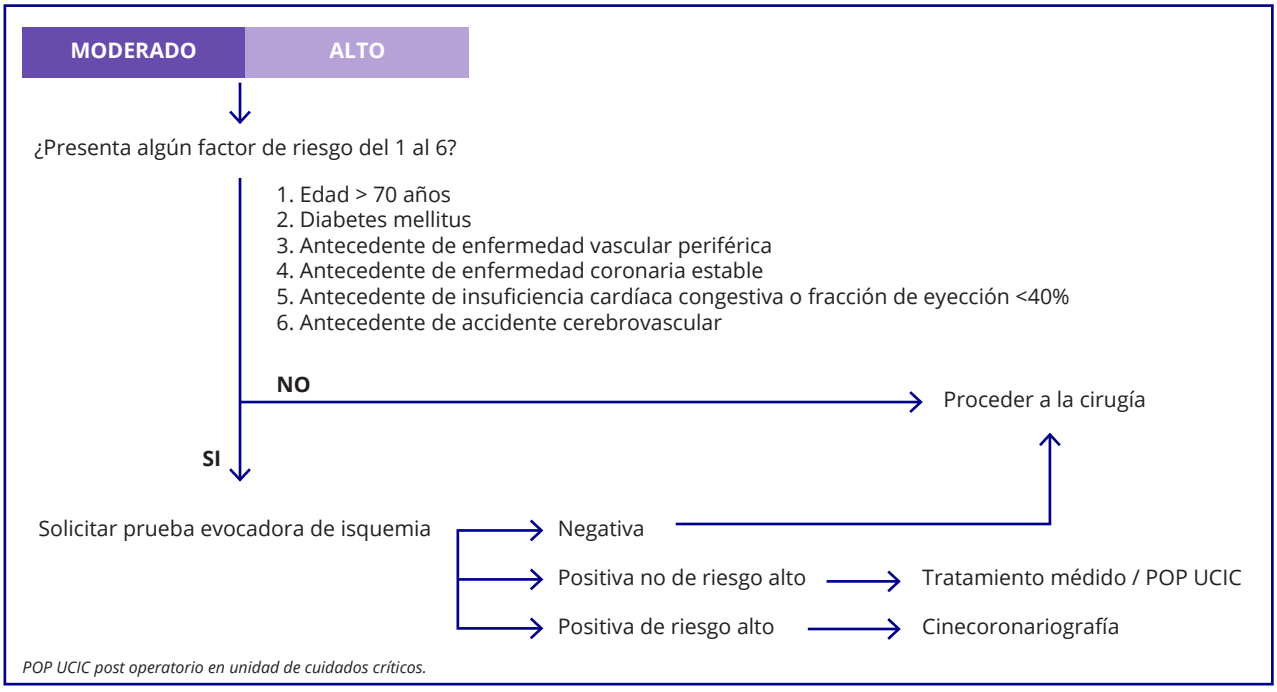
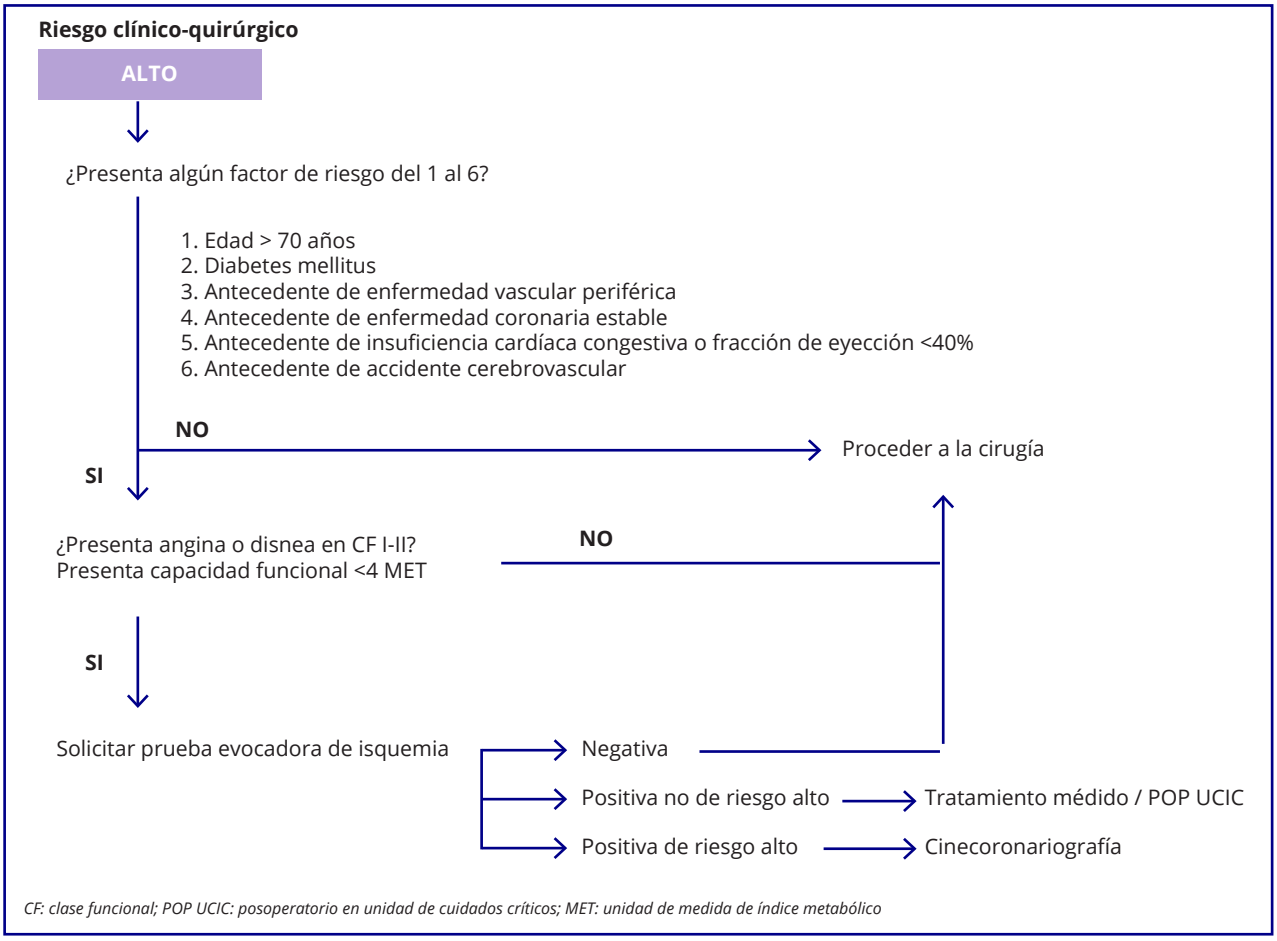


Figura 1.4.2. Recomendaciones simplificadas según el riesgo clínico estimado. *Modificado de Consenso Argentino de evaluación de riesgo cardiovascular en cirugía no cardíaca. Sociedad Argentina de Cardiología. Rev Argent Cardiol 2016;84(suplem 2): 166- 183.*



REFERENCIAS

1. *Lenis AT, Lec PM, Chamie K, et al. Bladder Cancer: A Review. JAMA. 2020;324(19):1980-91. doi:10.1001/jama.2020.17598*
2. *Hu Y, Sun B, Zhao B, et al. Cisplatin-induced cardiotoxicity with midrange ejection fraction: A case report and review of the literature. Medicine (Baltimore). 2018;97(52).*
3. *Hilmi M, Ederhy S, Waintraub X, et al. Cardiotoxicity Associated with Gemcitabine: Literature Review and a Pharmacovigilance Study. Pharmaceuticals (Basel). 2020;13(10). doi:10.3390/ph13100325*
4. *Krauss J Consenso Argentino de evaluación de riesgo cardiovascular en cirugía no cardíaca. Sociedad Argentina de Cardiología. Rev Argent Cardiol 2016;84 (suplem 2): 166-83.*
5. *Trivi M, Costabel JP, Spennato M y col. Consenso de síndromes coronarios agudos sin supradesnivel del segmento ST de la Sociedad Argentina de Cardiología. Rev Argent Cardiol 2020;88 (supl 6):1-67.*
6. *Collet J, Thieler H, Barbato E, et al. ESC 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2021; 42 (14):1289-367.*
7. *Tajer C, Charask A, Castillo Costa Y y col. Consenso de síndromes coronarios agudos con supradesnivel del segmento ST de la Sociedad Argentina de Cardiología. Rev Argent Cardiol 2020;88 (supl 3):1-18.*
8. *Ibanez B, James S, Agewal S, et al.2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation.*
9. *2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2017;0:1-48.*
10. *Lax J y col. Consenso de Cardio-Oncología. Sociedad Argentina de Cardiología. Rev Argent Cardiol 2019;87(suplem 5): 1-88*

1.5.

El paciente cardiológico en plan de tratamiento de radioterapia con un dispositivo electrónico implantado

Dr. Andrés Rodríguez Mignola | Dr. Carlos Labadet

Una paciente con un diagnóstico de cáncer de mama en plan de radioterapia en volumen mamario derecho y que posee un marcapasos implantado es derivada para evaluar contraindicación de tratamiento radioterápico..

Consulta al cardiólogo

Paciente de 59 años, con diagnóstico de cáncer de mama derecha estadio IA, con antecedente de bloqueo AV de segundo grado tipo Mobitz II sin historia de síncopes a la que se le implantó un marcapasos 5 años atrás. Actualmente asintomática.

Control de signos vitales: TA: 118/80; FC: 74 x´; FR: 16x´.

Para recordar:

Un algoritmo sugerido es la clasificación con base en los siguientes criterios: a) Dosis acumulativa al dispositivo <2 Gy; b) no dependiente de la estimulación cardíaca; c) no tener implantado un CDI. Alto riesgo con 3 y riesgo intermedio si se cumplen dos o menos. El alto riesgo se establece cuando la dosis acumulativa es >5 Gy o el dispositivo se encuentra muy cercano a la zona que se va a irradiar.

Qué información necesita el cardiólogo del radioterapeuta

¿Cuál es el estado general del paciente?

El paciente es un ECOG 0 (Tabla 1.5.1: *Eastern Cooperative Oncology Group*), con un pronóstico de sobrevida global alto.

¿Cuál es su diagnóstico oncológico?

Cáncer de mama derecha estadio IA que realizó cirugía conservadora por un tumor que por ecografía se encontraba en el cuadrante superoexterno de mama derecha (H11) de 1 cm. En la pieza de anatomía patológica, se informa un carcinoma ductal invasor de un tamaño tumoral de 1,2 cm, receptor de estrógeno positivo, receptor de progesterona positivo, HER2 negativo con un Ki67 del 8 %, margen de cuadrantectomía negativo, ganglio centinela negativo.

¿Cuál es la indicación del tratamiento?

El tratamiento de radioterapia es adyuvante pues no posee enfermedad residual. La indicación tiene como objetivo aumentar el control local luego de una cirugía conservadora y aumentar la sobrevida global.

¿Tuvo evaluación cardiológica?

Sí, por su antecedente la paciente posee controles periódicos con un cardiólogo tratante, así como evaluación de riesgo quirúrgico antes de la cirugía.

¿Recibirá quimioterapia adyuvante? ¿Realizará otro tratamiento posterior a la radioterapia?

La paciente no posee indicación de quimioterapia adyuvante, por lo que no se utilizarán drogas que puedan afectar la función cardíaca al ser un estadio temprano luminal A. La paciente, luego de la radioterapia, realizará hormonoterapia.

¿Cuál es la ubicación del marcapasos? ¿Se encuentra en el campo de tratamiento?

El marcapasos se encuentra en el hemitórax izquierdo, es decir, del lado contralateral a la mama afectada, por lo que se encuentra por fuera del campo de tratamiento.

¿Es posible omitir la radioterapia?

En pacientes con cáncer de mama estadio IA mastectomizadas, no hay indicación de radioterapia adyuvante. Sin embargo, en pacientes que realizaron cirugía conservadora, la radioterapia aumenta el control local y sobrevida global en este subgrupo de pacientes, sin que se pueda omitir dicha práctica.

Se podría discutir la omisión en pacientes mayores de 70 años con tumores T1-T2 N0 luminal A evaluando las ventajas y desventajas del tratamiento radiante. [1]

Tabla 1.5.1.
Clasificación E.C.O.G.

E.C.O.G.	
0	Asintomático. Totalmente activo
1	Restricción actividad intensa. Capaz de trabajar ordinario
2	Ambulatorio y capaz de autocuidados. Incapaz para trabajar. Levantado mas
3	del 50% del tiempo despierto
4	Capaz de algún autocuidado. Vida cama-sillón mas del 50% del tiempo despierto Incapacidad total. Silla-cama del 100% del tiempo despierto
5	Muerto

Evaluación cardiológica

¿Cuál es el grado de dependencia del paciente al marcapasos?

Los pacientes con marcapasos definitivos (MP) pueden ser clasificados en 2 grupos, los pacientes dependientes (definidos como aquellos pacientes que presentan una frecuencia cardíaca espontánea menor de 30 lpm) y los no dependientes (los casos donde el escape o ritmo es estable y no tienen síntomas). El otro grupo que se debe considerar son aquellos con un cardiodesfibrilador automático implantable (CDI). [2]

Para los pacientes no dependientes, el control audiovisual durante la aplicación del tratamiento seguido de una evaluación luego de completar el ciclo de radioterapia sería suficiente. [3]

Es en los pacientes dependientes donde se debería tomar una conducta más activa con respecto al control del dispositivo. Estos pacientes deberían ser tratados únicamente en instituciones que cuenten con personal entrenado en el tema y con un área de cardiología disponible. [3] Asimismo se debería realizar un control por lo menos semanal del funcionamiento del dispositivo y del ritmo cardíaco. No serían necesarios controles especiales luego de finalizar el tratamiento de radioterapia, ya que no se esperaría una falla si el MP o CDI no presentan una disfunción durante la aplicación de la radioterapia. [4]

¿Cuáles son las especificaciones técnicas del dispositivo implantado?

Se debería evaluar qué tipo de dispositivo se encuentra implantado. La dosis de radiación no debería superar el rango de 2 a 10 Gy según la especificación del dispositivo. [3-5]

De acuerdo al grado de dependencia y la dosis de prescripción debe evaluarse la necesidad de recolocación del dispositivo.

Resolución del caso

La paciente presentaba un marcapasos en el hemitórax izquierdo con un bajo grado de dependencia. Las especificaciones del dispositivo indicaban no superar los 8 Gy.

Al realizar la planificación del tratamiento, la dosis recibida era menor de 2 Gy, por lo que la paciente realizó tratamiento. Luego de finalizado, fue controlada por el electrofisiólogo sin que se evidenciara mal funcionamiento.

Lectura adicional

En los pacientes oncológicos, el tratamiento de radioterapia se ha consolidado como unos de los pilares terapéuticos tanto con intención curativa como paliativa y llega a tener indicación en el 60 % de los pacientes en el transcurso de su enfermedad. [6]

Esta técnica consiste en la utilización de radiaciones ionizantes de distintos tipos de energía (fotones, electrones, protones) que generan un daño en el ADN celular, tanto de modo directo como indirecto, provocan la muerte celular, promueven la secreción de sustancias como factor agregante de plaquetas, la proliferación del endotelio vascular y cambios tisulares, tanto en el tejido tumoral como en el tejido sano. [6]

Para medir la radiación entregada se utiliza el Gray (Gy), que es la unidad de medida de la cantidad de energía absorbida por la materia. Dicha radiación puede variar tanto en el valor total administrado para el tratamiento, así como en la dosis por fracción, lo que permite tener esquemas normofraccionados (donde se utilizan dosis entre 1,8 y 2 Gy por aplicación), hipofraccionados (donde la dosis por fracción es mayor de 2 Gy, pero con un número menor de fracciones totales) y esquemas ultrahipofraccionados (cuyas dosis son superiores a los 6 Gy por fracción; las técnicas de radiocirugía SBRT y SRS son los ejemplos con mayor crecimiento en la última década). [7, 8]

Los avances en la tecnología permiten, por un lado, una irradiación más precisa, con variados esquemas de tratamiento de acuerdo al objetivo terapéutico y, por otro, la evolución de los MP y CDI. Actualmente, se trata de equipos más pequeños y eficientes en el consumo de energía, con la contrapartida de ser más sensibles a la radiación ionizante que sus modelos más antiguos. [5]

Asimismo, las recomendaciones de los productores de estos equipos varían notablemente en sus especificaciones en cuanto a tolerancia de energía ionizante, así como el correcto seguimiento y evaluación de los equipos expuestos a estas.

Según distintas especificaciones, si la dosis acumulativa en un marcapasos excede los 2 a 10 Gy, la recolocación preventiva podría estar justificada; la tolerancia para los CDI es aún menor. [2-5]

Los posibles efectos sobre el funcionamiento de los CDI por el tratamiento radiante se pueden clasificar en efectos transitorios (producidos durante la exposición a la radiación), reprogramables y permanentes; mientras que otros autores sostienen que puede ser dividido entre alteraciones del *software* (los cuales pueden revestir diferentes niveles de gravedad y reversibilidad) y alteraciones del *hardware*. [4, 5]

Algunas de estas alteraciones pueden ser subsanadas de forma automática debido a algoritmos propios de los dispositivos sin necesidad de intervención externa. [5]

Para poder conocer el efecto de la radiación sobre estos, se han realizado numerosos experimentos in vitro, en los que nos enfocamos quizás en los reportes y series de casos in vivo, que representan nuestra práctica cotidiana. Publicaciones como la de Gossman y cols. evidenciaron una alteración del funcionamiento en 3,6 % de los CDI de pacientes tratados con radioterapia; los porcentajes en otras publicaciones se ubicaban entre el 1,6 % y el 3,6 %. Estas fallas no siempre pudieron vincularse linealmente con la dosis de radiación, ya que no fue posible determinar un intervalo de dosis segura o un límite (constrain) dosimétrico. [9, 10]

Debido a esta información, podemos inferir que el mal funcionamiento de estos dispositivos puede producirse de

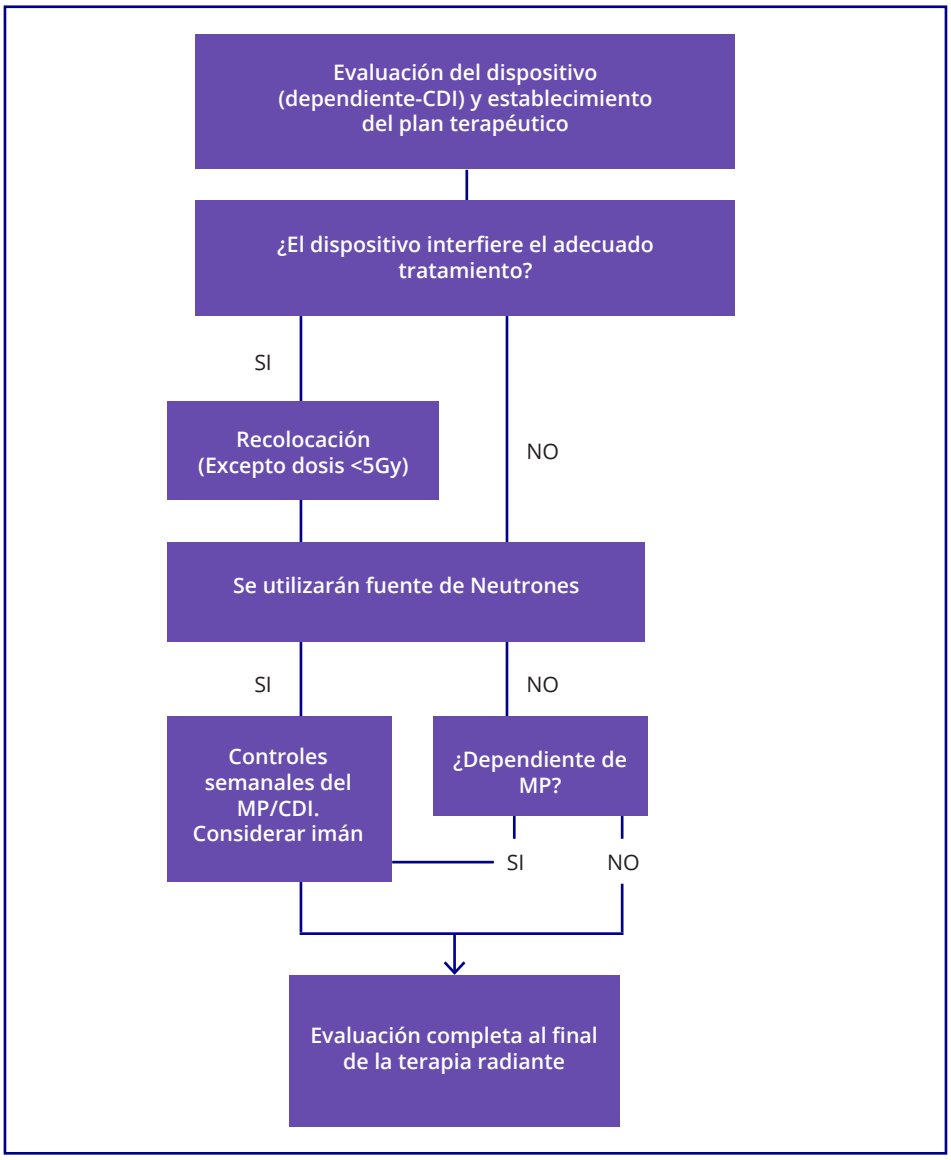


Figura 1.5.1.
Manejo general de dispositivos implantables [11]

forma impredecible, por lo que el médico radioterapeuta debería minimizar la dosis. [5, 9, 10]

Un algoritmo sugerido es la clasificación sobre la base de los siguientes criterios:

a) Dosis acumulativa al dispositivo <2Gy.
b) No dependiente de la estimulación cardíaca.
c) No tener implantado un CDI.

Se considera de alto riesgo con 3 criterios y riesgo intermedio si se cumplen dos o menos. [11]

El alto riesgo se establece cuando la dosis acumulativa es >5Gy o el dispositivo se encuentra muy cercano a la zona por irradiar.

En el riesgo intermedio y alto se sugiere colocar un imán sobre el equipo para evitar los sobresensados del campo electromagnético, que podrían causar falta de estimulación en los MP y detección con emisión de terapia de choque en un CDI, eventos que de todas maneras son poco frecuentes. En la práctica clínica, los eventos serios son poco observables. Lo más común consiste en que los MP emitan una estimulación fija de respaldo que no es relevante clínicamente. No hay efectos comprobados sobre el efecto de la radiación en los catéteres. Hay descripción de otras fallas más raras como aumento de los umbrales de estimulación o depresión precoz de la batería.

Siempre es recomendable mantener un monitoreo del ritmo, sostener un contacto visual y hablar con el paciente durante la sesión.

Una pregunta que surge frecuentemente es si el mal funcionamiento solo se produce cuando el dispositivo se encuentra dentro del volumen o campo de tratamiento.

En los informes de casos publicados hasta la fecha, las alteraciones en el funcionamiento de los equipos se reportaron en pocos pacientes cuyos dispositivos se encontraban fuera del campo del tratamiento, pero en todos ellos el factor común era la alta energía del haz de tratamiento (mayor de 6 MV), lo que puede sugerir que no solo es la

dosis o la exposición directa al haz, sino la energía utilizada, otro de los factores que tener en cuenta.

Esto fue demostrado en trabajos in vitro donde la exposición a energías superiores a 6 MV produjeron una mayor tasa de mal funcionamiento que exposiciones a energías menores, lo que permite postular que las altas energías son un factor predictor de alteración en el funcionamiento del CDI. [5-10]

Conociendo que la radioterapia puede afectar el funcionamiento de este tipo de dispositivos, debemos preguntarnos si la recolocación podría ser una acción factible. Hay que destacar la morbilidad por el estado del paciente y el costo de dicho procedimiento, por lo que no sería la primera elección al menos que el dispositivo se encuentre en contacto con la lesión por irradiar, sin que se pueda garantizar una dosis mínima a este. [2-5] En guías recientes la recolocación se justifica solo si interfiere en el haz de rayos, pero se trata de evitar si la radiación acumulativa será menor de 5 Gy. Tampoco se considera útil el empleo de algún tipo de escudo protector sobre el dispositivo. [11]

Otra opción es la inactivación del dispositivo previo al inicio del tratamiento, lo que permitiría disminuir las alteraciones del software. Si bien esta acción tiene respaldo en trabajos in vitro, en la práctica clínica es poco habitual, pero una opción válida. [2-5]

Otro aporte de las últimas guías es destacar la importancia de que la fuente sea generadora de neutrones, ya que la mayoría de las malfunciones se ubican en este grupo de casos. [12]

La práctica más común en la clínica es la dosimetría basada en la planificación del tratamiento. En esta, el médico se comunica con el electrofisiólogo, cardiólogo o profesional de referencia para averiguar especificaciones técnicas del dispositivo. Con esta información, se plantea el tratamiento realizando la planificación de la dosis que recibiría; esta es uno de los límites que evaluar en el plan de tratamiento, siempre y cuando la técnica utilizada sea una basada en imágenes (3Dc, IMRT, VMAT, IGRT, radiocirugía, SRS, SBRT). En esta, se identifica el CDI como "órgano de riesgo" y se verifica que la dosis recibida sea menor que la dosis límite especificada para cada dispositivo, manteniendo siempre el principio de ALARA (*As Low As Reasonably Achievable*, 'la dosis más baja que se pueda administrar'), asimismo se debería priorizar la utilización de energías no mayores de 6 MV y no generadoras de neutrones, como fue explicado anteriormente. En la Figura 1.5.1 se expone la propuesta de la guía de la *Heart Rhythm Society* del año 2017 para el manejo general de estos pacientes.

REFERENCIAS

1. *Lelakowski J, Majewski J, Bednarek J, et al. Pacemaker dependency after pacemaker implantation. Cardiol J. 2007;14(1):83-6.*
2. *Hurkmans CW, Knegjens JL, Oei BS, et al. Management of radiation oncology patients with a pacemaker or ICD: A new comprehensive practical guideline in The Netherlands. Radiat Oncol 2012;7:198 https://doi.org/10.1186/1748-717X-7-198.*
3. *Marbach JR, Sontag MR, Van Dyk J, et al. Management of radiation oncology patients with implanted cardiac pacemakers: Report of AAPM Task Group No. 34. Medical Physics, 1994;21:85–90. https://10.1118/1.597259.*
4. *Zaremba T, Ross A, Søgaard M. Radiotherapy in patients with pacemakers and implantable cardioverter defibrillators: a literature review. EP Europace. 2016;18:479-91. https://doi.org/10.1093/europace/euv135*
5. *Rajamanickam B, Lee KA, Yeo R, et al. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. Int J Med Sci 2012;9:193-9. https//10.7150/ijms.3635.*
6. *Fowler J.F. (1988) Principles of Fractionation in Radiotherapy. In: Bleehen N.M. (eds).*
7. *Song CW, Glatstein E, Marks LB, et al. Biological Principles of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) and Stereotactic Radiation Surgery (SRS): Indirect Cell Death. International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. 2019 https//10.1016/j.ijrobp.2019.02.047*
8. *Gossman MS, Wilkinson JD, Mallick A. Treatment approach, delivery, and follow-up evaluation for cardiac rhythm disease management patients receiving radiation therapy: retrospective physician surveys including chart reviews at numerous centers. Med Dosim 2014;39:320-4.*
9. *Electromagnetic and radiation environment effects on pacemakers. Radiation and Its Effects on Components and Systems, 1999. RADECS 99. 1999 °Fifth European Conference on: IEEE, 199.*
10. *Sharifzadehgan A, Laurans M, Thuilot M, et al. Radiotherapy in Patients with a Cardiac Implantable Electronic Device. Am J Cardiol 2020. doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.04.045*
11. *Indik J, Gimbel R, Abe H, et al. 2017 HRS expert consensus statement on magnetic resonance imaging and radiation exposure in patients with cardiovascular implantable electronic devices. Heart Rhythm 2017;14:e97-e153.*

1.6.

El paciente que debe recibir antiangiogénicos

Dra. Karina Palacios | Dr. Patricio Servienti

Una paciente de 63 años con diagnóstico de carcinoma de ovario debe iniciar tratamiento con paclitaxel asociado a carboplatino y bevacizumab. Es hipertensa sin controles adecuados por lo que es derivada al consultorio de cardio-oncología antes del inicio de tratamiento.

Consulta cardiológica

Se recibe un paciente con antecedentes de hipertensión arterial (HTA) y diagnóstico reciente de carcinoma de ovario. Sin otros factores de riesgo cardiovasculares ni otros antecedentes de importancia.

Recibe tratamiento antihipertensivo con perindopril 10 mg desde hace 5 años, con adecuado control de la presión arterial. Se halla asintomática, sin signos de insuficiencia cardíaca ni soplos cardíacos ni carotídeos. Presión arterial de consultorio (PAC) brazo derecho toma 1 147/94, toma 2 145/92; brazo izquierdo 149/100 y 148/97 mmHg, respectivamente.

Aporta a la consulta un estudio de laboratorio y trazado ECG normal, al igual que su último eco-doppler cardíaco realizado un mes antes de la consulta, con una FEY del 64%.

Se solicitó monitoreo ambulatorio de la presión arterial antes del inicio de tratamiento quimioterápico.

Qué información necesita el cardiólogo del oncólogo

¿Cuál es la situación oncológica de la paciente?

Se trata de una paciente de 63 años con diagnóstico reciente de cáncer de ovario. Seis semanas antes consultó por aumento del diámetro abdominal. Una ecografía detectó líquido libre abdominal y una imagen sospechosa en el ovario izquierdo, por lo que se derivó a ginecología.

La tomografía computarizada informa un tumor ovárico de 8 cm e imágenes sospechosas de implantes peritoneales.

Se programó una laparoscopia exploratoria en la que se determinó la irresecabilidad y se tomó biopsia. La anatomía patológica informó adenocarcinoma seroso papilar de ovario. Interpretada como estadio 3C, su oncóloga indicó iniciar tratamiento de primera línea con paclitaxel, carboplatino y bevacizumab.

En los controles posoperatorios presentó registros de TA elevados que llegaron a 174/118.

¿Cuál es la urgencia de iniciar el tratamiento?

La paciente presentó como síntoma inicial ascitis lo que se atribuye a la diseminación peritoneal de la enfermedad. Se descartó la posibilidad de un abordaje quirúrgico por lo que debe iniciar tratamiento de quimioterapia a la brevedad para control de la enfermedad y de sus síntomas.

¿En qué escenario se indica tratamiento a la paciente?

La paciente tiene enfermedad diseminada que impidió la cirugía de citorreducción, por lo que la quimioterapia se indica como primera línea de tratamiento de enfermedad avanzada.

LECTURA ADICIONAL

En los últimos tiempos, la oncología ha avanzado notablemente, tanto en el diagnóstico precoz como en el tratamiento, sobre la base del uso de antineoplásicos combinados y a la aparición de nuevas drogas. Todo ello ha redundado en una mayor sobrevida libre de enfermedad, pero también ha incrementado los efectos adversos cardiológicos inmediatos y tardíos derivados de dichos tratamientos. La prevalencia de HTA en pacientes con cáncer al diagnóstico es la de la población general, pero aumenta a un 37 % durante el tratamiento, especialmente en pacientes que reciben quimioterapia.

La HTA inducida por antiangiogénicos se reporta usando los Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), [1] un sistema de clasificación diseñado para evaluar las toxicidades de la quimioterapia (Tabla 1.6.1).

La HTA es un factor importante de comorbilidad en oncología. Mientras algunos pacientes tienen historia de HTA al diagnóstico, otros la desarrollarán durante el tratamiento o empeorarán la preexistente. Un número importante de casos serán el resultado directo del tratamiento para el cáncer.

La hipertensión arterial relacionada con el tratamiento puede presentarse desde el inicio hasta un año después.

Grado	Descripción	Niveles
1	PAS 120-139 mmHg o PAD 80-89 mmHg	1 PAS 140/159 PAD 90/99 mmHg
2	PAS 140-159 mmHg o PAD 90-99 mmHg	2 PAS 160/179 PAD 100/109
3	PAS > 160 mmHg o PAD > 100 mmHg	3 PAS > 180 PAD > 110
4	Amenaza la vida (p. ej., HTA maligna, daño neurológico)	
5	Muerte	

Tabla 1.6.1. Cuadro comparativo de clasificación HTA. CTCAE v5 (Common Terminology Criteria for Adverse Events versión 5) vs. Consenso Argentino de HTA. 2.

[3] La incidencia de hipertensión parece depender de múltiples variables, como el tipo de fármaco, la dosis y la pauta utilizada. Las particularidades de cada paciente también influyen, aquellos con hipertensión preexistente, los mayores de 60 años, los obesos presentan mayor riesgo. [4] Existe alguna evidencia de que la gravedad depende de la dosis y parece ser transitoria con valores normales de PA restaurados después de la interrupción. [5]

Los antiangiogénicos son el grupo de agentes antineoplásicos más relacionado con HTA. Esta clase de agentes incluyen a los inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) y a los anticuerpos monoclonales. La HTA es una toxicidad comúnmente observada con el uso de agentes que actúan sobre esta vía angiogénica.

El bevacizumab, un anticuerpo monoclonal, fue el primer antiangiogénico aprobado en el año 2004. El sunitinib, el sorafenib y otras pequeñas moléculas con acción ITK fueron aprobados más tarde para el tratamiento del cáncer renal. Por el gran número de pacientes que potencialmente pueden recibirlo, el bevacizumab es el antiangiogénico de mayor relevancia en el desarrollo de HTA inducida (Tabla 1.6.2).

La angiogénesis es el proceso por el cual se forman nuevos vasos sanguíneos a partir de otros preexistentes. Las células endoteliales migran y proliferan, y se organizan en estructuras tubulares aberrantes que darán lugar a vasos sanguíneos estables. La inhibición de VEGF es una estrategia para inactivar la angiogénesis, un prerrequisito biológico para que un tumor benigno se transforme en maligno. Fisiológicamente, tiene un rol crucial durante el desarrollo embriológico, curación de heridas y menstruación. [7]

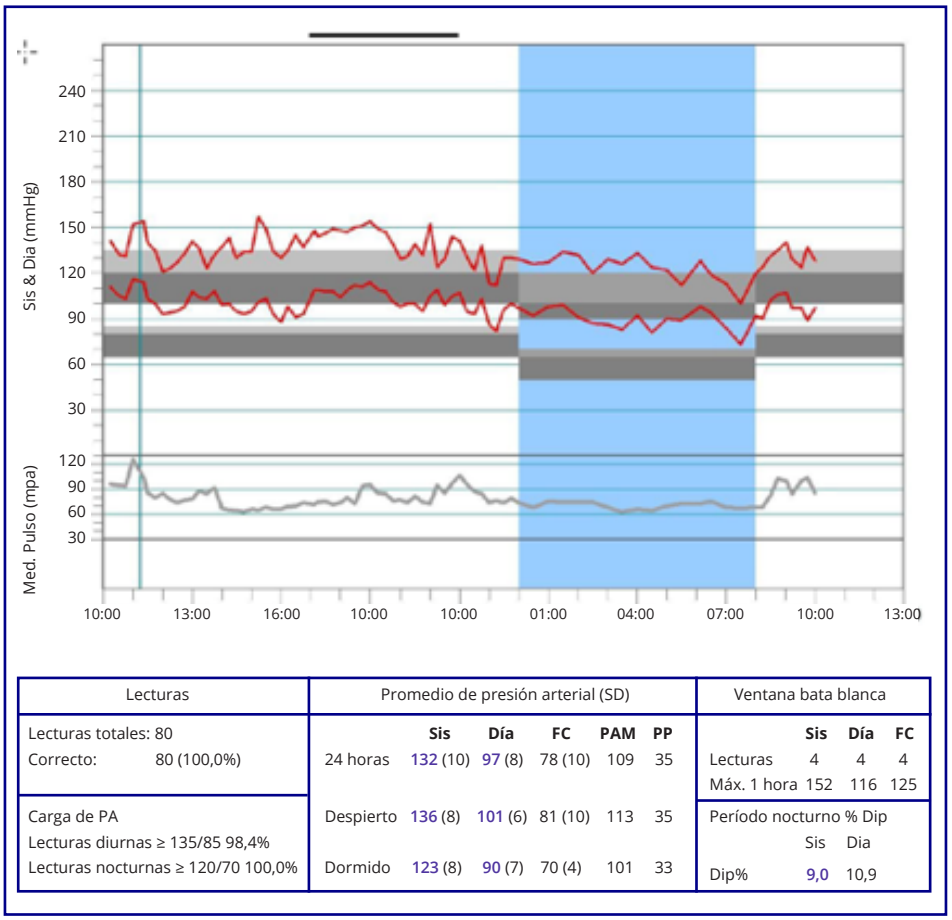
La vía del VEGF es clave en el desarrollo de angiogénesis tumoral. Dado que uno o más de los ligandos o receptores de la vía están sobreexpresados en tumores, se desarrollaron anticuerpos monoclonales y pequeñas moléculas inhibidoras de tirosina quinasa para bloquear la angiogénesis.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial) a través del fragmento Fab de unión a antígeno. Interfiere en la interacción espacial con VEGFR 1 y 2 a pesar de no generar cambios conformacionales en la proteína VEGF. El mecanismo de acción antitumoral es indirecto e inespecífico del tipo tumoral por lo que su uso se extendió a múltiples indicaciones. [6]

Los mecanismos por los que se genera HTA no son del todo conocidos. Habría una reducción del óxido nítrico que lleva a aumento del tono vascular e HTA. También habría síntesis de endotelina 1, sustancia vasoconstrictora, y rarefacción de microvasculatura por apoptosis de células endoteliales. También se activaría el sistema renina-angiotensina-aldosterona por isquemia glomerular. [9]

Tabla 1.6.2. Cardiotoxicidad asociada a quimioterapia con 5 FU endovenosa [6]

Inhibidor VEGF o multi kinasa	Blanco terapéutico	Indicaciones según FDA	Incidencia de HTA (todos los grados)	Incidencia de HTA grado 3-4
Bevacizumab	VEGF	Cáncer de cérvix, colorrectal, glioblastoma, pulmón, ovario, riñón	22 %-24 %	8 %
Sunitinib	PDGFR, VEGFR, KIT, FLT3, CSR, RET	GIST, tumor neuroendocrino de páncreas, cáncer renal	15 %-34 %	7 %
Sorafenib	VEGFR, PDGFR, KIT, FLT3, RET	Cáncer hepatocelular, renal, tiroideo	17 %-29 %	4 %-11 %
Axitinib	VEGFR	Cáncer renal	40 %	11 %-13 %
Pazopanib	VEGFR, PDGFR, FGFR, KIT, Itk, Lck,	Cáncer renal, sarcoma de partes blandas	36 %-46 %	4 %-7 %
Cediranib	VEGFR	En estudio	67 %	43 %
Imatinib	EGF, PDGF, SCF, VEGF, NGF, BCR-ABL	LLA, LMC, Dermatofibrosaroma *protuberans*	0,01 %	No reportado
Dasatinib	SRC, BCR-ABL	LLA, LMC	<10 %	No reportado
Ponatinib	BCR-ABL, VEGFR, PDGFR, FGFR, EPH, Src, KIT, RET, FLT3	LLA, LMC	67 %	No reportado
Regorafenib	VEGFR, FRFR, PDGFR, KIT, REF, BRAF	Cáncer colorrectal, GIST	28 %-48 %	7 %-22,5 %
Cabozantinib	RET, MET, VEGFR, KIT, TRKB, FLT3, AXL, TIE2	Cáncer de tiroides	32 %-37 %	8 %-15 %



Lecturas							Promedio de presión arterial (SD)						Ventana bata blanca			
Lecturas totales: 80								Sis	Día	FC	PAM	PP		Sis	Día	FC
Correcto:	80 (100,0%)						24 horas	132 (10)	97 (8)	78 (10)	109	35	Lecturas	4	4	4
													Máx. 1 hora	152	116	125
Carga de PA							Despierto	136 (8)	101 (6)	81 (10)	113	35	Período nocturno % Dip			
Lecturas diurnas ≥ 135/85	98,4%													Sis	Dia	
Lecturas nocturnas ≥ 120/70	100,0%						Dormido	123 (8)	90 (7)	70 (4)	101	33	Dip%	9,0	10,9	

Figura 1.6.1.
Informe MAPA.

Resolución del caso clínico

Volviendo a nuestro caso, el antiangiogénico que recibirá la paciente es uno de los más utilizados. Acude a la siguiente consulta con el MAPA que informa HTA inadecuadamente controlada con valores promedios de 24 h, diurnos y nocturnos por encima de los valores de referencia (Figura 1.6.1).

Resultados

Estudio satisfactorio con un 100% de lecturas exitosas

Valores de la presión arterial:

	Descripción	Niveles
Promedio de 24 h	132/97 mmHg.	Menor de 130/80 mmHg.
Promedio diurno	136/101 mmHg.	Menor de 135/85 mmHg.
Promedio nocturno	123/90 mmHg.	Menor de 120/70 mmHg.

Conclusiones

- Hipertensión arterial inadecuadamente controlada
- Hipertensión de 24 h, Hipertensión diurna, hipertensión nocturna
- Ritmo circadiano de la presión arterial no conservado (Non Dipper)

  Figura 1.6.1. Informe MAPA.

  Se ajusta el tratamiento antihipertensivo agregándole amlodipina 5 mg, se le solicita un monitoreo domiciliario de la presión arterial (MDPA) a los 10 d de iniciado el nuevo tratamiento.

Concurre con el MDPA, que evidencia valores en rango de normotensión por lo cual se inició el tratamiento oncológico, con estricto control de la presión arterial.

El objetivo de controlar la PA en pacientes oncológicos es evitar interrumpir un tratamiento potencialmente útil, prevenir otras complicaciones cardiovasculares asociadas y reducir eventos adversos serios. En el caso de bevacizumab, por ejemplo, al riesgo de HTA se le agrega el tromboembolismo y el sangrado.

Los pacientes deben ser controlados antes de iniciar el tratamiento con antiangiogénicos y seguidos semanalmente en los primeros meses. Existen múltiples algoritmos de seguimiento y control.

Una vez iniciado el tratamiento, el National Cancer Institute (NCI) recomienda monitoreo semanal durante el primer ciclo y cada 2-3 semanas después. Este monitoreo podría realizarse en consultorio o en domicilio. [10] El aumento de la PA se ve típicamente dentro del primer ciclo de tratamiento y el riesgo podría ser mayor en pacientes con HTA preexistente o con factores de riesgo conocidos. El inicio de la HTA puede ser más tardío, por lo que debe seguirse al paciente durante todo el tratamiento.

El Consenso de Cardio-oncología de la Sociedad Argentina de Cardiología sugiere un seguimiento semanal de la presión arterial, [11] en coincidencia con la sugerencia de la Sociedad Española de Cardiología. [12]

Recientemente el Grupo de Trabajo de Mediciones Ambulatorias de la Sociedad Argentina de Hipertensión arterial [13] publicó una sugerencia respecto al uso de mediciones ambulatorias en este grupo de pacientes. Pero al no existir normas uniformes para el uso de mediciones ambulatorias de PA cada centro debería adaptar las guías de seguimiento publicadas por varias sociedades a la realidad institucional y el equipamiento disponible.

Se sugiere el uso de MAPA en pacientes oncológicos en los siguientes escenarios:

- Antes del inicio de antiangiogénicos en pacientes hipertensos en tratamiento para determinar si están adecuadamente controlados.
- Antes del inicio de antiangiogénicos en pacientes sin antecedentes de HTA, pero con registro de PAC ≥ 140/90 mmHg.
- Entre la semana 4 y 6 de iniciado el tratamiento antiangiogénico.
- En pacientes que desarrollan nuevamente HTA durante el tratamiento antiangiogénico e inician tratamiento antihipertensivo para evaluar respuesta terapéutica.
- En pacientes hipertensos resistentes a la terapéutica antihipertensiva.

Se sugiere MDPA durante los primeros 15 días de iniciado el tratamiento.

REFERENCIAS

1. *Institute, National Cancer. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 4.0. s.l.: US Department of Health and Human Services, 2017.*
2. *Consenso Argentino de HTA. Rev Argent Cardiol 2018;86 (suplemento 2).*
3. *Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM, et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). J Clin Oncol. 2008;26:5326-34. https//10.1200/JCO.2008.16.3212.*
4. *Lynch Jr. TJ, Spigel DR, Brahmer J, et al. Safety and effectiveness of bevacizumab-containing treatment for non-small-cell lung cancer: final results of the ARIES observational cohort study. J Thorac Oncol. 2014;9:1332-39. doi:10.1097/jto.0000000000000257.*
5. *Stortecky S, Suter TM. Insights into cardiovascular side-effects of modern anticancer therapeutics. Curr Opin Oncol. 2010;22:312-317. doi:10.1097/CCO.0b013e32833ab6f1.*
6. *Lewandowski T SS. Bevacizumab — cardiovascular side effects in daily practice. Oncol Clin Pract. 2016;12:136-43.*
7. *Jurcut R, Popara-Voica A SG et al. Cardiovascular Effects of Antiangiogenic Oncological Therapies. The Fine Balance of Benefits and Risks.; 2016.*
8. *Brinda B, Viganego F, Vo T, Dolan D, Fradley M. Anti-VEGF-Induced Hypertension: a Review of Pathophysiology and Treatment Options. Curr Treat Options Cardio Me 2016;18:33.*
9. *Robinson ES, Khankin E V., Karumanchi SA, et al. Hypertension induced by vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibition: Mechanisms and potential use as a biomarker. Semin Nephrol. 2010;30(6):591-601. doi:10.1016/j.semnephrol.2010.09.007.*
10. *Maitland ML, Bakris GL, Black HR, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. J Natl Cancer Inst. 2010;102(9):596-604. doi:10.1093/jnci/djq09.*
11. *Consenso de Cardio oncologia. Rev Argent Cardiol 2019;87 (Suplemento 5).*
12. *López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, et al. Cardio-Onco-Hematology in Clinical Practice. Position Paper and RecommendationsCardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones Rev Esp Cardiol. 2017; 70(6):474-86.*
13. *Mediciones ambulatorias de la presión arterial. Grupo de Trabajo de Mediciones Ambulatorias de Presión Arterial y Telemedicina. Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. 2021.*

1.7.

El paciente que prolonga el QTc durante el tratamiento

Dra. Florencia Perazzo | Dra. Natalia Zareba

Una paciente con diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, *non small cell lung cáncer*), en estadio IV, ALK positivo, por lo cual se encuentra en tratamiento quimioterápico con un inhibidor de ALK, crizotinib, consulta porque presenta bradicardia y prolongación del QTc.

El oncólogo tratante, debido a la prolongación del QTc en el electrocardiograma, requiere acerca de la conducta que tomar ante esta situación clínica relacionada con la medicación y cómo realizar el seguimiento de este paciente.

Consulta al cardiólogo

Recibe una paciente de 61 años de edad, femenina, sedentaria y sin otros factores de riesgo cardiovascular ni antecedentes cardiovasculares conocidos. Asintomática al momento de la consulta y sin hallazgos de relevancia en el examen físico.

No presenta antecedentes familiares de muerte súbita. Niega palpitaciones, mareos o síncopes.

Control de signos vitales: TA 110/60 mmHg, FC 60 lpm.

Electrocardiograma: Ritmo sinusal, trazado normal, QTc 435 ms (Figura 1.7.2).

Medicación habitual: Ácido acetilsalicílico 100 mg, eszopiclona 1 mg, alprazolam 0,5 mg.

En esta primera valoración, se descartaron la presencia de arritmias en el ECG y se constató QTc basal normal.

Para recordar:

En la evaluación de un paciente con prolongación del QTc durante el tratamiento oncológico, deben evaluarse antecedentes personales y familiares de muerte súbita y síndrome de QT largo congénito y considerar la presencia de alteraciones hidroelectrolíticas, comorbilidades concomitantes, tratamiento farmacológico, entre otros. Debe evitarse asociación con fármacos que puedan prolongar el QTc y aquellos que puedan alterar el metabolismo del tratamiento quimioterápico y, por lo tanto, aumentar su biodisponibilidad y efectos adversos.

¿Qué información necesita el cardiólogo del oncólogo?

¿En qué escenario recibe el tratamiento la paciente?

La paciente padece un adenocarcinoma de pulmón de células no pequeñas, estadio avanzado IV con compromiso metastásico múltiple: sistema nervioso central, pulmonar bilateral, suprarrenal y adenopatías supradiafragmáticas e infradiafragmáticas, que es ALK positivo, es decir, expresa el oncogén de fusión ALK.

La quinasa linfoma anaplásica, conocida por sus siglas ALK, es una tirosín quinasa que puede encontrarse expresada en forma aberrante en diversos tumores y especialmente en este tipo de tumores de pulmón, que definen un subtipo clínico patológico que determina las decisiones terapéuticas.

Es detectada en un 5 % de los pacientes con NSCLC y se caracteriza por presentarse en pacientes no fumadores o muy poco fumadores, generalmente jóvenes (edad mediana 52 años), se encuentra con mayor frecuencia en aquellos NSCLC con una histología de adenocarcinoma, y se reporta con asiduidad la presencia de células en "anillo de sello" o acinar.

Es muy importante estudiar a los pacientes con NSCLC con estadio IV para estos genes de fusión, y debe ser realizado independientemente del antecedente de tabaquismo; esta es una práctica de rutina en oncología, pues los pacientes que presentan tumores ALK positivos, o sea, tumores que presentan mutaciones del gen de fusión ALK son altamente sensibles a la terapia con inhibidores de la tirosín quinasa ALK.

La presencia de estas mutaciones de los genes de fusión ALK o las resultantes proteínas de fusión pueden ser detectadas tanto en el plasma como en el tumor utilizando diferentes metodologías, como *next generation sequencing* (NGS), *fluorescence in situ hybridization* (FISH) e inmunohistoquímica (IHC).

Evaluación cardiológica

¿Qué debemos tener en cuenta en un paciente que recibe tratamiento que puede prolongar el QTc?

Es importante lo siguiente:

* realizar una anamnesis completa en búsqueda de antecedentes personales o familiares de QTc largo congénito y muerte súbita;
* evaluar la presencia de síntomas como palpitaciones, mareos o síncopes;
* estudiar la existencia de cardiopatías y otras comorbilidades concomitantes.

Es necesario completar la valoración con un electrocardiograma antes del inicio del tratamiento, en el cual se evalúa la presencia de arritmias y la duración del QT corregido a la frecuencia cardíaca. Existen varias fórmulas para corrección del QT, las de Bazett y Fridericia son las de elección, y la de Hodges o Framingham en los casos en que la frecuencia cardíaca supere los 90 lpm.

Deben tenerse en cuenta los fármacos que puedan prolongar el QT y prestar particular interés a la droga antineoplásica indicada y su efecto sobre la prolongación del QTc. Además, con base en sus antecedentes y comorbilidades

asociadas, existen pacientes en quienes es más probable que esto se produzca.

Otro aspecto es la medicación habitual, ya que debemos verificar si corresponden a fármacos que pueden prolongar el QT o pueden interferir en el metabolismo de la droga antineoplásica porque modifican su biodisponibilidad y potencian sus efectos adversos. Asimismo, es necesario controlar el medio interno y descartar alteraciones hidroelectrolíticas. Debemos recordar que otras comorbilidades como las alteraciones hormonales (hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, hiperaldosteronismo) o patologías neurológicas (hemorragia subaracnoidea, hipertensión endocraneana, ACV, traumatismo cráneoencefálico) también pueden prolongar el QT.

¿Cómo realizar el seguimiento de esta paciente?

Se recomienda la realización de un electrocardiograma basal. Luego, control a la semana del inicio del tratamiento y, posteriormente, cada 2 meses o luego de cada cambio de dosis.

Debe considerarse el control hidroelectrolítico frecuente, en especial en aquellos pacientes que presenten vómitos o diarrea como efectos adversos del tratamiento o su patología de base. Ver figura 1.7.1.

¿Cuándo debemos suspender el tratamiento?

Debe suspenderse el tratamiento cuando se constate prolongación del QTc de grado 3 o más, es decir, si se observa QTc > 500 ms o una prolongación> 60 ms respecto al basal, o presenta arritmia ventricular constatada o síntomas (mareos, síncope). En dicho caso, el paciente debe ser internado para monitoreo estricto hasta que el QTc sea menor a 470 ms o disminuya 30 ms. Solo puede reiniciarse el mismo tratamiento según discusión multidisciplinaria y bajo estricto control, si la prolongación del QTc fue asintomática. En caso de haber presentado sintomatología o arritmia ventricular, se debe suspender en forma permanente y evaluar alternativas. [1, 2]

Resolución del caso

En la paciente consultada, se constató en el seguimiento una prolongación del QTc a 591 ms (Figura 1.7.3) respecto a los 435 ms en el ECG basal. En este caso, se categoriza como efecto adverso grado 3 (grave o médicamente significativo, pero no inmediatamente mortal), ya que la paciente se encontraba asintomática. Se suspendió el crizotinib, y se internó en la unidad de cuidados intensivos para monitoreo cardiológico estricto frente al riesgo de TV/FV. Se descartaron alteraciones hidroelectrolíticas, trastornos del perfil tiroideo de la función renal y hepática, medicación concomitante, que pueda potenciar la prolongación del QTc y otras comorbilidades o eventos agudos que puedan considerarse responsables de este. Se revisó el resto de la medicación habitual de la paciente y se descartó el riesgo de prolongación del QT con el tratamiento con eszopiclona y alprazolam (ver www.crediblemeds.org).

En este caso, frente a la suspensión del crizotinib se observó normalización del QTc a 450 ms (Figura 1.7.4).

Si bien el crizotinib es un inhibidor de la tirosín quinasa de administración oral que presenta bajo riesgo de pro-

Figura 1.7.1. Monitoreo del QT durante la administración de Crizotinib. En el caso de aparición de toxicidad > grado 3 se debe discontinuar el tramiento en forma permanente. [7]

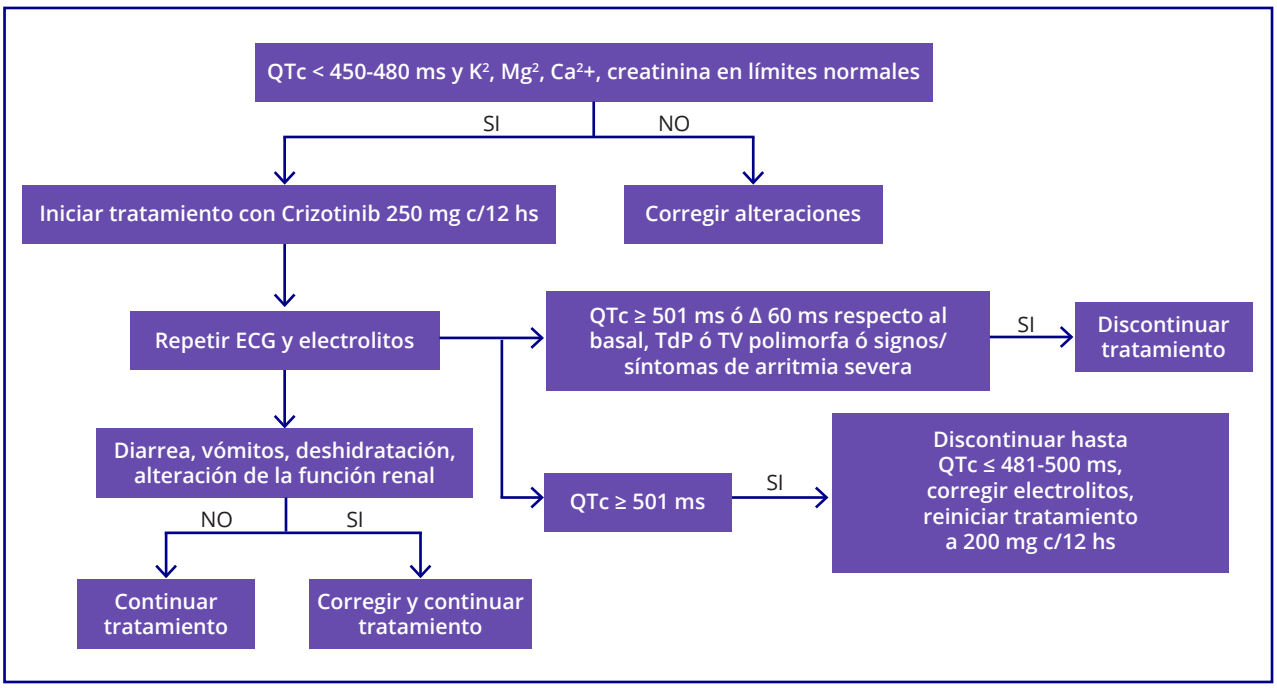


Figura 1.7.2.

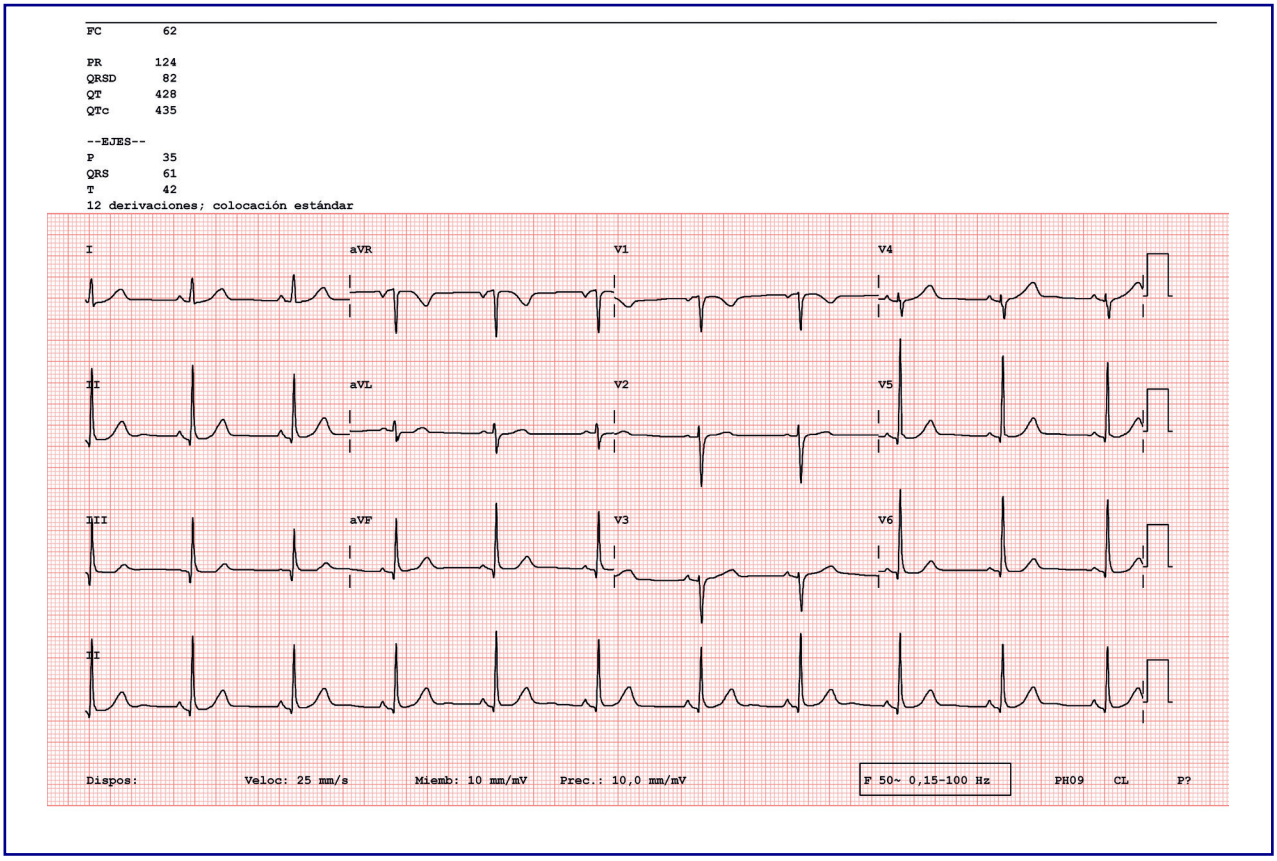


Figura 1.7.3.

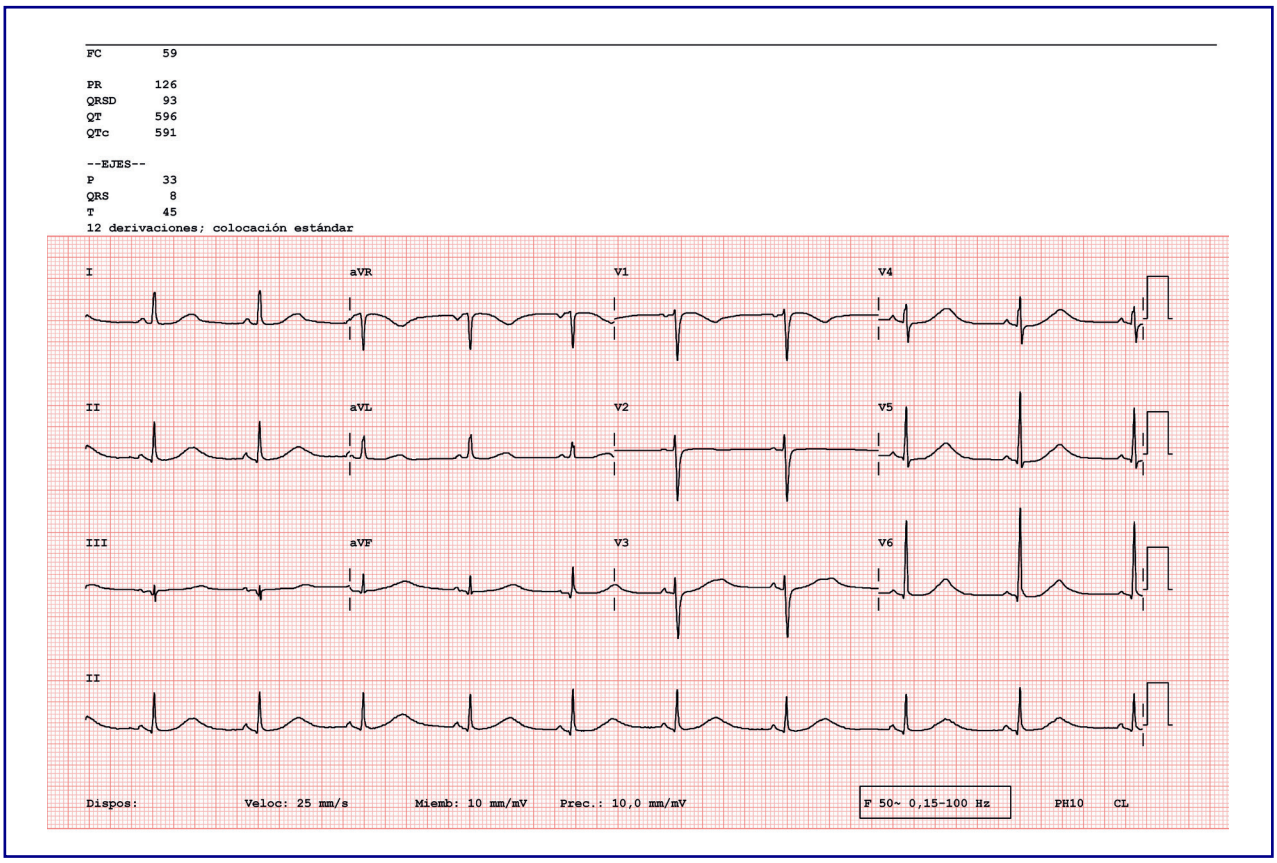


Figura 1.7.4.

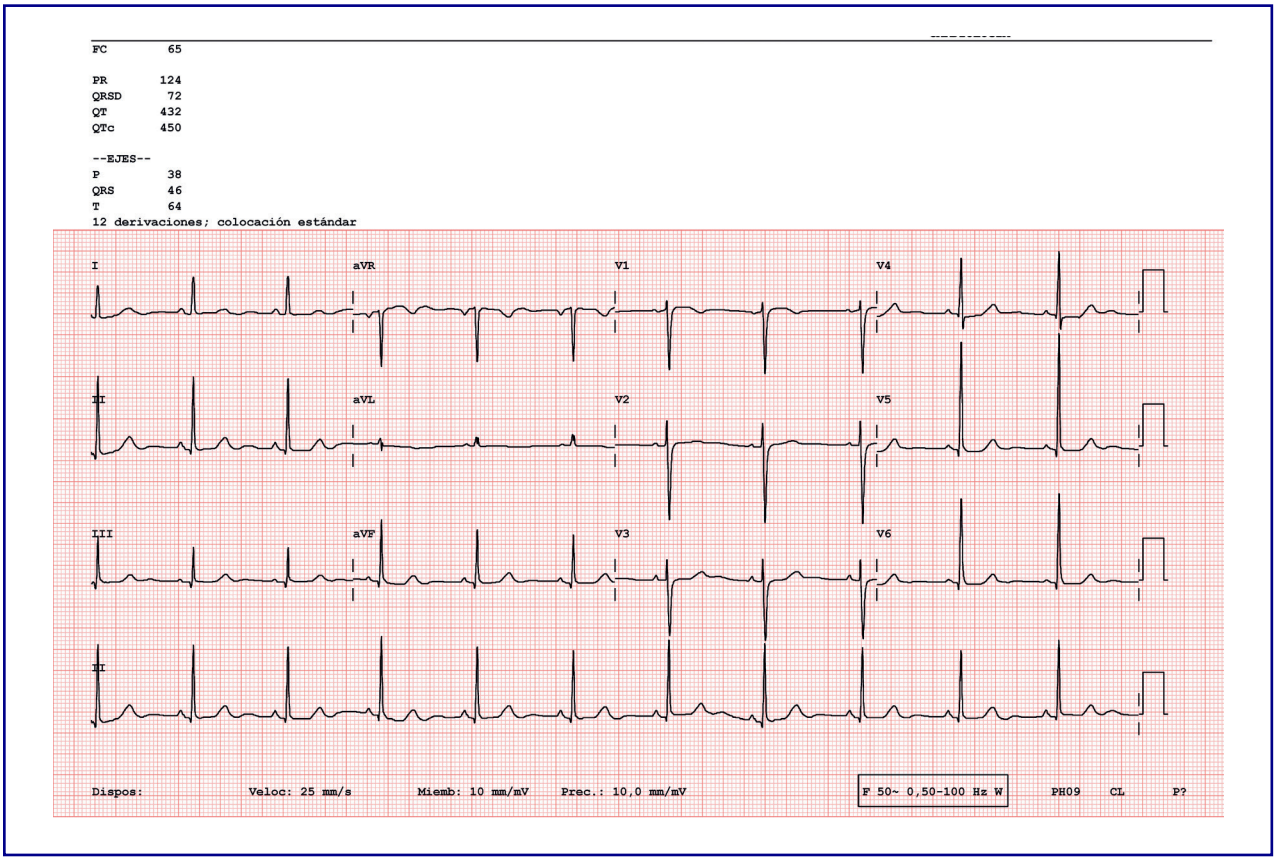
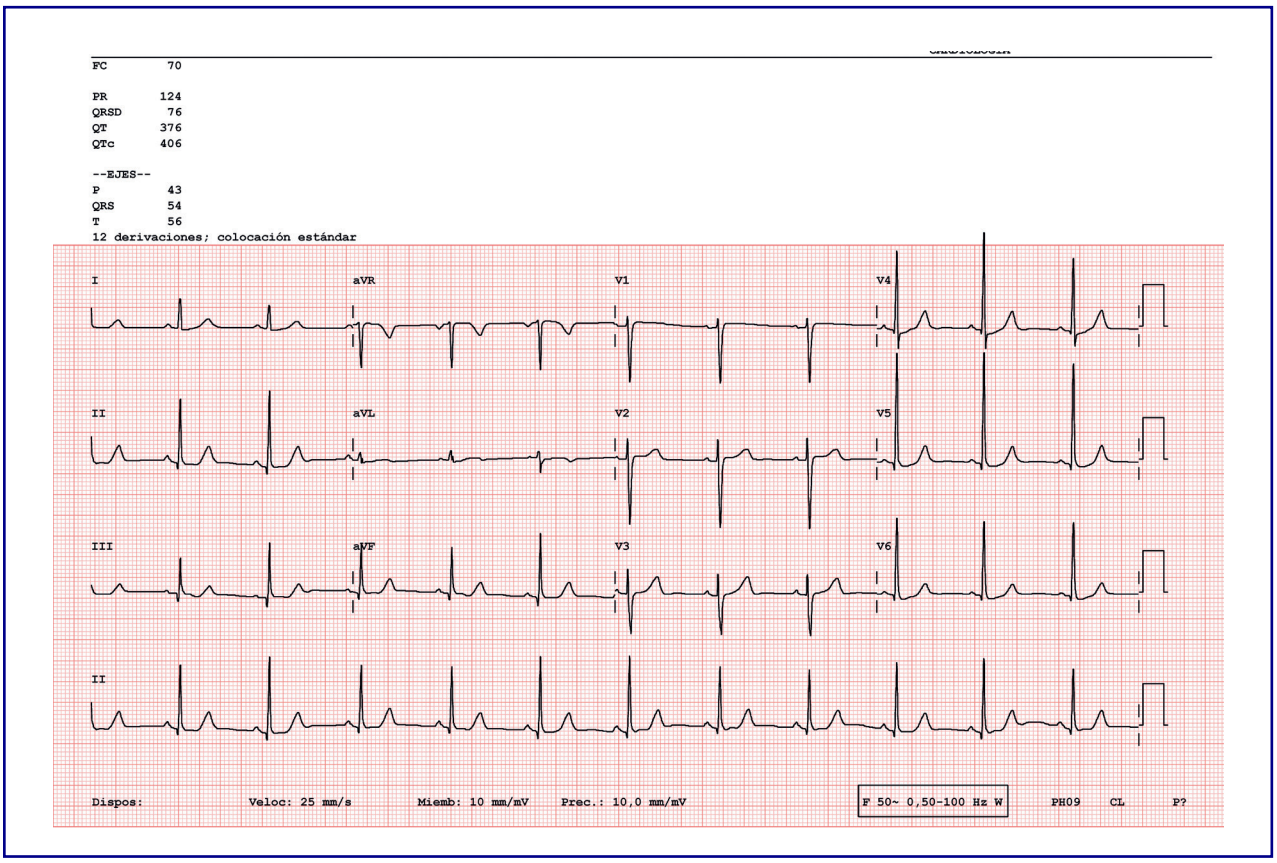


Figura 1.7.5.



longación del QT (4-5 %), y en relación a la bradicardia su frecuencia oscila entre 5 a 14%; debemos considerar que esta paciente presenta, además, otros factores de riesgo para prolongar el QT, como el sexo femenino, edad mayor de 50 años y tendencia a la bradicardia. Este último dato es de gran importancia en este caso, ya que el crizotinib puede provocar bradicardia hasta en el 14 % de los pacientes, por lo que, además, se recomienda evitar la asociación con fármacos bradicardizantes.[13]

En cuanto a las interacciones farmacocinéticas, esta droga se metaboliza en el hígado por el citocromo P450, por lo que aumentará sus concentraciones plasmáticas frente a cualquier inhibidor, como, por ejemplo, el ketoconazol, claritromicina, eritromicina, verapamilo, diltiazem, jugo de pomelo, entre otros. Por ello es importante, además, evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A. Por otra parte, es un inhibidor del CYP2B6 y de la glicoproteína P intestinal, lo que podría aumentar las concentraciones plasmáticas de fármacos que sean sustrato de dichas enzimas, que potencian sus efectos adversos en dosis habituales.

¿Puede sustituirse el tratamiento oncológico por otra droga?

Existen otros inhibidores de ALK de segunda y tercera generación que se han incorporado luego del crizotinib, que pueden ser utilizados tanto en 1.ª línea como en 2.ª línea, en pacientes con estadio IV que son ALK positivos. El alectinib es la droga de elección en este momento para la 1.ª línea de tratamiento, debido a su largo seguimiento y su perfil de toxicidad. También se realizaron diversos ensayos clínicos que demostraron una mejor sobrevida libre de progresión con el alectinib, en relación con el crizotinib, como también una reducción en el riesgo de progresión o muerte, siendo más significativos estos resultados en los pacientes que presentan compromiso del sistema nervioso central.

Recientemente, en marzo del 2021, otro inhibidor de ALK de 3.ª generación: el lorlatinib demostró en el ensayo aleatorizado CROWN, que incluyó pacientes con estadio IV avanzado, que, en comparación con el crizotinib, hubo mejoría en la sobrevida libre de progresión (HR 0,28), incluso en los pacientes con metástasis cerebrales donde la respuesta cerebral fue del 82 % versus el 23 % a favor del lorlatinib. Por lo tanto, esta droga también puede ser considerada como una buena opción si bien también tiene efectos adversos diferentes que deben ser considerados y evaluados en particular en cada paciente.

Conducta

Se decidió el reinicio del tratamiento con disminución de la dosis y estrecho monitoreo ambulatorio. Se descendió la dosis a 200 mg c/12 h con adecuada tolerancia. En el ECG control en el seguimiento se constató QTc normal con dicha dosis (Figura 1.7.5)

Lectura adicional

La prolongación del intervalo QT puede provocar el desarrollo de arritmias letales, como la torsión de puntas (TdP), una taquicardia ventricular polimorfa.

Los pacientes con cáncer reciben múltiples fármacos para el tratamiento de la neoplasia, de sus comorbilidades asociadas y efectos adversos del tratamiento oncológico. Esto provoca una mayor probabilidad de interacciones farmacológicas, que, además, puede empeorar por la presencia de disfunción de algunos órganos, como corazón, hígado y riñón.

Figura 1.7.5. Medición del QT. Su valor normal corregido a la frecuencia cardíaca en hombres es <450 ms y en mujeres <470 ms.

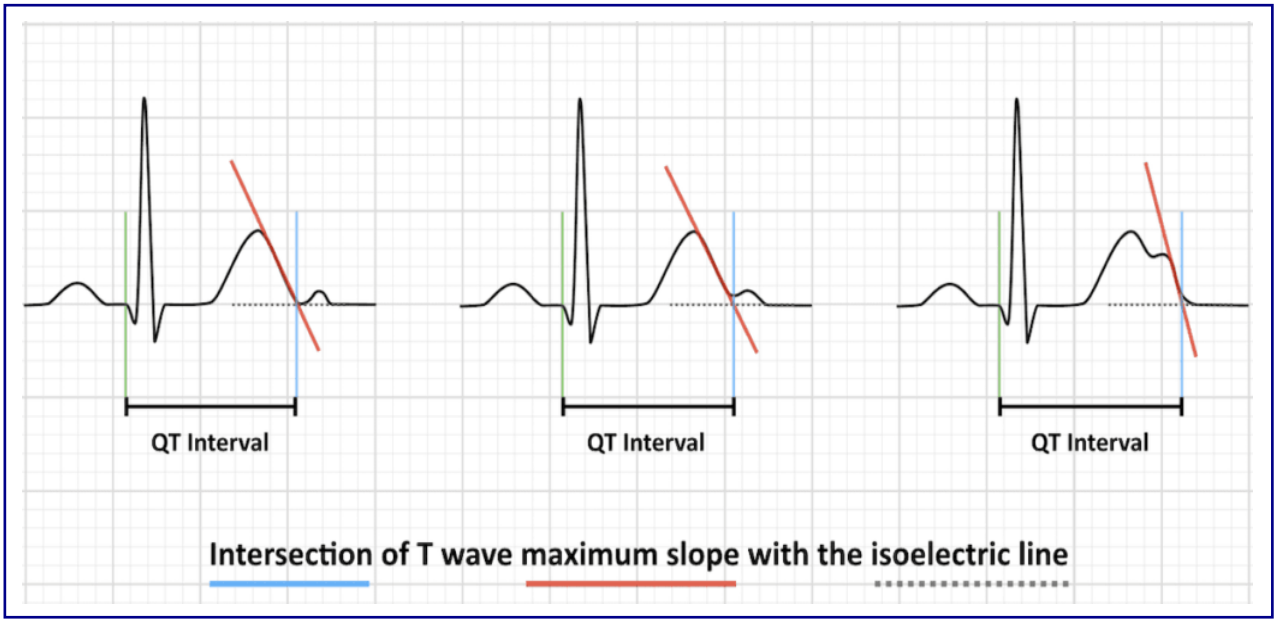


Tabla 1.7.1. Listado de fármacos antineoplásicos con efecto sobre el QT. *Fuente: Porta Sánchez 2017.* [6]

Riesgo	Fármaco
Alto riesgo >10%	Trióxido de arsénico Bosutinib Capecitabina Cediranib Combretastatin Enzastaurin Vadimezan Vorinostat
Riesgo moderado 5%-10%	Belinostat Dasatinib Dovitinib Lenvatinib Sorafenib Sunitinib Vandetanib
Riesgo bajo 5%-1%	Crizotinib Aflibercept Imatinib Lapatinib Nilotinib Nintedanib Paclitaxel Panobinostat Ponatinib Romidepsin Vemurafenib
Muy bajo riesgo <1%	Antraciclinas Flurouracilo Afatinib Ceritinib Fludarabina Pazopanib Pertuzumab Trastuzumab

Por ello, es importante monitorear el intervalo QTc y los factores de riesgo asociados antes y durante el tratamiento antineoplásico en casos de drogas que potencialmente pueden prolongar el QTc.

El intervalo QT corresponde a la despolarización y repolarización ventricular, y su medición se realiza desde el inicio del QRS hasta la finalización de la onda T. La onda U debe incorporarse a la medición solo si no es posible su distinción de la onda T. Su duración es inversamente proporcional a la frecuencia cardíaca, por lo que debe corregirse. Para ello utilizaremos las fórmulas de Bazett o Fridericia, aunque son menos precisas para frecuencias cardíacas altas (>90 lpm), por lo que para estos casos elegiremos las fórmulas de Framingham o Hodges (Figura 1.7.5). [8, 10]

Existen factores predisponentes para la prolongación del QT [1, 2, 9]

- Sexo femenino.
- Mayor edad mayor de 50 años.
- Desequilibrios hidroelectrolíticos: hipocalemia, hipomagnesemia, hipocalcemia.
- Bradicardia.
- Patología cardíaca previa: Síndrome de QT largo congénito, cardiopatía estructural.
- Alteraciones hormonales: hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, hiperaldosteronismo, deficiencia de testosterona.
- Estados inflamatorios y condiciones autoinmunes.
- Alteraciones neurológicas: Hemorragia subaracnoidea, accidente cerebrovascular, traumatismo craneoencefálico, aumento de la presión intracraneana.
- Insuficiencia renal o hepática.
- Inhibidores de CYP450/Glicoproteína P.
- Polifarmacia (www.crediblemeds.org).

La mayoría de los fármacos que prolongan el QT lo hacen vía inhibición directa de la subunidad HERG del canal de potasio IKr. Sin embargo, las drogas antineoplásicas como algunos inhibidores de tirosín quinasa (ITK) prolongan el QT mediante su efecto sobre la señalización intracelular, especialmente la inhibición de la vía de IP3K, que provoca una reducción de la corriente rectificadora de potasio (IKr) y aumento de la corriente de tardía de sodio (INa-L). [3, 4, 5, 12]

Luego del trióxido de arsénico, los ITK son las drogas que presentan el mayor riesgo de prolongación del QT. Sin embargo, solo se han descripto QTc > 500 ms entre 1-2 %. En la Tabla 1.7.1, se observan los distintos fármacos antineoplásicos categorizados por sus riesgos de prolongación del QT: [1, 2]

Para el seguimiento de pacientes que recibirán tratamiento con potencial de prolongar el QT, debe realizarse un monitoreo con ECG antes del inicio del tratamiento, luego, a los 7-15 d, y luego, cada dos meses mientras dure el tratamiento o con cada ajuste de dosis. Los pacientes que experimentan vómitos, diarrea y deshidratación frecuentes o se encuentran en tratamiento con trióxido de arsénico deben monitorearse en forma semanal con ECG.

Si durante el tratamiento se observa QTc > 500 ms o una prolongación > 60 ms respecto al basal, arritmia ventricular constatada o síntomas (mareos, síncope) debe suspenderse transitoriamente la droga en cuestión, internar en unidad coronaria, corregir alteraciones hidroelectrolíticas y factores de riesgo concomitantes para la prolongación del QT, y realizar un monitoreo ECG continuo hasta que el QTc sea menor de 470 ms o disminuya 30 ms.

Una vez normalizado el intervalo QTc lo ideal es cambiar la droga o, eventualmente, reiniciar el tratamiento, pero en menor dosis y bajo estricto monitoreo. En caso de prolongación del QTc a más de 500 ms y presencia de

Tabla 1.7.2. Fármacos antineoplásicos asociados a prolongación del QT y torsión de puntas

Fármacos antineoplásicos	Prolongación promedio del QT (ms)	Aumento del QTc > 60 ms (%)	QTc > 500 ms (5)	torsión de puntas (5)
ANTRACICLINAS				
Doxorrubicina	14	11-14	ND	ND
INHIBIDORES DE LA HISTONA DEACETILASA				
Depsipeptida	14	20-23,8	ND	ND
Vorinostat	<10	2,7-6	<1	ND
INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASA				
Axitinib	<10	ND	ND	ND
Basutinib	ND	0,34	0,2	ND
Cabozantinib	10-15	ND	ND	ND
Crizotinib	9-13	3,5	1,3	ND
Dasatinib	3-13	0,6-3	<1,4	ND
Lapatinib	6-13	11	6,1	ND
Nilotinib	5-15	1,9-4,7	<1,2	ND
Pazopanib	ND	ND	2	<0,3
Ponatinib	<10	ND	ND	ND
Sorafenib	41487	ND	ND	ND
Sunitinib	9,6-15,4	1-4	0,5	<0,1
Vandetanib	36	12-15	4,3-8	descripto, % ND
Vemurafenib	13-15	1,6	1,6	descripto, %ND
OTROS				
Trióxido de arsénico	35.4	35	25-60	1,5

síntomas o muerte súbita, se recomienda suspender en forma permanente la droga responsable. En caso de desarrollo de torsión de puntas, se requiere la internación en una unidad coronaria y la administración de sulfato de magnesio endovenoso o eventual utilización de taquicardizantes, como isoprenalina, isoproterenol o marcapaseo para mantener la Fc > 90 lpm.

Las categorías de toxicidad en relación con la prolongación del QTc y el tratamiento recomendado se resumen en la Tabla 1.7.3. (1)

Es importante recordar que un paciente con cáncer recibe un promedio de entre 8 y 10 fármacos, entre ellos los más utilizados son antieméticos (ondasentrón, metoclopramida, palonosentrón), inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, esomeprazol), domperidona, loperamida, antipsicóticos, antidepresivos (olanzapina, escitalopram, venlafaxina, sertralina y mirtazapina) y antimicrobianos (ciprofloxacina, claritomicina), en su mayoría capaces de prolongar el QT. [11]

En general, la interacción entre medicaciones con potencial de prolongar el QT es más frecuente en mujeres y en mayores de 50 años, y, principalmente en cáncer de mama y gastrointestinal, y es más prevalente en pacientes con tumores sólidos que en aquellos con neoplasias hematológicas. En muchos casos, es inevitable utilizar drogas que pueden prolongar el QT o sus combinaciones, de forma que se requiere un monitoreo estrecho, ajuste de dosis y rectificación de alteraciones hidroelectrolíticas frecuentes. [11]

En la actualidad, existen otras drogas muy utilizadas en la práctica diaria de la oncología que pueden producir prolongación del QT y que debiéramos considerar:

1) Inhibidores angiogénicos: Bloquean al factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y a sus receptores. Por su menor especificidad de unión, los ITK son agentes de múltiples objetivos y, en consecuencia, exhiben efectos cardiotóxicos.

Entre estos fármacos, el vandetanib y el sunitinib son los que con mayor frecuencia se han asociado con la prolongación del QT, mientras que el riesgo asociado con otros ITK del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), incluido el sorafenib, es menor.

En un metaanálisis que incluyó 18 ensayos controlados aleatorios con un total de 6548 pacientes, se evaluó el riesgo de prolongación del QTc asociado con ITK con actividad VEGFR (sunitinib, axitinib, vandetanib, cabozantinib, sorafenib, pazopanib, ponatinib y regorafenib). En general, el 4,4 % de los pacientes tuvo alguna prolongación del QTc, de todos los grados de clasificación del NCI, mientras que

Tabla 1.7.3. Grado de prolongación del QTc y tratamiento. [1]

Grado 1 Leve	Grado 2 Moderado	Grado 3 Grave	Grado 4 Muy grave	Grado 5 Muerte
QTc mayor 450-470 ms	QTc entre 470 y 500 ms o mayor de 60 ms del basal	QTc mayor de 500 ms Asintomático	QTc mayor de 500 ms Sintomático (p. ej., síncope, Insuficiencia cardíaca, hipotensión, shock, arritmia)	Muerte
• Monitorización ECG • Evaluar electrolitos y medicación concomitante • Mantener tratamiento oncológico • Reducir monitoreo electrocardiográfico solo si no progresa la prolongación del QTc		• Monitoreo ECG • Internación • Suspender tratamiento oncológico • Evaluar electrolitos y medicación concomitante • ECG seriado hasta que el QTc sea menor de 470 ms o disminuya 30 ms • Si resuelve, lo ideal es cambiar droga • En casos excepcionales se podrá reiniciar bajo estricto monitoreo consensuado con oncólogo	• Monitoreo ECG • Internación en UCI • Suspender tratamiento oncológico • Evaluar electrolitos y medicación concomitante • ECG horario hasta que el QTc sea menor de 470 ms o disminuya 30 ms	

solo en el 0,83 % de los pacientes expuestos se produjo un alargamiento grave del intervalo QTc.

En los análisis de subgrupos, tanto el sunitinib como el vandetanib se asociaron con un riesgo estadísticamente significativo de prolongación del QTc.

Las dosis más altas de vandetanib se asociaron con un mayor riesgo (RR 10,60 frente a 4,83 para dosis más bajas). El riesgo de prolongación del QTc fue independiente de la duración del tratamiento.

Es muy importante comprobar la posible inhibición del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) por medicamentos concomitantes que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de muchos de los ITK antiangiogénicos, lo cual puede motivar una reducción de la dosis.

Existen evidencias de que la prolongación del QT inducida por fármacos se debe a la inhibición de la señalización de PI3K, con efectos en muchos canales iónicos y no solo en los del potasio.

Vandetanib

En varios ensayos clínicos, el vandetanib se asoció con prolongación del QTc, TdP y muerte súbita; su incidencia es del 8 % en un ensayo clínico en pacientes con cáncer medular de tiroides metastásico. La misma incidencia fue reportada en un reciente metaanálisis que incluyó nueve estudios clínicos, en fase II o III con un total de 2188 pacientes con cáncer, en el cual el tratamiento con vandetanib se asocia con un aumento significativo en la incidencia general y el riesgo de prolongación del QTc.

Por lo general, la prolongación del intervalo QT es dependiente de la dosis; es del 3,6 % para las dosis bajas y del 12,2 % para las dosis altas, y es más frecuente en los tres primeros meses de tratamiento.

Debido al riesgo potencial, se requiere un adecuado balance de los electrolitos, del calcio y de la hormona estimulante de la tiroides. Además, dado que la vida media del fármaco es muy larga (19 d), se recomienda realizar un ECG basal a las 2, 4, 8 y 12 semanas después del inicio del tratamiento y cada tres meses.

Pazopanib

Es un potente ITK multidireccional con actividad anti VEGFR, los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) y el receptor c-Kit.

Está aprobado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado y, en pacientes adultos, para los subtipos de sarcoma.

Tanto el pazopanib como el axitinib presentan una incidencia menor del 1 % en la prolongación de QT.

Sunitinib y sorafenib

El primero es un ITK indicado para el tratamiento de primera línea en el carcinoma de células renales y de segunda

línea en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal (GIST). Las dos drogas utilizadas en conjunto con el sunitinib que provocan mayor riesgo de prolongación del QT son la domperidona y la loperamida.

El sorafenib es otro ITK multidireccional contra los VEGFR 2-3, los PDGFR b, c-Kit, FLT3 y BRAF RAF1 indicados para el tratamiento de segunda línea contra el cáncer renal y el carcinoma hepatocelular.

Aunque el uso de estos medicamentos ha revolucionado el tratamiento de ciertas neoplasias malignas, durante los últimos años hemos reunido suficiente evidencia sobre sus efectos cardiovasculares adversos potencialmente fatales.

Aunque el sunitinib tiene un efecto dependiente de la dosis sobre el intervalo QTc, el efecto de sorafenib sobre el rendimiento del QTc parece modesto y es poco probable que tenga relevancia clínica.

Sin embargo, dado que la prolongación puede causar un mayor riesgo de arritmias ventriculares, aunque es mínimo, el sunitinib debe usarse con precaución en pacientes tratados con fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QT, así como en pacientes con bradicardia o anomalías electrolíticas.

En general, en los pacientes tratados con sunitinib, realizamos un ECG al inicio del estudio y durante el tratamiento solo si los pacientes también están recibiendo otros fármacos que pueden prolongar el QTc.

Lapatinib

Es un ITK que se utiliza en el tratamiento del cáncer de mama metastásico HER2 positivo. Es el único inhibidor de ErbB2 asociado con la prolongación del QTc. En un estudio, no controlado, abierto, en pacientes con cáncer avanzado hubo un aumento del intervalo QTc dependiente de la concentración del fármaco.

Vemurafenib

Es un inhibidor oral de la proteína BRAF mutante (homólogo B1 del oncogén viral del sarcoma murino V-raf), que está aprobado para el tratamiento del melanoma metastásico con la mutación BRAF V600E.

El ECG debe realizarse al inicio, a los 15 d, cada mes durante los primeros tres meses y, luego, cada tres meses de tratamiento.

Si el intervalo QTc supera los 500 ms, debe interrumpirse la medicación temporalmente y corregir cualquier anomalía electrolítica.

En caso de una tercera manifestación de QT > 500 ms, se recomienda la suspensión del tratamiento.

Osimertinib

Es un TKI de tercera generación, de administración oral, incorporado en el tratamiento del NSCLC que presentan la mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), conocidas como deleciones del exón 19 y L858R en el exón 2, así como también en la mutación T790M, que se relaciona con la resistencia a otros medicamentos anti-EGFR.

Estas mutaciones se presentan en los pacientes con NSCLC avanzado con una frecuencia en la población caucásica y europeos del 10 %-15 %, en cambio en la población asiática esta se incrementa al 35 %-40 %. Esta droga es utilizada en el grupo de pacientes portadores de la mutación EGFR, tanto en tratamiento de primera como de segunda línea.

La incidencia en la prolongación del QTc es baja (10 %) pero debe ser monitoreado en forma estricta y debe ser suspendida la medicación hasta que el QTc se encuentre en su valor basal o sea menor de 480 ms.

Lenvatinib

Es un ITK que se administra por vía oral, utilizado en diversas patologías como cáncer de tiroides, de endometrio, renal y en el hepatocarcinoma irresecable.

La incidencia es del 5 % al 10 % de acuerdo con la patología oncológica de base y su monitoreo es igual al resto.

2) Inhibidores de CDK4/6

Las CDK 4/6 (quinasas dependientes de ciclina) son miembros de la familia de las proteínas quinasas. Su actividad quinasa está regulada por proteínas llamadas ciclinas. El complejo de quinasa activa, ciclina-CDK4 / 6, regula el ciclo celular durante la transición G1/S.

La unión de ciclina, la fosforilación de CAK, la fosforilación inhibidora reguladora y la unión de subunidades inhibidoras de CDK (CKI) representan los principales mecanismos de esta familia de proteínas quinasas.

La maquinaria reguladora de G1 a S está alterada en las principales células cancerosas, debido a la expresión desregulada de ciclinas de tipo D, lo que da como resultado una hiperactivación de las CDK 4/6 o una formación inadecuada de complejos de ciclina D1 con CDK 4/6.

Los inhibidores de CDK son moléculas que evitan la formación de un complejo de quinasa activo e impiden así su actividad.

Ribociclib

Es un inhibidor de la quinasa 4 y 6 dependiente de ciclina (CDK4 / 6) que se utiliza para el tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas con receptor hormonal positivo (HR +), receptor epidérmico humano 2 negativo (HER2–).

En el estudio de fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, MONALEESA-2, los eventos de prolongación del intervalo QT experimentados por los pacientes fueron reversibles y se trataron mediante interrupciones y reducciones de la dosis, sin ninguna consecuencia clínica.

Las recomendaciones para el manejo del tratamiento incluyen un examen de ECG al inicio del tratamiento, el día 14 del ciclo 1 y al comienzo del ciclo 2, la monitorización de los electrolitos séricos (incluidos potasio, magnesio, calcio y fósforo) antes del tratamiento, al comienzo y durante los primeros 6 ciclos, según esté clínicamente indicado.

Cualquier anomalía electrolítica debe corregirse antes

del tratamiento. Según la gravedad de la prolongación del intervalo QT, el tratamiento puede requerir la interrupción, reducción de la dosis o suspensión.

El tratamiento con ribociclib se recomienda solo en pacientes con QTc < 450 ms. Debe evitarse el uso de este fármaco en pacientes con alto riesgo de desarrollar prolongación del QTc, incluidos pacientes con síndrome de QT prolongado, enfermedad cardíaca significativa o no controlada (infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca, angina inestable, bradiarritmias).

Además, se desaconseja el uso concomitante de ribociclib con cualquier medicamento que prolongue el intervalo QTc o inhibidores potentes de CYP3A.

REFERENCIAS

1. *Lax J, Piñeiro D, Zylberman M, y col. Consenso de Cardio-Oncología. Sociedad Argentina de Cardiología. Rev Argent Cardiol 2019;87(5): 1-88 https://www.sac.org.ar/consenso/consenso-de-cardio-oncologia/*
2. *Zamorano JL, Lancellotti P, Rodríguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. Eur Heart J 2016;37: 2768-801.*
3. *Roden DM. A current understanding of drug-induced QT prolongation and its implications for anticancer therapy. Cardiovasc Res. 2019;115(5):895-903.*
4. *Tamargo J, Caballero R, Delpón E. et al. Cancer Chemotherapy and Cardiac Arrhythmias: A Review. Drug Saf 2015;38:129-52.*
5. *Cuni R, Parrini I, Asteggiano R, Conte MR. Targeted Cancer Therapies and QT Interval Prolongation: Unveiling the Mechanisms Underlying Arrhythmic Complications and the Need for Risk Stratification Strategies. Clin Drug Investig. 2017;37(2):121-34. doi: 10.1007/s40261-016-0460-5.*
6. *Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, et al. Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by Cancer Therapies: A Systematic Review. J Am Heart Assoc. 2017;6:e007724.*
7. *Coppola C, Rienzo A, Piscopo G, et al. Management of QT prolongation induced by anti-cancer drugs: Target therapy and old agents. Different algorithms for different drugs. Cancer Treatment Reviews 2018;63:135-43.*
8. *Chandrasekhar S, Fradley M. QT Interval Prolongation Associated With Cytotoxic and Targeted Cancer Therapeutics. Curr. Treat. Options in Oncol. 2019;20:55.*
9. *Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, et al. What clinicians should know about the QT interval. JAMA. 2003;289:2120-7.*
10. *Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). Eur Heart J. 2015;36(41):2793-67. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316. .*
11. *Khan Q, Ismail M, Khan S. et al. Frequency, characteristics and risk factors of QT interval prolonging drugs and drug-drug interactions in cancer patients: a multicenter study. BMC Pharmacology and Toxicology 2017;18:75.*
12. *Virizuela JA, García R de las Peñas AM, et al. SEOM clinical guidelines on cardiovascular toxicity (2018). Clinical and Translational Oncology 2019;21:94-105.*
13. *Ficha técnica de Xalkori/Crizotinib. Agencia European de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu.*

1.8.

Cardiotoxicidad con el uso de inhibidor de proteosomas

Dra. María Fernanda Ranieri | Dra. María Laura Séstito

Un paciente con mieloma múltiple (MM) desarrolló insuficiencia cardíaca al utilizar un inhibidor de proteosoma, carfilzomib (CFZ) como tratamiento de rescate de segunda línea pretransplante de médula ósea (TAMO).

Caso clínico

Se trata de un paciente de 70 años, en buen estado general, con historia de hipertensión arterial tratada con losartán y amlodipina desde hace 5 años atrás, sin otros antecedentes de relevancia.

Se le diagnostica MM IgG K estadio IIIA, ISSI hace 4 años para el que recibe como tratamiento de primera línea protocolo CyBorD (ciclofosfamida, bortezomib, dexametasona) por 4 ciclos con muy buena respuesta. Como el paciente se niega a la posibilidad de consolidación con TAMO, completa el tratamiento hasta cumplir 9 ciclos y, luego, recibe mantenimiento con lenalidomida 20 mg vía oral por día.

Llevando 6 meses del mantenimiento, se constata recaída de su enfermedad con aumento de la banda monoclonal y anemia. En ese momento, se decide optar como tratamiento de rescate y segunda línea con protocolo con KRD (CFZ, lenalidomida y dexametasona). El esquema de dosis de CFZ utilizado fue de 20 mg/m² los días 1 y 2 del ciclo y 27 mg/m² los días 8, 9, 15 y 16. Recibió 2 ciclos sin complicaciones, pero durante la infusión del tercer ciclo presentó disnea paroxística nocturna y ortopnea, ingurgitación yugular y edemas de miembros inferiores, por lo que se realizó interconsulta con cardiología, donde se diagnosticó insuficiencia cardíaca congestiva. Se solicitó ecocardiograma doppler color donde se evidenció deterioro moderado de la FEY con hipoquinesia global y se consideró como probable etiología la hipótesis de un evento adverso cardiovascular (EACV) por CFZ.

Basados en las recomendaciones internacionales relacionadas con el monitoreo y tratamiento de los EACV en pacientes con MM y CFZ, se indicaron estudios diagnósticos que incluyeron marcadores séricos de lesión miocárdica y ecocardiograma.

Para recordar:

El inhibidor de proteosoma CFZ, solo o en combinación con otros agentes, ya es una de las terapias habituales, tanto para pacientes con MM recién diagnosticado, con recaída o refractario, ya que ha evidenciado una notable superioridad con respecto a los tratamientos previos. Sin embargo, se reconocen EACV (Tabla 1.8.1), como la hipertensión (todos los grados: 12,2 %; grado ≥3: 4,3 %), insuficiencia cardíaca (cualquier grado: 4,1 %; grado ≥3: 2,5 %) y cardiopatía isquémica (1,8 %) que pueden dar lugar a suspensiones del tratamiento.[1]

Dado que en la actualidad no existen estudios prospectivos sobre la prevención, seguimiento y tratamiento de los EACV en pacientes con mieloma tratados con CFZ, los pacientes con indicación para recibirlo necesitan una evaluación cardiovascular cuidadosa antes del tratamiento, que permita identificar a los pacientes con riesgo de EACV, así como un seguimiento preciso durante con un control de presión arterial y de los primeros signos y síntomas que sugieran disfunción cardíaca. Esta es una conducta fundamental para que se pueda administrar la droga de forma segura sin interrupciones del tratamiento ni reducción de dosis, ya que solo así se le podrán brindar al paciente las mejores posibilidades de respuesta.

Tabla 1.8.1. Los EACV fueron codificados usando el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) versión 15.1 y calificados usando los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer

	Criterios de terminología común para eventos adversos (CTCAE) v5.0
Grado I	Leve; pacientes asintomáticos o síntomas leves; observaciones clínicas o de diagnóstico únicamente; intervención no indicada
Grado II	Moderado; AIVD instrumental* apropiadas para la edad limitadas, indicación de intervención mínima, local o no invasiva
Grado III	Grave o médicamente significativo, pero no inmediatamente mortal; incapacitante con limitación de las AVD** del autocuidado, indicación de hospitalización o prolongación de hospitalización
Grado IV	Consecuencias potencialmente mortales; indicación de intervención urgente
Grado V	Muerte relacionada con un efecto adverso

**Las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) son actividades relacionadas con la vida independientemente e incluyen preparar comidas, administrar el dinero, ir de compras, realizar las tareas domésticas y usar el teléfono*
***Las actividades del autocuidado (AVD) incluyen comer, vestirse, acostarse o levantarse de una cama o una silla, bañarse o ducharse y usar el inodoro.*

Con respecto al caso clínico, entonces nos preguntamos lo siguiente:

¿Existen factores de riesgo predictores de EACV para el uso del CFZ? ¿Hay consenso sobre cómo monitorear cardiológicamente a los pacientes que recibirán inhibidores de proteosomas? Y ¿habría que haberle solicitado un ecocardiograma preinicio del tratamiento?

¿Se puede volver a utilizar el mismo esquema habiendo presentado cardiotoxicidad?

Y, finalmente, ¿debería haberse optado por algún otro tratamiento por el antecedente de HTA?

Para ayudarnos a responder las primeras preguntas, nos hacemos eco del artículo publicado en J Intern Medicine en 2019 donde un panel de expertos de la European Myeloma Network (EMN) en colaboración con la Sociedad Italiana de Hipertensión Arterial y con el aval de la Asociación Europea de Hematología (EHA) se unieron con el objetivo de proporcionar recomendaciones para ayudar a los profesionales de la salud a seleccionar el mejor tratamiento, que brinde estrategias para la prevención de los EACV y considere el impacto en el resultado y la relación riesgo-beneficio del uso del CFZ en los pacientes con MM. [1]

¿Qué debo hacer antes de indicarle tratamiento con CFZ a un paciente con MM?

Es esencial una evaluación clínica detallada de los factores de riesgo cardiovascular antes de comenzar para identificar a los pacientes con riesgo de EACV (Tabla 1.8.2).

- Historial médico: Necesario para determinar eventos CV previos y factores de riesgo (hipertensión, diabetes, dislipidemia, obesidad, tabaquismo), así como exposición previa a tratamientos oncohematológicos cardiotóxicos.
- Examen físico:
  - Presión arterial: La hipertensión es un factor de riesgo potente y modificable para la disfunción cardíaca.
  - Auscultación cardíaca: Las valvulopatías significativas son un factor de riesgo para disfunción cardíaca.
  - Signos de insuficiencia cardíaca
  - Electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones para detectar cardiopatía estructural, que incluya daño/disfunción del VI, arritmias (fibrilación auricular, aleteo auricular, bloqueo cardíaco), evidencia de infarto de miocardio previo (ondas Q, bloqueo de rama izquierda) y evidencia de la hipertrofia del VI.
- Medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) mediante ecocardiografía doppler color, resonancia magnética cardíaca o estudios radioisotópicos para evaluar cardiopatía asintomática y tener una evaluación de referencia basal en caso de EACV.
- Monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA): Útil para detectar hipertensión desconocida, limítrofe o no controlada. Los pacientes con presión arterial domiciliaria >135/85 mmHg deben recibir tratamiento. Los que ya están recibiendo la medicación antihipertensiva pueden necesitar ajustes en su medicación para controlar la presión antes del inicio del tratamiento con CFZ.

Estratificación de riesgo cardiovascular

Antecedentes cardiovasculares: ICC, HTA, fibrilación auricular o aleteo auricular, enfermedad coronaria.

Factores de riesgo: HTA, tabaquismo, sedentarismo, DBT, dislipemias, obesidad.

Estudios complementarios: Valoración de FEVI y FEVD, biomarcadores.

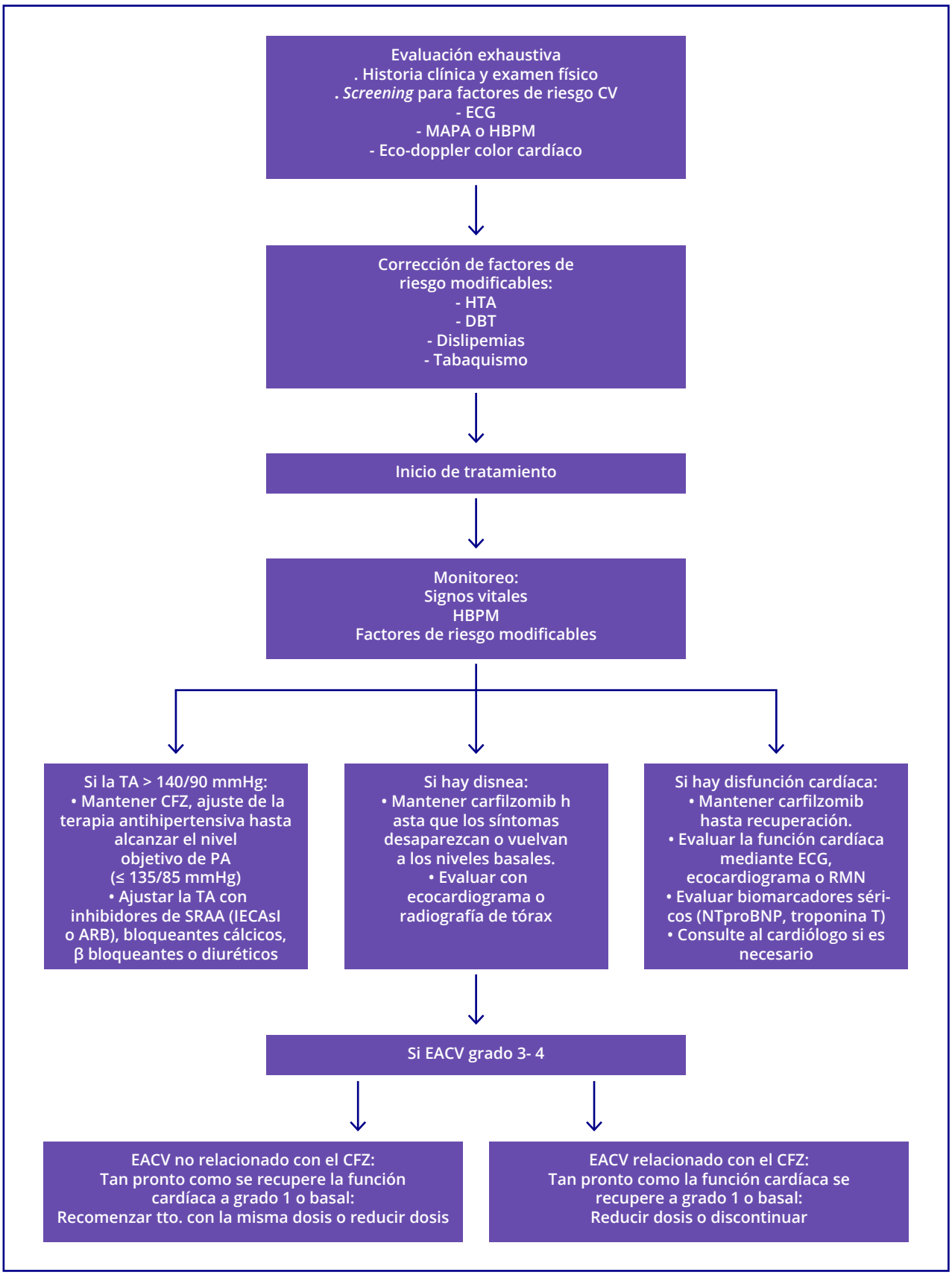
¿Cómo monitorear correctamente al paciente durante la terapia con CFZ?

- Los médicos deben controlar los factores de riesgo cardiovascular modificables (tabaquismo, hipertensión, diabetes, dislipemia, obesidad) en todos los pacientes.
- Debe evitarse una hidratación exagerada y los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de sobrecarga de líquidos, incluido el aumento de peso. En la mayoría de los pacientes, 250 mL de hidratación antes de la infusión de CFZ en el ciclo 1 es suficiente para prevenir o reducir las probabilidades de desarrollar una insuficiencia renal aguda. La hidratación adicional se basará en la valoración médica de acuerdo con el riesgo de padecer un síndrome de lisis tumoral.
- En caso de disnea grave, se debe suspender el CFZ temporalmente hasta que los síntomas remitan. La disnea puede deberse a una sobrecarga de líquidos más que a la toxicidad del fármaco. Si no se espera que el paciente tolere una hidratación exagerada, la creatinina sérica se puede monitorear y, si es estable, la hidratación puede disminuirse o interrumpirse. La mayoría de los pacientes con disnea como manifestación primaria de una posible enfermedad cardíaca no suelen mostrar un

Tabla 1.8.2. Evaluación basal.

Historia clínica	Examen físico	Examen cardiovascular
. Eventos cardiovasculares previos . Factores de riesgo . Exposición previa a tto. oncológico cardiotóxico: (Antraciclinas, RT)	. Presión arterial . Signo de galope en la auscultación . Signos de insuficiencia cardíaca, que incluyen presión venosa elevada, crepitantes pulmonares y edema de MMII.	. ECG para detectar cardiopatía estructural . Imágenes para evaluar FEVI . MAPA / HBPM para detectar hipertensión desconocida, limítrofe o no controlada

Figura 1.8.1. Algoritmo del manejo del paciente durante el tratamiento con CFZ. *(Modificado de Brighten y cols.* [1])



deterioro de la FEV u otra evidencia de disfunción miocárdica. En estos pacientes, el CFZ podría reiniciarse tan pronto como los síntomas mejoran.

- Se recomienda monitorizar la presión arterial en el hogar (HBPM) durante el tratamiento: si las HBPM exceden >135/85 mmHg en al menos 2 mediciones, debe mantenerse temporalmente el CFZ. La terapia hipertensiva debe ajustarse hasta que se alcancen los niveles objetivo de presión arterial (≤135 / 85 mmHg). No se puede hacer una recomendación clara de un agente antihipertensivo, debido a la falta de estudios controlados. Los más comúnmente recetado son IECA y ARA II, bloqueantes de los canales de calcio dihidropiridínicos, bloqueadores beta y diuréticos.
- En pacientes con signos o síntomas clínicos que sugieran disfunción cardíaca en CF ≥ II, debe suspenderse temporalmente el CFZ hasta la recuperación y se recomienda la siguiente estrategia:
  - ECG y eco-doppler color cardíaco con *strain* para el diagnóstico.
  - Resonancia magnética cardíaca (preferida) o estudios radioisotópicos si no se dispone de ecocardiograma o presenta dificultades técnicas (por ejemplo, mala calidad de imagen).
  - Biomarcadores cardíacos séricos (troponina cardíaca, péptidos natriuréticos cerebrales).
- Opinión del cardiólogo en función de los hallazgos.

Ante la evidencia de EACV secundario al CFZ, ¿cómo debemos actuar?

- Descartar diagnósticos diferenciales.
- Suspender CFZ hasta cardiotoxicidad < de grado 2.
  Si se decide reiniciar:
  - Estrategia de prevención y monitoreo.
  - Posible reducción de dosis.
  - Disminuir la velocidad de infusión > 30 min.
  - Disminuir hidratación.
  - Disminuir dosis de corticoides (si los recibe como parte del tto., p. ej., KRD).
  - Uso cuidadoso de diuréticos.
  - Uso de drogas antihipertensivas.

¿Qué hacer si el EACV es grado 3-4?

No se pueden hacer recomendaciones con respecto a la continuar o interrumpir la terapia con CFZ en pacientes con evidencia de disfunción cardíaca durante el tratamiento, siempre que la función cardíaca haya recuperado, al grado 1 o al inicio. Esta decisión debe ser tomada por el hematólogo en colaboración con el cardiólogo, que evaluarán tanto las circunstancias clínicas como los riesgos/beneficios de la continuidad de la terapia responsable de la disfunción cardíaca.

Se debe analizar la relación del CFZ con el EACV. Si el EACV es de grado 3-4 y está relacionado con el CFZ, puede ser necesaria la reducción de la dosis o la interrupción definitiva.

El tratamiento con CFZ podría reiniciarse en la dosis utilizada antes del evento, o a una dosis reducida si el EACV no estaba relacionado con CFZ.

Resolución del caso

Pese al antecedente de hipertensión conocido antes del inicio del tratamiento, no hubiese cambiado la elección del protocolo QT indicado, pues la condición cardíaca del paciente estaba tratada, y no tenía antecedentes de falla de bomba. Sí, se le debió haber realizado un eco-doppler color cardíaco antes de iniciar el tratamiento, y seguimiento clínico más exhaustivo con controles de TA en domicilio y en consultorio.

Lo que se decidió en este caso fue la suspensión momentánea por 15 días del tercer ciclo, se lo medicó para la insuficiencia cardíaca con losartán, bisoprolol, espironolactona y atorvastatina. Una vez repuesto clínicamente y habiendo valorado riesgo/beneficio, se decidió continuar con el protocolo KRD y se tomaron medidas de cuidados más estrictas, tales como disminución de la velocidad de infusión del CFZ y monitoreo en conjunto con cardio-oncología, que le solicitó ecocardiogramas y una minuciosa evaluación clínica antes de cada ciclo.

Lectura adicional

El MM es una enfermedad clonal de células plasmáticas que representa aproximadamente el 10% de las patologías hematológicas malignas. Generalmente se presenta en adultos de edad avanzada, ya que la media al diagnóstico es de 69 años. La sobrevida estimada es de 5 a 7 años, con variaciones de acuerdo a las comorbilidades, al estadío tumoral, a las alteraciones citogenéticas y la respuesta al tratamiento. Los pacientes con MM tienen más posibilidades de desarrollar eventos cardiovasculares que la población general independientemente de la cardiotoxicidad del tratamiento, ya que a estos se les suman los factores de riesgo relacionados con el paciente (la edad y los factores cardiovasculares) y los específicamente relacionados con la enfermedad (anemia, falla renal, hiperviscosidad, amiloidosis, hipercalcemia).

Las fases del tratamiento del MM incluyen un tratamiento inicial que contenga una droga inmunomoduladora, un inhibidor de proteosomas (IP) y dexametasona, seguido de un TAMO si el paciente fuese candidato. Una vez cumplida esta etapa, se indica una terapia de mantenimiento, cuya duración dependerá de varios factores de riesgo o hasta que se produzca una recaída de la enfermedad.

También se tratarán a los pacientes con recaídas o bien los refractarios al tratamiento de inicio. Para ello se utiliza también una combinación de drogas inmunomoduladoras, dexametasona y anticuerpos monoclonales anti-CD 38 o un IP como el CFZ, el cual estaría especialmente indicado en esta situación.

Desde la incorporación de los IP, incluido el CFZ, al tratamiento del MM, aumentó la tasa de sobrevida de los pacientes recaídos/refractarios y se lograron respuestas más

profundas y duraderas. Sin embargo, pese a que protocolos que contienen CFZ son bien tolerados, hay un aumento de EACV (según se reportan en recientes metaanálisis 18,1 % con CFZ, de los cuales el 8,2% fueron de grado 3-4). Los eventos más frecuentes fueron falla cardíaca (4,1%) e hipertensión (12,2%), mientras que las arritmias (2,4%) y eventos isquémicos (1,8%) se produjeron con menor frecuencia. [11]

Estos hallazgos representan una mayor incidencia de cardiotoxicidad comparado con otro IP, como el bortezomib, con EACV de alto grado reportados de un 2,3%. [6]

Uno de los principales factores de riesgo para desarrollar insuficiencia cardíaca sería la mayor edad. El análisis *post hoc* de los datos del tratamiento KRD en los estudios ASPIRE y ENDEAVOR, demostraron una mayor incidencia de insuficiencia cardíaca en pacientes de >70 años versus <70 años (8,7% frente al 2,1%). Para Kd, la insuficiencia cardíaca de grado ≥3 se produjo con mayor frecuencia en pacientes ≥75 años de edad en comparación con los pacientes de 65 a 74 años de edad (10,4% frente a 4,9%) o los <65 años (10,4% vs. 2,7%). [8]

Es importante destacar que, en ambos trabajos, la reducción en la incidencia de progresión o muerte por MM entre las ramas de CFZ vs. control, fue mayor que la diferencia en la incidencia de insuficiencia cardíaca acumulada en las 2 ramas, lo que avala que el beneficio del tratamiento con CFZ supera el potencial de desarrollar insuficiencia cardíaca e hipertensión.

El mecanismo de acción del CFZ se explica por una inhibición potente e irreversible del proteosoma, que puede desencadenar apoptosis de las células tumorales mediante la producción de proteínas mal plegadas por parte del retículo endoplásmico, que activará vías de señalización en respuesta a la acumulación de esas proteínas. Los IP podrían ocasionar apoptosis en otras células del organismo como es el caso de los miocitos cardíacos y la acumulación intracelular de proteínas mal plegadas desencadenar alteraciones de la contractilidad, inflamación, fibrosis, reducción del aporte de oxígeno, con la consecuente apoptosis y necrosis. Además, en situaciones como la hipertrofia ventricular izquierda o la insuficiencia cardíaca, esta vía aumenta aún más su actividad. [2]

Por otro lado, la inhibición del proteosoma conlleva un incremento de la apoptosis de las células musculares lisas de la vasculatura. Entonces es de esperar que la inhibición farmacológica del proteosoma en los miocitos cardíacos y en las células musculares lisas de la vasculatura condicionen el desarrollo de las complicaciones CV. [2]

En cuanto a la vasculatura, estaría también implicado un mecanismo dependiente del óxido nítrico, importante mediador de la función endotelial, que podría ser modulado por la actividad del proteosoma, cuya disminución podría afectar la vasodilatación, inducir hipertensión y disfunción cardíaca. [3]

En resumen, el mecanismo de la cardiomiopatía inducida por el CFZ aparenta ser multifactorial y estaría exacerbado por alteraciones electrolíticas (hipopotasemia), anemia e hipertensión.

Si bien hay muchos reportes que estudian el tema, no existen hasta el momento guías o pautas estandarizadas que identifiquen a los pacientes con mayor riesgo de padecer EACV tras la administración del IP, motivo por el cual, con el objeto de prevenir y manejar adecuadamente este tipo de complicaciones, la European Myeloma Network publicó las recomendaciones que tratamos más arriba. Entre ellas resaltamos: la necesidad de un minucioso examen físico y anamnesis dirigida a la clínica compatible con insuficiencia cardíaca congestiva; que el CFZ debería ser administrado en no menos de 30 min, y que, si se sospecha cardiotoxicidad, debe ser suspendido hasta que resuelva la complicación (al menos a grado 2). [1]

En cuanto al monitoreo de los pacientes, si bien se reporta en varios trabajos que tanto la evaluación del péptido natriurético cerebral de tipo B (BNP) como la realización de un ecocardiograma no predecirían cardiotoxicidad de manera concluyente, un reciente estudio prospectivo observacional demostró que monitorear péptidos natriuréticos a los pacientes que recibirán CFZ desde el inicio sería altamente predictivo de EACV. Se determinó que la mayoría de los eventos se producen dentro de los primeros 3 meses de tratamiento, y que la gran mayoría de los EACV son transitorios, ya que en una media de 45 días los valores de péptido natriuréticos vuelven a su valor basal. Se deben validar estos hallazgos con más estudios antes de incorporarlos en la rutina del manejo de pacientes que recibirán CFZ. [5-9]

Y con respecto a la evidencia reportada sobre la realización del ecocardiograma, se vio que, pese al aumento de incidencia de falla cardíaca e hipertensión, no se objetivó declinación clínica ni subclínica en la función cardíaca en términos de reducción de FSVI, FSVD y alteración de la PSAP. Estos hallazgos sugieren que el resultado de la insuficiencia cardíaca no sería debido a un daño directo del miocardio como sucede con otras terapias, como la doxorrubicina o el trastuzumab, sino que el aumento de la presión arterial por la hiperhidratación que se administra junto con el CFZ desempeñaría un papel importante en la fisiopatología de la falla cardíaca. [4-7]

Se necesitan estrategias de vigilancia adicionales para la monitorización cardiopulmonar de los EA. Los estudios futuros tendrían que explorar el mérito de una evaluación cardíaca integral para definir claramente los factores de riesgo CV. Las pruebas cada vez más sugieren el efecto posible de la inhibición del proteosoma sobre el endotelio vascular, más que la acción sobre los miocitos cardíacos. Por lo tanto, el impacto vascular de los biomarcadores debe continuar estudiándose.

Conclusión

Finalmente, es importante destacar que el beneficio del uso del CFZ supera ampliamente el potencial daño cardiovascular que podrían ocasionar, por lo que se recomienda firmemente su indicación. [4]

No obstante, para garantizar que los pacientes reciban un tratamiento óptimo contra el MM que, al mismo tiempo, minimice el riesgo de padecer EACV, se requiere del desarrollo de pautas estandarizadas que identifiquen a los pacientes de mayor riesgo (como son los pacientes de edad avanzada, >75 años, o los que padecen enfermedad cardíaca preexistente), así como de la administración de forma apropiada de la droga, sumado a la estrecha colaboración entre hematólogos y cardiólogos.

La evaluación exhaustiva de cada paciente antes y después del inicio del tratamiento con IP resulta fundamental, así como la necesidad de realizar más investigaciones clínicas para mejorar las estrategias de detección y prevención de los efectos tóxicos sobre el sistema cardiovascular. [2-4, 10]

REFERENCIAS

1. *Bringhen, S. et al. (2019) "Prevention, monitoring and treatment of cardiovascular adverse events in myeloma patients receiving carfilzomib A consensus paper by the European Myeloma Network and the Italian Society of Arterial Hypertension", Journal of Internal Medicine, 286(1), pp. 63-74. doi: 10.1111/joim.12882.*
2. *Vallejo RE. Incidencia de complicaciones cardiovasculares en pacientes con mieloma múltiple tratados con inhibidores de proteasoma. Estudio retrospectivo. Hematología. 2019;23(3):16-24.*
3. *Duarte P, Schutz N, Ochoa P, y col. Experiencia multicéntrica argentina con el uso de carfilzomib en pacientes con mieloma múltiple recaído/refractario. Hematología. 2016;20:284-91.*
4. *Chari A, Stewart K, Russell SD, et al. Analysis of carfilzomib cardiovascular safety profile across relapsed and/or refractory multiple myeloma clinical trials. Blood Adv 2018;2(13);1633-44. doi: 10.1182/bloodadvances.2017015545.*
5. *Cornell RF, Ky B, Weiss BM, et al. Prospective Study of Cardiac Events During Proteasome Inhibitor Therapy for Relapsed Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2019;37(22):1946-55. doi: 10.1200/JCO.19.00231.*
6. *Méndez-Toro A, Díaz-Brochero C, Acosta-Gutiérrez E. Carfilzomib induced cardiotoxicity in a multiple myeloma patient. Cardio-Oncology. 2020;6 [online].*
7. *Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al; ENDEAVOR Investigators. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. Lancet Oncol. 2016;17(1):27-38. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00464-7.*
8. *Dimopoulos MA, Stewart AK, Masszi T, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma categorised by age: secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study. Br J Haematol. 2017;177(3):404-13. doi: 10.1111/bjh.14549.*
9. *Heckmann MB, Doroudgar S, Katus HA, et al. Cardiovascular adverse events in multiple myeloma patients. J Thorac Dis [online] 2018;10(S35):S4296–S4305.*
10. *Jain T, Narayanasamy H, Mikhael J, et al. Systolic dysfunction associated with carfilzomib use in patients with multiple myeloma. Blood Cancer J. 2017;7(12):642.. doi:10.1038/s41408-017-0026-7*
11. *Chen R, Chen B, Zhang X, et al. Efficacy of carfilzomib in the treatment of relapsed and (or) refractory multiple myeloma: a meta-analysis of data from clinical trials. Discov Med. 2016;22(121):189-99*

1.9.

Paciente oncológico al que se le diagnostica fibrilación auricular y debe recibir tratamiento anticoagulante

Dra. María Fernanda Ranieri | Dr. Daniel Dávolos

Caso clínico

Paciente masculino de 69 años con antecedentes de hipertensión arterial e hipercolesterolemia, con un *stent* coronario colocado en el año 2013, medicado con digoxina, nevibolol, rosuvastatina, foxetina, esomeprazol y alprazolam.

Diagnóstico de linfoma linfocítico pequeño/ LLC en 2014.

Recibió TOH (tratamiento onco-hematológico):

- 1ra. línea R-COP (rituximab, ciclofosfamida, vincristina y prednisona) por 6 ciclos. Año 2014.
- 2da. línea R-bendamustina por 3 ciclos. Año 2015.
- 3ra. línea ibrutinib 140 mg, 3 comp. por día desde el año 2016 hasta la actualidad en forma ininterrumpida; se halla en remisión completa de su síndrome linfoproliferativo.

A los 6 meses de inicio del ibrutinib, en mayo 2017, se le diagnostica fibrilación auricular (FA). El cardiólogo indica ACO (anticoagulación oral) con DOAC (anticoagulantes orales directos): dabigatrán 150 mg, 2 veces al día (conducta no pactada previamente con el onco-hematólogo del paciente).

Dos meses después sufre internación por neumonía aguda de la comunidad. Recibe ATB EV y se constata deterioro de la función renal: Cl creat. 41 mL/ min.

Se decide rotar el DOAC a un AVK (antivitamina K) ante la posible interacción entre el dabigatrán y el ibrutinib, sumado al deterioro leve de la función renal, dado el riesgo de sangrado que conlleva esta asociación medicamentosa.

Continúa tratado con ibrutinib y anticoagulado con AVK hasta la actualidad, maneja buen TTR (tiempo en rango terapéutico) y se le hacen controles periódicos.

Para recordar:

Es de buena práctica médica tanto para un paciente con cáncer que va a iniciar tratamiento ACO como para un paciente anticoagulado que va a iniciar un tratamiento oncológico, el consenso entre cardiólogo, hematólogo y oncólogo para que, sobre la base de las interacciones medicamentosas, así como la posible mielosupresión o nefrotoxicidad del tratamiento, se pueda decidir cuál será el anticoagulante ideal y programar monitoreos periódicos del paciente.

Lectura complementaria

Anticuerpos monoclonales antirreceptores Her2

El cáncer y la FA son entidades íntimamente relacionadas desde el punto de vista epidemiológico y fisiopatológico. Comparten múltiples factores de riesgo: edad, obesidad, sedentarismo, diabetes, hipertensión arterial y tanto el cáncer en sí mismo como las terapias antitumorales favorecen el desarrollo de FA, y su tratamiento anticoagulante supone un gran reto.

La mejora en el pronóstico del cáncer y el uso de terapias dirigidas han aumentado drásticamente la prevalencia de arritmias cardíacas en onco-hematología, aunque su incidencia está subestimada, ya que los ensayos clínicos han excluido a los pacientes con cardiopatías. Los pacientes con cáncer tienen entre un 5 % y un 20 % más de riesgo de padecer FA, y se estima que el 2 % de los pacientes con cáncer experimentan FA por primera vez en los primeros meses después del diagnóstico de cáncer. Estas tasas son más altas aun para ciertas clases de medicamentos antineoplásicos, como los inhibidores de la tirosina quinasa. [1]

Los mecanismos por los cuales algunos TOH desencadenan arritmias no están completamente esclarecidos, pero el riesgo individual de presentarlas depende tanto del TOH como de las características clínicas del paciente y de los cambios metabólicos e inflamatorios inducidos por el propio tumor.

Así, tanto el cáncer como su tratamiento pueden ser un factor de riesgo para desarrollar FA y no está claro si una es la causa o consecuencia de la otra, o si simplemente coexisten. El caso del ibrutinib, utilizado en la leucemia linfática crónica, es el mejor ejemplo de este efecto, tal cual le sucedió al paciente de nuestro caso clínico. Pero no solo los medicamentos pueden aumentar el riesgo de FA, también la cirugía torácica puede hacerlo.

Este grupo de pacientes (FA y cáncer) tienen mayor riesgo tromboembólico y hemorrágico, a pesar de lo cual, no se dispone de escalas específicas para guiar la atención clínica.

El equilibrio entre el riesgo tromboembólico y hemorrágico en estos pacientes es particularmente difícil. Poco se sabe acerca de si las puntuaciones de riesgo embólico y sangrado utilizadas para la población general se pueden aplicar en pacientes oncológicos. [2]

En un reciente documento, la Sociedad Europea de Cardiología, se admite que el equilibrio de riesgo embólico-hemorrágico puede modificarse en FA y cáncer, según las distintas variables como tipo de cáncer, localización, estadio y la terapia de este, y señala la falta de validación de las principales escalas de predicción de riesgo CHA_2DS_2-VASc y HAS-BLED. A la espera de contar con escalas más precisas, al proponer un tratamiento anticoagulante para pacientes con cáncer y FA, por el momento, se siguen las mismas recomendaciones que en pacientes no oncológicos. También se recomienda estratificar y reevaluar periódicamente los

riesgos embólico y hemorrágico de la FA no valvular con las escalas CHA_2DS_2-VASc y HAS-BLED. [3]

Si no existen contraindicaciones absolutas, se recomienda anticoagular a los varones y las mujeres con CHA_2DS_2-VASc ≥1 y ≥2, respectivamente. Para los pacientes con FA y cáncer, la probabilidad de eventos tromboembólicos es mayor que para los pacientes no oncológicos, lo que obliga a considerar de manera individual el riesgo de cada paciente. En casos complejos, el uso de otras escalas podría ayudar a estratificar el riesgo, como, por ejemplo, la escala HEMORR2HAGES (H: enfermedad renal o hepática, E: alcoholismo, M: cáncer; R: trombocitopenia, R: antecedentes de hemorragia, H: hipertensión, A: anemia, G: genética, E: caídas, S: ictus). [4]

¿Cuándo anticoagulamos?

Anticoagulamos cuando existe alto riesgo trombótico, pero procuramos minimizar el riesgo hemorrágico. Por ello dicha decisión debe individualizarse para cada paciente y evaluarse dentro del equipo de cardio-oncología.

Para aquellos pacientes con cáncer y FA no valvular, que tienen alto riesgo hemorrágico que contraindique la anticoagulación, el cierre percutáneo de la orejuela izquierda podría considerarse si tuviesen pronóstico vital superior a 1 año.

Con respecto a la ablación con catéter, la decisión también debe considerarse en equipo y sería en exclusividad para pacientes seleccionados, en los que se prevean interacciones farmacológicas importantes y cuando el pronóstico onco-hematológico no contraindique la intervención. A pesar de ser una alternativa eficaz en el tratamiento de la FA, los resultados publicados sobre pacientes con cáncer también son escasos. También debemos tener en cuenta, que el paciente debe recibir tratamiento anticoagulante posteriormente al procedimiento, al menos por un tiempo. [4]

¿Cómo estamos anticoagulando?

La anticoagulación del paciente onco-hematológico requiere un abordaje riguroso, y su prescripción a pacientes con FA y cáncer activo no es óptima. En registros de la vida real, el 25 % de los pacientes no recibe anticoagulantes, en tanto que otro 33 % recibe heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en dosis infraterapéuticas. [4]

Aunque hay disponibles 3 grupos de anticoagulantes, la evidencia científica de todos ellos en pacientes con cáncer activo y FA es escasa. Ni AVK, HBPM o DOAC han sido bien estudiados en esta población.

La elección de este tratamiento debe individualizarse y está condicionada por el pronóstico onco-hematológico, el riesgo tromboembólico y hemorrágico del paciente, el propio tumor (existe mayor riesgo de sangrado en tumores genitourinarios, gastrointestinales, del sistema nervioso central o en enfermedad diseminada), la farmacocinética del anticoagulante, el TOH activo y sus posibles interacciones y los cambios que pudieran producirse en la función renal o hepática, o la posible mielosupresión con plaquetopenia secundarias al tratamiento.

Como existe consenso también en que el cáncer se asocia con un mayor riesgo de sangrado, lo que implica una mayor tasa de sangrado grave durante el tratamiento anticoagulante, adquiere especial relevancia evitar el uso de antiagregantes en pacientes anticoagulados con cáncer activo.

Los principales factores de riesgo de sangrado en pacientes con cáncer son los siguientes:

- Trombocitopenia con deterioro de la función plaquetaria o sin esta.
- Daño hepático: generalmente a través de metástasis hepáticas.
- Daño renal: uso de cisplatino, agentes de contraste y antiinflamatorios no esteroideos.
- Daño al vaso por un tumor que se infiltra en la pared, especialmente en el caso de cáncer de riñón y melanoma maligno en la etapa de difusión.
- Procedimientos invasivos que incluyen procedimientos quirúrgicos y radioterapia. [3]

¿Cómo deberíamos anticoagular, y cuáles son los tipos de fármacos de que disponemos?

Disponemos, como para la población general, de 3 tipos:

- AVK: acenocumarol y warfarina.
- HBPM.
- DOAC: dabigratran, rivaroxaban, apixaban.

Pero no tenemos evidencias sólidas con ninguno de ellos.

A continuación, expondremos algunas consideraciones del uso de cada uno.

1. FA, cáncer y AVK

Tanto la warfarina como el acenocumarol son fármacos difíciles de manejar en pacientes con FA y cáncer activo, ya que su seguridad y su eficacia dependen de un estrecho margen terapéutico y la posibilidad de conseguir un tiempo en rango terapéutico óptimo (TTR > 65 %) se reduce durante el TOH, debido a múltiples causas como: cirugía frecuente, vómitos, malnutrición, trombocitopenia, disfunción hepática o uso antibióticos.

Al haber un incremento tanto de la morbilidad (ictus, hemorragia) como de la mortalidad, el beneficio clínico neto de AVK termina siendo nulo en el primer año posterior al diagnóstico del cáncer.

Por ello queda reservado a los pacientes con FA valvular en los que se pueda asegurar un control adecuado de la razón internacional normalizada (INR), o bien, cuando no se pueda afrontar económicamente el uso de DOAC. [2]

2. FA, cáncer y HBPM

Aunque no hay evidencia científica que avale el uso de HBPM en la prevención de eventos tromboembólicos en cáncer y FA, ni se han estudiado sus posibles interacciones, su prescripción es frecuente durante la fase activa del TOH.

Su uso clínico a largo plazo está limitado tanto por el

alto costo económico como por la pérdida de calidad de vida y las complicaciones derivadas de la administración subcutánea prolongada.

El uso de HBPM puede considerarse para los pacientes que presenten graves interacciones del TOH con los anticoagulantes orales o cuando haya intolerancia oral.

Plantear alternativas a la HBPM en FA y cáncer trae aparejado confort y mejor calidad de vida a esta población de pacientes. [2]

3. FA, cáncer y DOAC

Son el tratamiento de elección para la población general con FA no valvular, dados los beneficios demostrados en términos de eficacia, tolerancia y seguridad con respecto a los AVK.

La Guía Europea de FA recomienda el uso de DOAC y no discrimina a los pacientes con cáncer. [5]

Recientemente se han publicado 4 ensayos aleatorizados que comparan DOAC con la dalteparina en la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con cáncer: HOKUSAI-VTE con edoxabán, SELECT-D con rivaroxabán y ADAM-VTE con apixabán y, más recientemente, el CARAVAGGIO con apixabán (este último incluyó pacientes con tumores gastrointestinales y genitourinarios).

Los DOAC se han mostrado seguros y eficaces comparados con la dalteparina en la prevención de recurrencias de enfermedad tromboembólica venosa, y menor tasa de sangrados mayores con apixabán. Por ese motivo, los últimos documentos de consenso recomiendan el uso de DOAC, como alternativa a la dalteparina, en la enfermedad tromboembólica venosa en ausencia de interacciones y alto riesgo hemorrágico. [6]

La evidencia científica sobre la eficacia y la seguridad de los DOAC en la prevención del accidente cerebrovascular/embolia sistémica en pacientes con cáncer activo y FA es más escasa, ya que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos esenciales. El análisis post-hoc del estudio ARISTOTLE no mostró diferencias en la incidencia de eventos tromboembólicos o hemorrágicos mayores en pacientes con cáncer y sin este, con un perfil favorable para el apixabán frente a la warfarina en ambas poblaciones. [7]

Por lo tanto, si bien el papel de los DOAC en pacientes con cáncer activo y FA no está plenamente clarificado, son una opción interesante debido a su menor interacción con dieta y otros fármacos que los AVK, la vida media más corta que los AVK (característica que facilita el manejo en caso de trombocitopenia o procedimientos invasivos), el inicio rápido de acción, la no necesidad de terapia puente, la dosis fija sin monitorización de tiempo de protrombina, la mejor adherencia terapéutica y el menor costo con respecto a las HBPM y su mejor perfil de seguridad. [8]

La elección del tipo de DOAC depende de las características clínicas que determinan su uso habitual (edad, peso, función renal, riesgo hemorrágico aumentado en tumores digestivos y genitourinarios no intervenidos, necesidad concomitante de antiagregación) y de la existencia de interacciones con el TOH. Al igual que en pacientes sin cáncer, el ajuste de dosis guiado por la función renal minimiza el aumento del riesgo embólico por infradosificación.

La evidencia científica disponible permitiría considerarlos una opción segura y eficaz para los pacientes con cáncer activo.

Algunas consideraciones del uso de DOAC en la población con cáncer y FA

Es necesario conocer tanto las interacciones de los DOAC con los tratamientos oncohematológicos como su farmacocinética y contemplar la indicación también según las comorbilidades de los pacientes que exponemos a continuación

1. Características de los DOAC [3]

ver Tabla 1.9.1

2. Interacción del TOH con DOAC [3]

ver Tabla 1.9.2

3. Pacientes con trombocitopenia:

- Riesgo trombótico no disminuye a pesar de que aumenta riesgo hemorrágico.
- Si recuento plaquetario >50 mil no contraindica la ACO.
- Cifras menores de 25 mil = abordaje consensuado e individualizado.
- Monitoreo frecuente.

4. Pacientes con IRC:

- Aumenta riesgo trombótico y hemorrágico.
- Con filtrado glomerular >30 mL/min, DOAC más seguros que AVK. El que tiene menor eliminación renal es el apixabán, y el dabigatrán el de mayor eliminación renal.
- Tratamiento individualizado (atención a los cambios de situación clínica del paciente: deshidratación, infecciones recurrentes, sepsis, hipotensión, nefrotoxicidad del tratamiento, etc.).

5. Pacientes con FA valvular:

- DOAC actualmente contraindicados.
- Mantener AVK con monitoreo frecuente de RIN y pasar a HBPM en presencia de interacciones graves o intolerancia a VO durante el tratamiento oncológico.

6. Pacientes frágiles:

- FA complica aún más la clínica de los pacientes, aumenta riesgo de trombosis/hemorragias e insuficiencia cardíaca por los cambios metabólicos por la plurimedicación, aumento de caídas por debilidad, peor adherencia al tratamiento por trastornos cognitivos.
- Abordaje multidisciplinario y consensuado con la familia y entre las especialidades. [4]

7. Pacientes con náuseas y vómitos:

- Dar medicación antiemética: NO interactúan con DOAC.

Tabla 1.9.1. Características de los DOAC [3]

Nombre	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
Efecto	Anti-IIa	Anti-Xa	Anti-Xa
Vida media	12-17 h	5-10 h	12 h
Pico de acción	1,5-2 h	2 h	3-4 h
Eliminación	80 % renal	35 % renal	25 % renal
Int. drogas	Gg-P	Gp-P y Cit P3A4	Gp-P y Cit P3A4
Int. alimentos	Retrasan Abs.	Aumentan Abs.	No afectan
Antídoto	Idarucizumab	Andexanet	Andexanet
Dosis diaria FA	2 × 150 mg	1 × 20 mg	2 × 5
Ajuste por edad y fc renal	>80 años 110 mg cada 12 h y Cl creat. <30 mL/min	>80 años 15 mg y Cl creat. <30 mL/min	>80 años 2,5 cada 12 h, peso <60 kg Y Creat <30 ml/min 2 de 3 criterios

Tabla 1.9.2. Interacción del TOH con DOAC [3]

No afecta dosis DOAC	
Antimetabolitos	Metotrexato, análogos de purinas y pirimidinas
Inh. de topoisomerasa	Topotecan, irinorekan, etopósido
Antraciclinas	Daunorrubicina, mitoxantrona
Drogas alquilantes	Busulfan, bendamustina, clorambucilo, melfalán, carmustina, procarbazina
Platinos	Carboplatino, cis-platino, oxaliplatino
Drogas intercalantes	Bleomicina, mitomicina C, dactinimicina
Inh tirosín quinasa	Elrotinib, gefitinib
Inmunomoduladores	Everolimus, sirolimus
Aumentan efecto anticoagulante de DOAC. Reducir dosis.	
Inmunomoduladores	Ciclosporina, tacrolimus. (dabigatrán)
Drogas hormonales	Tamoxifeno
Alquilantes	Ifosfamida, ciclofosfamida, lomustina (riv. y apixabán)
Inh. tirosín quinasa	Nilotinib, dasatinib
Deterioran el efecto anticoagulante de DOAC	
Drogas antimitóticas	Docetaxel, vincristina, vinorelbina, paclitaxel (riv. y apixa.)
Inmunomoduladoras	Prednisona
NO USAR por fuerte interacción con DOAC	
Drogas hormonales	(Aumenta la actividad) abiratoren
Inh. tirosín quinasa	(Potencia la actividad) imatinib, crizotinib
Antimitóticas	(Debilita la acción) vinblastina
Antraciclinas	(Debilita el efecto) doxorrubicina
Inmunomoduladores	(Debilita el efecto) dexametasona

- No cambiar el tratamiento si se presentan vómitos 2 h después de DOAC.
- Considerar transición temporal a HBPM si más de 3 días de vómitos post-QT.
- Considerar transición temporal a HBPM si se presentan síntomas de mucositis oral.
- NO utilizar para obstrucción intestinal, pero sí se puede usar apixabán y rivaroxabán triturados por SNG o

gastroyeyunostomía.
- Dar al paciente 1 a 2 ampollas de HBPM si es posible padecer náuseas o vómitos al alta hospitalaria. [7]

¿Qué nos sugieren las guías?

La Guía SSC ISTH de agosto de 2019 sobre el uso de DOAC en FA no valvular entre pacientes con cáncer que reciben quimioterapia (el 30 % de toda la población de cáncer) establece lo siguiente:

- Se recomienda la anticoagulación individualizada siempre que sea posible, valorando el riesgo de accidente cerebrovascular y de sangrado de cada paciente. La toma de decisiones debe compartirse con los pacientes.
- Se recomienda continuar con la anticoagulación iniciada antes de la quimioterapia, a menos que haya interacciones clínicamente relevantes entre fármacos y fármacos.
  a. Se deben considerar los DOAC en pacientes con cáncer en QT con interacciones de AVK clínicamente relevantes o sin un seguimiento cercano de la AVK, si no se esperan interacciones adicionales entre fármacos y fármacos con los DOAC.
  b. Se sugiere la anticoagulación parenteral con dosificación terapéutica de HBPM con la reanudación de la anticoagulación oral lo antes posible en pacientes con QT que no pueden tolerar la administración oral (por ejemplo, debido a náuseas y vómitos).
- Se sugiere el uso de un DOAC sobre el de AVK o HBPM en pacientes con quimioterapia con FA recién diagnosticado, con la excepción de los pacientes con cáncer gastrointestinal luminal con un primario intacto o pacientes con anomalías mucosas gastrointestinales activas, tales como úlceras duodenales, gastritis, esofagitis o colitis, si no se esperan interacciones clínicamente relevantes de fármaco a fármaco. [8]

Recomendaciones para el abordaje de la fibrilación auricular en pacientes con cáncer

- La identificación y el tratamiento de los factores de riesgo CV y las comorbilidades relacionadas con la FA son esenciales para reducir su incidencia en pacientes onco-hematológicos.
- La presencia de FA, los antecedentes de FA o la posibilidad de presentarla no contraindican el uso de ningún TOH, aunque sí implican la necesidad de un abordaje multidisciplinario por cardio-oncología.
- Para los pacientes con FA preexistente, se recomienda una consulta de cardio-oncohematología (COH) para optimizar el tratamiento de la FA antes y durante el TOH.
- El diagnóstico de una nueva FA debe ser motivo de una consulta prioritaria con COH para decidir la mejor estrategia de tratamiento y evitar interrupciones innecesarias del TOH.
- Con la actual ausencia de escalas específicas para la valoración del riesgo tromboembólico de la FA en pacientes con cáncer activo, el tratamiento antitrombótico debe guiarse por la puntuación CHA2DS2-VASc. Es necesario individualizar el tratamiento teniendo en cuenta el riesgo hemorrágico.
- En general, el uso de AVK es problemático durante el TOH activo debido a la dificultad de asegurar valores estables de INR y el riesgo de interacciones medicamentosas.
- Para los pacientes portadores de prótesis mecánicas cardiacas o con estenosis mitral reumática moderada-grave, la decisión de mantener AVK o cambiar a HBPM debe ser individualizada.
- Aunque no hay datos directos sobre pacientes con FA no valvular, los DOAC representan una opción segura y eficaz, y serían la opción preferente en este contexto.

2021 EHRA Guía Práctica en el uso de DOAC (aspectos importantes en el manejo de los pacientes con FA y cáncer) [5]

Evaluación de seguridad	• Factores de riesgo de sangrado relacionados con la FA (HAS-BLED u otros scores) • Factores de riesgo relacionados con el Cáncer (sangrado activo, mts. hepáticas, T intracraneal, T GI o GU) • Factores de riesgo relacionados con el tratamiento (cirugía, RT, trombocitopenia, catéteres)
Elección del anticoagulante	1. NOAC (salvo contraindicación por equipo multidisciplinario, ej T activo GI) 2. HBPM 3. AVK
Protección del paciente	• Seguimiento clínico cercano • Aspectos prácticos (¿alimentación regular?, ¿dosis correcta?, ¿vómitos? etc.) • Evaluar potencial interacción de drogas • Protección gástrica • Necesidad de suspensión de tratamiento (menos de 20 mil plaquetas, deterioro función renal, sangrado activo)
Trabajo interdisciplinario	• CARDIOLOGÍA - ONCOLOGÍA - HEMATOLOGÍA - OTRAS ESPECIALIDADES

- La selección del DOAC debe individualizarse según el potencial de interacciones farmacológicas y la presencia de comorbilidades.
- Debe promoverse el desarrollo de escalas de riesgo específicas para estimar de manera precisa los riesgos tromboembólico y hemorrágico de los pacientes con FA y cáncer activo.
- Son necesarios estudios aleatorizados que confirmen la eficacia y la seguridad de los DOAC en pacientes con FA y cáncer activo. [4]

Algunas consideraciones sobre el caso clínico

El paciente estaba recibiendo ibrutinib (inhibidor de Bruton tirosín quinasa) desde hacía 4 meses cuando desarrolló la FA. Está reportado hasta un 16 % de riesgo de desarrollar dicha arritmia con esta medicación, por lo cual, hubiera sido necesaria la derivación al servicio de cardio-oncología desde el inicio del tratamiento.

El ibrutinib es un importante inductor de la glicoproteína P, por lo cual aumenta la concentración plasmática del dabigatrán, droga que debió haber estado contraindicada en este caso para su uso; y, como se metaboliza principalmente por la enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4), se deberían evitar los inhibidores potentes de esta enzima, ya que el uso concomitante de medicamentos que son inhibidores potentes o moderados pueden aumentar la exposición de ibrutinib (el apixabán y el rivaroxabán tienen acción moderada y su uso con ibrutinib pueden también elevar su concentración plasmática).

Cabe destacar que en la ficha técnica del ibrutinib, también se desaconseja el uso de los AVK seguramente debido a que el ibrutinib por sí mismo favorece los sangrados mucocutáneos, pues bloquea la antiagregación mediada por colágeno, por lo cual es aconsejable suspender el ácido acetilsalicílico en pacientes que lo reciben.

Por lo tanto, en el caso de nuestro paciente, quedaría la opción de haber usado tanto el apixabán o AVK, ambos fármacos bajo estrecha vigilancia, suspensión del ácido acetilsalicílico y debiendo valorar periódicamente los riesgos/beneficios de la anticoagulación, dado que siempre será un paciente con riesgo de hemorragia aumentado.

Para recordar:

En los pacientes oncológicos anticoagulados, es de buena práctica la comunicación activa entre los especialistas para acordar las extracciones de sangre en el nadir de la quimioterapia. Además de pedir el recuento de plaquetas se debe hacer también el control de la anticoagulación si está con AVK con la finalidad de no someter al paciente a tantas extracciones y estar atentos a un posible descenso de plaquetas para suspender a tiempo el anticoagulante.

REFERENCIAS

1. *Fradley MG, Ellenberg K, Alomar M, et al. Patterns of Anticoagulation Use in Patients With Cancer With Atrial Fibrillation and/or Atrial Flutter JACC: CardioOncology 2020;2(5):747-54. doi: 10.1016/j.jaccao.2020.09.008.*
2. *Sanz A, Zamorano Gómez J. AF in Cancer Patients: A Different Need for Anticoagulation? Eur Cardiol Rev 2019;14(1):65-7. doi: 10.15420/ecr.2018.32.2.*
3. *Undas A, Drabik L. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in cancer patients with atrial fibrillation. Anatol J Cardiol. 2020;23(1):10-18. doi:10.14744/anatoljcardiol.2019.30766.*
4. *López-Fernández T, García AM, Roldán Rabadán I, et al. Abordaje de la fibrilación auricular en pacientes con cáncer activo. Documento de consenso de expertos y recomendaciones. Rev Esp Cardiol 2019;72(9):749-59. doi: 10.1016/j.recesp.2019.03.017.*
5. *Steffel J, Collins R, Antz M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. EP Europace. 2021; euab065 doi/10.1093/europace/euab065/6247378*
6. *Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. (Caravaggio) N Engl J Med [online] 2020;382(17):1599-607. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1915103 [Accessed 29 May 2021].*
7. *Moik F, Pabinger I, Ay C. How I treat cancer-associated thrombosis. ESMO Open. 2019;4:e000610. doi: 10.1136/esmoopen-2019-000610*
8. *Delluc A, Wang TF, Yap ES, et al. Anticoagulation of cancer patients with non□valvular atrial fibrillation receiving chemotherapy: Guidance from the SSCof the ISTH. J Thromb Haemost. 2019;17(8):1247-52. doi: 10.1111/jth.14478.*

1.10.

El paciente que presenta valvulopatía severa y debe realizar tratamiento oncológico con drogas potencialmente cardiotóxicas

Dra. María Jimena Gambarte | Dra. Paula Pinto | Dra. Johanna Ayeray Costa

Se presenta a la consulta una paciente de sexo femenino con antecedente de estenosis aórtica severa en plan de iniciar tratamiento con quimioterapia por diagnóstico reciente de cáncer de recto avanzado.

El oncólogo tratante consulta si puede recibir el tratamiento propuesto.

Consulta al cardiólogo

Recibe una paciente de 74 años de edad portadora de una estenosis aórtica severa asintomática para ángor, síncope o síntomas de insuficiencia cardíaca al momento de la consulta.

Examen físico:

Peso: 52 kg; talla: 163 centímetros

CSV: TA 125/ 70; FC: 80x´, FR: 16x´.

R1 en 4 focos, R2 ausente, soplo sistólico eyectivo 3/6 en foco aórtico y aórtico accesorio con irradiación hacia la base de cuello.

Buena entrada de aire bilateral sin ruidos agregados, con buena mecánica ventilatoria, eupneica.

Abdomen blando depresible e indoloro; ruidos hidroaéreos positivos sin defensa ni reacción peritoneal. Hepatomegalia palpable a 2 cm por debajo del reborde costal. No se palpan adenopatías.

Electrocardiograma: Ritmo sinusal 75 lpm. Hipertrofia ventricular izquierda.

Ecocardiograma doppler (04/02/2021): Diámetro diastólico 45 mm, diámetro sistólico 30 mm, hipertrofia parietal concéntrica (*septum* 15 mm, pared posterior 12 mm), fracción de eyección del ventrículo 67 % (FEVI), dilatación de la aurícula izquierda (34 cm²), Válvula aórtica trivalva, con fibroesclerosis marcada e importante restricción en la apertura; velocidad máxima sistólica, de 4,4 m/s; gradiente máximo: 79 mmHg; gradiente medio: 55 mmHg; área valvular, de 0,71 cm²; área indexada para la superficie corporal, de 0,49 cm²/m². Aorta ascendente proximal, normal. Fibrosis y calcio en el anillo mitral con dinámica de apertura y cierre conservada. Resto de las válvulas, normales. Los diámetros de aurícula derecha se encuentran aumentados. Ventrículo derecho, normal. *Septum* interauricular, intacto. Velocidades diastólicas, normales al nivel del tracto de entrada del VD con patrón de lleno normal. Se detectó insuficiencia tricuspídea fisiológica y se calculó una presión arterial pulmonar sistólica de 23 mmHg. Vena cava inferior, normal

Para recordar:

En la evaluación de un paciente con valvulopatía, se debe determinar la etiología, la severidad y si es sintomática. Concomitantemente, deben considerarse el pronóstico oncológico del paciente (estadio y grado de malignidad del tumor), los objetivos del tratamiento, el esquema de drogas propuesto como también la valoración de opciones menos cardiotóxicas. Se debe realizar un balance entre el costo-beneficio del tratamiento por realizar y de las patologías concomitantes y establecer un orden de prioridad según el pronóstico de estas.

¿Qué información necesita el cardiólogo del oncólogo?

Es fundamental conocer el pronóstico de la enfermedad con tratamiento y sin este.

En pacientes que van a recibir tratamiento, se requiere conocer los objetivos buscados (sobrevida global, reducción tumoral, mejoría de la calidad de vida), modalidad terapéutica (cirugía, quimioterapia, radioterapia) y el escenario en que se encuentra el paciente (adyuvancia, neoadyuvancia o tratamiento para enfermedad avanzada).

En tratamientos médicos, es necesario conocer el esquema propuesto.

1. ¿En qué escenario recibe tratamiento la paciente?

La paciente se presenta con enfermedad avanzada metastásica, con alto volumen de enfermedad a pesar de lo cual se encuentra en PS ECOG 0 (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*) y asintomática.

2. ¿Qué antecedentes oncológicos tiene la paciente?

Se trata de una paciente de 74 años con diagnóstico de adenocarcinoma de recto superior, estadio IV. Estadificación T3d N2a M1 (secundarismo hepático múltiple, pulmonar y adenomegalias lateroaórtica). Se realizó el estudio de mutaciones para definir el mejor tratamiento disponible y tanto RAS como BRAF no presentaron mutaciones.

4. ¿Qué tratamiento recibirá? ¿Qué dosis?

Se propone una primera línea de tratamiento con esquema FOLFOX. Este esquema utiliza oxaliplatino 85 miligramos/m², leucovorina 400 mg/m², 5-fluorouracilo (5FU) 400 mg/m² en bolo iv. seguido de 2400 mg/m² en infusión continua

de 24-48 h. El ciclo se repite cada 14 d. Se asocia terapia dirigida anti-VEGFR con cetuximab en dosis de 500 mg/m² cada 2 semanas.

5. ¿Debe iniciar o continuar tratamiento?

La paciente está en plan de iniciar tratamiento.

6. ¿Existen opciones de tratamiento menos tóxicas?

Dentro de las posibilidades terapéuticas, el esquema de elección incluye fluoropirimidinas (5FU o capecitabina), que pueden estar o no asociadas a citostáticos o terapias dirigidas, pero siempre las primeras son las que mayor evidencia de respuesta y beneficio presentan en este tipo tumoral.

Como alternativa, cabe mencionar dos opciones: reemplazar 5FU por capecitabina (fluoropirimidina oral) y evitar así la infusión de líquidos ev. que produzcan una posible sobrecarga hídrica, y reemplazar el platino por irinotecán, que es menos nefrotóxico y requiere menos hidratación que los platinos.

En este caso, debido al alto volumen de enfermedad, la cirugía no es una opción y la radioterapia queda limitada como tratamiento sintomático (hemostática).

Evaluación cardiológica

¿Qué debemos hacer ante una valvulopatía severa al inicio o durante el tratamiento?

Se debe solicitar un ecocardiograma doppler y establecer la severidad de la valvulopatía. Una vez establecida, debe constatarse si es sintomática o no. De no poder establecerse mediante el interrogatorio, se solicitará una prueba de esfuerzo (prueba ergométrica, ecocardiograma estrés con ejercicio o con dobutamina) y, eventualmente, un estudio de las arterias coronarias mediante angiotomografía multicorte coronaria o cinecoronariografía.

1. Diagnóstico y seguimiento

En primer lugar, debe realizarse la solicitud de un ecocardiograma doppler para confirmar el diagnóstico, valorar la gravedad, establecer el pronóstico y el tiempo de intervención. El estudio siempre debe realizarse con valores de presión arterial normales. (recomendación de clase 1, nivel de evidencia A). [1]

En los pacientes asintomáticos la ergometría se halla indicada para confirmar este dato (recomendación clase 1, nivel de evidencia C). Se considera una ergometría positiva si el paciente desarrolla síntomas (ángor, mareos, disnea), caída de la presión arterial sistólica o falta de incremento en dos etapas sucesivas, o infradesnivel del segmento ST mayor de 3 mm.

También se puede utilizar el ecocardiograma de estrés con ejercicio o con dobutamina (realizado con dosis progresivas hasta 20 gammas/kg/min). Tiene como objetivos los siguientes: [1]

1. Confirmar o descartar la presencia de síntomas en pacientes con valvulopatía considerados asintomáticos (recomendación de clase 2a, nivel de evidencia B).
2. Definir la severidad de la valvulopatía y la reserva contráctil en aquellos pacientes donde existe la duda de estar ante una verdadera estenosis aórtica severa debido al deterioro de la fracción de eyección que presentan (recomendación de clase 2a, nivel de evidencia B).
3. Detectar la presencia de isquemia miocárdica. Si bien esta puede deberse al disbalance aporte/demanda en el miocardio, la prevalencia de enfermedad coronaria en pacientes con estenosis aórtica severa es significativa.

Para el seguimiento, se recomienda solicitar ecocardiograma doppler cada 6-12 meses en el caso de las valvulopatías severas. [1]

2. Tratamiento médico

No existe tratamiento médico que limite la gravedad de la valvulopatía, pero el tratamiento de las patologías asociadas (hipertensión, enfermedad coronaria y dislipemia) debe realizarse de acuerdo a las guías actuales de estas patologías.

Así mismo el tratamiento de insuficiencia cardíaca en contexto de quimioterapia es esencial y se debe ajustar a las guías.

3. Tratamiento invasivo

En la estenosis aórtica severa (EAG), la progresión de los síntomas es rápida, con un período de sobrevida del 30 %-50 % a 2 años en el grupo sintomático. Por ello, el tiempo de la intervención en la población general, sea quirúrgica o implante valvular aórtico transcatéter (TAVI), está dado principalmente por la aparición de los síntomas y en aquellos asintomáticos por la presencia de otros parámetros, como el deterioro de la fracción del ventrículo izquierdo (FEVI) a <50 %, la necesidad de otra intervención quirúrgica cardíaca, valores de péptido natriurético cerebral (PNC) tres veces por encima del valor normal, rápida progresión de la valvulopatía, velocidad máxima ≥5 m/s, entre otros (Figura 1).

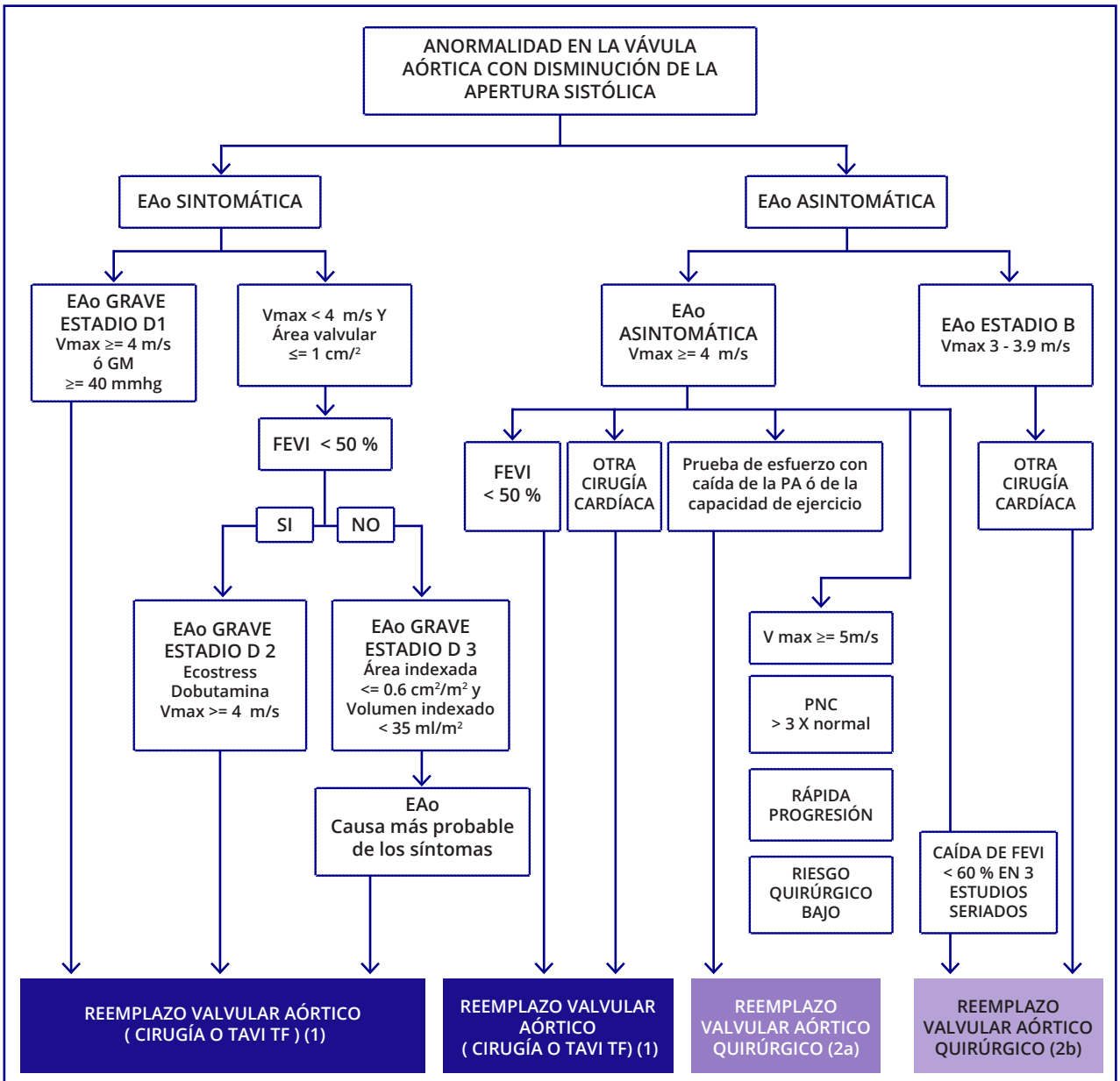
Todos aquellos pacientes con EAG o cualquier otra valvulopatía severa que requieran de una intervención no cardíaca deben ser estratificados por las escalas de riesgo disponibles y evaluados por un equipo multidisciplinario (cardiólogos, cirujanos cardiovasculares, oncólogos y de ser necesario geriatras). [2, 3]

3.1 Reemplazo valvular quirúrgico vs. transcatéter en población general - oncológica

En la población de alto riesgo o aquellos en los cuales está contraindicado el reemplazo valvular aórtico (RVAo), las alternativas de tratamiento serán TAVI vs. tratamiento paliativo. Mientras que, en aquellos que se encuentren fuera de estos grupos, la decisión rondará entre el RVAo vs. TAVI, considerando como factor limitante principal la durabilidad de la prótesis (Figura 2).

En los pacientes menores de 65 años y con esperanza

Figura 1.10.1. Tiempo de intervención de la estenosis aórtica (EAo). *Modificado de 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Valvular Heart Disease. Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guideline. Circulation. 2021 Feb 2;143(5):e35-e7.*



EAo: Estenosis Aórtica, Vmax: velocidad máxima, PNC: péptido natriurético cerebral, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, GM : gradiente medio, PA: presión arterial

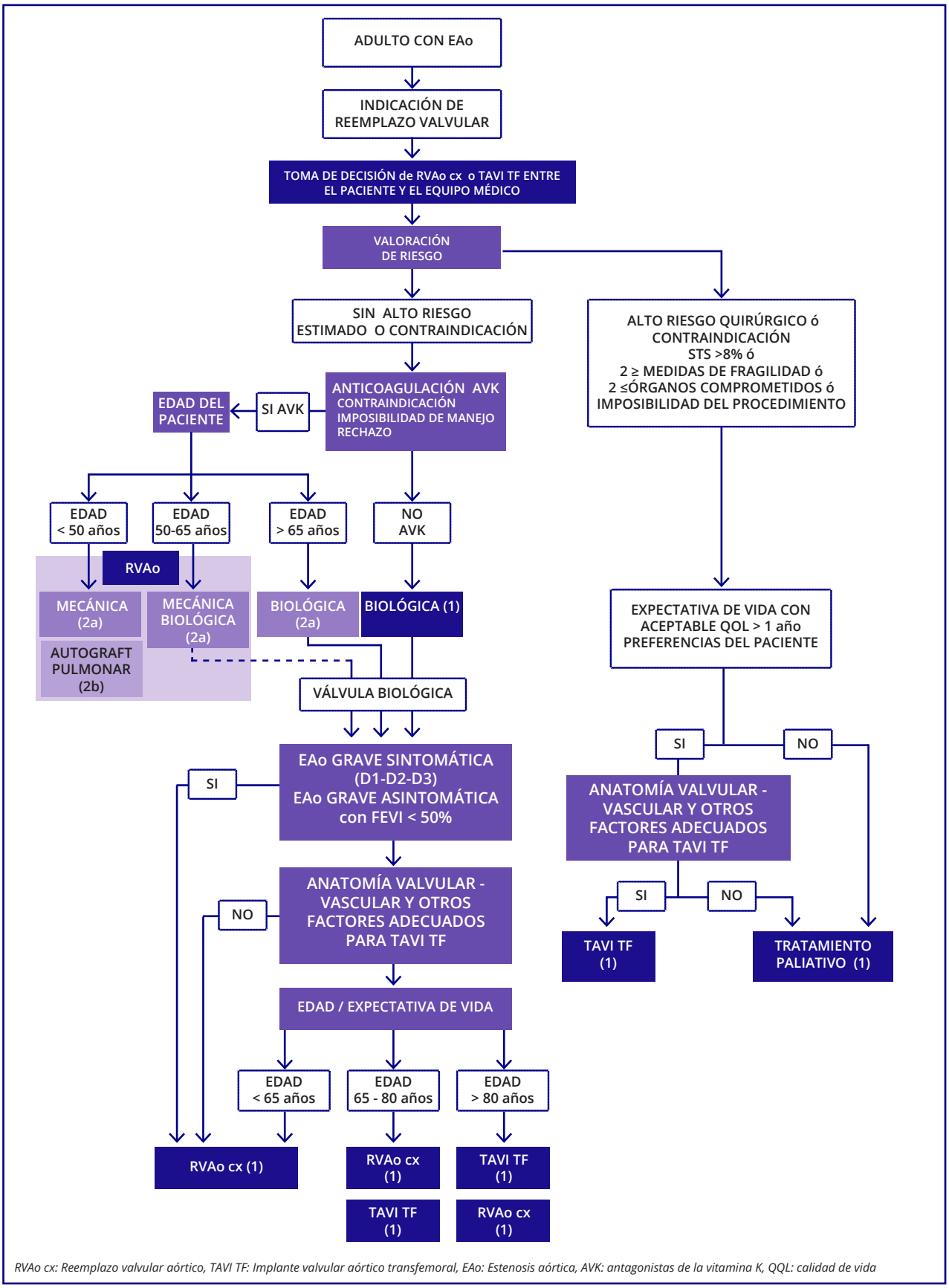
de vida mayor de 20 años se recomienda el RVAo (recomendación de clase I, nivel de evidencia A). En contraposición, el grupo mayor de 80 años de edad o los jóvenes con esperanza de vida menor de 10 años, sin contraindicación anatómica, la recomendación es TAVI (recomendación de clase I nivel de evidencia A). Existe un grupo intermedio, entre 65-80 años de edad, sin contraindicación anatómica para TAVI, en el cuales la recomendación entre un procedimiento y otro será balanceado a favor del tratamiento elegido según la expectativa de vida y la durabilidad de la válvula (recomendación de clase I nivel de evidencia A). [1]

Según la evidencia existente, en los pacientes oncológicos, la mortalidad a 30 d es similar para ambos procedimientos. Sin embargo, a un año, la presencia de cáncer activo y el avance de la enfermedad (estadio III-IV) son predictores independientes de mortalidad. [4, 5]

Ante la evidencia actual, proveniente de registros y de estudios aleatorizados, con un bajo porcentaje de pacientes oncológicos incluidos, la recomendación de TAVI debe basarse en las siguientes preguntas: [6]

1. ¿Es probable que mi paciente con EAG y cáncer activo (definición por NICE: tratamiento actual de quimioterapia, metástasis, diagnóstico dentro de los últimos 6 meses, contraindicación de cirugía) tenga 1-2 años de

Figura 1.10.2. Decisión entre reemplazo valvular aórtico quirúrgico versus implante percutáneo en pacientes oncológicos. *(ACC/AHA Guideline for the Management of Valvular Heart Disease.Circulation. 2021 Feb 2;143(5):e35-e7)*



RVAo cx: Reemplazo valvular aórtico, TAVI TF: Implante valvular aórtico transfemoral, EAo: Estenosis aórtica, AVK: antagonistas de la vitamina K, QQL: calidad de vida

vida con una calidad aceptable en función de su patología oncológica y a otras comorbilidades independientemente de la valvulopatía?

2. ¿Existe alguna causa (cáncer activo o tratamiento) que pueda incrementar el riesgo de complicaciones periprocedimiento e influenciar el tiempo de realización del procedimiento? Si es así, la alternativa de valvuloplastia aórtica con balón puede ser una alternativa de tratamiento, o bien un puente que permita la realización de TAVI con posterioridad.
3. ¿Cuál es el riesgo quirúrgico de mi paciente? Los pacientes con cáncer estable o activo, también pueden presentar bajo riesgo quirúrgico y tener características anatómicas por las cuales el reemplazo quirúrgico pueda ser preferible. No se debe interpretar que el diagnóstico de cáncer implique obligatoriamente la necesidad de un TAVI.
4. ¿Cuáles son los deseos del paciente y su familia? No olvidar que es una decisión multidisciplinaria (equipo médico, paciente y su familia).

Las guías recientes recomiendan que, en aquellos pacientes con mayor riesgo de intervención (STS > 4 % o EUROSCORE I >10 % u otros factores de riesgo como fragilidad, aorta en porcelana o irradiación torácica, la decisión de qué tipo de intervención sería la correcta, debe ser tomada en equipo multidisciplinario y personalizada para cada paciente. El conocimiento del pronóstico de la enfermedad oncológica y los factores involucrados en la rápida progresión valvular son necesarios para elegir un adecuado tratamiento balanceando entre el beneficio entre el paciente y los recursos limitados.

Resolución del caso

Se sugirió realizar una prueba de esfuerzo para confirmar o descartar la presencia de síntomas en la paciente con valvulopatía severa (recomendación de clase 2, nivel de evidencia B).[1] Debido a las drogas involucradas en el esquema propuesto con potencialidad de provocar isquemia y la frecuente coexistencia entre EAG y enfermedad coronaria, este estudio nos brindará información de la existencia o no isquemia.

Se realizó un ecocardiograma estrés con dobutamina que fue suficiente y negativo para isquemia. En el ecocardiograma basal, se evidenció EAG: área valvular 0,53 cm², gradiente medio 56 mmHg y velocidad 4,5 m/s. En dosis máxima, no se modificó la FEVI (65 %) ni se alteró la motilidad parietal. El gradiente medio se incrementó a 95 mmHg y la PAPs aumentó de 38 a 48 mmHg. No se consignaron síntomas durante el estudio.

Se consideró que la paciente padecía una EAG asintomática.

Se planificó monitoreo telemétrico para las dos primeras sesiones de quimioterapia las cuales fueron exitosas al no presentar intercurrencias. Se continuó con las siguientes sesiones en el hospital de día.

Se solicitó que la administración de la quimioterapia fuera en volúmenes lo más reducidos posibles y de no ser factible, se tuvo en cuenta la administración de diuréticos para evitar la sobrecarga hídrica.

Se indicó continuar con tratamiento antihipertensivo e hipolipemiante, controles cardiológicos concomitantes con oncología y nuevo control ecocardiográfico en 6 meses.

RESUMEN

- **Estenosis aórtica severa asintomática.**
- **Cáncer de recto estadio IV. Pronóstico: Mediana de sobrevida global con primera línea alrededor de 30 meses.**
- **Objetivos del tratamiento: Mejora en la sobrevida libre de progresión, sobrevida global y calidad de vida.**
- **Esquema de drogas propuesto: FOLFOX: oxaliplatino 85 mg/m² (DT 127 mg) D1 + leucovorina 400 mg/m² (DT 300 mg) D1 + 5-fluorouracilo bolo de 400 mg/m² D1 seguido de 2400 mg/m² (DT 3600 mg) en BIC a pasar en 46-48 h. Cada 14 d.**
- **Teniendo en cuenta la patología oncológica en estadio avanzado, se prioriza el tratamiento quimioterápico sobre el valvular.**

Algunas consideraciones adicionales

El caso de esta paciente representa un desafío actual, ya que la sobrevida de la población oncológica se ha incrementado en los últimos años y el tratamiento de las valvulopatías, en especial la estenosis aórtica, ha experimentado un cambio en la última década en lo que se refiere a su tratamiento. El advenimiento del TAVI y la experiencia en la población oncológica nos brinda la posibilidad de ofrecer a dicha población una resolución de la patología valvular, además de un tratamiento oncológico adecuado.

Sin dejar de recordar que un porcentaje de pacientes portadores de EAG presenta enfermedad coronaria, el esquema ofrecido a la paciente consultada puede representar un riesgo para la aparición de cardiotoxicidad por parte del oxaliplatino y el 5-fluorouracilo a pesar de no ser administradas en dosis tóxicas.

LECTURA ADICIONAL

La enfermedad cardiovascular y la oncológica representan las principales causas de muerte a nivel mundial. Se reconoce que los avances en los tratamientos de ambas han permitido una mejor sobrevida y con ello una mayor incidencia de patologías relacionadas con la toxicidad de nuevas drogas oncológicas. En la actualidad, se admite al cáncer como una patología crónica, cuya población de sobrevivientes nos permite el gran desafío de tratar las comorbilidades y las patologías relacionadas con la cardiotoxicidad.

La estenosis aórtica es la enfermedad valvular más frecuente en pacientes mayores de 65 años de edad con una prevalencia entre el 2 % y el 12 %; la etiología esclerodegenerativa es la principal causa en este rango etario, mientras que, en pacientes más jóvenes, la presencia de aorta bicús-

pide o el antecedente de un tratamiento oncológico previo (radioterapia) son causas más prevalentes. [7]

Las enfermedades valvulares pueden presentarse con mayor frecuencia en la población oncológica debido a que estos suelen estar expuestos a diversos factores que podrían estar involucrados en la progresión de la valvulopatía. Entre ellos, se pueden mencionar la radioterapia, la endocarditis infecciosa que pueda presentarse durante la etapa de inmunosupresión y la disfunción ventricular por quimioterapia que es capaz de complicar aún más el cuadro clínico. Diversos estudios de cohortes de sobrevivientes de linfomas de Hodgkin expuestos a esquemas de radioterapia y quimioterapia demuestran una incidencia de entre el 10 % y el 26 % de disfunción valvular en seguimientos mayores de 20 años, especialmente en aquellos que recibieron irradiación mediastinal (5 veces más) y esquemas con antraciclinas (1,5 veces más, y es dependiente de las dosis de tratamiento). [8]

Si bien se conocen los beneficios del tratamiento invasivo para aquellas valvulopatías severas sintomáticas, cerca del 30 % de los pacientes son excluidos por diferentes razones; el cáncer es la comorbilidad principal. Estudios retrospectivos evidenciaron la limitación del tratamiento valvular en los pacientes oncológicos: solo el 25 % recibió tratamiento invasivo. [5, 9, 10]

Se debe considerar que los pacientes con áreas mayores de 0,75 cm² y estadio I-II presentan mejor pronóstico con respecto a sus controles y podrían verse beneficiados con algún tratamiento invasivo. [11]

REFERENCIAS

1. *Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Valvular Heart Disease. Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guideline. Circulation. 2021;143(5):e35-e71.*
2. *Edwards FH, Cohen DJ, O'Brien SM, et al. Development and validation of a risk prediction model for in-hospital mortality after transcatheter aortic valve replacement. JAMA Cardiol. 2016;1:46-52.*
3. *Thourani VH, O'Brien SM, Kelly JJ, et al. Development and application of a risk prediction model for in-hospital stroke after transcatheter aortic valve replacement: a report from the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry. Ann Thorac Surg. 2019;107:1097-103.*
4. *Mangner N, Woitek FJ, Haussig S, et al. Impact of active cancer disease on the outcome of patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. J Interv Cardiol 2018;31:188-96.*
5. *Landes U, Iakobishvili A, Vronsky D, et al. Transcatheter aortic valve replacement in oncology patients with severe aortic stenosis, JACC Cardiovasc Interv 2019;12:78-86.*
6. *Lindman BR. Cancer and TAVR: Reassuring Data, But Individualized and Shared Decision-Making Still Required. Cancer and TAVR. JACC Cardio Onc 2020;2:744-6.*
7. *Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society Of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). Eur Heart J 2012; 33:2451-96.*
8. *Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. JAMA Internan Med 2015;175:1007-17.*
9. *Yusuf W, Sarfaraz A, Durand JB, et al. Management and outcomes of severe aortic stenosis in cancer patients. Am Heart J 2011;161:1125-32.*
10. *Mangner N, Woitek FJ, Haussig S, et al. Impact of active cancer disease on the outcome of patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. J Interv Cardiol 2018;31:188-96.*
11. *Okura Y, Ishigaki S, Sakakibara S, et al. Prognosis of Cancer Patients with Aortic Stenosis Under Optimal Cancer Therapies and Conservative Cardiac Treatments. Int Heart J. 2018;59:750-8.*

2.1.

El paciente que desarrolla alteraciones de la fracción de eyección o insuficiencia cardíaca durante el tratamiento

Dra. Silvia Makhoul | Dr. Patricio Servienti

Una paciente en tratamiento quimioterápico por cáncer de mama presenta una caída de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en un control rutinario. El oncólogo tratante consulta si puede continuar recibiendo el tratamiento propuesto.

Consulta al cardiólogo

Recibe una paciente asintomática, embarazada (cursa tercer trimestre). No presenta signos de insuficiencia cardíaca.

CSV: TA 112/ 76. FC 78 x´, FR 18x´.

Electrocardiograma: Normal.

En el ecocardiograma, se evidenció dilatación leve de aurícula izquierda, patrón de lleno mitral de tipo relajación retardada, relación E mitral/e tisular 10 cm/s, onda S tisular del anillo mitral lateral 7 cm/s, onda S tisular del anillo tricuspídea 9 cm/s, TAPSE 18 mm, ausencia de valvulopatías, resto del estudio normal.

FEVI por fórmula de Simpson: 45 %. Deformación o *strain* longitudinal global (SLG) del VI –18 %.

Aporta resultados de un ecocardiograma previo al inicio del tratamiento que informa FEVI: Normal. FEVI 55 %. SLG del VI –22 % (realizado con ecocardiográfo Philips) Al momento del estudio el paciente se presentaba con TA 116/78 FC 68x´). Resto del estudio normal.

Para recordar:

En la evaluación de un paciente con caída de la FEVI o insuficiencia cardiaca (IC) sintomática relacionada con la quimioterapia, deben considerarse los motivos del tratamiento, las drogas utilizadas, la dosis, si se cuenta o no con opciones menos cardiotóxicas, el riesgo de suspender el tratamiento y el tiempo en el que el tratamiento debería retomarse.

¿Qué información necesita el cardiólogo del oncólogo?

¿En qué escenario recibe tratamiento la paciente?

El tratamiento es adyuvante, la paciente no tiene evidencia de enfermedad y el tratamiento tiene como finalidad disminuir el riesgo.

¿Tuvo evaluación cardiológica antes del inicio del tratamiento?

Sí, dado que debía recibir antraciclinas, drogas potencialmente cardiotóxicas, se solicitó evaluación previa y seguimiento.

¿Qué antecedentes oncológicos tiene la paciente?

Se trata de una paciente de 26 años, embarazada, con diagnóstico de cáncer de mama a quien se le realizó una mastectomía izquierda con vaciamiento ganglionar axilar a las 14 semanas de gestación.

La anatomía patológica informó un tumor de 2 cm y 2 de 8 ganglios comprometidos. La inmunohistoquímica mostró receptores estrogénicos y de progesterona positivos (85 % y 80 %) y Her2 negativo.

Se planificó tratamiento adyuvante con doxorrubicina 60 mg/m² y ciclofosfamida 600 mg/m² seguido por 4 ciclos seguido de paclitaxel 80 mg/m² semanal por 12 semanas.

¿Qué tratamiento recibió? ¿Qué dosis?

Al momento de la consulta la paciente recibió 4 ciclos de doxorrubicina y ciclofosfamida con una dosis acumulada de doxorrubicina de 240 mg/m².

¿Debe continuar recibiendo tratamiento?

Si bien el plan inicial consideraba solo 4 ciclos de doxorrubicina y ciclofosfamida, el tiempo a la fecha de parto no permite continuar con la propuesta de paclitaxel semanal y se desea completar 2 ciclos más de doxorrubicina.

¿Existen opciones de tratamiento menos tóxicas?

No en este caso. De no poder continuar tratamiento se suspenderá la adyuvancia.

Evaluación cardiológica

¿Qué debemos hacer ante una disminución de la FEVI (sintomática o no) o del SLG del VI durante el tratamiento?

EInicialmente alertar al oncólogo tratante de la situación del paciente y entre ambos definir la conducta.

Posteriormente se iniciará tratamiento cardioprotector y antirremodelado. En pacientes asintomáticos con caída de la FEVI, fármacos como los antagonistas de la angiotensina (IECA o ARAII) y de la aldosterona, betabloqueantes selectivos (BB) y estatinas han demostrado atenuar la caída de la FEVI (e, incluso, normalización de la FEVI) y prevenir la progresión del deterioro. [1-8]

En pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca, se indica el tratamiento convencional. El tratamiento apropiado y precoz de la disfunción ventricular izquierda (DVI) está vinculado con la reversibilidad de la cardiotoxicidad. [1-3, 5-8]

La efectividad del sacubitril/valsartán para atenuar la DVI inducida por antraciclinas y prevenir el remodelado del VI ha sido evaluada en estudios experimentales y validado en series con escaso número de pacientes y ha mostrado resultados alentadores cuando se lo compara con BB y antagonistas de la angiotensina. Se requieren estudios de mayor magnitud para corroborar estos resultados. [9]

En pacientes estables se debe promover la actividad fí-

sica y siempre se debe realizar un tratamiento óptimo de los factores de riesgo cardiovasculares (hipertensión arterial, dislipemias, diabetes, etc.). [1, 3-5, 7]

Según el Consenso de Cardio-oncología de la Sociedad Argentina de Cardiología, (1) las siguientes serían las estrategias ante modificaciones de la FEVI durante el tratamiento del cáncer:

- Si la FEVI disminuye <10 puntos a un valor >53 % (con SLG del VI normal o variaciones menores del 15 %) puede continuar y no se indica cardioprotección.
- Si la FEVI se reduce a <53 % o cae 20 puntos porcentuales, pero se mantiene por encima del 53 %, (asociado o no a una disminución del SLG del VI mayor del 15 %) iniciar cardioprotección (IECA y betabloqueantes inicialmente) para tratar de prevenir la progresión de la DVI. Además, se debe alertar a los oncólogos y evaluar cada caso en forma individual antes de definir una conducta. Monitorear mensualmente la FEVI.
- Si la fracción de eyección disminuye a <45 % o cae 10 puntos porcentuales, pero se mantiene por encima del 45 %, se recomienda inicio de tratamiento cardioprotector (antirremodelado), monitoreo de la FEVI mensual y alertar al oncólogo para suspender tratamiento oncológico. Se recomienda suspender 3-4 semanas quimioterapia, reevaluar y definir una conducta.
- Si la FEVI disminuye a un valor <40 %, debe confirmarse el valor y suspenderse la quimioterapia potencialmente cardiotóxica. Se debe intensificar el monitoreo de la FEVI e instaurar tratamiento para la disfunción ventricular o la insuficiencia cardíaca (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, betabloqueantes, diuréticos y antialdosterónicos). Informar al oncólogo tratante para la revaloración del tratamiento oncológico de forma individualizada.

En relación con nuestra paciente, el cáncer de mama durante el embarazo es infrecuente y su tratamiento involucra a la mujer gestante y al niño por nacer. [10, 11]

No hay consenso sobre el manejo del cáncer en la mujer embarazada y toda conducta dependerá de varios factores, como el estadio del cáncer (local o metastásico), el tamaño y tipo de tumor, el tiempo de gestación, el cuadro clínico de la paciente y su elección. Sin embargo, hay conductas establecidas:

- No se debe administrar quimioterapia en el primer trimestre de gestación debido al elevado riesgo de teratogénesis.
- Las antraciclinas son consideradas drogas seguras a partir del segundo trimestre del embarazo.
- La quimioterapia debe suspenderse 3-4 semanas antes de la FPP (fecha probable de parto) por el elevado riesgo de complicaciones infecciosas y sangrado. [10, 11]
- La radioterapia y los anti-Her 2 están contraindicados durante el embarazo.
- Existe escasa evidencia sobre los efectos de la terapia hormonal.
- La cirugía es medianamente segura a partir del segundo trimestre de gestación.

La estrategia ante la caída de la FEVI no difiere del resto de la población, excepto los medicamentos contraindicados en la gestación y la indicación de realizar monitoreos con métodos libres de radiación. [1, 3-5, 7]

Resolución del caso

En la paciente consultada, se constata la caída de 10 puntos de la FEVI y más del 15 % del SLG, sin signos de IC, por lo que se considera una disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer. [1, 3-7]

Se indicó tratamiento cardioprotector con BB y control ecocardiográfico en 2-3 semanas.

Se planificó monitoreo mensual de la FEVI (Consenso SAC), durante los 6 meses posteriores. Se informó que NO puede recibir IECA/ARA II, ya que están contraindicados en el embarazo, y que no podrá completar los 2 ciclos programados de AC.

Algunas consideraciones adicionales

El caso de esta paciente constituyó un gran desafío. No tenía factores de riesgo cardiovasculares y recibió drogas potencialmente cardiotóxicas (antraciclinas 240mg/m²). El monitoreo de la FEVI permitió detectar DVI asintomática e instaurar tratamiento cardioprotector, así como suspender el tratamiento programado, lo que evita un mayor deterioro.

Su condición de gestante imposibilitó indicar un tratamiento cardioprotector/antirremodelado óptimo, ya que no podía recibir IECA o ARAII.

Si bien a las AC se les atribuye un daño cardiovascular "irreversible" vinculado con su mecanismo de acción (formación de complejos ternarios ADN + antraciclinas + AC, liberación de radicales libres, apoptosis, etc.), se ha demostrado que la corta duración de la DVI y el tratamiento precoz favorecen la recuperación de la FEVI. [1, 3-5, 7]

Actualmente, se encuentra en seguimiento por cardio-oncología y se observa una recuperación parcial de la FEVI

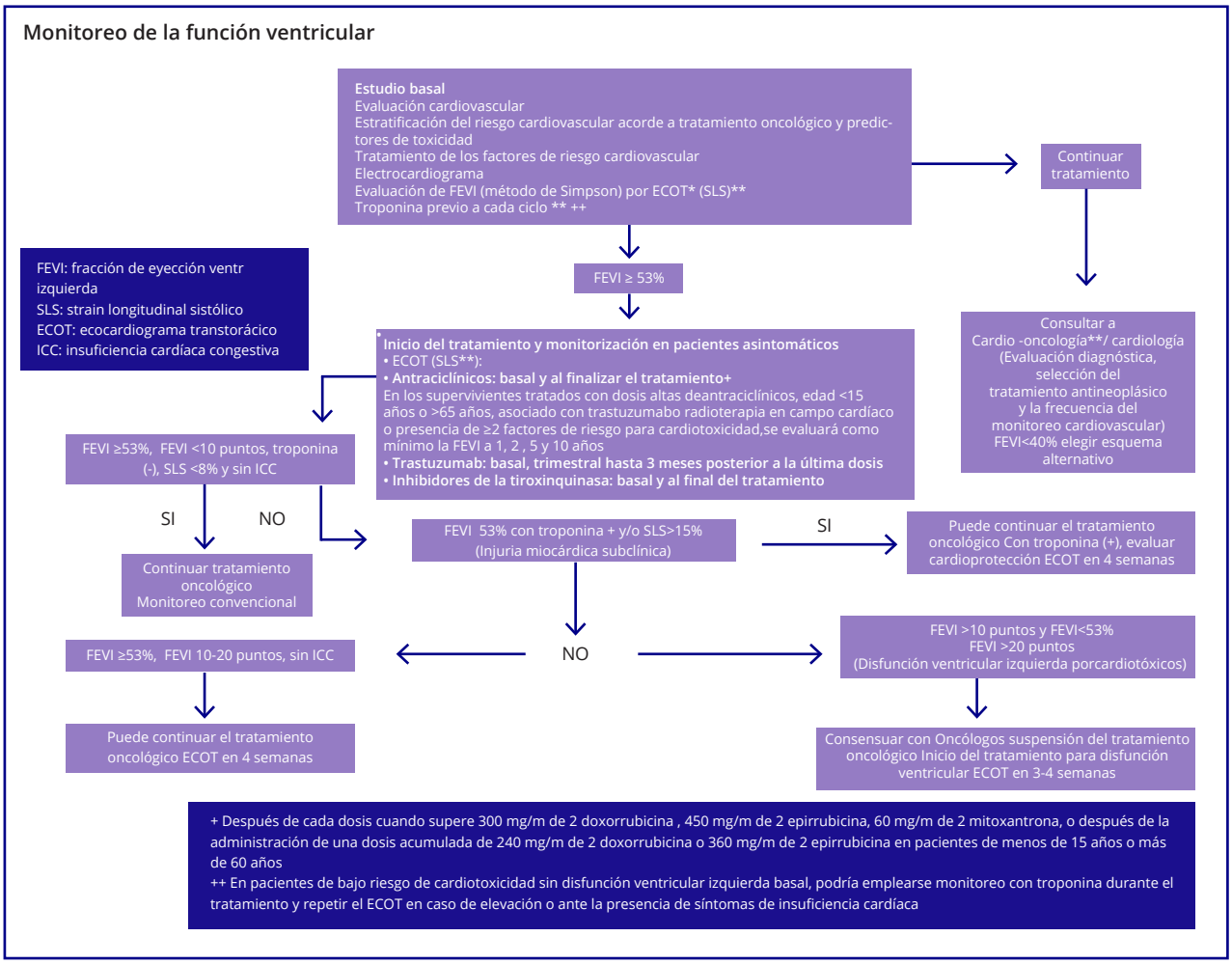
El trabajo conjunto y la comunicación fluida (en un idioma común a ambos) entre el oncólogo y el cardiólogo posibilitó detectar la caída asintomática de la FEVI, establecer los riesgos-beneficios de suspender el tratamiento adyuvante, llegar con la gestación a término, sin aumentar el riesgo oncológico de la paciente, ni un mayor deterioro de la función ventricular.

Lectura adicional

La DVI y la IC son efectos adversos que pueden presentarse durante el tratamiento del cáncer y comprometen su efectividad si debe ser suspendido. Existen múltiples drogas potencialmente cardiotóxicas; las antraciclinas y el trastuzumab-anticuerpo monoclonal anti HER 2- son las que se asocian con mayor frecuencia con estos efectos adversos. [1, 3-5, 7]

Existen varios mecanismos implicados en el daño mio-

Algoritmo del monitoreo de la función ventricular. *Modificado del Consenso de Cardio-oncología. SAC Rev Argent Cardiol 2019;87(suplem 5): 1-88.*



cárdico y la posterior caída de la FEVI. En el caso de las antraciclinas, la DVI está relacionada con el mecanismo tipo I (muerte celular), el cual es dosis-dependiente y habitualmente es irreversible. Mientras que con drogas como el trastuzumab, la DV está vinculada con el mecanismo tipo II (disfunción transitoria al inducir cambios en las proteínas contráctiles) que es dosis-independiente y frecuentemente reversible. Habitualmente con los anti-Her 2 la DVI es leve a moderada, mejora con tratamiento médico y con la suspensión del fármaco en el término de 4 a 6 semanas. Incluso es posible reanudar el tratamiento, lo que no suele suceder con las antraciclinas. [1, 3-5, 7]

El deterioro de la FEVI puede ser irreversible, parcial o totalmente reversible. Se considera irreversible cuando no recupera la FEVI o la diferencia entre su valor basal y el valor posquimioterapia es mayor de 10 puntos. Es parcialmente reversible cuando dicha diferencia está entre 5-10 puntos porcentuales, y reversible cuando el paciente recupera la función ventricular y queda con una diferencia menor de 5 puntos porcentuales. [1]

En pacientes que recibirán drogas potencialmente cardiotóxicas, se sugiere comenzar el control cardiológico antes del inicio del tratamiento oncológico para estratificar riesgo y definir frecuencias de monitoreo a fin de detectar toxicidad cardíaca antes de que desarrolle síntomas.

Existen factores asociados con el riesgo de toxicidad: sexo femenino, edad (>65 o <18 años), radioterapia mediastinal, quimioterapia previa, FEVI basal en el límite inferior normal o deteriorada, factores de riesgo o enfermedad cardiovascular preexistente, dosis elevadas de antraciclinas, asociación con otras drogas antineoplásicas (ciclofosfamida, paclitaxel, trastuzumab), insuficiencia renal, biomarcadores elevados antes del tratamiento antineoplásico. Todos ellos permiten individualizar el riesgo del paciente en bajo, moderado, alto o muy alto riesgo. Nuestra paciente fue estratificada como paciente de moderado riesgo por lo que se realizaron controles de su función ventricular basal y al finalizar el cuarto ciclo de antraciclinas. [1]

Históricamente, en los pacientes que recibían antraciclinas se recomendaba evaluar la FEVI antes de comenzar el primer ciclo y una vez finalizado el tratamiento. Sin embargo, en los últimos años se propone una frecuencia

de controles "individualizada", según el riesgo basal y los cambios en la FEVI durante el tratamiento, que incorpora el concepto de "el riesgo que cambia durante y después de la quimioterapia". [12-14]

Un abordaje individualizado también hace referencia a la valoración de los siguientes aspectos antes de tomar una conducta: la gravedad de la disfunción ventricular, la clase funcional, el estatus clínico, el pronóstico del cáncer y la eficacia de la quimioterapia. [14]

Si bien no existe unanimidad o consenso en la definición de disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer o cardiotoxicidad, una de las más utilizadas es la siguiente: caída de 10 puntos porcentuales de la FEVI (en 2 estudios consecutivos) por debajo del valor normal (50 %-55 %) o de 5 puntos asociado con signos de insuficiencia cardíaca, la cual constituye una indicación absoluta de suspensión de la quimioterapia. [1, 3-5, 7]

Ante una disminución de 10 punto de la FEVI con un valor por arriba del normal (mayor del 53 %), debe ser reevaluado a las 2-4 semanas. [1, 3-5, 7]

No existen guías o consensos dirigidos al manejo de embarazadas con cáncer que reciben drogas potencialmente cardiotóxicas. La evaluación y la frecuencia de los controles se debe realizar igual que en una mujer no gestante. [1, 3-5, 7] El método recomendado para evaluar la función ventricular es el ecocardiograma, teniendo en cuenta sus ventajas y limitaciones (variabilidad interobservador, sensibilidad del método, limitaciones técnicas). [1, 3-5]

Se sugiere realizar el monitoreo de la función ventricular con idéntica modalidad de imagen (libre de radiación) y utilizando los mismos equipos (particularmente si se evaluarán parámetros de deformación miocárdica). Debe reportarse el estado hemodinámico (TA y FC), conocer la medicación que recibe, el momento de realización del estudio en relación con la quimioterapia (basal, número del ciclo, al finalizar). [7]

De igual manera, se recomienda efectuar los ecocardiogramas con operadores expertos, que conozcan su variabilidad en las mediciones y grabar las imágenes adquiridas en cada control.

En estos últimos años se han evaluado algunos parámetros ecocardiográficos que preceden a la caída de la FEVI, los cuales tienen valor pronóstico, pero no indican la suspensión de la quimioterapia. Ellos son: reducción del SLG del VI, aumento del volumen de la AI, parámetros compatibles con disfunción del VD o alteración de la función diastólica, entre otros. [15-18]

Recientemente algunas sociedades científicas definen una nueva entidad, la DVI subclínica, considerada como tal, a la reducción del SLG del VI mayor del 15 % durante el tratamiento, en relación con su valor basal, manteniendo una FEVI normal. [1, 7, 12]

Ante discrepancias en los valores de la FEVI y la necesidad de definir estrategias, o la presencia de mala ventana ultrasónica, se recomienda realizar resonancia cardíaca que es el método de referencia (gold standard) para valorar volúmenes y FEVI. [12]

El ventriculograma radioisótopico está indicado en pacientes con expansores con material ferromagnético, portadores de CDI o marcapasos no resonables o que poseen elementos metálicos implantados. No es aconsejable monitorear a los pacientes con métodos que los exponga a la radiación (MUGA, tomografía). [12, 19]

Los biomarcadores (troponinas, pro-BNP, BNP, etc.) son utilizados en algunas instituciones para determinar riesgo de toxicidad. [20, 21]

La medición de biomarcadores y el análisis de parámetros ecocardiográficos de deformación miocárdica han permitido detectar precozmente el daño miocárdico y, en algunos estudios, han demostrado ser predictores de la caída de la FEVI. Aunque su uso no es masivo, existen múltiples algoritmos sobre el manejo de pacientes oncológicos que incluyen a ambos. [17, 20, 21]

La importancia de un diagnóstico precoz de DVI radica en la posibilidad de indicar cardioprotección, suspender drogas potencialmente cardiotóxicas, indicar formulaciones con menor toxicidad (por ejemplo, doxorrubicina liposomal, contraindicada en embarazadas), modificar esquemas, utilizar protectores cardíacos como dexrazoxano, lo que podría llevar a una recuperación de la FEVI especialmente en DVI menos graves, de cortos períodos de duración y en pacientes con escasas comorbilidades.

REFERENCIAS

1. *Lax J, Piñeiro D, Zylberman M, y col. Consenso de Cardio-oncología. Sociedad Argentina de Cardiología. Rev Argent Cardiol 2019;87(suplem 5):1-88. https://www.sac.org.ar/consenso/consenso-de-cardio-oncologia/*
2. *Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-Induced Cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. J Am Coll Cardiol 2010;55(3):213-20.*
3. *López-Fernández T, Martín García A, Beltrán A, y col. Cardio-onco-hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. Rev Esp Cardiol. 2017;70:474-86. http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.12.021*
4. *Curigliano G, Lenihan D, Fradle M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. Ann Oncol 2020;31:171-190. http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.023.*
5. *Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2016;34:1-23.*
6. *Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2014;15:1063-93.*
7. *Zamorano JL, Lancellotti P, Rodríguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of*

the ESC Committee for Practice Guidelines. Eur Heart J 2016;37:2768-801.

8. *Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2016;37:2129-200. http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128*
9. *Boutagy NE, Feher A, Pfau D et al. Dual Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibition With Sacubitril/Valsartan Attenuates Systolic Dysfunction in Experimental Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. J Am Coll Cardiol CardioOnc 2020; 2:774-87.*
10. *Michieletto S, Saibene T. Preliminary monocentric results of biological characteristics of pregnancy-associated breast cancer. Breast. 2014; 23(1):19-25.*
11. *Strasser-Weippl K, Ramchandani R. Pregnancy-associated breast cancer in women from Shanghai: risk and prognosis. Breast Cancer Rest Treat. 2015;149(1):255-61. http://dx.doi.org/10.1007/s10549-014-3219-9.*
12. *Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). Eur J Heart Fail. 2020;22:1504-24. http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.1957*
13. *Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, et al. Evaluation and Management of Patients with Heart Disease and Cancer: Cardio-Oncology. Mayo Clin Proc. 2014;89(9):1287-306. http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.05.013.*
14. *Lyon AR, Dent S, Stanwa S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a Position Statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International CardioOncology Society. Eur J Heart Fail 2020;22(11):1945-60. http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.1920. Epub 2020 Aug 6.*
15. *Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktsis PN, et al. Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Cardiol. 2019;4(10):1007-18. http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2019.2952.*
16. *Liu J, Barac A,Thavendiranathan P, et al. Strain Imaging in Cardio-Oncology. JACC CardioOncol 2020;2:677-89.*
17. *Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, et al; SUCCOUR Investigators. Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy. J Am Coll Cardiol. 2021;77:392-401. http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.020.*
18. *Timóteo AT, Moura Branco L, Filipe F, et al. Cardiotoxicity in breast cancer treatment: What about left ventricular diastolic function and left atrial function? Echocardiography. 2019;36(10):1806-13. http://dx.doi.org/10.1111/echo.14487.*
19. *Saunderson C, Plein S, Manisty Ch. Role of cardiovascular magnetic resonance imaging in cardio-oncology Eur Heart J. Cardiovasc Imaging 2021;22:383-96.*
20. *Alvarez-Cardona JA, Zhang K, Mitchell J et al. Cardiac Biomarkers During Cancer Therapy. JACC CardioOncol 2020;2(5):791-94.*
21. *Pudil R, Mueller CH, Čelutkienė J et al. The role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2020 Nov;22(11):1966-1983. doi: 10.1002/ejhf.2017. Epub 2020 Oct 20.*

2.2.

El paciente que presenta dolor torácico intratratamiento quimioterápico

Dra. María Jimena Gambarte | Dra. Johanna Ayeray Acosta | Dra. Paula Pinto

Un paciente inicia tratamiento quimioterápico por cáncer de colon. A la semana del inicio del primer ciclo, presenta dolor precordial. El oncólogo tratante lo deriva para evaluación.

Consulta al cardiólogo

Recibe un paciente de 57 años de edad, asintomático para dolor precordial y disnea al momento de la consulta.

Examen físico:

Signos vitales: TA 120/ 70. FC 65 x´, FR 14x´.

R1 R2 normales en 4 focos, sin soplos ni R3. No signos de falla de bomba.

Buena entrada de aire bilateral sin ruidos agregados con buena mecánica ventilatoria, eupneico. Abdomen sin particularidades.

Para recordar:

La evaluación de dolor precordial en pacientes oncológicos no difiere de la población general (unidad de dolor precordial). Tiene como objetivo la discriminación de los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) u otras patologías con riesgo de vida de aquellos con dolor torácico de causa no cardíaca y de bajo riesgo de vida.

Ante la sospecha de isquemia miocárdica secundaria a quimioterapia la suspensión inmediata del fármaco es el primer paso.

¿Qué información necesita el cardiólogo del oncólogo?

El pronóstico de la enfermedad con tratamiento y sin este, objetivos y esquema propuesto.

1. ¿En qué escenario recibe tratamiento la paciente?

Paciente con resección completa de un tumor maligno de colon sin evidencia de enfermedad oncológica al momento. Asintomático. En plan de tratamiento adyuvante con quimioterapia, con la finalidad de disminuir el riesgo de recaída.

2. ¿Tuvo evaluación cardiológica antes del inicio del tratamiento?

No, a pesar de que el paciente presenta como factores de riesgo cardiovascular: sexo, edad, sedentarismo.

3. ¿Qué antecedentes oncológicos tiene la paciente?

Se trata de un paciente de 57 años con diagnóstico de adenocarcinoma de colon, hallado durante el estudio de una anemia microcítica hipocrómica. Se realizó una videocolonoscopia que evidenció lesión exofítica de colon ascendente, que ocupaba el 50 % de la luz. Con dicho resultado se realizó una hemicolectomía derecha. El diagnóstico anatomopatológico fue de adenocarcinoma moderadamente diferenciado que invade hasta el peritoneo visceral. Márgenes distal y proximal libres de lesión. Invasión linfovascular presente. Invasión perineural ausente. *Budding* tumoral presente y bajo grado. De los 21 ganglios remitidos, ninguno presenta invasión tumoral.

Estadificación patológica: pT4, pN0, pM0. Proteínas MMR preservadas (por inmunohistoquímica). Tomografía de tórax, abdomen y pelvis posquirúrgica: sin hallazgos patológicos de mención.

4. ¿Qué tratamiento se encuentra recibiendo? ¿Qué dosis?

Actualmente se encuentra en tratamiento con capecitabina 1000 mg/m² cada 12 h, dosis 1 a dosis 14 vía oral, cada 21 d. En plan de realizar 4 ciclos. Cumplió 7 d de tratamiento del primer ciclo antes del evento.

5. ¿Se puede discontinuar el tratamiento? ¿Existen opciones de tratamiento menos tóxicas?

En este caso, tenemos un paciente con cáncer de colon EII de alto riesgo por invasión linfovascular. El tratamiento recomendado se basa en adyuvancia con fluoropirimidinas (5-fluorouracilo + leucovorina o capecitabina) por tres meses, con el cual en diversos estudios se ha demostrado beneficio en términos de sobrevida global del 3 % al 5 % en aquellos que reciben la adyuvancia.

Más allá de la evidencia científica, se trata de un paciente sin enfermedad oncológica activa, donde el objetivo de tratamiento es reducir el riesgo de recaída con la mínima toxicidad posible. En cada caso individual, se analiza de forma multidisciplinaria el riesgo versus el beneficio del tratamiento. La opción es suspender el tratamiento.

Evaluación cardiológica

¿Qué debemos hacer ante la presencia de dolor precordial durante el tratamiento quimioterápico?

No existe evidencia de algoritmos diagnósticos de dolor precordial en pacientes oncológicos que difieran de la población general, por lo que se deben ajustar a los establecidos por las guías actuales. [1, 2]

La unidad de dolor precordial, unidad funcional no estructural, tiene como objetivo la discriminación de los pacientes con SCA u otras patologías con riesgo de vida de aquellos con dolor torácico de causa no cardíaca y de bajo riesgo. Para ello se combina la valoración clínica del paciente (interrogatorio y examen físico) con métodos complementarios, en forma sistematizada y ordenada. [1]

El estudio complementario inicial (electrocardiograma)

realizado e interpretado dentro de los 10 min de ingreso ha proporcionado el diagnóstico inicial diferencial de diversas patologías. Cabe destacar que este método no es suficiente para confirmar el diagnóstico de causa cardíaca, por lo que se debe tener siempre presente la información de marcadores cardíacos (fundamentalmente de troponina ultrasensible) e imágenes (radiografía de tórax, ecocardiograma doppler, tomografía tórax o multicorte, entre otros) para realizar una discriminación rápida de los casos de exclusión (*rule out*) y de inclusión (*rule in*) de los SCA o patología cardiovascular de riesgo como derrame pericárdico-taponamiento, tromboembolismo pulmonar (TEP) y disección aórtica. (Tabla 2.2.1). [3]

La evidencia demuestra que el dolor precordial es la segunda causa de ingreso en el servicio de emergencias, de los cuales la mitad corresponden a causas cardíacas y de ellas solo el 25 % son SCA. Mientras que, en las consultas ambulatorias, solo el 1 % y, de estas, el 1,5 % del dolor es causado por un SCA. [2]

La ausencia de dolor precordial típico no excluye al

Tabla 2.2.1. Causas frecuentes de dolor torácico agudo. *Modificado. Braunwald 's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 2019.11 edición.*

Sistema	Síndrome	Descripción clínica	Descripción clínica
Cardíaco	Angina	Dolor opresivo, quemazón o pesadez retroesternal; se irradia en ocasiones al cuello, a la mandíbula, al epigastrio, a los hombros o al brazo izquierdo	Precipitado por el ejercicio, tiempo frío o estrés emocional; 2-10 min de duración
	En reposo o angina inestable	Igual que la angina, pero puede ser mas intenso	Típicamente <20 min; menor tolerancia al ejercicio; patrón en aumento
	Infarto agudo de miocardio	Igual que la angina, pero puede ser mas intenso	Comienzo súbito, habitualmente duración > 30 min; a menudo se asocia a disnea, debilidad, náuseas y vómitos
	Pericarditis	Dolor agudo y pleurítico agravado por los cambios posturales; duración muy variable	Roce pericárdico
Vascular	Disección aórtica	Dolor muy intenso y lacerante de comienzo repentino en la parte anterior del tórax o la espalda	Marcada intensidad de un dolor que no cede; habitualmente aparece en un contexto de hipertensión o de enfermedad del tejido conjuntivo subyacente, como el síndrome de Marfan
	Embolia pulmonar	Comienzo repentino con disnea y dolor, habitualmente pleurítico con infarto pulmonar	Disnea, taquipnea, taquicardia, signos de insuficiencia cardíaca derecha
	Hipertensión pulmonar	Opresión torácica subesternal, exacerbada con el ejercicio	El dolor se asocia a disnea y a signos de hipertensión pulmonar
Pulmonar	Pleuritis y/o neumonía	Dolor pleurítico, habitualmente de corta duración, sobre el área afectada	Dolor pleurítico y lateral a la línea media, asociado a disnea
	Traqueobronquitis	Sensación quemante en la línea media	Localizada en la línea media y asociado a la tos
	Neumotórax espontáneo	Dolor pleurítico unilateral de comienzo brusco, con disnea	Comienzo brusco con disnea y dolor
Digestivo	Reflujo esofágico	Pirosis subesternal y epigástrica; 10-60 min de duración	Se agrava con las comidas copiosas y en decúbito posprandial; se alivia con antiácidos
	Úlcera péptica	Pirosis prolongada epigástrica o subesternal	Se alivia con comida o antiácidos
	Patología biliar	Dolor epigástrico o en el hipocondrio derecho prolongado	No provocado o tras la comida
	Pancreatitis	Dolor epigástrico y subesternal prolongado e intenso	Factores de riesgo, incluidos alcohol, hipertrigliceridemia, fármacos
Musculo-esquelético	Costocondritis	Comienzo brusco de un dolor intenso fugaz	Se puede reproducir mediante presión sobre la articulación afectada; ocasionalmente edema e inflamación sobre la articulación costocondral
	Patología discal cervical	Comienzo brusco de un dolor fugaz	Se puede reproducir con los movimientos del cuello
	Traumatismos o esguinces	Dolor constante	Reproducido por la palpación o el movimiento de la pared torácica o de los brazos
Infeccioso	Herpes zóster	Dolor como quemazón prolongado en la distribución de un dermatoma	Erupción vesicular en la distribución de un dermatoma
Psicológico	Trastorno de pánico	Rigidez o molestias torácicas, a menudo acompañadas de disnea y con duración < 30 min, sin relación con el ejercicio o el movimiento	Los pacientes pueden presentar otras evidencias de un trastorno emocional

SCA, ya que alrededor del 2 % tienen diagnóstico final de infarto. Esto reviste de importancia al momento del interrogatorio, debido a que la población oncológica puede presentar distorsión de las características del dolor precordial a causa de múltiples factores, como el tratamiento con analgésicos (especialmente opioides) o la presencia de neuropatías propias del cáncer, la quimioterapia o la radioterapia. Estudios retrospectivos evidencian que, en los pacientes con cáncer, los SCA sin elevación del segmento ST son la presentación más frecuente, el 30 % tienen dolor precordial tipo anginoso, 44 % disnea y casi un 25 % hipotensión arterial. [4]

El conocimiento de los fármacos cardiotóxicos involucrados con eventos isquémicos (Tabla 2.2.2) y los escenarios posibles de aparición del dolor precordial en pacientes oncológicos (durante la infusión, 72 h posteriores a la finalización o durante la semana de inicio del tratamiento ambulatorio vía oral) nos invita a dialogar con el oncólogo acerca de la probabilidad de estar ante la presencia de cardiotoxicidad y consensuar la suspensión del tratamiento hasta obtener el resultado de los estudios que pueden confirmar o descartar tal sospecha. [5]

La evaluación de todo paciente con dolor torácico debe incluir 3 escalones: (1)

PRIMER ESCALÓN

A. Valoración clínica del paciente

Es primordial la detección de los signos y síntomas compatibles con inestabilidad hemodinámica correspondientes a patologías que pueden poner en riesgo la vida del paciente y requerir un tratamiento de inmediato (SCA, TEP o disección aórtica). En el caso de los pacientes oncológicos que se encuentran en tratamiento de infusión del fármaco potencialmente cardiotóxico y ante la sospecha de un SCA, hay que suspender la administración del fármaco, iniciar tratamiento con nitritos intravenosos y bloqueantes cálcicos por vía oral e internación en cuidados intensivos (clase I, nivel de evidencia C). [5]

Si el riesgo de vida es bajo, el planteo rondará en un egreso hospitalario seguro con solicitud de estudios complementarios durante el período de observación o en forma ambulatoria.

B. Interrogatorio / examen físico

El objetivo es detectar los antecedentes patológicos personales: factores de riesgo cardiovascular (habitualmente compartidos entre la enfermedad cardiovascular y la oncológica), patologías relevantes asociadas y enfermedad oncológica (diagnóstico, tratamiento actual y previo haciendo hincapié en el tipo de droga utilizada). Con respecto al dolor torácico, preguntar por la intensidad, localización, irradiación, duración, momento de inicio y evolución, actividades que lo exacerban o alivian y síntomas acompañantes (Tabla 2.2.1).

Existen reportes de las características del dolor torácico durante infusión de 5 fluorouracilo, como es la localización del vasoespasmo y el tiempo de aparición de los síntomas. Por ejemplo, la vasoconstricción vascular periférica (braquial) se da al inicio de la infusión mientras que el vasoespasmo coronario aparece al final. [6]

En el examen físico, la búsqueda de signos clínicos debe centrarse en aquellas relacionadas con el riesgo vital antes mencionadas.

SEGUNDO ESCALÓN: Uso de métodos complementarios

A. Electrocardiograma:

Ayuda a definir tanto el diagnóstico como el pronóstico del paciente. Se recomienda realizar electrocardiograma de 12 derivaciones y su interpretación dentro de los 10 min posteriores al primer contacto médico. Se avala el uso de derivaciones adicionales (derechas y dorsales) ante la sospecha de isquemia no localizada en derivaciones estándar, así como la repetición del trazado en los casos de recurrencia de dolor o cuando el diagnóstico no es concluyente.

La admisión con un electrocardiograma normal, no debe ser usado como único método para excluir un SCA, ya que entre el 40 % y el 60 % de los pacientes presentan un electrocardiograma normal o cambios inespecíficos del segmento ST y onda T. La aparición de nuevas alteraciones del segmento ST en forma persistente o transitoria ≥0,05 mV) durante el episodio de dolor torácico son muy sugestivos de isquemia aguda.

B. Marcadores cardíacos:

El uso de troponinas ultrasensibles (troponina T o I) permite una mayor precisión del diagnóstico de cuadros clínicos de lesión miocárdica. Al ser un marcador no específico de la enfermedad, hay diferentes situaciones que pueden cursar con elevación de esta e interpretarse como falso positivo, lo que es incorrecto, ya que la mayoría reflejan una enfermedad cardíaca subyacente macrovascular o microvascular. Así la medición

Tabla 2.2.2. Quimioterapia e isquemia miocárdica. Modificado de Consenso de Cardio-Oncología. iedad Argentina de Cardiología. Rev Argent Cardiol 2019;87(suplem 5): 1-88.

Quimioterápico	Incidencia
5-fluorouracilo	1,6-8%
Capecitabina	5,5%
Paclitaxel	5%
Interferoón	3%
Sorafenib	2,7%
Erlotinib	2,3%
Cisplatino	2%
Oxaliplatino	2%
Docetaxel	1,7%
Bevacizumab	1,5%
Interleucina 2	1,5%
Alcaloides de la vinca	1,5%

Tabla 2.2.3. Elevaciones de los títulos de troponina cardíaca debido a lesión miocárdica *(modificada del Consenso para el manejo de pacientes con dolor precordial. Sociedad Argentina de Cardiología. Rev Argent Cardiol 2016;84[suplem 4]: 378-401)*

Lesiones relacionadas con la isquemia miocárdica primaria
– Rotura de placa
– Formación de trombo intraluminal en la arteria coronaria
Lesiones por isquemia miocárdica relacionadas con el desequilibrio entre suministro y demanda
– Taquiarritmias o bradiarritmias
– Disección aórtica o enfermedad grave de la válvula aórtica
– Miocardiopatía hipertrófica
– Shock cardiogénico, hipovolémico o séptico
– Insuficiencia respiratoria grave
– Anemia grave
– Hipertensión con o sin hipertrofia ventricular izquierda
– Espasmo coronario
– Vasculitis o embolia coronaria
– Disfunción endotelial coronaria sin enfermedad coronaria significativa
– Esfuerzos físicos extenuantes
Lesiones no relacionadas con la isquemia miocárdica
– Contusión cardíaca, cirugía, ablación, marcapasos o choques con desfibrilador
– Rabdomiólisis con deterioro cardíaco
– Miocarditis
– Agentes cardiotóxicos como antraciclina o trastuzumab
Lesión miocárdica multifactorial o indeterminada
– Insuficiencia cardíaca
– Miocardiopatía por estrés (takotsubo)
– Embolia pulmonar grave o hipertensión pulmonar
– Sepsis y pacientes críticos
– Insuficiencia renal
– Afecciones neurológicas graves y agudas como accidente cerebrovascular o hemorragia subaracnoidea
– Enfermedades infiltrativas como amiloidosis o sarcoidosis

positiva no solo se asocia a mal pronóstico, sino que la variabilidad en las diferentes muestras puede ayudar a distinguir causas isquémicas de las no isquémicas, así como también las causas agudas de las crónicas (Tabla 2.2.3).

Las guías actuales de SCA sin elevación del segmento ST recomiendan el uso de troponina ultrasensible como biomarcador estándar para la práctica clínica (recomendación clase I nivel de evidencia A) y aconsejan 2 muestras en aquellos pacientes con sospecha de SCA sin elevación del segmento ST (primera medición enzimática al momento del ingreso y luego a las 3 h o al momento del ingreso y la hora). Cabe aclarar que el algoritmo más corto debe haber sido validado en la institución (recomendación I nivel de evidencia B). Ante la no disponibilidad de troponina, se recomienda usar CPK MB (recomendación I nivel de evidencia C). [7]

El diagnóstico de infarto se descarta ante la presencia de marcadores normales en las mediciones seriadas (valores por debajo del percentil 99), más la presencia de dos requisitos: paciente asintomático para angor y un riesgo bajo de mortalidad hospitalaria (escala de GRACE menor de 140). En aquellos pacientes que se presentan luego de 6 h del inicio del dolor, una sola medición al momento del ingreso es considerada suficiente. Sucederá lo contrario con aquellos que tengan resultado positivo o ante la presencia de un cambio relevante a las 3 h (Figura 2.2.1). [8]

TERCER ESCALÓN: Métodos de diagnóstico por imágenes y pruebas funcionales

A. Radiografía de tórax:

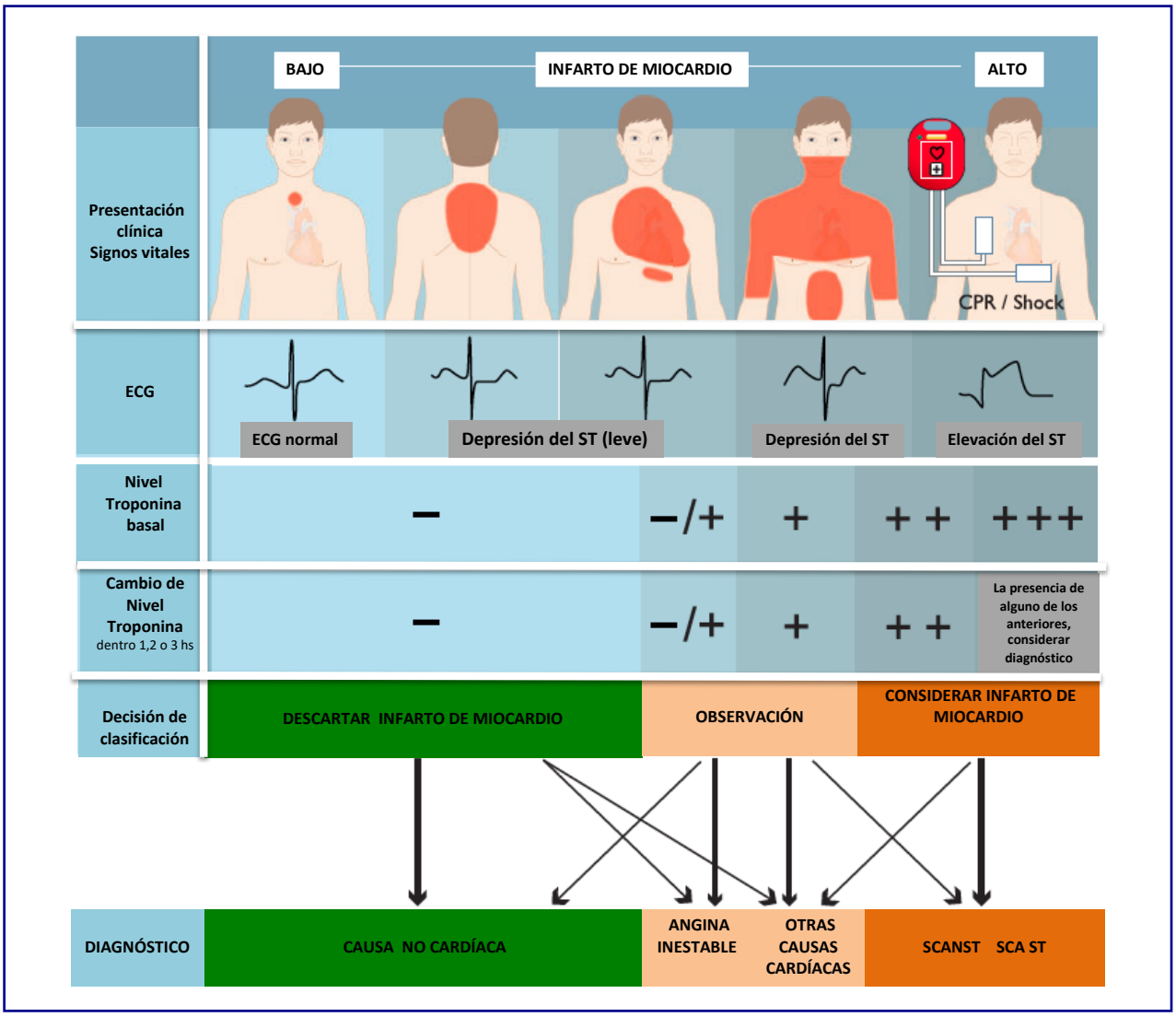
De escasa utilidad en el SCA, pero de relevancia para las causas no coronarias de riesgo vital: disección aórtica (ensanchamiento mediastínico), derrame pericárdico-taponamiento (aumento de la relación cardiotorácica).

B. Tomografía multicorte:

Si bien es cierta su limitación en cuanto a la disponibilidad en las instituciones, su éxito radica en la posibilidad de descartar el diagnóstico de 3 patologías de riesgo: TEP, disección aórtica y enfermedad coronaria.

Es la prueba de elección en pacientes con una probabilidad clínica baja de enfermedad coronaria, y sin diagnóstico previo de esta. La prueba detecta la aterosclero-

Figura 2.2.1. Algoritmo diagnóstico y triage de Síndrome Coronario Agudo. *Modificado. ESC2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2021;42(14):1289–367. ECG: electrocardiograma*



sis coronaria subclínica, pero también puede descartar la enfermedad coronaria anatómica y funcional significativa. Tiene valores de precisión más altos cuando la probabilidad clínica es baja.

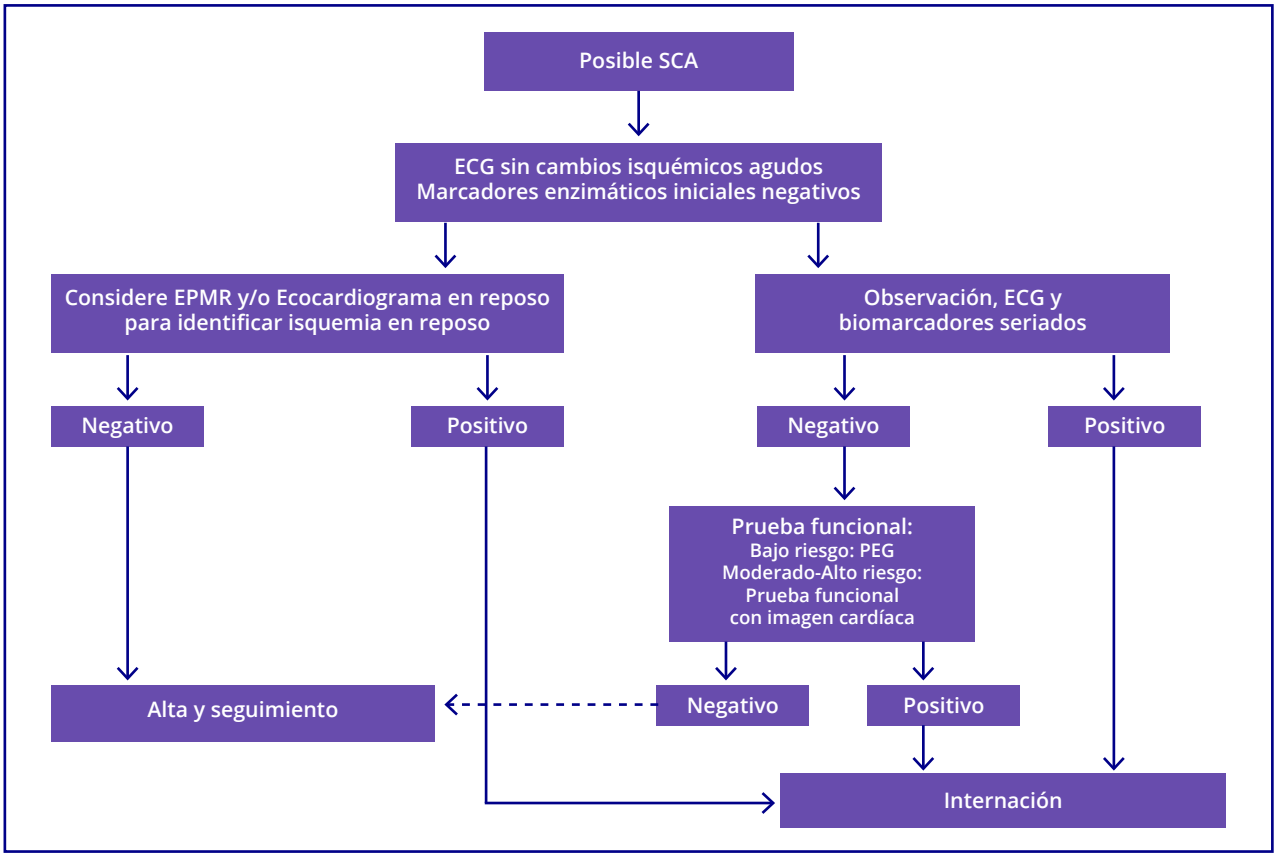
C. Ecocardiograma doppler:

Su importancia radica en el rápido acceso, disponibilidad y utilidad para aportar datos que permitan discernir 3 importantes patologías de riesgo vital al poder evidenciar trastornos transitorios de la motilidad parietal y función del ventrículo izquierdo (SCA) del ventrículo derecho (TEP submasivo-masivo) y ocupación del espacio pericárdico (derrame pericárdico/taponamiento cardíaco).

D. Pruebas evocadoras de isquemia (pruebas funcionales):

El objetivo es discriminar los pacientes de bajo riesgo que puedan ser externados en forma segura de aquellos que tienen algún compromiso del flujo coronario, en los que es necesario continuar su evaluación y tratamiento. Se halla limitada solo a aquellos pacientes que se encuentran libres de síntomas en reposo, que no presentan evidencia de lesión miocárdica en el electrocardiograma y en los marcadores cardíacos seriados. Existen pruebas evocadoras con imágenes y sin estas, y realizadas con ejercicio o fármacos. Estas últimas están dirigidas especialmente a aquella población que por problemas de movilidad no puede llevar a cabo un esfuerzo físico. En este caso, se administran fármacos que simulan los cambios que deberían producirse en el corazón con el ejercicio y se añade una técnica de imagen (ecocardiograma) o una prueba isotópica (SPECT). Son de segunda elección y se prefieren las pruebas de esfuerzo, ya que es una manera de evaluar la cardiopatía isquémica más fisiológica (Figura 2.2.2). [2]

Figura 2.2.2. Consenso para el manejo de pacientes con dolor precordial. *Sociedad Argentina de Cardiología. Rev Argent Cardiol 2016;84 (suplem 4): 378-401. SCA síndrome coronario agudo, ECG electrocardiograma, PEG prueba ergométrica graduada, EPMR estudios de perfusión miocárdica en reposo.*



Resolución del caso

El paciente fue evaluado en el servicio de emergencias por presentar dolor precordial atípico, de 10 min de duración, asociado a disnea. Allí se realizó unidad de dolor precordial con marcadores cardíacos negativos, electrocardiograma sin cambios isquémicos agudos, ecocardiograma basal sin trastornos de la motilidad y función sistólica del ventrículo izquierdo normal y tomografía de tórax con protocolo para TEP negativa. (Figura 2.2.3)

Se lo externa con indicación de control cardiológico y oncológico.

Se decidió en forma conjunta (cardio-oncología y oncología) suspender el tratamiento oncológico ante la sospecha de estar frente a isquemia miocárdica secundaria a capecitabina. Con este diagnóstico presuntivo, se indicó la realización de un ecocardiograma doppler para valoración de motilidad y función miocárdica y tomografía multicorte para evaluación de enfermedad coronaria.

1. ***Ecocardiograma doppler:*** Diámetro diastólico y sistólico conservado. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo de 60 % (FEVI). Sin trastornos segmentarios de la motilidad. Fibrosis de la válvula aórtica de aspecto trivalva, con apertura conservada. Resto de las válvulas normales. Los diámetros de cavidades derechas normales. Septum interauricular intacto. Velocidades diastólicas normales al nivel del tracto de entrada del ventrículo derecho con patrón de llenado normal. Se detectó insuficiencia tricuspídea fisiológica. Vena cava inferior normal.
2. ***Tomografía multicorte:*** Tronco sin lesiones. La arteria descendente anterior presenta en el tercio medio pequeño trayecto intramuscular. Primera y segunda diagonal sin lesiones. La arteria circunfleja se agota antes de la cruz y da una obtusa marginal de buen calibre, ambas arterias sin lesiones En la unión del tercio medio y distal presenta placa fibrocálcica que impresiona generar estenosis leve de la luz. La arteria descendente posterior y tronco de posterolaterales sin lesiones.

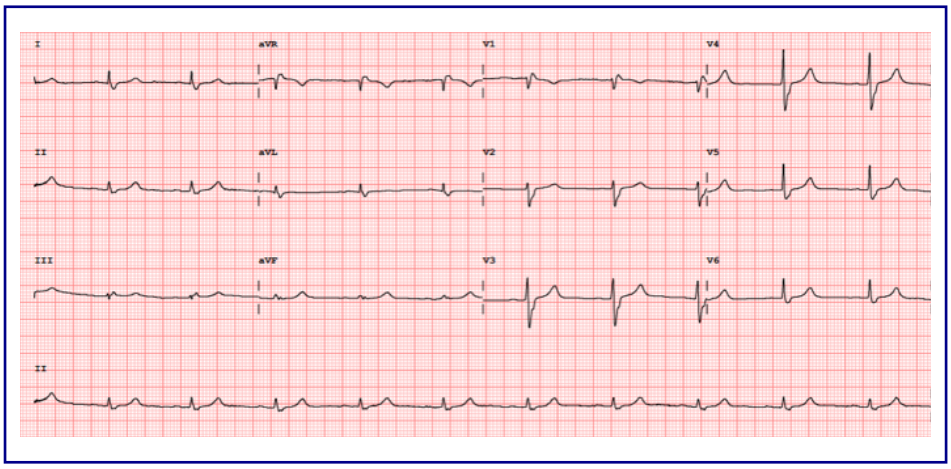
Se interpretó en primera instancia como dolor precordial secundario a tratamiento con capecitabina en un paciente con sustrato posible para este.

Se indicó control de factores de riesgo cardiovascular según las guías actuales.

Se habló con el servicio de oncología quien decidió discontinuar en forma definitiva el tratamiento.

Posteriormente el paciente intercurrió con litiasis renal recurrente y durante ese período no presentó nuevos episodios de dolor precordial, por lo que en dicho escenario

Fig 2.2.3.



donde existió aumento del doble producto y ante la ausencia de dolor, se sostuvo aún más la relación causa-efecto de la droga oncológica (vasoespasmo). Se confirmó en forma posterior la ausencia de isquemia con una prueba de esfuerzo.

RESUMEN:

Paciente oncológico que presenta dolor torácico durante el tratamiento quimioterápico:

1. Tratamiento endovenoso:
   a. Suspender la administración del fármaco.
   b. Iniciar tratamiento con nitritos intravenosos y bloqueantes cálcicos por vía oral e internación en cuidados intensivos (clase I, nivel de evidencia C).
2. Tratamiento oral:
   a. Suspender tratamiento oncológico.
   b. Unidad de dolor precordial (3 pasos):
      1. Valoración clínica.
      2. Solicitud de electrocardiograma y marcadores cardíacos (preferentemente troponina ultrasensible).
      3. Método diagnóstico con imágenes y pruebas funcionales.

Algunas consideraciones adicionales

Las guías europeas de cardiotoxicidad recomiendan en pacientes de moderado o alto riesgo (presencia de factores de riesgo cardiovascular, enfermedad coronaria preexistente y antecedente de cardiotoxicidad por 5-fluorouracilo) realizar pruebas de evocación de isquemia antes de iniciar tratamiento con drogas potencialmente cardiotóxicas relacionadas con cardiopatía isquémica, [9] así mismo medidas como la disminución de dosis y tiempo de infusión (menor de 3 h), evitar la administración conjunta de otros fármacos, como el cisplatino, leucovorina y mitomicina C y el monitoreo electrocardiográfico durante la infusión de las drogas potencialmente cardiotóxicas podrían ser beneficiosas para este grupo de pacientes. [5]

No existe evidencia de alta calidad metodológica de fármacos que demuestren beneficio para la prevención del desarrollo de eventos cardiovasculares. Algunos grupos recomiendan el uso de bloqueantes cálcicos (verapamilo) y nitroglicerina transdérmica para pacientes en tratamiento con 5-fluorouracilo o capecitabina, ya que el mecanismo más reconocido es el vasoespasmo. [5, 10]

La educación del paciente antes del inicio del tratamiento sobre los síntomas relacionados con la cardiotoxicidad, especialmente el dolor torácico y la forma con la que debe proceder ante su presencia para diagnóstico y tratamiento (recurrir al servicio de emergencia o a la consulta cardiológica o cardio oncológica) es fundamental.

Debemos recordar que, en estos pacientes, además de ser tratados de acuerdo con las guías y consensos vigentes, debe considerarse el tratamiento oncológico que recibe como posible causal del dolor torácico, las comorbilidades propias de esta población (plaquetopenia, anemia, uso de opioides) y la forma clínica de presentación de los SCA.

Las recomendaciones del Consenso de Cardio-oncología de la Sociedad Argentina de Cardiología para el tratamiento de pacientes con síndrome coronario agudo bajo tratamiento quimioterápico son las siguientes: [5]

- Suspender la administración del fármaco, iniciar tratamiento con nitritos intravenosos y bloqueantes cálcicos por vía oral e internación en cuidados intensivos (clase I, nivel de evidencia C).
- Realizar una cinecoronariografía si el cuadro clínico no responde al tratamiento médico, y una angioplastia o *stent* metálico o ambos, si hay lesiones graves (clase I, nivel de evidencia B) preferentemente por vía radial. El abordaje femoral solo se recomienda en pacientes en hemodiálisis, aquellos con prueba de Allen anormal en ambos brazos, en pacientes con múltiples canulaciones radiales o mastectomía bilateral o ambas (clase I, nivel de evidencia B).
- Definir el tratamiento invasivo según la estratificación de riesgo del SCA (escalas TIMI o GRACE); debe considerarse, además, el riesgo hemorrágico (CRUSADE) y las comorbilidades del paciente oncológico: estadio tumoral, pronóstico oncológico, número de plaquetas, necesidad de una cirugía no cardíaca inminente.

- En pacientes que tienen indicación de realizar un cateterismo, se debe considerar el número de plaquetas y la eventual necesidad de transfusión (clase I, nivel de evidencia B).
- Tratamiento médico con aspirina (clase I, nivel de evidencia B), betabloqueantes (clase I, nivel de evidencia C), inhibidores de la enzima convertidora (clase I, nivel de evidencia C) y estatinas (clase I, nivel de evidencia C).
- Empleo preferente de *stent* metálico siempre que sea posible (clase IIa, nivel de evidencia C).
- En pacientes con anticoagulación crónica que presentan un SCA se recomienda hacer el cambio a HBPM (clase II, nivel de evidencia C).
- Luego de un SCA, NO se recomienda reemplazar antiagregantes plaquetarios por heparina de bajo peso molecular o heparina sódica (clase II, nivel de evidencia C).
- Tratamiento preventivo con bloqueantes cálcicos y nitritos (clase IIb, nivel de evidencia B).

REFERENCIAS

1. *Duronto E, Navarro Estrada JL, Benger J, y cols. Consenso para el manejo de pacientes con dolor precordial. Sociedad Argentina de Cardiología. Rev Argent Cardiol 2016;84(suplem 4): 378-401.*
2. *Stepinska J, Lettino M, Ahrens I, et al. Diagnosis and risk stratification of chest pain patients in the emergency department: focus on acute coronary syndromes: A position paper of the Acute Cardiovascular Care Association. Eur Heart J 2020;9:76-89.*
3. *Zipes D, Libby P, Bonow R, et al. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 2019.11 edición.*
4. *Yusuf S, Daraban N, Abassi N, et al. Treatment and outcomes of acute coronary syndrome in the cancer population. Lin Cardiol. 2012;35:443-50.*
5. *Lax J, Piñeiro D, Zylberman M, y col. Consenso de Cardio-Oncología. Sociedad Argentina de Cardiología. Rev Argent Cardiol 2019;87(suplem 5):1-88.*
6. *Layoun M, Wickramasinghe C, Peralta M, et al. Fluoropyrimidine induced cardiotoxicity:Manifestations, mechanisms and management. Curr Oncol Rep. 2016;18:35.*
7. *Trivi M, Costabel JP, Spennato M. Consenso de síndromes coronarios agudos sin supradesnivel del segmento ST de la Sociedad Argentina de Cardiología. Rev Argent Cardiol 2020;88 (supl 6):1-67.*
8. *Collet J, Thieler H, Barbato E, et al. ESC 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2021; 42:1289-367.*
9. *Zamorano JL, Lancellotti P, Rodríguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. Eur Heart J 2016;37:2768-801.*
10. *Padegimas A, Carver J. How to diagnose and manage patients with fluoropyrimidine- induced chest pain. J Am Coll Cardiol CardioOnc. 2020;2:650-4*

2.3.

El paciente que desarrolla hipertensión arterial durante el tratamiento

Dra. Karina Palacios | Dr. Patricio Servienti | Dra. Lucía Piñón

Paciente masculino de 51 años, con diagnóstico de cáncer renal izquierdo desde hace 2 años. Actualmente, se encuentra en tratamiento con axitinib. En su domicilio, presentó niveles de presión arterial elevados (PA: 160/90 mmHg). Concurre a la consulta de oncología, donde se evidencia PA: 185/110 mmHg, por lo que se lo deriva a consultorio de cardio-oncología.

Consultorio Cardio-oncología

Se recibe al paciente sin factores de riesgo cardiovascular ni antecedentes cardiológicos de importancia. Como antecedente relevante presenta cáncer renal metastásico con compromiso pulmonar y adrenal bilateral. En tratamiento con axitinib 5 mg dos veces al día. Presentó cifras elevadas de presión arterial en su domicilio y en la consulta.

En el examen físico se encuentra adelgazado, asintomático, sin signos de insuficiencia cardíaca y sin soplos cardíacos ni carotídeos.

Presión arterial de consultorio (PAC): Brazo derecho 167/97 mmHg y, en la segunda toma, 168/91 mmHg. Brazo izquierdo 171/99 y, en la segunda toma, 170 /100 mmHg.

Ecocardiograma doppler color y electrocardiograma normales.

¿Qué antecedentes patológicos tiene? ¿En qué situación del tratamiento está?

Es un paciente con diagnóstico de cáncer renal izquierdo al que se le realizó nefrectomía hace 2 años, actualmente en estadio IV por metástasis pulmonares múltiples y adrenales bilateral. Recibió tratamiento con pazopanib, desde diciembre de 2019 hasta septiembre de 2020. Por presentar progresión de enfermedad. En noviembre de 2020, inicia tratamiento de segunda línea para enfermedad avanzada con axitinib.

El aumento de supervivientes de cáncer ha ido acompañado de un aumento de la morbilidad y la mortalidad por enfermedades cardiovasculares (ECV) debido a los efectos secundarios posteriores del tratamiento y un aumento de la edad de los pacientes debido a una mejor supervivencia.

La etiología de la hipertensión en cardio-oncología es compleja y multifactorial según el tipo de quimioterapia, el tipo de malignidad y los factores propios del paciente, como la edad y las comorbilidades. Se ha implicado a una variedad de diferentes tratamientos oncológicos como generadores de la hipertensión. [1]

Las drogas antiangiogénicas son la principal causa de hipertensión arterial (HTA) secundaria a tratamiento oncológico. La incidencia de HTA varía entre el 15% y el 60 % según la droga considerada. Un 22 %-24 % para bevacizumab con 8 % de HTA grado 3/4, 15 %-34 % para sunitinib, 17 %-29 % para sorafenib, 40 % para axitinib, 36 %-46 % para pazopanib, 28 %-48 % para regorafenib y 32 %-37 % para cabozantinib. [2]

Los antiangiogénicos están indicados en múltiples localizaciones tumorales, que incluyen cáncer de colon, pulmón, mama, ovario, riñón, cuello uterino, sarcomas. Su uso se limita a enfermedad metastásica, por lo tanto, la expectativa de vida es limitada.

Otros efectos adversos, como hemorragias, epistaxis, astenia, diarrea u eventos trombóticos llevan al paciente a la consulta, a diferencia de la HTA que es un efecto adverso oculto, ya que si no se realiza un control periódico de la PA no podríamos diagnosticarla. En esta población de pacientes, siempre se debe descartar otras causas de HTA, ya que suelen ser pacientes que presentan regularmente dolor, ansiedad, depresión, trastornos del sueño entre otras causas que pueden generar el aumento de la presión arterial. [3] En este caso, todas ellas fueron descartadas.

La HTA inducida por antiangiogénicos y otros efectos adversos, se reporta usando los Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), [4] un sistema de clasificación diseñado para evaluar las toxicidades de la quimioterapia.

Hasta hace pocos años la clasificación de HTA inducida por tratamiento no guardaba relación con el estándar de definición y clasificación de HTA. Estas discrepancias complicaban el manejo de los pacientes, por lo que la versión 5 de CTCAE fue corregida en 2017 para hacer comprensible el lenguaje manejado por los oncólogos. Actualmente, el CTCAE determina 5° de HTA (ver Tabla 1 en el Capítulo 1.6.1):

- Grado 0 es la ausencia de HTA.
- Grado 1 correspondería a la presión arterial limítrofe del Consenso Argentino de HTA.
- Grados 2 y 3 a niveles 1 y 2 de HTA, respectivamente.
- Grado 4 se define como HTA que amenaza la vida, lo que incluye a la HTA maligna, déficit neurológico transitorio o permanente y crisis hipertensiva.
- Grado 5 es HTA que lleva a la muerte.

Estos grados son la forma habitual de reportar los eventos adversos en los estudios clínicos. Es por ello que la verdadera prevalencia podría estar subestimada debido a las distintas definiciones utilizadas en los ensayos clínicos. Por otra parte, los pacientes que presentan comorbilidades muchas veces son excluidos de estos.

Existen también factores de riesgo para desarrollar

HTA secundaria a antiangiogénicos, como ser hipertenso previo, tratamiento con más de un fármaco antiangiogénico, ser mayor de 65 años y la hipercolesterolemia. [5]

En un metaanálisis que incluyó 77 trabajos que comparaban la incidencia de efectos adversos cardiovasculares entre tratamiento antiangiogénico y no antiangiogénico el riesgo relativo de HTA es superior a 5 y el número de pacientes necesarios para dañar es de 6 para HTA, es decir que 1 de cada 6 pacientes tratados va a desarrollar HTA y 1 en 17 HTA grave.

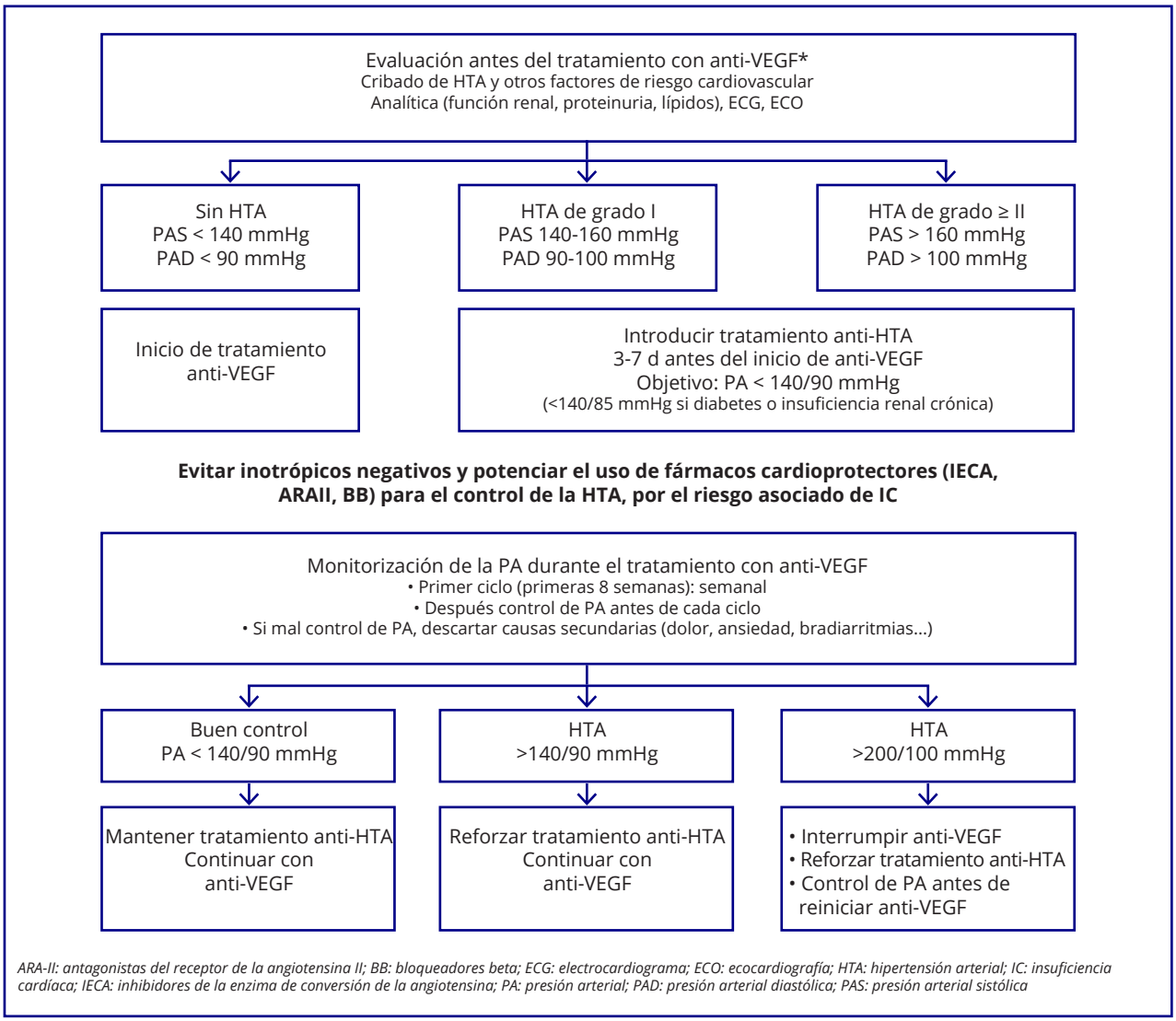
La Figura 1 es el protocolo de manejo de la Sociedad Española de Cardiología, pero cada institución debe adoptar el propio según sus necesidades y capacidades.

Nuestro paciente se encontraba en HTA grado ≥ II, según el esquema de seguimiento arriba descripto, por lo cual decidimos iniciar tratamiento antihipertesivo con losartán 50 mg y amlodipina 5 mg, con monitoreo estricto de su presión arterial. Se solicitó un monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) a los 10-15 d de iniciar el tratamiento.

Según las recomendaciones para el manejo de HTA, deberían considerarse IECA o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) como primera línea de tratamiento dado que hay alguna evidencia de que estos grupos podrían ser más efectivos que otros. Otras opciones serían bloqueantes cálcicos (BC) o diuréticos tiazídicos. [6-8]

Los BC dihidropiridínicos también son efectivos. En un estudio retrospectivo que evaluó pacientes con bevacizumab que desarrollaron HTA, pacientes tratados exclusivamente con BC consiguieron niveles de PA adecuados. En pacientes tratados con bevacizumab en dosis de 2,5 mg/kg/semana que desarrollaron HTA ≥ G2 se indicó tratamiento con amlodipina 5 mg/d. A 26 pacientes con HTA de novo y 10 con exacerbación de esta, se los reevaluó a los 7

Figura 2.3.1. Protocolo de inicio, monitorización y tratamiento de la presión arterial en pacientes con indicación de tratamiento con anti-VEGF. *(Tomado de T. López-Fernández et al. /Rev Esp Cardiol. 2017; 70(6):474-86).*



ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BB: bloqueadores beta; ECG: electrocardiograma; ECO: ecocardiografía; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardíaca; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica

d de tratamiento, y se encontró que 23/26 del primer grupo y 8/10 pacientes del segundo controlaron su HTA. [8, 9]

Solo deben usarse BC dihidropiridínicos, como amlopidina y nifedipina, dado que los no dihidropiridínicos, como diltiazem o verapamilo, inhiben el citocromo p450 que metaboliza a los inhibidores de VEGF, lo que lleva a valores plasmáticos potencialmente elevados de bevacizumab.

Con respecto al MAPA, hacemos referencia al capítulo de seguimiento de estos pacientes, ya que es una herramienta diagnóstica útil.

El paciente concurre con MAPA y se constata que su presión arterial está adecuadamente controlada, por lo que continúa en seguimiento tanto oncológico como cardiológico

REFERENCIAS

1. *Manejo de la hipertensión en cardio-oncología. J Hum Hypertens. 2020;34:673-81.*
2. *Jurcut R, Popara-Voica A SG, et al. Cardiovascular Effects of Antiangiogenic Oncological Therapies. The Fine Balance of Benefits and Risks; 2016.*
3. *Grupo de trabajo de HTA secundaria de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Hipertensión arterial secundaria en casos clínicos. Problemas reales, soluciones prácticas. 2021. https://saha.org.ar/files/documents/LibroHTASecundariadigitalSAHAversion-FINAL.pdf?fbclid=IwAR1B_QKUfw1RKpQ5E-m6YJJqHA75Jd-D4Zzy9m8SX5ifnrhatHbt9fwTtqug*
4. *U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0. Washington D. C.: HHS; 2017, p. 153.*
5. *Small HY, Montezano AC, Rios FJ, et al. Hypertension due to antiangiogenic cancer therapy with vascular endothelial growth factor inhibitors: understanding and managing a new syndrome. Can J Cardiol 2014;30(5):534-43.*
6. *López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, et al. Cardio-Onco-Hematology in Clinical Practice Position Paper and Recommendations. Rev Esp Cardiol. 2017;70:474-86.*
7. *Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. Ann Oncol 2009;20(5):807-15. https://doi.org/10.1093/annonc/mdn713.*
8. *Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. Rev Argent Cardiol 2019;87:50-60.*
9. *Syrigos KN, Karapanagiotou E, Boura P, et al. Bevacizumab-induced hypertension: Pathogenesis and management. BioDrugs. 2011;25(3):159-69. https://doi.org/10.2165/11590180-000000000-00000.*

2.4.

El paciente que recibe inmunoterapia y desarrolla sintomatología cardiológica

Dr. Federico Losco | Dra. Fernanda Petrucci

Paciente de 77 años con antecedentes de hipertensión, diabetes y aneurisma de aorta.

Como antecedente oncológico, en el año 2014 fue operado por un carcinoma renal de células claras y, al momento de la internación en febrero 2020, se encuentra en tratamiento con pembrolizumab y axitinib 5 mg cada 12 h por presentar recaída al nivel del lecho quirúrgico y metástasis pancreáticas.

Como medicación habitual, el paciente recibe enalapril, glimepirida, dutasterida y tamsulosina.

Durante el segundo ciclo de inmunoterapia, desarrolla inestabilidad en la marcha, diplopía, temblor de intención y pérdida de fuerza en miembros inferiores; por tal motivo, decide consultar a la guardia. Se realiza RNM de encéfalo, que informa leucoaraiosis y focos de gliosis, laboratorio donde presenta CPK elevada y transaminasas por 10, por lo que se decide su internación.

Durante la internación se realizaron los siguientes estudios complementarios:

- ECG: Taquicardia sinusal, bloqueo completo de rama derecha (no presente en ECG previo).
- CPK 16300 CK MB 477 troponina 0,09 (positiva). Se interpreta como diagnóstico diferencial: Miocarditis versus miositis.
- Eco-doppler color cardíaco: Diámetros cavitarios conservados, FEY 60 %, Sin trastornos de la motilidad.

Se realizó seguimiento con curva de enzimas cardíacas, las cuales continuaron en ascenso. Evolucionó con disfonía e insuficiencia respiratoria, por lo que se decide su pase a terapia intensiva e inicia tratamiento con infliximab.

- Resonancia magnética cardíaca: Función sistólica biventricular conservada. Proceso inflamatorio activo al nivel del septum interventricular con fibrosis en su región basal.

Al repetir el eco-doppler, se observa que continúa con FEY conservada, pero se agrega hipocinesia leve anteroseptal, que no se encontraba en estudio previo. Evoluciona con descompensación hemodinámica y necesidad de asistencia respiratoria mecánica Se inicia tratamiento con solumedrol y tiroglobulina, y sostén inotrópico con noradrenalina y dobutamina. Presenta fibrilación auricular de alta respuesta ventricular y se decide realizar control de frecuencia cardíaca. Posteriormente, evoluciona tórpidamente con múltiples intercurrencias infecciosas y se decide en equipo multidisciplinario priorizar el confort del paciente.

¿Qué información necesita el cardiólogo del oncólogo?

¿Qué son los inhibidores del check point inmunes?

La inmunología y la oncología han tenido una íntima relación desde fines del siglo XIX hasta la actualidad. En los últimos años, el mayor conocimiento de la biología del cáncer y su relación con el sistema inmune ha permitido conocer en detalle procesos fundamentales en el desarrollo y progresión tumoral, lo que ha abierto las puertas para el desarrollo de nuevas y superadoras estrategias terapéuticas. Los inhibidores de puntos de control inmune (ICI, check point inhibitors) son una forma de inmunoterapia. [1]

Los ICI son anticuerpos monoclonales dirigidos contra receptores presentes en la membrana de la célula tumoral o células del sistema inmune: PD-1 (programmed death-1), PD-L1 (su ligando) y CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4) son los receptores más conocidos y el sitio de acción de la mayor parte de los tratamientos utilizados hoy en la clínica (Figura 2.4.1). [2]

La activación de estos receptores cumple una función fisiológica de gran importancia, al desencadenar una cascada de reacciones intracelulares que tiene como objetivo lograr la anergia de los linfocitos citotóxicos evitando su activación. Este fenómeno se encuentra exacerbado en un gran número de modelos tumorales, lo que permite la evasión inmune por parte del tumor. [3]

Al bloquear estos receptores, los ICI permiten la activación del sistema inmune contra el tumor, lo que favorece la apoptosis y muerte de la célula tumoral.

El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra PD-1; otros ejemplos son el nivolumab, el durvalumab (también dirigidos contra PD-1), el avelumab, el atezolizumab (inhibidores de PD-L1), el ipilimumab, el tremelimumab (inhibidores de CTLA-4), entre otros. Los ICI en monoterapia y su combinación con otras drogas, como quimioterapia, tratamientos dirigidos e, incluso, combinación ICI-ICI, ha cambiado el paradigma de tratamiento en un gran número de tumores, en los que se alcanzan beneficios que no se habían logrado hasta el momento. [4]

¿Para qué tipo de tumores se utilizan estos tratamientos combinados?

Los ICI demostraron beneficio en diferentes modelos tumorales y hoy forman parte de los esquemas utilizados en más de 50 patologías oncológicas en diferentes líneas de tratamiento. [5]

Figura 2.4.1.
(**A**) Las células cancerosas escapan al reconocimiento inmunológico al sobreexpresar o activar las vías de punto de control, que inhiben la capacidad de la célula huésped para desencadenar la respuesta inmune contra el tumor. (**B**) los ICI son anticuerpos monoclonales (Anti-PDI - Anti-PDL1, Anti-CTLA-4) que bloquean este proceso activando las células T e iniciando una respuesta inmune adaptativa, lo que permite que el sistema inmune reconozca las células cancerosas anormales. *Modificado de J Am Coll Cardiol CardioOnc 2021;3:35-47.*

El primer tumor en donde se demostró la utilidad clínica de estas drogas fue el melanoma metastásico. [6] Actualmente, se utilizan como tratamiento en monoterapia o en combinación con otras drogas en pacientes con cáncer de pulmón, tumores de cabeza y cuello, cáncer renal, tumores uroteliales (vejiga y vías urinarias altas), tumores ginecológicos —como cáncer de endometrio y cérvix—, tumores digestivos —como esófago y colon— y linfomas de Hodgkin, entre otros. [4] La expresión de PD-L1 por parte del tumor o en el microambiente tumoral, la inestabilidad microsatelital y la carga mutacional en el tumor son biomarcadores predictivos de respuesta a la inmunoterapia. En algunos modelos, tumorales se solicitan como parte de la evaluación inicial para decidir el plan terapéutico y la chance de respuesta con la utilización de ICI. [7]

¿Se realizó evaluación cardiológica antes del inicio del tratamiento?

El paciente no tuvo evaluación previa.

¿Por qué se decidió iniciar este tratamiento?

Se inició en primera instancia tratamiento paliativo con sunitinib (inhibidor de tirosina quinasa, ITK), que debió ser suspendido por presentar hepatitis tóxica (enzimas hepáticas elevadas por 500), lo cual se consideró una toxicidad inaceptable, por lo que se rotó el tratamiento a axitinib (ITK) y pembrolizumab.

¿Cuál es el pronóstico oncológico del paciente?

Si bien los pacientes tratados en primera línea con inhibidores de tirosín-kinasa logran una mediana de tiempo a la progresión de 11 meses, (8) los nuevos tratamientos de combinación en primera línea, utilizados actualmente como estándar, demuestran una tasa de respuesta, un tiempo libre de progresión y supervivencias globales superiores, ya que logran que el 50 % de los pacientes estén vivos a los 48 meses. [9]

¿Tiene factores de riesgo para desarrollar cardiotoxicidad?

Si, el paciente presentaba como factores de riesgo la edad y diabetes.

Además, debe considerarse que el principal factor de riesgo de cardiotoxocidad está dado por la utilización combinada de dos ICI. El 59 % de los pacientes que reciben un inhibidor de CTLA-4 y PD-1 desarrollan efectos adversos, en su mayoría leves. [10]

Otros factores de riesgo son el sexo femenino, la edad

mayor de 75 años, la presencia de enfermedades autoinmunes previa (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea), la presencia de enfermedad cardiovascular previa, obesidad y diabetes. La presencia de miositis y miastenia al momento de la presentación de la cardiotoxicidad tiene una mortalidad mucho mayor, por lo que es un predictor de mal pronóstico.

¿Cuáles son los efectos adversos de los ICI?

Dado el mecanismo de acción de estas drogas, los efectos adversos están relacionados con una activación inespecífica denominada «efectos adversos relacionados con el sistema inmune» (irAEs, immune-related adverse events). Hasta el 65 % de los pacientes presentarán efectos adversos, si bien la mayoría de estos son leves. Todos los órganos se pueden ver afectados, sin embargo, los más frecuentes son las reacciones en la piel, en la zona gastrointestinal, en el sistema endocrinológico y en el tejido músculo-esquelético. La toxicidad cardiovascular es baja (1 %-2 %).

Los efectos adversos más frecuentes por inhibidores de CTLA-4 son el exantema (rash) cutáneo (44 %), colitis (35 %) e hipopituitarismo (1 %-17 %); mientras que, por inhibidores de PD-1/PDL1, son la astenia (35 %), el hipotiroidismo (4 %-8 %), hipertiroidismo (2 %-3 %) y la neumonitis. La mayoría de estos eventos se resuelven en los primeros meses, excepto las endocrinopatías, que suelen persistir.

Es muy importante la sospecha diagnóstica en todo paciente que recibe o recibió ICI. El tratamiento de estos depende del nivel de gravedad, lo que lleva, en algunos casos, a la suspensión del ICI y a la necesidad de terapia con corticoides, entre otras. [11]

¿Cuáles son los efectos adversos cardiovasculares de los ICI?

La fisiopatología de estos efectos adversos estaría dada por una reacción cruzada entre los linfocitos T con los receptores del miocito. Los efectos en el sistema cardiovascular son miocarditis, pericarditis, trastornos de conducción, arritmias, muerte súbita y síndrome coronario agudo (SCA).

La miocarditis inmunomediada es una enfermedad inflamatoria del músculo cardíaco. En las muestras de miocardio, se encuentra un infiltrado inflamatorio con degeneración de los miocitos acompañados o no de necrosis. En los pacientes que han recibido ICI, los hallazgos histopatológicos son similares a los encontrados en pacientes con rechazo de aloinjerto postrasplante, con un infiltrado difuso de linfocitos T, algunos macrófagos, aislados linfocitos B con necrosis o fibrosis. Esta miocarditis puede llevar a trastornos en la conducción o a la presencia de arritmias ventriculares y supraventriculares, como fue el caso de nuestro paciente.

Otra forma de presentación es el SCA, que siempre debe ser descartado en estos pacientes. La causa de SCA puede estar relacionada con vasculitis y trombosis coronaria. Se ha estudiado el rol de estos tratamientos en la progresión de la inflamación de las placas ateroscleróticas. La aterosclerosis es una patología inflamatoria crónica sobre los grandes vasos, donde tanto linfocitos como macrófagos se encuentran formando parte de la placa de ateroma. En estos estudios, realizados en ratones y en pacientes en estadio IV de melanoma, que recibían terapia combinada anti-PD-1/Anti-CTLA-4, se observó un marcado incremento de linfocitos T CD8 citotóxicos y una mayor cantidad de macrófagos apoptóticos, lo que da como resultado final una progresión de la placa. [12] Esto se demostró en un metaanálisis de 22 estudios clínicos, donde el 3 % de los pacientes que recibieron anti-PDL-1 desarrollaron SCA o ACV. [13] Es importante destacar que la mayoría de los estudios no incluyen pacientes con enfermedad cardiovascular previa o pacientes añosos, en quienes sabemos que se presenta aterosclerosis subclínica, por lo que se deben llevar a cabo estudios en poblaciones de riesgo cardiovascular.

Se han reportado como otra forma de presentación de cardiotoxicidad el síndrome de tako-tsubo y tako-tsubo invertido, así como también pericarditis y derrame pericárdico.

¿Es frecuente la cardiotoxidad por estos tratamientos?

La incidencia de miocarditis reportada hasta el momento es baja; de un 0,06 %, para monoterapia, y de un 0,27 %, en pacientes que reciben terapia combinada. También ha sido baja la incidencia de insuficiencia cardíaca y muerte súbita. Es importante aclarar que, dado que la presentación clínica de miocarditis es muy variable, desde pacientes asintomáticos a arritmias ventriculares complejas y paro cardíaco, es difícil obtener el valor real de esta complicación. Hasta el momento, se trata de una cardiotoxicidad infrecuente, aunque con una mortalidad muy elevada del 20 %-39 %, que es mayor en pacientes que reciben terapia combinada con dos ICI. [14] La mortalidad se incrementa cuando la miocarditis se presenta junto con miositis o miastenia gravis.

¿En qué momento del tratamiento se suele presentar la cardiotoxicidad?

La presentación se da en una etapa precoz, dentro de los primeros 3 ciclos, principalmente las primeras 12 semanas con un promedio de 34 d. [15, 16] Debemos tener en cuenta que los PD-1 y PDL-1 permanecen unidos al receptor por más de un año luego de recibido el tratamiento, por lo que hay reportes en los cuales la toxicidad se manifiesta más allá de los primeros meses. Existe escasa información sobre miocarditis persistente a pesar del tratamiento inmunosupresor, pero se conocen reportes de casos de pacientes con valores de troponina elevada por más de seis meses luego del diagnóstico de miocarditis, acompañado de deterioro de la función sistólica del VI de forma tardía. [17] Por este motivo, debemos sospechar toxicidad en todo

paciente que ha recibido ICI independientemente del tiempo en el que fue administrado.

¿Cuál es la forma de presentación clínica de cardiotoxicidad?

La presentación es muy variable desde pacientes asintomáticos que solo tienen elevación de la troponina, a disnea, fatiga, dolor precordial, palpitaciones, insuficiencia cardíaca, síncope o deterioro del sensorio. Los casos graves se presentan como shock cardiogénico, dolor precordial, bloqueos de alto grado, fibrilación auricular, arritmias ventriculares de muy difícil manejo y paro cardíaco. Es fundamental la sospecha para realizar un diagnóstico precoz.

¿Cómo se realiza el diagnóstico de cardiotoxicidad?

Los estudios complementarios utilizados son ECG, ecodoppler color cardíaco, troponina, proBNP, resonancia cardíaca y biopsia endomiocárdica.

- Electrocardiograma: El 89 % de estos son anormales. Puede observarse taquicardia sinusal, bloqueos AV, alteraciones del ST-T, QT prolongado, ondas Q, arritmias supraventriculares o ventriculares. Ante un ECG patológico, se debe sospechar miocarditis.

Es importante destacar que todo paciente que va a recibir ICI debe tener un electrocardiograma como valoración iniciar antes de recibir tratamiento.

- Biomarcadores: La troponina y el pro-BNP son herramientas útiles tanto para el diagnóstico como para el seguimiento. Más del 90 % de los casos de miocarditis tiene troponina elevada y un 60 % aumento del pro-BNP. Es importante que los pacientes que van a recibir ICI tengan antes del inicio del tratamiento una troponina basal y, luego, semanal durante 6 semanas. Otros autores sugieren medir troponina solo en pacientes que presentan irAEs. Los biomarcadores también tienen utilidad durante el seguimiento; en pacientes que se han recuperado de miocarditis, pero persisten con biomarcadores elevados, se observa posteriormente un deterioro de la fracción de eyección en el ecocardiograma a largo plazo, por lo que tienen un rol pronostico.
- Ecocardiograma: Se trata de un estudio rápido, accesible que puede realizarse sin necesidad de trasladar al paciente. Se ha demostrado que la FEVI se encuentra dentro de valores normales en el 60 % de los casos. (18) A diferencia de otras miocarditis, no es útil como valor pronóstico, ya que podemos tener pacientes con ecocardiograma normal, como ha sucedido con nuestro paciente, en donde la disfunción diastólica desempeña un papel importante. Otra utilidad es la evaluación del derrame pericárdico que puede llevar al taponamiento cardíaco.

  Diferente es el caso del strain o deformación longitud global (SLG) miocárdica. Se trata de una herramienta muy útil ya que se ha observado una caída del SLG independientemente de la FEVI. También es útil como predictor de eventos a largo plazo. Por cada 1 % de caída del SLG se asocia a 1,5 veces más efectos adversos graves en pacientes con caída de FEVI y 4,4 veces más en pacientes con FEVI conservada. [19] Como limitante no está disponible en todos los centros y debe ser realizado por operadores entrenados.
- Resonancia cardíaca: Es el principal estudio para confirmar el diagnóstico de miocarditis. Evalúa la función biventricular y la deformación miocárdica, y nos permite tener una caracterización tisular: edema/fibrosis. Para el diagnóstico de miocarditis contamos con los criterios de Lake Louise [20] donde debe haber 2/2 para confirmar el diagnóstico:
  1- Daño miocárdico no isquémico.
  2- Edema miocárdico.

  Este estudio incrementa la sensibilidad diagnóstica de miocarditis, más aún si hay caracterización tisular cuantitativa. Las técnicas de mapeo T1 y T2 y el cálculo del volumen extracelular puede ofrecer una mejora diagnóstica. Se desconoce el valor de la resonancia en el pronóstico. Se está llevando a cabo un estudio prospectivo de la Sociedad Española de Cardiología (Registro SIR-CVT) para evaluar el papel de este estudio durante el primer año de tratamiento con ICI.
- Biopsia endomiocárdica (BEM): Se trata de un estudio invasivo, pero es el método de referencia (*gold standard*) para el diagnóstico de miocarditis. Debe ser realizado por un operador con experiencia en centros especializados. Las muestras de miocaditis se caracterizan por la presencia de infiltrados de linfocitos, fibrosis y algunos linfocitos B. A pesar de ser el estudio más específico, tiene un alto índice de falsos negativos, ya que puede haber un error en la toma de la muestra o tratarse de miocarditis focal. Su uso es limitado hoy en día por las posibles complicaciones (1 %-6 %) y la tasa de falsos negativos. Los estudios histológicos que existen sobre miocarditis inmunomediadas son de reportes de casos con un número bajo de pacientes. La BEM es útil para el diagnóstico de otras causas de miocarditis, recordemos que se trata de pacientes inmunocomprometidos que presentan infecciones graves.

¿Cómo deberíamos realizar el diagnóstico?:

Pacientes que reciben ICI o han recibido recientemente: Se publicó un algoritmo para el seguimiento de los pacientes que reciben tratamiento con ICI. Propone dos estrategias de monitoreo:

1- Todo paciente que va a recibir ICI debe ser evaluado antes de iniciar el tratamiento por el servicio de cardiología: En este caso, se debe solicitar ECG y troponina al comienzo y durante el tratamiento. Si presenta síntomas cardiovasculares o presenta alteraciones en los estudios complementarios, se deben acompañar estos estudios basales con medición de BNP/proBNP y ecocardiograma doppler.

En los pacientes que evolucionan tórpidamente y se encuentran inestables, se recomienda realizar ca-

teterismo cardíaco y biopsia endomiocárdica para confirmar o excluir el diagnóstico de miocarditis. Si el paciente se encuentra estable, se sugiere realizar resonancia cardíaca y, si esta es normal, pero hay sospechas de miocarditis, se recomienda realizar una biopsia endomiocárdica.

2- Evaluación cardiológica solo para los pacientes sintomáticos: En este contexto, se debe realizar ECG y solicitar troponina antes de iniciar el tratamiento y 48 h antes de que reciba ICI o en caso de que presente otros irAES.

Ante la presencia de síntomas, elevación de troponina o ECG anormal siempre se debe sospechar miocarditis.

¿Cuál es el tratamiento que deben recibir estos pacientes?

El diagnóstico definitivo es muy importante, ya que no solo afecta al tratamiento del cáncer porque debemos suspenderlo en pacientes con irAES moderados o graves, sino que las dosis de corticoides que se utilizan son muy elevadas.

Se utilizan dosis de meprednisona 1g diario por 3-5 d y, luego, se continúa el descenso de dosis durante 6 semanas. Los pacientes que presentan insuficiencia cardíaca no deben recibir infliximab. También se utiliza micofenolato, plasmaféresis, inmunoglobulina y abatacept endovenosa. Estas drogas se utilizan cuando, a pesar del tratamiento con corticoides, la respuesta es inadecuada. [21]

El tiempo óptimo de tratamiento se desconoce, pero es razonable pensar que continúen hasta la resolución de los síntomas, normalización de la troponina, de la FEVI o de las alteraciones en la conducción.

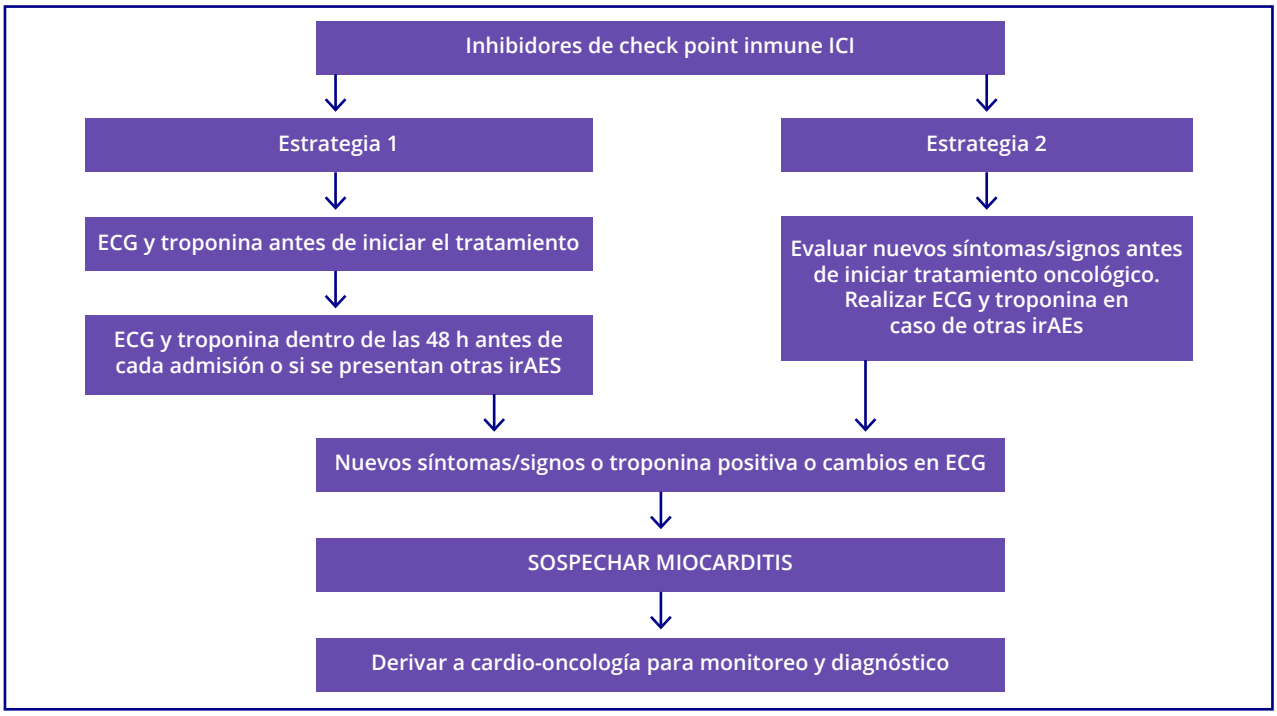
¿Puede volver a recibir ICI el paciente que ha presentado toxicidad?

Como se describe anteriormente en los pacientes con irAES moderados o graves, el tratamiento se discontinúa. Existen reportes de casos, con escasos pacientes, quienes luego de presentar cardiotoxicidad han reiniciado tratamiento ICI y sin presentar recurrencias. En pacientes con deterioro de la FEVI, trastornos de conducción o arritmia ventricular debería evitarse el reinicio de esta terapia

REFERENCIAS

1. *Xin YJ, Hubbard-Lucey VM, Tang J. Immuno-oncology drug development goes global. Nat Rev Drug Discov. 2019;18:899–900.*
2. *Robert, C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. Nat Commun 2020;11:3801. https://doi.org/10.1038/s41467-020-17670*
3. *Waldman AD, Fritz JM, Lenardo MJ. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. Nat Rev Immunol 2020;20:651–68. https://doi.org/10.1038/s41577-020-0306-5.*
4. *Lewis AL, Chaft J, Girotra M, et al. Immune checkpoint inhibitors: a narrative review of considerations for the anaesthesiologist. Br J Anaesth. 2020;124:251-60. https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.11.034.*
5. *Esfahani K, Roudaia L, Buhlaiga N, et al. A review of cancer immunotherapy: from the past, to the present, to the future. Curr Oncol. 2020;27(Suppl 2):S87-S97. https://doi.org/10.3747/co.27.5223.*

A continuación, el algoritmo diagnóstico propuesto *(modificado de Thuny et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myocarditis. 2021;3,1:157-61).*



6. *Kuryk L, Bertinato L, Staniszewska M, et al. From Conventional Therapies to Immunotherapy: Melanoma Treatment in Review. Cancers (Basel). 2020;12(10):3057. https://doi.org/10.3390/cancers12103057.*
7. *Bai R, Lv Z, Xu D, et al. Predictive biomarkers for cancer immunotherapy with immune checkpoint inhibitors. Biomark Res. 2020;8:34. https://doi.org/10.1186/s40364-020-00209-0.*
8. *Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007;356:115-24. https://doi.org/10.1056/NEJMoa065044.*
9. *Albiges L, Tannir NM, Burotto M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. ESMO Open. 2020;5(6):e001079. https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-001079..*
10. *Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immunerelated adverse events associated with immune checkpoint blockade. N Engl J Med 2018;378: 158–68.*
11. *Sangro B, Chan SL, Meyer T, et al. Diagnosis and management of toxicities of immune checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2020;72:320-41. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.10.021.*
12. *Poels K, van Leent MMT, Boutros C, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy Aggravates T Cell-Driven Plaque Inflammation in Atherosclerosis. JACC CardioOncol. 2020;2:599-610. https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2020.08.007.*
13. *Hu YB, Zhang Q, Li HJ, et al; written on behalf of the AME Academic Lung Cancer Cooperation Group. Evaluation of rare but severe immune related adverse effects in PD-1 and PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Transl Lung Cancer Res. 2017;6(Suppl 1):S8-S20. https://doi.org/10.21037/tlcr.2017.12.10.*
14. *Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. 2018;4(12):1721-8. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.3923.*
15. *Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. N Engl J Med 2016;375:1749–55.*
16. *Escudier M, Cautela J, Malissen N, et al. Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicity. Circulation 2017;136:2085–7.*
17. *Liu S, Chan J, Brinc D, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis With Persistent Troponin Elevation Despite Abatacept and Prolonged Immunosuppression. JACC CardioOncol. 2020;2:800-4. https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2020.10.013.*
18. *Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. J Am Coll Cardiol. 2018;71:1755–64.*
19. *Awadalla M, Mahmood SS, Groarke JD, et al. Global Longitudinal Strain and Cardiac Events in Patients With Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis. J Am Coll Cardiol. 2020;75:467-78. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.049.*
20. *Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. Circulation 2006;114:1581–90.*
21. *Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. Lancet 2018;391:933.*

2.5.

El paciente con factores de riesgo cardiovascular que recibe tratamiento de supresión androgénica

Dr. Federico Losco | Dra. Natalia Zareba

Paciente de 56 años con antecedentes de diabetes tipo II en tratamiento con hipoglucemiantes orales e hipertensión arterial a quien se le efectuó una angioplastia coronaria en contexto de angina inestable hace 10 meses. Consulta con diagnóstico de cáncer de próstata de alto riesgo (Gleason 9, PSA 26 ng/dL). Los estudios de extensión (tomografía y centellograma óseo) demuestran la presencia de tumor prostático y lesiones metastásicas óseas y ganglionares. Su oncólogo de cabecera sugiere iniciar tratamiento de supresión androgénica con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), abiraterona y prednisona. Se consulta a cardio-oncología para valoración inicial y seguimiento del paciente.

Consulta cardiológica

Factores de riesgo cardiovascular:

- Diabetes tipo II en tratamiento con hipoglucemiantes orales.
- Hipertensión arterial.
- Tabaquismo.
- Sedentarismo.
- Cardiopatía isquémica: Antecedente de angioplastia coronaria en contexto de angina inestable hace 10 meses.

En el interrogatorio, refiere encontrarse asintomático para angina, disnea o equivalentes.

Medicación actual: Aspirina 100 mg, clopidogrel 75 mg, atorvastatina 10 mg, enalapril 5 µg/12 h, metformina 1 g.

Signos vitales: TA 130/80 mmHg, Fc 65 lpm, SO2 98 %, peso 110 kg, altura 1,80 m, IMC 34 kg/m².

Examen físico sin hallazgos significativos

Dados sus antecedentes, se trata de un paciente de muy alto riesgo cardiovascular.

Se solicita valoración con electrocardiograma, ecocardiograma doppler color y laboratorio completo, con especial interés en el perfil lipídico, glucemia y HbA1c, en busca de optimizar control de los factores de riesgo cardiovasculares (FRCV).

Resultados de estudios

ECG con signos de sobrecarga auricular izquierda, sin otros hallazgos patológicos de relevancia.

Ecocardiograma doppler color con leve dilatación auricular izquierda, ventrículo izquierdo de diámetros y función sistólica conservada, sin trastornos segmentarios de la motilidad parietal, FEVI 65 %, disfunción diastólica leve, sin valvulopatías significativas y cavidades derechas conservadas, sin derrame pericárdico.

En el laboratorio, se encuentra Col T 190 mg/dl, LDL 85 mg/dl, HDL 35 mg/dl, TAG 200 mg/dl, glucemia 110 mg/dl, HbA1c 6 %, PCR < 5 mg/L.

Optimización del tratamiento:

Se indica completar tratamiento con doble antiagregación hasta cumplir 12 meses posangioplastia, de no mediar contraindicaciones.

Presenta obesidad grado 1, hipertrigliceridemia y valores de LDL por encima de la meta requerida. Presión arterial y diabetes controladas con la medicación actual.

Se indica optimizar medidas higiénico-dietéticas y se sugiere la realización de una consulta con nutrición para adoptar dieta hipocalórica, hiposódica y terapia nutricional de acuerdo con las comorbilidades asociadas. Además, se insiste en la realización de actividad física regular de intensidad moderada, al menos 150 min semanales de ser posible.

Por otra parte, se optimiza tratamiento con estatinas, ya que al ser un paciente de muy alto riesgo cardiovascular debería alcanzar meta de LDL< 55 mg/dL, según las últimas guías europeas sobre el manejo de dislipemias.

Se cita a control en 3 meses para estricto seguimiento de los FRCV.

En esa fecha, el paciente se halla asintomático. Se suspende el doble tratamiento antiagregante y continúa solo con aspirina. Presenta aumento de los registros de presión arterial, por lo que se solicitó MAPA y al confirmar HTA sistólica durante todo el estudio se optimizó tratamiento antihipertensivo. El paciente realiza caminatas en forma diaria, de intensidad moderada y de 45 min de duración. Bajó 3 kg de peso (IMC 33 mg/m², aún en categoría de obesidad). Se insiste en continuar con estilo de vida cardiosaludable.

Se observa mejoría del perfil lipídico (LDL 54 mg/dL) con los cambios adoptados por el paciente en relación con sus hábitos de vida y aumento previo de dosis de estatinas.

Se decide continuar controles cada 6 meses.

¿Existe alternativa al tratamiento propuesto?

La vía androgénica desempeña un papel muy importante en la patogénesis del cáncer de próstata. La terapia de deprivación androgénica (TDA), con el objetivo de lograr valores circulantes de testosterona en niveles de castración (<50 ng/dL), es una de las principales estrategias de tratamiento a lo largo de toda la enfermedad, fundamentalmente en pacientes con enfermedad avanzada. Los niveles de testosterona en castración pueden lograrse con diferentes modalidades terapéuticas:

- Castración quirúrgica: Orquiectomía bilateral. Es irreversible.
- Castración química (Tabla 2.5.1): Mediante la inhibición de su síntesis con agonistas de la GnRH (leuprolide, goserelina, triptorelina) o antagonistas de la GnRH (degarelix, abarelix, relugolix). [4]

Los agonistas GnRH se unen a los receptores de esta hormona en la hipófisis, lo que produce inicialmente un aumento de la liberación de LH y FSH con el consiguiente aumento de liberación de testosterona, este incremento inicial es responsable del evento *flare*, asociado con la exacerbación de síntomas de forma transitoria. [17]

Luego de 2 a 4 semanas de tratamiento, la estimulación continua del receptor de GnRH tiene como resultado en una inhibición por retroalimentación negativa, lo que causa una disminución de LH, FSH y sus efectos, que producen el beneficio terapéutico.

Los antagonistas de GnRH inhiben de forma competitiva el receptor de GnRH, lo que causa una disminución de LH y FSH, y el descenso casi inmediato (en días) de los niveles de testosterona circulante, sin producir efecto *flare*. [18]

Para ambos grupos de drogas, el efecto producido sobre la vía androgénica es reversible y vuelve a la normalidad luego de suspendido el tratamiento.

Los antiandrogénos clásicos, como la bicalutamida y la flutamida, compiten por la unión de la testosterona con los receptores de andrógenos en la periferia y bloquean la acción de estos. [19]

Las nuevas drogas han superado la efectividad de los antiandrógenos clásicos, estas intervienen en la vía androgénica con múltiples mecanismos de acción y mayor poder de inhibición del receptor. La enzalutamida, la darolutamida y la apalutamida han demostrado su rol en pacientes con enfermedad avanzada como tratamiento inicial o avanzado con respecto a los tratamientos previos.

La abiraterona (asociado con prednisona), un inhibidor de CYP17A1, enzima limitante para la síntesis de testosterona a partir del colesterol, también ha demostrado su eficacia, con beneficio en diferentes etapas de la enfermedad. [20-24]

La duración del tratamiento en pacientes con enfermedad localizada es variable en relación con el riesgo y modalidad de tratamiento local elegido. En pacientes metastásicos, el estándar de cuidado es realizar tratamiento con la TDA de manera continua, que puede llevarse adelante de manera intermitente en casos seleccionados.

Los antiandrógenos clásicos, como la flutamida o la bicalutamida, han demostrado ser inferiores a la TDA en monoterapia. El tratamiento combinado con TDA ha demostrado un pequeño beneficio a expensas del aumento del riesgo de eventos adversos.

Los antiandrógenos de nueva generación, como la abiraterona (con prednisona) y enzalutamida han demostrado su efectividad en pacientes con enfermedad metastásica castración resistente (pacientes que progresaron a una primera línea hormonal) en combinación con TDA. En los últimos años, estos nuevos antiandrógenos junto con otros de la misma familia, como la apalutamida y la darolutamida, demostraron tener beneficios tanto en pacientes con enfermedad metastásica castración sensible (primera línea hormonal) como en pacientes no metastásicos castración-resistentes, por lo que la mayor parte de los pacientes tienen indicación de intensificación del tratamiento en estadio más tempranos de la enfermedad.

En este caso, el tratamiento estándar es la TDA continua, con el agregado de un antiandrógeno de nueva generación.

¿Cuál es el impacto cardiovascular del tratamiento oncológico?

Existe una asociación entre la TDA y la enfermedad cardiovascular, ya que provoca aumento del tejido adiposo, resistencia a la insulina, desarrollo de diabetes *mellitus*, dislipemia y aumento de peso, de forma que se ha asociado a mayor riesgo de síndrome metabólico. Sin embargo, la TDA aumenta los niveles de LDL y HDL, y la acumulación de grasa es principalmente subcutánea y no visceral, sin aumento significativo de la relación cintura/cadera, como en el síndrome metabólico mediado por la resistencia a la insulina. [1, 2, 7]

Por todo esto, debe considerarse el beneficio terapéutico antes del inicio del tratamiento, junto con un seguimiento estrecho durante este para minimizar el riesgo.

Debido a estos efectos adversos el tratamiento con TDA se limita a pacientes con potencial beneficio clínico, que corresponden a enfermedad metastásica o cáncer de próstata localizado de alto riesgo.

LECTURA ADICIONAL

El cáncer de próstata es la neoplasia más frecuente en hombres. La principal causa de mortalidad en los pacien-

Tabla 2.5.1. Clasificación de los antiandrógenos

Agonistas de la GnRH	leuprolide, goserelina, triptorelina, buserelina
Antagonistas de la GnRH	degarelix, abarelix, relugolix
Inhibidor de la síntesis de andrógenos	abiraterona
Antagonistas del receptor androgénico	No esteroideo: Flutamina, bicalutamida, nilutamida Esteroideo: Ciproterona
Antagonistas del receptor androgénico de nueva generación	Enzalutamida, apalutamida, darolutamida

tes con cáncer de próstata, luego de excluir la enfermedad oncológica es la enfermedad cardiovascular (ECV). Ambas patologías comparten múltiples factores de riesgo, como tabaquismo, dislipemia, obesidad, sedentarismo, edad avanzada y sexo masculino.

Los pacientes con cáncer de próstata presentan mayor incidencia de ECV que aquellos sin cáncer. Davis y cols. observaron que el 25 % de los pacientes referidos para TDA presentan cardiopatía y hasta el 50 % presentan riesgo cardiovascular elevado (determinado por el *Score* de Framingham), pero solo un tercio de los pacientes se encontraba en tratamiento adecuado según lo establecido por las guías de manejo clínico. [11]

La ECV preexistente, edad ≥75 años y la presencia de comorbilidades aumentan el riesgo de eventos cardiovasculares asociados a la TDA. (3) En estudios aleatorizados, se ha demostrado que aumenta la mortalidad en pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca. Por ello, la valoración en forma multidisciplinaria junto al cardio oncólogo es imperativa para establecer el riesgo CV, optimizar el control de los FRCV y minimizar la toxicidad vascular y metabólica. [11]

Se recomienda la valoración por cardio-oncología antes del inicio del tratamiento, con el fin de lograr una correcta estratificación del riesgo del paciente y, con base en ello, avanzar en la optimización del tratamiento de la enfermedad cardiovascular y el control de los factores de riesgo cardiovasculares.

La TDA promueve el aumento de tejido adiposo en aproximadamente un 10 % y se presenta en el 70 % de los pacientes, principalmente añosos, en los primeros meses de tratamiento. Además, aumenta los niveles de colesterol total, LDL, HDL y TAG en el 9 %, el 7,3 %, el 11,3 % y 26,5 %, respectivamente, en el primer mes. En cuanto a la resistencia a la insulina y desarrollo de diabetes, se ha observado un 60 % de incidencia, cuya manifestación se produce aproximadamente al cuarto mes de tratamiento. Los pacientes diabéticos pueden presentar aumento de los niveles de hemoglobina glicosilada.

Todo ello conlleva el desarrollo de síndrome metabólico que alcanza a entre el 36 % y el 75 % de los pacientes. Sin embargo, presenta algunas diferencias respecto al síndrome metabólico clásico: acumulación de tejido adiposo a nivel subcutáneo y no visceral, aumento de los niveles de HDL, sin cambios significativos en los valores de presión arterial e índice cintura/cadera. [8]

El síndrome metabólico altera la vasodilatación dependiente del endotelio, así como la aterosclerosis y produce un estado proinflamatorio crónico.

Si bien el riesgo de eventos cardiovasculares agudos podría deberse a los efectos adversos metabólicos a largo plazo, se observa una separación temprana de las curvas que posiblemente esté relacionada con la rotura de placa acelerada en pacientes con enfermedad aterosclerótica preexistente.

Aún existen resultados contradictorios respecto al aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular. Ziehr y cols. no encontraron asociación entre TDA y muerte cardiovascular en pacientes sin FRCV. Sin embargo, aquellos con FRCV presentaron aumento del riesgo de muerte CV a 5 años.

Sin dudas, la presencia de enfermedad CV preexistente corresponde al mayor riesgo de desarrollo de eventos CV adversos. [13]

Se encuentra en curso el RADICAL-PC trial que evalúa el impacto de cambios en el estilo de vida y modificación de los FRCV en pacientes con cáncer de próstata en tratamiento con TDA.

También se ha descripto aumento del riesgo de enfermedad tromboembólica endovenosa. Se desconoce el mecanismo fisiopatológico que provoca aumento del riesgo de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Se ha descripto un aumento del riesgo del 84 % en pacientes que reciben dicho tratamiento; sin embargo, aún la evidencia es insuficiente para recomendar el uso rutinario de profilaxis. [13, 15]

Por otra parte, un metaanálisis de 8 estudios observacionales demostró también un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular en torno al 51 % en pacientes tratados con agonistas de GnRH. [14]

Los eventos adversos relacionados con la abiraterona dependen del efecto mineralcorticoide intrínseco de estas moléculas. Hasta el 20 % de los pacientes, desarrollará hipertensión con el tratamiento con abiraterona. Por esta razón, se utiliza en combinación con corticoides en bajas dosis. [8, 9]

Por otra parte, recordemos que la testosterona acorta el intervalo QT (inversamente a los estrógenos), lo que sugiere que en estos pacientes se debería controlar el QTc con especial interés.

En todo paciente que recibirá tratamiento oncológico y, en particular, los pacientes que se someterán a los tratamientos descriptos en este capítulo, deben establecerse estrategias de prevención de cardiotoxicidad. Para ello es fundamental la estratificación de riesgo cardiovascular, basados en la valoración global del paciente y sus antecedentes, ECG y resultados de laboratorio. El perfil de riesgo nos guiará en cuanto a metas que cumplir y mejorar el control de los factores de riesgo modificables. Las metas propuestas son las mismas que para la población general en relación con su estratificación de riesgo CV.

De esta forma, en todo paciente debe realizarse lo siguiente:

1. Una historia clínica y examen físico detallados, valorar el perfil lipídico, glucemia y HbA1c, uricemia, función renal y electrolitos, y realización de ECG.
2. Identificar enfermedad CV preexistente (Tabla 2.5.2), en quienes debido a su muy alto riesgo CV debe considerarse tratamiento con aspirina, y estricto control de los FRCV; mientras no medien contraindicaciones específicas.

Tabla 2.5.2. STAMP - Identificación de pacientes con enfermedad cardiovascular

S	*Stroke*
T	*Transient ischemic disease*
A	*Abdominal aortic aneurysm or other aortic disease*
M	*Myocardial infarction, angina or previous coronary revascularization*
P	*Peripherial arterial disease*

3. En aquellos pacientes sin enfermedad CV preexistente, calcular el riesgo cardiovascular para su correcta estratificación y tratamiento acorde.
4. Debe promoverse un estilo de vida saludable mediante dieta, ejercicio físico regular, cesación tabáquica, y control del peso e índice de masa corporal. [1, 2, 10]
5. Control de los factores de riesgo CV según estratificación de RCV global: (Tabla 2.5.3).

Tabla 2.5.3. Objetivos para el control de los factores de riesgo cardiovascular

FRCV	Objetivos
cLDL	Riesgo muy alto <55 mg/dL Riesgo alto <70 mg/dL Riesgo moderado <100 mg/dL
Presión arterial	< 140/90 mmHg
HbA1c	<7 % (>75 años, 7,5 %-8 %)
Dieta	Cardiosaludable
Tabaco	No
Ejercicio	≥150 min semanales de ejercicio moderado
Peso	IMC ≥18 y <25 kg/m²

6. Consulta con cardio-oncología en los siguientes casos:
   a. Angina, disnea o equivalentes.
   b. Tratamiento subóptimo de los FRCV.
   c. Infarto agudo de miocardio o revascularización dentro del último año.
   d. Pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente sin seguimiento regular por cardiología.

Debido a que algunos efectos de la TDA se producen a los 3 meses, se recomienda una valoración de los FRCV y riesgo cardiovascular basal y luego a los 3-6 meses desde el inicio del tratamiento. Posteriormente, se recomienda un seguimiento cada 6 a 12 meses mientras dure el tratamiento. [13]

¿Existen diferencias en el impacto CV entre las distintas terapias?

Hasta el momento existe evidencia con datos contradictorios al respecto. Albertsen P y col [6] observaron que, en pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente, el tratamiento con antagonistas GnRH presenta menor riesgo de eventos CV a un año de tratamiento, comparado con los agonistas GnRH; con una reducción del 56 % del riesgo relativo de eventos CV o muerte en pacientes tratados con degarelix en el subgrupo de pacientes con enfermedad CV preexistente. Cabe aclarar que el impacto de estos datos es limitado al ser un análisis *post hoc*, con un seguimiento menor que un año y en el que se excluyeron pacientes con enfermedad CV preexistente. Resultados similares fueron obtenidos por Margel y cols., quienes reportaron mayor número de eventos CV en pacientes tratados con agonistas GnRH en comparación con antagonistas (20 % vs. 3 %). [13]

Sin embargo, un estudio francés, observacional, que incluyó 35 118 pacientes, no encontró diferencias significativas entre ambas modalidades de tratamiento. [15]

Actualmente se encuentra en curso el estudio PRONOUNCE, un estudio fase IIIb, multicéntrico que nos proporcionará información adicional sobre si los antagonistas de GnRH deben usarse preferentemente en lugar de agonistas de GnRH en pacientes con enfermedad CV establecida.

Recientemente, el estudio HERO, aleatorizó pacientes con cáncer de próstata avanzado a realizar tratamiento de TDA con leuprolide versus relugolix, un nuevo antagonista de GnRH administrado por vía oral. Los resultados de este estudio demostraron que el relugolix logró disminuir los niveles de testosterona de forma rápida y sostenida con un 54 % menos de eventos cardiovasculares mayores en comparación con el leuprolide. [19, 20, 25]

El tratamiento con prednisona, obligatorio cuando se administra abiraterona (ya que de no hacerlo existe riesgo de aumento de los niveles de mineralocorticoides), así como también el uso de corticoides en el contexto del tratamiento con quimioterapia (por ejemplo, el docetaxel, el cabacitaxel) aumenta el riesgo de hiperglucemia, obesidad centrípeta, hipertensión arterial y otros eventos no deseados secundarios al uso de estas drogas. Al momento de elegir un tratamiento, esto debe ser tenido en cuenta si se comprueba la coexistencia de factores de riesgo cardiovascular, dado que puede ser de elección drogas que no requieran el uso de corticoides.

En conclusión, la terapia de supresión androgénica produce cambios en la composición corporal con aumento de peso y masa grasa, y reducción de masa muscular; aumento de la resistencia a la insulina y eventual desarrollo de diabetes, cambios en el perfil lipídico y síndrome metabólico. Esto, sumado a la aterosclerosis acelerada, estado proinflamatorio, y alteración en los factores procoagulantes, aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares y tromboembólicos. Por otra parte, la disminución de los niveles de testosterona podrían tener efecto también en la prolongación del QTc. De esta forma, los pacientes que sean sometidos a dicho tratamiento deberían ser evaluados antes del inicio del tratamiento, y controlados en forma periódica

con el fin de optimizar el control de los factores de riesgo cardiovascular y control de ECG. Las pautas de seguimiento y metas para el control de los FRCV son las mismas que en la población general en relación con la estratificación del riesgo cardiovascular del paciente. Es importante recordar que aquellos pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente presentan mayor riesgo de eventos CV asociados a la TDA.

REFERENCIAS

1. *Lax J, Piñeiro D, Zylberman M, y col. Consenso de Cardio-Oncología. Sociedad Argentina de Cardiología. Rev Argent Cardiol 2019;87(supl 5):1-88 https://www.sac.org.ar/consenso/consenso-de-cardio-oncologia/*
2. *Zamorano JL, Lancellotti P, Rodríguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. Eur Heart J 2016;37:2768-801.*
3. *Challa AA, Calaway AC, Cullen J, et al. Cardiovascular toxicities of androgen deprivation therapy. Curr Treat Options Oncol. 2021;22:47.*
4. *Hu JR, Duncan MS, Morgans AK, et al. Cardiovascular Effects of Androgen Deprivation Therapy in Prostate Cancer: Contemporary Meta-Analyses. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020;40(3):e55-e64.*
5. *Davis MK, Rajala JL, Tyldesley S, et al. The prevalence of cardiac risk factors in men with localized prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy in British Columbia, Canada. J Oncol. 2015;2015:820403.*
6. *Albertsen PC, Klotz L, Tombal B, et al. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. Eur Urol. 2014;65(3):565-73.*
7. *Conteduca V, Di Lorenzo G, Tartarone A, et al. The cardiovascular risk of gonadotropin releasing hormone agonists in men with prostate cancer: An unresolved controversy. Crit Rev Oncol Hematol 2013;86:42-51.*
8. *Gupta D, Lee Chuy K, Yang JC, et al. Cardiovascular and Metabolic Effects of Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer. J Oncol Practice 2018;14:580-8.*
9. *Tini G, Sarocchi M, Tocci G, et al. Arterial hypertension in cancer: The elephant in the room. Int J Cardiol. 2019;281:133-9.*
10. *López Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A et al. Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. Rev Esp Cardiol. 2017;70(6):474-86.*
11. *Kenk M, Grégoire JC, Coté MA, et al. Optimizing screening and management of cardiovascular health in prostate cancer: A review. Can Urol Assoc J 2020;14(9):E458-64.*
12. *Margel D, Peer A, Ber Y, et al. Cardiovascular morbidity in a randomized trial comparing GnRH agonist and GnRH antagonist among patients with advanced prostate cancer and pre-existing cardiovascular disease. J Urol 2019;202:1199-208.*
13. *Kokorovic A, So AI, Serag H, et al. Canadian Urological Association guideline on androgen deprivation therapy: Adverse events and management strategies. Can Urol Assoc J 2021; Epub ahead of print.*
14. *Bosco C, Bosnyak Z, Malmberg A, et al. Quantifying observational evidence for risk of fatal and nonfatal cardiovascular disease following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis. Eur Urol. 2015;68(3):386-96.*
15. *Nead KT, Boldbaatar N, Yang DD, et al. Association of Androgen Deprivation Therapy and Thromboembolic Events: A Systematic Review and Meta-analysis. Urology. 2018;114:155-62.*
16. *Scailteux LM, Vincendeau S, Balusson F, et al. Androgen deprivation therapy andcardiovascular risk: No meaningful difference between GnRH antagonist and agonists-a nationwide population-based cohort study based on 2010-2013 French Health Insurance data. Eur J Cancer. 2017;77:99-108.*
17. *Kumar P, Sharma A. Gonadotropin-releasing hormone analogs: Understanding advantages and limitations. J Hum Reprod Sci. 2014;7:170-4.*
18. *Copperman AB, Benadiva C. Optimal usage of the GnRH antagonists: a review of the literature. Reprod Biol Endocrinol. 2013;11:20. Published 2013 Mar 15.*
19. *Tian X, He Y, Zhou J. Progress in antiandrogen design targeting hormone binding pocket to circumvent mutation based resistance. Front Pharmacol. 2015;6:57.*
20. *Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Survival in Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018;378(15):1408-18.*
21. *Rathkopf DE, Scher HI. Apalutamide for the treatment of prostate cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2018;18(9):823-36.*
22. *Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol. 2015;16(2):152-60.*
23. *Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019;380(13):1235-46.*
24. *Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. N Engl J Med. 2014;371(5):424-33.*
25. *Shore ND, Saad F, Cookson MS, et al. Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. N Engl J Med. 2020;382(23):2187-96*

Epílogo

Fin del tratamiento oncológico, ¿y ahora qué? Manejo cardio-oncológico en los supervivientes al cáncer

Dr. Federico Losco

Introducción

En las últimas décadas hubo grandes avances en el conocimiento de las bases moleculares del cáncer y en el desarrollo de mejores métodos de detección, diagnóstico y estrategias de tratamiento. Esto llevó a que un mayor porcentaje de pacientes, fundamentalmente en estadios iniciales de la enfermedad, puedan alcanzar la cura y en los casos en donde esto no es posible, lograr al menos largos períodos de respuesta en los que el cáncer se transforma en una enfermedad crónica. Como resultado de esto, actualmente, los supervivientes al cáncer alcanzan alrededor de 44 millones de personas en el mundo, y se estima que este número crecerá a lo largo del tiempo. [1, 2]) Esto nos obliga a tener en cuenta no solo el manejo de los pacientes durante el tratamiento, sino también a disminuir las chances de toxicidades que puedan extenderse en el tiempo. La población de pacientes supervivientes al cáncer tiene necesidades particulares y requieren ser evaluadas para lograr un seguimiento y tratamiento adecuado. Los datos epidemiológicos sugieren que los pacientes supervivientes al cáncer presentan una mayor probabilidad de desarrollar factores de riesgo y eventos cardiovasculares en comparación con la población general. [3, 4] El siguiente capítulo intenta describir la manera de identificar, realizar un seguimiento y tratar a esta población desde el punto de vista cardio-oncológico..

Hipertensión

La hipertensión es un evento adverso secundario a un gran número de agentes quimioterápicos y terapias dirigidas. El diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado forman parte del manejo integral del paciente durante el tratamiento activo. Este problema puede persistir, inclusive mucho tiempo después de haber terminado con el tratamiento oncológico.

Uno de los tumores sólidos con mayor tasa de curación, inclusive en estadios avanzados de la enfermedad, son los tumores germinales. Esta neoplasia es característica de adultos jóvenes y el sitio de origen más frecuente es el testículo. Los esquemas combinados basados en cisplatino cambiaron el paradigma de tratamiento de estos tumores desde la década del 70, por lo que esta droga es irremplazable en el manejo de la enfermedad. Se ha demostrado que el cisplatino produce la destrucción de lechos capilares [5] y, en modelos animales, un incremento del factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) y otras citoquinas asociadas con el estrés oxidativo. [6] El seguimiento de supervivientes de tumores testiculares, expuestos a tratamientos con cisplatino demostró que presentan mayor prevalencia de hipertensión y mayor chance de recibir medicación antihipertensiva que la población general. [7]

Las terapias dirigidas han demostrado beneficio en diferentes modelos tumorales. Un grupo de drogas, los inhibidores de tirosín quinasa, son pequeñas moléculas que cumplen su acción bloqueando cascadas de señalización intracelular activadas de forma aberrante en las células tumorales. Los pacientes en tratamiento activo con inhibidores de tirosín quinasa contra la vía del receptor del factor de crecimiento vascular (VEGFR) presentan hipertensión como uno de los eventos adversos más frecuentes. [8, 9] Sin embargo, los efectos a largo plazo sobre la presión arterial y la vasculatura son poco conocidos.

La hipertensión y otros factores de riesgo cardiovasculares aumentan el riesgo de eventos cardiovasculares con las consiguientes morbilidad y mortalidad en los supervivientes al cáncer. La presencia de dos o más factores de riesgo cardiovascular fue más común de encontrar en supervivientes que en la población control, tanto en población adulta como en pacientes pediátricos. [10, 11]

La Sociedad Argentina de Cardiología, el Colegio Estadounidense de Cardiología y la Asociación Estadounidense del Corazón recomiendan el control de la presión arterial como principal estrategia para prevenir la falla cardíaca y los eventos cardiovasculares en esta población. [12, 13] Los agentes más efectivos son aquellos que previenen la remodelación cardíaca, entre los que se incluyen los inhibidores de la conversión de angiotensina, betabloqueantes o los bloqueadores de los receptores de angiotensina. Sin embargo, según el mecanismo de hipertensión, particularmente con los inhibidores de VEGFR, medicaciones con efecto vasodilatador pueden ser más efectivas al momento de controlar la hipertensión.

Hiperlipidemia

Algunos tratamientos contra el cáncer pueden incrementar los niveles de lípidos en los pacientes supervivientes a la enfermedad. Ejemplos de esto son las pacientes tratadas con inhibidores de aromatasa (anastrazol) para el cáncer de mama, estas drogas cumplen su función evitando la conversión de androgénos a estrógenos y tienen un efecto variable sobre los lípidos. El uso prolongado de estos agentes está asociado a un aumento de los lípidos, en comparación con pacientes tratadas con tamoxifeno. [14, 15] Los pacientes expuestos a trasplante alogénico de médula ósea tienen un mayor riesgo de desarrollar hipercolesterolemia. Los registros de seguimiento muestran

que el 73,4 % desarrollan hipercolesterolemia y un 72,5 % hipertrigliceridemia dentro de los primeros dos años luego del trasplante.

Los pacientes supervivientes de cáncer testicular tratados con radioterapia o quimioterapia tienen una mayor incidencia de hipertrigliceridema que la población general, que impresiona estar relacionada con los tratamientos recibidos. [7]

Los pacientes supervivientes de cáncer de próstata tratados con terapia de supresión androgénica pueden experimentar cambios persistentes en su composición corporal, tales como aumento de la grasa corporal y disminución de la masa muscular, [16] y alteraciones de la sensibilidad a la insulina. [17]

El manejo de estos pacientes no difiere de las guías utilizadas en el tratamiento de la dislipidemia, el tratamiento se basa en utilizar medicación para controlar los niveles de lípidos.

Alteraciones estructurales cardíacas

Las terapias contra el cáncer pueden tener como evento adverso potencial el daño de estructuras cardíacas. Estas alteraciones no solo pueden aparecer durante el tratamiento activo, sino que también pueden manifestarse y persistir mucho tiempo después de que este haya finalizado. El mayor conocimiento de esta situación se produjo con el seguimiento a largo plazo de supervivientes de tumores pediátricos; en la edad adulta, estos individuos han demostrado tener mayor probabilidad de desarrollar anormalidades valvulares, trastornos de la conducción, enfermedad pericárdica y falla cardíaca. [18, 19]

Los supervivientes al cáncer también pueden presentar una mayor prevalencia de anormalidades subclínicas en la función cardíaca, cuando son evaluados por métodos sensibles al momento de determinar la mecánica miocárdica, como, por ejemplo, la deformación o strain. [20] Estas anormalidades en la deformación longitudinal y circunferencial han sido descriptas en pacientes con cáncer de mama expuestas a las antraciclinas o al trastuzumab. [21]

Las alteraciones valvulares, tales como estenosis o regurgitación han sido reportadas como un evento relacionado con la irradiación mediastinal. [22, 23]

Las alteraciones del pericardio, usualmente manifestadas como derrame pericárdico con taponamiento o constricción pericárdica o sin estos son situaciones particularmente difíciles de manejar en supervivientes. [24] A pesar de que el derrame pericárdico es visto usualmente en la etapa de tratamiento activo de tumores sólidos, puede presentarse infrecuentemente como una manifestación retardada de la radioterapia en el tórax. [25, 26]

La disfunción de la conducción cardíaca es un indicador de daño estructural. La enfermedad del nódulo sinusal, la bradicardia y los bloqueos de conducción en los pacientes con linfoma, particularmente luego de la radioterapia mediastinal o dirigida al tórax, pueden observarse luego del tratamiento. [27, 28] Hay reportes de taquicardias persistentes y pérdida de la variabilidad de los ritmos circadianos a largo plazo.

Es muy importante el seguimiento estrecho de los pacientes que presentan daños estructurales del miocardio, [29] Es necesario realizar una evaluación general con el objetivo de descartar otras causas de disfunción cardíaca. Un seguimiento estricto permite realizar una intervención con medicación o un procedimiento quirúrgico en el momento adecuado, que puede cambiar radicalmente el pronóstico del paciente.

Una revisión presentada por la Sociedad Estadounidense de Oncología sobre la prevención y el monitoreo de pacientes supervivientes al cáncer con disfunciones cardíacas enumera las recomendaciones claves para el monitoreo cardiológico y el tratamiento de las disfunciones miocárdicas. Esta revisión también provee la definición de los factores de riesgo de disfunción cardíaca, los elementos necesarios para una evaluación general y varias estrategias para minimizar el riesgo y monitorear a los pacientes durante y luego del tratamiento. [30]

La Sociedad Europea de cardiología también posee un trabajo de tomar de posición enfocado en la evaluación de la cardiotoxicidad durante y después del tratamiento. [31]

En la Tabla 1, se resumen las recomendaciones de seguimiento del Consejo de Cardio-oncología de la Sociedad Argentina de Cardiología.

Disfunción miocárdica, cardiomiopatía y falla cardíaca

El desarrollo de cardiomiopatía como un efecto retardado luego de la terapia contra el cáncer es de mal pronóstico, con una morbilidad y mortalidad significativas. [32, 33] La evolución de estos pacientes, por lo general, no es favorable. Los esfuerzos deben estar dirigidos a detectar la disfunción cardíaca tan pronto como sea posible para iniciar un tratamiento específico y así evitar la progresión. [34] La Asociación Estadounidense de Cardiología considera como pacientes con estadio A de falla cardíaca a todos los que recibieron medicación cardiotóxica. [13] La Sociedad Estadounidense de Oncología clínica considera a todos los pacientes que han recibido medicación cardiotóxica, radioterapia que incluyó el corazón en el campo radiante, la combinación de quimioterapia y radioterapia dirigida al tórax, edad >60 años y tienen factores de riesgo cardiovasculares o antecedentes personales de eventos coronarios, como una población de alto riesgo de presentar disfunción cardíaca. [30]

Pacientes supervivientes de tumores pediátricos

Estos pacientes tienen alto riesgo de presentar factores de riesgo cardiovascular (por ejemplo, hipertensión), así como también enfermedad cardiovascular (por ejemplo, cardiomiopatía y falla cardíaca). [28, 30]. Existen modelos de predicción para calcular el riesgo de presentar falla cardíaca en esta población; estos incluyen el sexo, la edad al diagnos-

Tabla 1. Recomendaciones para el seguimiento de sobrevivientes de cáncer del Consejo de Cardio-oncología de la Sociedad Argentina de Cardiología.

Recomendaciones para el seguimiento de sobrevivientes del cáncer
- Se recomienda seguimiento de los sobrevivientes tratados con antraciclinas en dosis mayores de 100 mg/m², con especial foco en aquellos que recibieron más de 250 mg/m².
- Se recomienda seguimiento de los sobrevivientes tratados con radioterapia torácica en dosis mayores de 15 Gy, con especial foco en aquellos que recibieron más de 35 Gy.
- El examen clínico cardiovascular y el ECG junto con el eco-doppler cardíaco son el método de evaluación recomendado; pueden ser alternativas eficaces a este último, los estudios radioisotópicos y la resonancia magnética.
- La evaluación debe iniciarse a partir del segundo año de finalizado el tratamiento y repetirse cada 5 años por toda la vida. - Se recomienda una evaluación en aquellas sobrevivientes mujeres antes del embarazo y en el primer trimestre.
- Se recomienda una evaluación con prueba funcional (eco-estrés o perfusión miocárdica radioisotópica) o tomografía multicorte coronaria, en sobrevivientes tratados de niños y jóvenes, a partir de los 20 años de finalizado el tratamiento.
- Se recomienda evaluación y tratamiento de los factores de riesgo cardiovasculares (hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia, obesidad, tabaquismo) en todos lo sobrevivientes durante toda la vida.
- Se recomienda ejercitación regular, 150 min semanales de ejercicio dinámico por lo menos, en todos los sobrevivientes durante toda la vida.

tico, uso o no de agentes alquilantes, antraciclinas o alcaloides de la vinca, radioterapia craneal, en el cuello, tórax y abdominal. Existen guías para adaptar el seguimiento en estos pacientes. [35, 36]

Ateroesclerosis

Está bien establecido que el tratamiento radiante está relacionado con el riesgo de enfermedad coronaria y carotídea. [37-39] Se cree que esto se produce por el daño a la microvasculatura que produce disfunción endotelial, inflamación, estrés oxidativo y ateroesclerosis acelerada. Frecuentemente, no hay síntomas atribuibles a enfermedad coronaria o carotídea en pacientes previamente tratados con radioterapia, por esto se debe ser proactivo al momento de realizar una evaluación dirigida para detectar la presencia de enfermedad significativa asintomática en estos pacientes. [40, 41]

En pacientes en riesgo, la ecografía carotídea es un método seguro y efectivo como herramienta de detección inicial. Los estudios funcionales para la detección de isquemia miocárdica o la tomografía multicorte coronaria son herramientas de seguimiento. Los pacientes oncológicos tratados en infancia y juventud con radioterapia son una población en riesgo particular para desarrollar enfermedad coronaria en territorios arteriales proximales a edad temprana (30 a 50 años).

Mas allá de la detección precoz, un manejo adecuado de los factores de riesgo coronarios en la mejor prevención del desarrollo de ateroesclerosis en los supervivientes al cáncer. Esto incluye el control adecuado de la presión arterial y niveles de glucemia, tratamiento con aspirina diaria en pacientes seleccionados y evaluación y discusión junto con el paciente sobre el riesgo y beneficio en cada uno, manejo adecuado de los lípidos y tratamiento antiplaquetario en pacientes seleccionados. Una dieta adecuada y el ejercicio físico regular es uno de los mayores componentes de un manejo efectivo del riesgo cardiovascular, ya que estimula el desarrollo de vasos colaterales y extiende la expectativa de vida de los pacientes. [42]

Conclusiones

Los avances en el tratamiento del cáncer han llevado a aumentar el porcentaje de pacientes curados y prolongar la supervivencia transformando en algunos casos esta enfermedad en una condición crónica. Los pacientes que han vivido la enfermedad y enfrentado tratamientos, muchos de ellos con un impacto directo sobre el sistema cardiovascular, pueden tener un mayor riesgo de presentar factores de riesgo y eventos cardiovasculares mayores, incluso de forma alejada al momento del tratamiento activo. Esta población, en continuo crecimiento, presenta características y necesidades particulares que deben ser contempladas, evaluadas y adecuadamente manejadas por el equipo médico. Es importante conocer el impacto de los diferentes tratamientos sobre el sistema cardiovascular y adaptar el seguimiento a cada caso. Luego de un tratamiento oncológico exitoso el control de los factores de riesgo cardiovascular e intervenciones para evitar eventos mayores son parte del cuidado integral del paciente.

REFERENCIAS

1. *No Title. http//gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf (Accessed March 14, 2019) no Abstr available.*
2. *https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2017/cancer-facts-and-figures-2017.pdf*

(Accessed on September 07 2017)., no abstract available. No Title.

3. *van Laar M, Feltbower RG, Gale CP, Bowen DT, Oliver SE, Glaser A. Cardiovascular sequelae in long-term survivors of young peoples' cancer: a linked cohort study. Br J Cancer. 2014;110(5):1338-41. doi:10.1038/bjc.2014.37*
4. *Scholz-Kreisel P, Spix C, Blettner M, et al. Prevalence of cardiovascular late sequelae in long-term survivors of childhood cancer: A systematic review and meta-analysis. Pediatr Blood Cancer. 2017;64(7). doi:10.1002/pbc.26428*
5. *Kirchmair R, Walter DH, Ii M, et al. Antiangiogenesis mediates cisplatin-induced peripheral neuropathy: attenuation or reversal by local vascular endothelial growth factor gene therapy without augmenting tumor growth. Circulation. 2005;111(20):2662-2670. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.470849*
6. *El-Awady E-SE, Moustafa YM, Abo-Elmatty DM, Radwan A. Cisplatin-induced cardiotoxicity: Mechanisms and cardioprotective strategies. Eur J Pharmacol. 2011;650(1):335-41. doi:10.1016/j.ejphar.2010.09.085*
7. *Haugnes HS, Wethal T, Aass N, et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2010;28(30):4649-57. doi:10.1200/JCO.2010.29.9362*
8. *Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, et al. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2008;26(32):5204-12. doi:10.1200/JCO.2007.15.6331*
9. *Mellor HR, Bell AR, Valentin J-P, Roberts RRA. Cardiotoxicity associated with targeting kinase pathways in cancer. Toxicol Sci. 2011;120(1):14-32. doi:10.1093/toxsci/kfq378*
10. *Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2013;31(29):3673-80. doi:10.1200/JCO.2013.49.3205*
11. *Armenian SH, Xu L, Ky B, et al. Cardiovascular Disease Among Survivors of Adult-Onset Cancer: A Community-Based Retrospective Cohort Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2016;34(10):1122-30. doi:10.1200/JCO.2015.64.0409*
12. *James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA. 2014;311(5):507-20. doi:10.1001/jama.2013.284427*
13. *Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2017;70(2):252-89. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.011*
14. *Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2011;103(17):1299-309. doi:10.1093/jnci/djr242*
15. *Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA.27--a randomized controlled phase III trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2013;31(11):1398-404. doi:10.1200/JCO.2012.44.7805*
16. *Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(2):599-603. doi:10.1210/jcem.87.2.8299*
17. *Kintzel PE, Chase SL, Schultz LM, O'Rourke TJ. Increased risk of metabolic syndrome, diabetes mellitus, and cardiovascular disease in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. Pharmacotherapy. 2008;28(12):1511-22. doi:10.1592/phco.28.12.1511*
18. *Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. BMJ. 2009;339:b4606. doi:10.1136/bmj.b4606*
19. *Mulrooney DA, Armstrong GT, Huang S, et al. Cardiac Outcomes in Adult Survivors of Childhood Cancer Exposed to Cardiotoxic Therapy: A Cross-sectional Study. Ann Intern Med. 2016;164(2):93-101. doi:10.7326/M15-0424*
20. *Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK, et al. Comprehensive Echocardiographic Detection of Treatment-Related Cardiac Dysfunction in Adult Survivors of Childhood Cancer: Results From the St. Jude Lifetime Cohort Study. J Am Coll Cardiol. 2015;65(23):2511-22. doi:10.1016/j.jacc.2015.04.013*
21. *Narayan HK, Finkelman B, French B, et al. Detailed Echocardiographic Phenotyping in Breast Cancer Patients: Associations With Ejection Fraction Decline, Recovery, and Heart Failure Symptoms Over 3 Years of Follow-Up. Circulation. 2017;135(15):1397-412. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023463*
22. *Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. JAMA. 2003;290(21):2831-7. doi:10.1001/jama.290.21.2831*
23. *Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK, Mariscal CS, Schnittger I. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. J Am Coll Cardiol. 2003;42(4):743-9. doi:10.1016/s0735-1097(03)00759-9*
24. *Maisch B, Ristic A, Pankuweit S. Evaluation and management of pericardial effusion in patients with neoplastic disease. Prog Cardiovasc Dis. 2010;53(2):157-63. doi:10.1016/j.pcad.2010.06.003*
25. *Tiefenbacher A, Pirker R. Systemic treatment of advan-*

ced non-small cell lung cancer: controversies and perspectives. Memo. 2018;11(2):112-5. doi:10.1007/s12254-018-0408-y

26. *Yeh ETH, Tong AT, Lenihan DJ, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. Circulation. 2004;109(25):3122-31. doi:10.1161/01.CIR.0000133187.74800.B9*
27. *Galper SL, Yu JB, Mauch PM, et al. Clinically significant cardiac disease in patients with Hodgkin lymphoma treated with mediastinal irradiation. Blood. 2011;117(2):412-8. doi:10.1182/blood-2010-06-291328*
28. *Adams MJ, Lipsitz SR, Colan SD, et al. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2004;22(15):3139-48. doi:10.1200/JCO.2004.09.109*
29. *Children's Oncology Group. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers, Version 3.0, 200 °Children's Oncology Group. Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Ca 2014). No Title.*
30. *Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2017;35(8):893-911. doi:10.1200/JCO.2016.70.5400*
31. *Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016;37(36):2768-801. doi:10.1093/eurheartj/ehw211*
32. *Strongman H, Gadd S, Matthews A, et al. Medium and long-term risks of specific cardiovascular diseases in survivors of 20 adult cancers: a population-based cohort study using multiple linked UK electronic health records databases. Lancet (London, England). 2019;394(10203):1041-1054. doi:10.1016/S0140-6736(19)31674-5*
33. *van der Pal HJ, van Dalen EC, van Delden E, et al. High risk of symptomatic cardiac events in childhood cancer survivors. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2012;30(13):1429-37. doi:10.1200/JCO.2010.33.4730*
34. *Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. N Engl J Med. 2000;342(15):1077-84. doi:10.1056/NEJm²00004133421502*
35. *Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Lancet Oncol. 2015;16(3):e123-36. doi:10.1016/S1470-2045(14)70409-7*
36. *Ehrhardt MJ, Ward ZJ, Liu Q, et al. Cost-Effectiveness of the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group Screening Guidelines to Prevent Heart Failure in Survivors of Childhood Cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2020;38(33):3851-62. doi:10.1200/JCO.20.00418*
37. *Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. N Engl J Med. 2013;368(11):987-98. doi:10.1056/NEJMoa1209825*
38. *van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, et al. Radiation Dose-Response Relationship for Risk of Coronary Heart Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2016;34(3):235-43. doi:10.1200/JCO.2015.63.4444*
39. *Dubec JJ, Munk PL, Tsang V, et al. Carotid artery stenosis in patients who have undergone radiation therapy for head and neck malignancy. Br J Radiol. 1998;71(848):872-5. doi:10.1259/bjr.71.848.9828801*
40. *Zagar TM, Marks LB. Breast cancer radiotherapy and coronary artery stenosis: location, location, location. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2012;30(4):350-2. doi:10.1200/JCO.2011.38.9304*
41. *Nilsson G, Holmberg L, Garmo H, et al. Distribution of coronary artery stenosis after radiation for breast cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2012;30(4):380-6. doi:10.1200/JCO.2011.34.5900*
42. *Jones LW, Haykowsky MJ, Swartz JJ, Douglas PS, Mackey JR. Early breast cancer therapy and cardiovascular injury. J Am Coll Cardiol. 2007;50(15):1435-41. doi:10.1016/j.jacc.2007.06.037*

Listado de Terminología

AAS 23
Abarelix 85
Abatacept 82, 83
Abiraterona 85, 86, 87
Abiratoren 53
Ácido acetilsalicílico 34, 55
ADAM-VTE 52
Adenocarcinoma de pulmón 34
Adriamicina 4, 9
ALARA 29
Alectinib 38
ALK 34, 38
Alprazolam 11, 34, 50
Amiloidosis 40, 70
Amlodipina 17, 32, 44, 76
Anemia 16, 44, 47, 48, 51, 67, 70, 73
Aneurisma de aorta 78
Antagonistas cálcicos 15, 16
Antiangiogénico 30, 31, 32, 33
Anticuerpos Monoclonales 9, 10, 31, 47, 50, 78, 79
Antidepresivos 40
Antipsicóticos 40
Anti-VEGF 33, 57, 76
Antraciclinas 90, 91
Apalutamida 85
Apixaban 51, 52, 53, 55
ARISTOTLE 52
Arritmia ventricular 15, 17, 35, 39, 82
Arritmias 2, 5, 10, 17, 18, 34, 38, 42, 45, 48, 50, 80, 81
Arritmias cardíacas 5, 50
Artritis reumatoidea 80
ASPIRE 48, 49
Aspirina 73, 84, 86
Ateroesclerosis 91
Atezolizumab 78
Avelumab 78
Axitinib 31, 40, 41, 76, 78, 79
Bazett 34, 39
Bendamustina 50, 53
Betabloqueantes 6, 7, 12, 13, 62, 63, 74, 89
Bevacizumab 11, 30, 31, 32, 33, 69, 75, 76, 77
Bicalutamida 85
Biopsia endomiocárdica 81, 82
Bloqueantes cálcicos 46, 69, 73, 74, 76
Bloqueantes de los receptores de angiotensina 3, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 13
Bloqueo AV 26
BNP 2, 4, 10, 12, 46, 48, 65, 81
Bortezomib 44, 48, 49
BRAF RAF1 42
Buserelina 85

Busulfan	53
Cabacitaxel	87
Cabozantinib	31, 40, 75
Cáncer renal	31, 75, 79
Cáncer de cabeza y cuello	4
Cáncer de mama	89, 90
Cáncer de ovario	31
Cáncer de próstata	84, 85, 86, 87
Cáncer de pulmón	79
Cáncer de recto	56, 60
Cáncer de tiroides	31, 42
Cáncer gástrico	9
Cáncer hepático	4
Cáncer primario de origen desconocido	4
Capecitabine	9
CARAVAGGIO	52
Carboplatino	30, 53
Carcinoma de ovario	30
Carcinoma hepatocelular	42
Carcinoma renal de células claras	78
Carcinoma urotelial	21
Cardiodesfibrilador automático implantable	27
Cardiopatía isquémica	14, 15, 16, 84
Carfilzomib	44, 46
Carmustina	53
Carvedilol	3, 10, 11, 14, 15,
Cediranib	31, 39
CEP 17	9
Cetuximab	14, 57
CHA2DS2-VASc	54
Ciclinas	42
Ciclofosfamida	3, 9, 11, 50, 53, 62, 64
Ciproterona	85
Cirugía oncológica	20, 21
CISH	9
Cisplatino	9, 20, 21, 51, 69, 73
Cistectomía radical	20
Citocromo P450	38, 41, 55, 77
Claritomicina	40
Clopidogrel	21, 22, 24, 84
Clorambucilo	53
Common Terminology Criteria for Adverse Events	30, 75
Consenso de la Sociedad Argentina de Cardiología	11
Crizotinib	34, 35, 38, 39, 40
Cromosoma 17	9
CTLA-4	78, 79, 80
CyBorD	44
Dabigatran	50, 52, 53, 55
Darolutamida	85
Dasatinib	31. 39. 40
Daunorrubicina	4, 53
Deformación pico sistólica longitudinal	2, 6, 10

Degarelix 85, 87
Dexrazoxane 2
Diabetes 2, 3, 4, 10, 11, 12, 17, 20, 24, 25, 45, 50, 63, 76, 78, 80, 84, 85, 91
Digoxina 50
Dihidropiridinicos 47, 76, 77
Diltiazem 15, 16, 38, 77
Disfunción ventricular asintomática 5, 6, 10
DOAC 50, 51, 52, 53, 54, 55
Doble antiagregación plaquetaria 21
Docetaxel 1, 3, 11, 53, 69, 87
Domperidona 40, 41
Doxorubicina 1, 4, 5, 40, 48, 53, 62, 64, 65
Doxorubicina liposomal 1
Durvalumab 78
Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status 56
ECG 3, 6, 10, 11, 14, 15, 17, 30, 33, 34, 35, 38, 39, 41, 42, 46, 47, 72, 76, 78, 81, 82, 84, 86, 88, 91
Ecodoppler color cardiaco 3, 10, 81
Elrotinib 53
Enalapril 1, 14, 21, 78, 84
ENDEAVOR 48
Enfermedad coronaria 2, 3, 5, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 20, 21, 24, 25, 45, 57, 60, 70, 71, 72, 73, 86, 91
Enfermedad vascular periférica 3, 10, 24, 25
Enzalutamida 85
Epirrubicina 4, 64
Eptifibatide 22
Eritromicina 38
Escitalopram 40
Esomeprazol 40, 50
Estatinas 3, 62, 74, 84
Estudios radioisotópicos 2, 5, 10, 12, 45, 47, 91
Eszopiclona 34, 35
Etopósido 3, 11, 53
EUROSCORE 60
Factor de crecimiento vascular endotelial 31
Factor humano de crecimiento epidérmico 9
Fibrilación auricular 2, 5, 10, 12, 17, 45, 50, 54, 55, 78, 81,
FISH 9, 34
Fluoropirimidinas 57, 67, 14, 15, 16, 17, 18
Flutamida 85
Folfox 56, 60
Fracción de eyección 2, 5, 6, 10, 12, 13, 14, 21, 24, 25, 45, 56, 57, 58, 62, 63, 64, 72, 81
Fridericia 34, 39
Gefitinib 53
Gemcitabina 20, 21
Gonadotropina 84
Goserelina 85
Gray 27
HAS-BLED 50, 51, 54

HEMORR2HAGES 51
Heparina de bajo peso molecular 22, 74
Heparina sódica 22, 74
Her2/Erb2 9, 10
HERO 87
Hipercalcemia 47
Hiperlipidemia 89
Hipertensión arterial 1, 3, 4, 6, 11, 12, 14, 30, 32, 33, 44, 45, 50, 63, 75, 76, 84, 87, 91
Hormonoterapia 8, 13
Ibrutinib 50, 55
Idarrubicina 4
Imatinib 3, 11, 31, 39, 53
Implante valvular aórtico transcatéter 57
Índice de riesgo de cardiotoxicidad 1, 3, 6, 10, 11
Infarto agudo de miocardio 17, 20, 23, 68
Infliximab 78, 82
Inhibidor de proteosoma 44, 47
Inhibidores de CDK4/6 42
inhibidores de la aromatasa 13
Iinhibidores de la bomba de protones 40
Inhibidores de la enzima convertidora 3, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 13, 63, 74,
Inhibidores de la tirosin quinasa 34
Inhibidores de puntos de control inmune 78
Inhibidores del check point inmunes 78
Inmunoglobulina 82
Inmunohistoquimica (IHC) 34
Inmunoterapia 78, 79
Insuficiencia cardiaca 1, 2, 3, 4, 5, 10, 11, 12, 13, 17, 20, 24, 25, 30, 41, 43, 44, 45, 47, 48, 52, 57, 62, 63, 64, 65, 68, 70, 75, 80, 81, 82, 86
Insuficiencia renal 16, 24, 39, 45, 64, 70, 76
Ipilimumab 78
Iprofloxacina 40
Isquemia miocárdica 14, 15, 17, 18, 57, 69, 70, 72
Jugo de pomelo 38
Ketoconazol 38
KRD 44, 47, 48
Lapatinib 3, 10, 11, 39, 40, 42
Lenalidomida 44
Lenvatinib 39, 42
Leucemia
Leucemia linfática crónica 50
Leucovorina 14, 56, 60, 67, 73
Leuprolide 85, 87
Linfoma 4, 34, 50, 79, 90
Linfoma linfocítico 50
Loperamida 40, 41
Lorlatinib 38
Losartan 44, 47, 76
Lupus eritematoso sistémico 80
MAPA 32, 33, 45, 46, 76, 77, 84
Marcapasos 65, 70
Melfalán 53

Metformina 14, 21
Metoclopramida 40
Metotrexato 53
Miastenia gravis 80
Micofenolato 82
Mieloma múltiple 44
Miocarditis 17, 70, 78, 80, 81, 82
Miositis 78, 80
Mirtazapina 40
MONALEESA 42
Monitoreo ambulatorio de presión arterial 45
Muerte súbita 17, 34, 39, 41, 80
NCCTG N9831 9
Neoadyuvancia 10, 56
Neratinib 10, 13
Nevibolol 50
Next generation sequencing (NGS) 34
Nifedipina 16, 77
Nilotinib 39, 40, 53
Nilutamida 85
Nitratos 15, 16
Nivolumab 78
NSABP B-31 8
NT-proBNP 2, 4, 10, 12
Obesidad 2, 4, 6, 10, 17, 45, 50, 80, 84, 86, 87, 91
Olanzapina 40
Omeprazol 40
Ondasentron 40
Oxaliplatino 14, 53, 56, 60
Paclitaxel 1, 8, 9, 30, 39, 40, 53, 62, 65, 69
Palonosentron 40
Pazopanib 31, 39, 40, 41, 75,
PD-L1 78, 79
Pembrolizumab 78, 79
Péptidos natriuréticos 47, 48
Pericardio 90
Pericarditis 17, 68, 80
Perindopril 30
PERSEPHONE 9
Pertuzumab 3, 8, 9, 11, 39
Plasmaferesis 82
Ponatinib 31, 39, 40
Prasugrel 21
Prednisona 50, 53, 82, 84, 85, 87
Procarbazina 50, 53, 82, 84, 85, 87
QTc 34, 35, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 86, 87
Radicales libres 5, 63
Radioterapia 1, 2, 3, 4, 8, 10, 11, 12, 13, 17, 20, 21, 26, 27, 29, 57, 61, 63, 64, 69, 90, 91
Receptores de progesterona 8, 26, 62
Receptores estrogénicos 2, 62
Receptores HER2 9, 10, 50

Reemplazo valvular aórtico 57, 58, 59
Regorafenib 31, 40, 75,
Relugolix 85, 86, 87,
Resonancia magnética cardiaca 5, 12, 45, 47, 78
Ribociclib 42, 43
Riesgo trombótico/hemorrágico 20
Rituximab 3, 51
Rivaroxaban 51, 52, 53, 55
Rosuvastatina 14, 21, 50
Sarcoma 4, 31, 41, 42, 76
SELECT-D 52
Sertralina 40
Shock cardiogénico 70, 81
Síndrome coronario agudo 18, 20, 21, 24, 67, 71, 72, 73, 80
Takotsubo 70
SISH 9
Sorafenib 75
SPECT 16
STS 59, 60
Sunitinib 31, 39, 40, 41, 42, 65, 79
TAVI 57, 58, 59, 60
Terapia de deprivación androgénica 84
Ticagrelor 21
Tirofibán 22, 24
Topoisomerasa β 5
Transplante de médula ósea 44
Trastuzumab 4, 8, 10, 12, 13, 17, 39, 48, 63, 64, 65, 90
Trastuzumab-emtansine 10
Tratamiento adyuvante 1, 8, 9, 62, 63, 67
Tratamiento anticoagulante 50, 51
Tremelimumab 78
Triptorelina 85
Ttrombocitopenia 16, 51, 52, 54
Troponina 2, 3, 4, 6, 10, 11, 12, 46, 47, 64, 65, 68, 69, 70, 73, 78, 80, 81, 82
Tumor urotelial de vejiga 20
Tumores de cabeza y cuello 79
Tumores de vejiga 20, 21
Vandetanib 39, 40, 41
Vasoespasmo coronario 16, 17, 69
VEGF 31, 40, 42, 57, 76, 77, 78, 89
Vemurafenib 39, 40, 42
Venlafaxina 40
Verapamilo 38, 73, 77
Vincristina 50, 53

Sociedad Argentina de Cardiología
Azcuénaga 980, CABA | Argentina +54 (11) 4961-6027/8/9