



Artículo de Revisión

Rol del cardiólogo en el manejo de pacientes oncológicos. ¿Dónde estamos y a dónde debemos ir?

Cynthia Paredes-Paucar^{1,a*}, Teresa López-Fernández^{2,a}Recibido: 05 de junio de 2021
Aceptado: 16 de junio de 2021

Filiación de los autores

¹ Unidad coronaria, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México DF, México.
² Servicio de cardiología, unidad de cardio-Oncología Hospital Universitario La Paz. Instituto de investigación La Paz-IdiPAZ. Madrid, España.
^a Cardióloga.

*Correspondencia

Jirón coronel Zegarra 417, Jesús María 15072

Correo

cpaola.paredes@gmail.com,
tlfernandez8@gmail.com

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiamiento

Autofinanciado.

DOI: 10.47487/apcyccv.v2i2.132

Citar como:

Paredes-Paucar C, López-Fernández T. Rol del cardiólogo en el manejo de pacientes oncológicos. ¿Dónde estamos y a dónde debemos ir? Arch Peru Cardiol Cir Cardiovasc. 2021;2(2):103-111. doi: 10.47487/apcyccv.v2i2.140

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares y las enfermedades oncológicas constituyen la primera y segunda causa de muerte a nivel mundial, respectivamente. Los pacientes oncológicos tienen más riesgo de muerte cardiovascular, y los pacientes con enfermedades cardiovasculares tienen más riesgo de cáncer, y esta interrelación va más allá de la toxicidad relacionado al tratamiento oncológico. La cardio-oncología surge como subespecialidad capaz de manejar las complicaciones cardiovasculares en pacientes con cáncer; entre ellas, la disfunción cardíaca relacionada con antitumorales es una de las más temidas, y requiere una estratificación, diagnóstico, tratamiento y seguimiento oportuno. La creación de servicios cardio-oncológicos es una realidad que debemos construir a fin de cambiar nuestra práctica clínica y política sanitaria actual, con claras implicaciones a futuro.

Palabras clave: Toxicidad; Quimioterapia; Oncología Médica; Insuficiencia Cardíaca (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Role of the cardiologist in the management of oncology patients. Where are we standing, and what to expect in the future?

Cardiovascular and oncological diseases are the main causes of death worldwide. Cancer patients have an increased risk of cardiovascular diseases but, at the same time, cardiovascular patients experience a higher risk of cancer. This relationship goes beyond the toxicity concerning cancer treatment. Cardio-oncology goal is to facilitate cancer therapy by implementing preventive strategies that allow early diagnosis and treatment of potential cancer therapy-induced cardiovascular complications, being heart failure the most feared one. The creation of Cardio-oncology services has the potential to impact daily clinical practice and public health, with clear implications into the future.

Keywords: Toxicity; Drug Therapy; Medical Oncology; Heart Failure (source: MeSH NLM).

Las enfermedades cardiovasculares (CV) y las enfermedades oncológicas constituyen las primera y segunda causa de muerte a nivel mundial, respectivamente. En el Perú, para el año 2016, una de cada cinco personas falleció por cáncer y una de cada seis falleció por afecciones cardiovasculares ^(1,2).

Aunque muchas veces estas enfermedades han sido consideradas dos entidades distintas, hoy en día se reconoce más de una interacción compleja en un nuevo campo disciplinario que es la cardio-oncología.

El término cardio-oncología fue acuñado en 1996 por el grupo Italiano de la Dra. Cardinale ⁽³⁾. Esta nueva rama disciplinaria surge con el fin de que el cardiólogo se especialice en el manejo de problemas cardiovasculares en pacientes con cáncer, y que mantenga un contacto cercano con el oncólogo para prevenir y tratar los efectos tóxicos cardiovasculares de la terapia oncológica, sin interrupción de esta ⁽⁴⁾.

Sin embargo, hoy en día la cardio-oncología abarca un campo más amplio y complejo que únicamente la toxicidad por quimio o radioterapia. Las enfermedades cardiovasculares y el cáncer comparten factores de riesgo modificables (hipertensión, diabetes, obesidad, dislipemia, tabaquismo) y no modificables, así como mecanismos fisiopatológicos comunes con procesos de inflamación crónica como común denominador ^(5,6).

El propósito de esta revisión es exponer la evidencia actual de la cardio-oncología, y enfatizar en el rol del cardiólogo clínico en la atención de los pacientes oncológicos desde la estratificación, el diagnóstico y la prevención primaria y secundaria. Por último, comentar las expectativas que se tiene en este campo puesto que impactarán en temas de salud pública de dos de las principales causas de mortalidad a nivel mundial.

Interacción entre cáncer y enfermedades cardiovasculares

La relación de cáncer y enfermedades CV es compleja y va más allá de los efectos relacionados con la terapia oncológica **(Figura 1)**.

Los pacientes con cáncer tienen un riesgo de 2 a 6 veces mayor de mortalidad cardiovascular (relacionada con insuficiencia cardiaca, hipertensión arterial, enfermedad cerebrovascular, infarto de miocardio, enfermedades valvulares, de la aorta o pericardio) que la población general ^(7,8). De acuerdo con el registro estadounidense de Supervivencia, Epidemiología y Resultados finales **(SEER)**, que analizó la causa de muerte en la población general vs. pacientes diagnosticados con cáncer desde

1973 a 2015, el 11% de la mortalidad de pacientes oncológicos es de causa cardiovascular (2/3 por insuficiencia cardiaca). De manera general, este riesgo es tres veces mayor en el primer año posterior al diagnóstico de cáncer (riesgo temprano), sobre todo en neoplasias como el cáncer de mama, próstata y vejiga, y se mantiene de manera progresiva y continua por los siguientes 10 años posteriores a la supervivencia del paciente al cáncer (riesgo tardío) especialmente para cáncer de mama, melanoma o próstata, es entonces así que se puede apreciar el impacto estimado de la atención cardio-oncológica ⁽⁸⁾ **(Tabla 1)**.

El cáncer y las enfermedades cardiovasculares comparten muchos factores de riesgo.

- a. **Hipertensión arterial (HTA)**. La hipertensión es la comorbilidad más frecuente en pacientes con cáncer ⁽⁷⁾. La HTA es considerada como causa y efecto del cáncer y terapia oncológica. Algunos tratamientos dirigidos, como el tratamiento con quimioterapia como los inhibidores de factor de crecimiento del endotelio vascular (anti-VEGF), aumentan el riesgo de hipertensión y tiene una asociación clínicamente significativa a mayor mortalidad ⁽⁵⁾.
- b. **Diabetes mellitus**. La incidencia de insuficiencia cardiaca, muerte cardiovascular o no cardiovascular y cáncer es mayor en pacientes con diabetes vs. población no diabética ^(5,9). Mecanismos propuestos incluyen: incremento en el estado inflamatorio, respuesta oxidativa y daños directos relacionados con el exceso de glucosa y déficit de insulina ⁽⁵⁾.
- c. **Obesidad**. La obesidad se relaciona con mayor riesgo de síndrome metabólico y de enfermedades cardiovasculares. Asimismo, de acuerdo con la Agencia Internacional de investigación en Cáncer **(IARC)**, tanto el sobrepeso como la obesidad confieren un incremento en el riesgo relativo de (1,2-1,5 y 1,5-1,8; respectivamente) de padecer cáncer; la hipótesis que trata de explicar esta asociación lo vincula a un estado de inflamación crónica el cual puede conllevar a daño en el ADN e incrementar la posibilidad de mutaciones malignas e incidencia de cáncer ⁽¹⁰⁾.
- d. **Genética**. Varias mutaciones genéticas heredadas o adquiridas han sido estudiadas en los últimos años. Uno de los ejemplos es la mutación en Wnt/ β catenina, que de estar involucrado en la proliferación y migración celular, empieza a tener un rol en la aterosclerosis y en la génesis de varios tipos de cáncer ⁽⁵⁾. Otro hallazgo son las mutaciones somáticas en las células madre hematopoyéticas que aparecen con el envejecimiento; estas células, al llegar a nivel periférico, toman el nombre de hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP) dando inicio a la aparición de neoplasias hematológicas (1%) y hasta un 40% de riesgo cardiovascular, independiente a otros factores de riesgo tradicionales ⁽¹¹⁾.

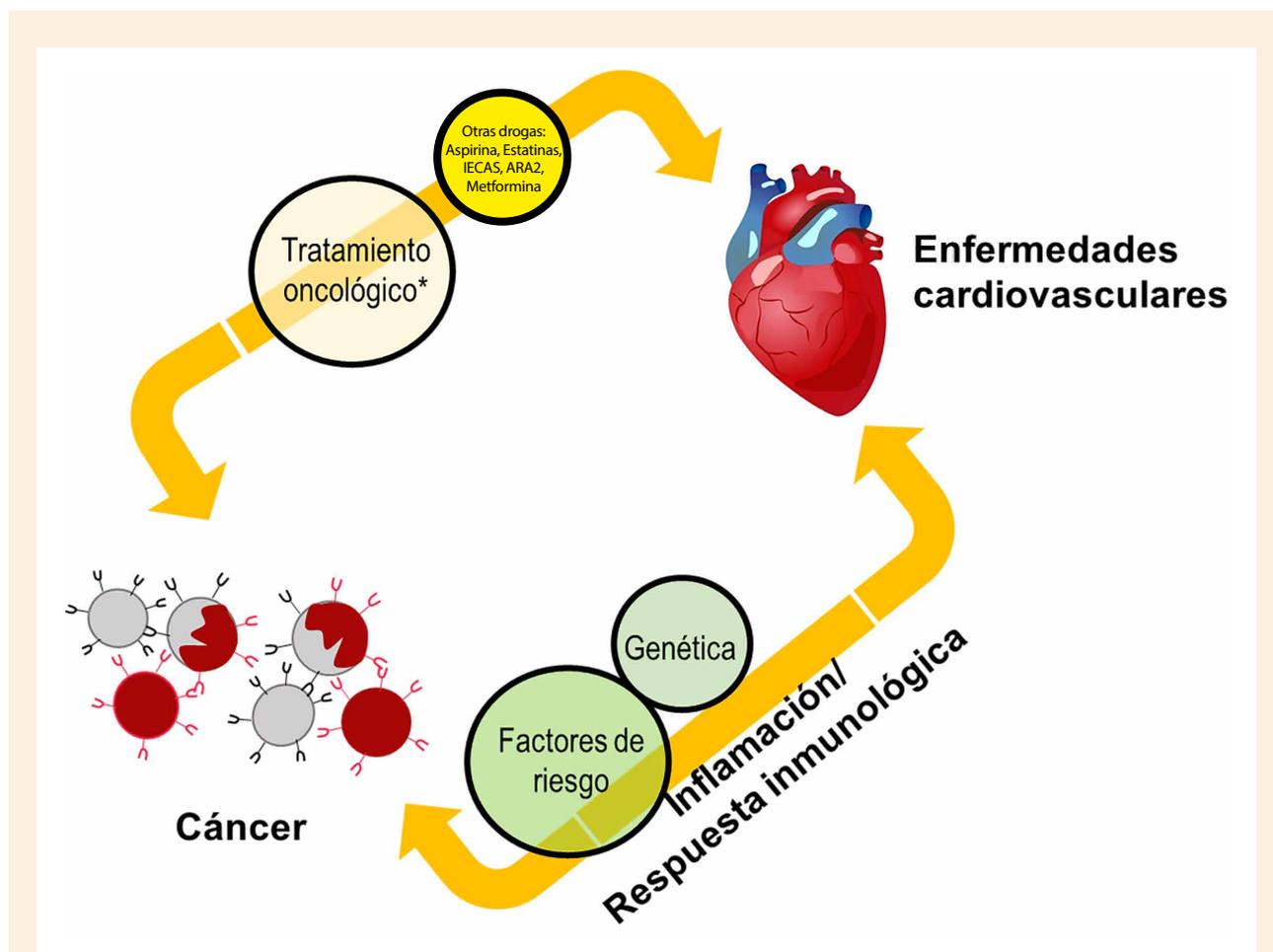


Figura 1 Imagen central. Interacción entre cáncer y enfermedades cardiovasculares

La intersección entre cáncer y enfermedades cardiovasculares se extienden más allá de los efectos tóxicos relacionados al tratamiento oncológico. Mutaciones genéticas, factores de riesgo, respuesta inflamatoria persistente son uno de los factores que correlacionan la historia natural de ambas enfermedades.

* Tratamiento oncológico (Antraciclinas, agentes alquilantes, Antimetabolitos, Agentes anti-microtúbulos, Inhibidores HER2, Anti-VEGF, Inhibidores múltiples de la tirosina quinasa, Inmunomoduladores, Inhibidores de proteosoma, agentes inhibidores de puntos de control inmunitario. Radiación)

IECAS: Inhibidoras de la enzima convertidora de angiotensina, ARA2: Antagonistas de los receptores de angiotensina tipo II. HER 2: Receptor de crecimiento epidemal humano 2, VEGF: Inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular.

- e. **Tabaquismo.** Factor de riesgo bastante reconocido que conlleva a disfunción endotelial, estado proinflamatorio, apoptosis y necrosis celular, que favorece el escenario para la aparición de enfermedades cardiovasculares, cáncer de pulmón y de vejiga ⁽⁵⁾.
- f. **Hipercolesterolemia.** Estudios clínicos y experimentales han demostrado que la hipercolesterolemia y la dieta con alto contenido de grasas saturadas pueden influir en el desarrollo de cáncer a través de señales celulares que favorecen la formación de tumores. Por otro lado, se ha visto una asociación entre el tratamiento hipolipemiante y la reducción del riesgo de cáncer de mama, colon rectal y próstata ^(5,12).

La inflamación crónica genera un aumento en el estrés oxidativo, activación del sistema neurohumoral y desregulación del sistema inmune, lo cual, a su vez, genera el ambiente propicio para la aparición de cáncer y/o enfermedades cardiovasculares ^(5,12). Los pacientes con enfermedades CV e insuficiencia cardiaca (IC) tienen un riesgo mayor a la población general de padecer de cáncer (HR 2,1 95% CI 1,39-3,35 p<0,05) ^(14,15). El reconocimiento de la inflamación a través de la proteína C reactiva en pacientes CV y su asociación con la incidencia de cáncer ⁽¹⁶⁾, además del efecto de modular este riesgo con terapia antiinflamatoria continua siendo un campo de futura intervención ⁽¹⁷⁾.

Tabla 1. Impacto estimado de cardiooncología. Datos del Registro Estadounidense de Supervivencia, Epidemiología y Resultados finales (SEER) de pacientes con cáncer en Estados Unidos (1973-2015)

| Impacto estimado de la atención cardio oncológica | Tasa de mortabilidad por cáncer | Tendencia de mortalidad por cáncer | Tasa de mortalidad CV | Tendencia de mortalidad CV |
|---|---------------------------------|------------------------------------|-----------------------|----------------------------|
| Bajo | 70-90% | ↑ | <10% | ↓↓ |
| Intermedio | 40-60% | ↓ | 10-20% | ↓ |
| Alto* | 20-30% | ↓↓ | 20-30% | ↑ |

*Cáncer de mama, linfoma de Hodgkin, melanoma, tiroideo y genitourinario.

↑ Alto (riesgo de mayor mortalidad) ↓ media (riesgo de mortalidad intermedio) ↓ ↓ (riesgo de mortalidad baja)

CV: cardiovascular. Modificado a partir de *European Heart Journal* (2019) 40, 3889-3897

Estratificación de riesgo y diagnóstico de la disfunción miocárdica en pacientes con cáncer

La cardio-oncología ha expandido su campo de estudio en los últimos años, no solo por los nuevos conceptos de interacción corazón-cáncer, sino por la aparición de nueva terapia oncológica que ha cambiado dramáticamente la historia natural de la enfermedad, permitiendo que muchos pacientes sobrevivan más años y requiera una constante evaluación de los efectos cardiotóxicos relacionados con esta terapia.

De las afectaciones del tratamiento oncológico (**Tabla 2**) la más temida es la disfunción ventricular secundaria a cardiotóxicos^(7,18). Pese a la importancia de esta complicación, no existe una definición universal para la disfunción cardiaca relacionada al tratamiento con cáncer (DCRTC). La mayoría de las sociedades científicas toma en cuenta cambios en la función sistólica del ventrículo izquierdo (FEVI): una caída en términos absolutos >10% respecto al valor basal hasta llegar a un valor de FEVI inferior al límite normal; la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) considera <50%, la Sociedad Americana de Ecografía y Asociación Europea de Imagen Cardiovascular <53% y para la Sociedad Europea y Americana de Medicina Oncológica <55%^(7,18-19).

Tabla 2. Toxicidad cardiaca relacionado a tratamiento oncológico

| Cardiotoxicidad de terapias oncológicas | | | | | | | | | | | |
|---|-------|-----|---------------------|--------------|-------------|--------------|----------|-----|-----|-----|---------|
| | DCRTC | HTA | Isquemia miocárdica | Pericarditis | Miocarditis | Valvulopatía | Arritmia | EVC | EAP | HTP | TVP/TEP |
| Radiación | | | x | x | x | x | x | | | | |
| Antraciclinas | x | | | x | x | | x | | | | |
| Antimetabolitos | | | x | | | | x | x | x | | |
| Platino | | x | x | | | | | | | x | x |
| Agente alquilantes | x | | | x | x | | | | | | x |
| Agentes antimicrotúbulos | | | | | | | x | | | | |
| Inhidores HER2 | x | x | x | | | | | | | | x |
| Anti- VEGF | | | x | | | | | x | | | x |
| Inhidores múltiples de la tirosina kinasa | | | | | | | x | x | x | | x |
| Inmunomodulares | x | x | | | | | | | | | x |
| Inhibidores proteosomas | | | | | | | x | | | | |
| Agente inhibidores de puntos de control inmunitario | | | | | x | | | | | | |

DCRTC: disfunción cardiaca relacionada con terapia para cáncer. HTA: hipertensión arterial. EVC: enfermedad cerebrovascular. EAP: enfermedad arterial periférica. HTP: hipertensión pulmonar. TVP: trombosis venosa profunda. TEP: tromboembolismo pulmonar. HER2: receptor de crecimiento epidermal humano 2. VEGF: inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular.

Tabla 3. Estratificación de riesgo cardiovascular para antraciclinas

| Factor de riesgo | Puntuación de riesgos | Nivel de evidencia |
|---|-----------------------|--------------------|
| Enfermedad cardiovascular previa | | HTA |
| Insuficiencia cardíaca o cardiomiopatía | Muy alto | B |
| Enfermedad valvular severa | Alto | C |
| IM o revascularización miocárdica previa (ICP o CABG) | Alto | C |
| Angina estable | Alto | C |
| FEVI basal < 50% | Alto | B |
| FEVI límite 50-54% | Medio ² | C |
| Biomarcadores cardíacos | | |
| Nivel basal alto troponina* | Medio ¹ | C |
| Nivel basal alto de BNP o NT pro BNP* | Medio ¹ | C |
| Factores de riesgo CV y demográficos | | |
| Edad ≥ 80 años | Alto | B |
| Edad 65-79 años | Medio ² | B |
| Hipertensión | Medio ¹ | B |
| Diabetes mellitus | Medio ¹ | C |
| Enfermedad renal crónica | Medio ¹ | C |
| Tratamiento cardio tóxico previo | | |
| Exposición previa antraciclinas | Alto | B |
| Radioterapia previa a antraciclinas | Alto | C |
| Quimioterapia con no antraciclinas | Medio ¹ | C |

Nivel de riesgo
 Bajo: pacientes sin factores de riesgo o con uno medio¹. Medio: pacientes con un riesgo medio² o >1 medio¹, con una puntuación de 2-4. Alto: pacientes con ≥ 5 riesgo medio o ≥ 1 riesgo alto. Muy alto: ≥1 de factor de riesgo muy alto.

IM: infarto agudo de miocardio. ICP: intervención coronaria percutánea. CABG: cirugía de revascularización aortocoronaria.
 FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. CV: cardiovascular. IMC: índice de masa corporal
 *Elevado por encima del límite superior de la normalidad para cada laboratorio y escenario clínico

El riesgo de padecer de DCRTC es continuo por lo que debe identificarse el riesgo del paciente antes, durante y después del tratamiento oncológico con la idea de facilitar y minimizar la interrupción de este. La incidencia de DCRTC es de un 10% y varía según el riesgo del paciente, la terapia oncológica usada, dosis acumulada, el tiempo de exposición y la definición usada para su diagnóstico ^(20, 21).

Para el año 2020, la Asociación de Insuficiencia Cardíaca de la ESC, en conjunto con la Sociedad Internacional de Cardio-Oncología, proponen el uso de una escala de riesgo previo al inicio del tratamiento oncológico para optimizar el manejo de enfermedades y reducir los factores de riesgo cardiovascular preexistentes, con el fin de reducir el riesgo de complicaciones durante y después del tratamiento oncológico. Esta escala, aún validación prospectiva, es producto de la recomendación de expertos que la diseñó para siete tipos de terapias oncológicas que han sido asociadas con un riesgo cardiovascular significativo, no necesariamente exclusivo para DCRTC ⁽²¹⁾.

El uso de esta escala, adaptado para cada tipo de terapia oncológica como antraciclinas (**Tabla 3**), receptor de crecimiento

epidermal humano 2, inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular, inhibidores de la tirosina quinasa, entre otros, debería ser realizado lo más pronto posible por el médico oncólogo, sin retrasar el tratamiento oncológico; si el paciente es de riesgo alto o muy alto se sugiere una decisión multidisciplinaria. Como parte de esta valoración inicial se ha de requerir el estudio basal de electrocardiograma, ecocardiograma (idealmente con FEVI 3D y *strain* longitudinal global) y biomarcadores cardíacos como la troponina de alta sensibilidad, y péptidos natriuréticos que permita darnos una idea basal del potencial riesgo cardiovascular con fines de monitorización a futuro ^(7,21).

El seguimiento clínico con ecocardiograma y biomarcadores dependerá del riesgo clínico basal (bajo, medio, alto o muy alto riesgo) del esquema terapéutico y la disponibilidad local. Esta aproximación empírica propuesta por la ESC implica el seguimiento estrecho durante el tratamiento, como en el caso antraciclinas y pacientes de bajo riesgo: después del uso de >240 mg/m² de doxorrubicina o su dosis equivalente se sugiere un control cada dos ciclos de quimioterapia; en cambio, si el paciente es de alto riesgo, cada dos ciclos, independiente de la dosis acumulada y en un intervalo de 1 a 5 años postratamiento ^(7,22).

Para el diagnóstico de DCRTC se debe hacer uso de técnicas de imagen, de preferencia la ecocardiografía por su amplia disponibilidad, y biomarcadores. Otras formas de categorizar el DCRTC es mencionar si es sintomática o asintomática y reversible (con una variación dentro de 5% del valor basal pretratamiento oncológico), parcialmente reversible (mejora $\geq 10\%$, pero continúa estando $>5\%$ por debajo del valor pretratamiento oncológico), irreversible (mejora $<10\%$ y continúa estando $>5\%$ por debajo del valor pretratamiento oncológico) o indeterminado (no acudió a reevaluación) ^(18,19).

Para la valoración de la FEVI, la ecografía bidimensional (2D) ha mostrado baja sensibilidad para detectar cambios en la función cardíaca (variabilidad inter e intraobservador de 10%), por eso, siempre que esté disponible y en centros con experiencia debe usarse FEVI tridimensional (3D) por presentar menor variabilidad ($<4\%$) y mayor certeza en el diagnóstico ^(7,23).

Otras técnicas ecográficas incluyen al *strain* longitudinal global (SLG) para evaluar la deformación miocárdica que identifica disfunción subclínica en la función ventricular, con lo cual se permite mejorar la sensibilidad y facilitar la detección precoz de DCRTC (variabilidad intraobservador $<4\%$, interobservador $<6\%$) ^(7,18-19). El descenso del SLG relativo $>15\%$ con respecto al basal, identifican daño estructural cardíaco; por ejemplo, en un paciente con cáncer de mama, si el SLG inicial es de -24% , y el SLG luego de la aplicación de paclitaxel y trastuzumab es de $-17,8\%$ con una reducción relativa de $25,8\%$, ya hace el diagnóstico precoz de DCRTC asintomática, esta definición incluye hacer uso del mismo equipo para facilitar el seguimiento y hacer más correcta la interpretación.

El empleo de ecocardiograma también puede ayudar a identificar otro tipo de complicaciones de la terapia oncológica, incluyendo enfermedad valvular, pericárdica y hallazgos sugerentes de hipertensión pulmonar ^(18,24).

El uso de la resonancia magnética, patrón de referencia para la cuantificación de FEVI, está limitado a pacientes con duda en la valoración ecocardiográfica, para detectar la causa de disfunción ventricular (cardiotoxicidad \pm isquémica), valoración del pericardio, infiltraciones y masas ^(7,18). La tomografía computarizada cardíaca como imagen adyuvante al ecocardiograma y resonancia está dirigida a la detección de aterosclerosis basal, enfermedad del pericardio y valvular que pueda afectar la FEVI como parte de la terapia oncológica o antes de esta ⁽²⁵⁾.

Los biomarcadores o SLG mejoran el valor predictivo negativo (VPN 91%) para detectar DCRTC y, por lo tanto, mejoran la estratificación de riesgo de IC ⁽²⁶⁾. El uso de los biomarcadores permite conocer cambios en la enfermedad que facilitarán la toma de decisiones y manejo, permitiendo así un monitoreo más cercano y el inicio de medicamentos cardioprotectores. Asimismo, deben ser interpretados por el cardiooncólogo basado

en el contexto clínico, y no llevar automáticamente al cese del tratamiento oncológico. Los dos biomarcadores más usados en esta estratificación son: troponina y péptidos natriuréticos ⁽²⁷⁾.

La determinación de la troponina cardíaca permite prevenir, tratar y monitorizar el riesgo CV en pacientes con terapia oncológica; pacientes con troponina positiva tuvieron mayor riesgo de DCRTC (OR 11,9, 95% CI 4,4-32-1 $p<0,05$). El uso la troponina de alta sensibilidad se prefiere como variable cuantitativa (a más alto el valor peor pronóstico) en lugar de la cualitativa, para lograr acertar con mayor exactitud el mecanismo que domina este daño (disminuir el diagnóstico diferencial) ^(18,27).

Tratamiento: prevención primaria vs. secundaria de la disfunción miocárdica en pacientes con cáncer

Se denomina prevención primaria a la estrategia dirigida a pacientes sin enfermedad CV, previo o sin previo diagnóstico de cardiotoxicidad. Prevención secundaria es aquella que va dirigida a pacientes con enfermedad CV previa, o evidencia de cardiotoxicidad previa ⁽²¹⁾. Independientemente de la estrategia, se debe procurar un estilo de vida saludable y el control de factores de riesgo CV (FRCV): control de presión arterial, colesterol, glucosa, dieta, actividad física, ejercicio y evitar el tabaquismo ⁽¹⁸⁾.

Como medidas estratégicas de prevención primaria, además del seguimiento en base al riesgo individual, se recomienda tratamiento secuencial, evitar el uso simultáneo de antraciclina y anticuerpos monoclonales inhibidores de la tirosina quinasa: HER2, así como el uso de esquemas con menor toxicidad en caso de pacientes de alto riesgo. En el caso de las antraciclinas, el empleo de formulaciones liposomales y dexrazoxano está indicado en pacientes con riesgo alto o muy alto de complicaciones cardiovasculares. Del mismo modo, el empleo de técnicas modernas de radioterapia limita el impacto de la misma sobre el tejido no tumoral ⁽²⁸⁾.

No hay evidencias que apoyen el uso universal de estrategias farmacológicas de prevención primaria con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II) o betabloqueantes, aunque se recomienda el uso de estos fármacos para el manejo de comorbilidades preexistentes y en prevención secundaria. Del mismo modo, en pacientes que desarrollan toxicidad miocárdica subclínica, definida por reducción del GLS o elevación de troponinas y FEVI preservada, se debe considerar el inicio de terapia para IC (ver propuesta dada por el Hospital Royal Brompton **Tabla 4**) ⁽²⁹⁾.

El tratamiento cardioprotector más frecuentemente estudiado es el uso de IECAs/ARA-II, beta bloqueadores (BB) y en menos frecuencia los antagonistas de receptores de

Tabla 4. Estrategia de manejo para el caso de disfunción cardíaca relacionada a terapia contra el cáncer. Adaptado del Hospital Royal Brompton

| Tipo | Clasificación | Nivel de evidencia | Terapia oncológica | Terapia cardiovascular |
|------|------------------------------|--|---|---|
| 1 | Alteración bioquímica precoz | ↑ Biomarcadores (>20% si basal es anormal) | No cambió | Considerar monitoreo cercano o terapia cardioprotectora |
| 2 | Alteración funcional precoz | ↓ SLG ± Disfunción Diastólica (DD) | No cambió | |
| 3 | Alteración mixta precoz | ↑ Biomarcadores + SLG/DD | No cambió | Empezar cardioprotección |
| 4 | ICPFEP sintomática | ICFEP | Revisar riesgo/ beneficio | Tratamiento para Insuficiencia cardíaca |
| 5 | DCRTC asintomática | Nueva FE < 50%* o ↓ > 10% a FE < 55%* | Revisar riesgo/ beneficio | Tratamiento para Insuficiencia cardíaca |
| 6 | DCRTC asintomática | Nueva FE < 50%* o ↓ > 10% a FE < 55%* | Interrumpir y revisar riesgo/ beneficio | Tratamiento para Insuficiencia cardíaca |

SLG: strain longitudinal global. DD: disfunción diastólica. ICFEP: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. *Límite inferior normal usado por la Sociedad Europea de Cardiología.

mineralocorticoides (ARM). El uso precoz (en cambios subclínicos) y en terapia combinada (IECAS asociado a BB) se postula más efectiva que el uso de cada uno de manera aislada (18, 30,31).

El estudio SUCCOUR se diseñó con el fin de comparar la utilidad del GLS y la FEVI 3D a la hora de definir la estrategia óptima de cardioprotección en pacientes tratados con antraciclinas que tenían, al menos, un factor de riesgo de cardiotoxicidad. En aquellos pacientes en los que se inició la terapia cardioprotectora basada en la caída de SLG (reducción relativa ≥ 12%) hubo menos casos de DCRTC al año, a diferencia de aquellos que usando la definición clásica basada en FEVI3D que iniciaron la terapia médica (p < 0,05) (31). Sin embargo, la FEVI final en los dos grupos fue similar.

Se debe procurar todo esfuerzo clínico antes de suspender o retrasar el tratamiento oncológico, valorando el riesgo de IC frente al de recidiva o progresión del cáncer de manera individualizada. (7,28).

La duración del tratamiento de IC tras la normalización de la FEVI es motivo de controversia. Se recomienda un seguimiento estrecho, con suspensión gradual en pacientes asintomáticos sin factores de riesgo CV y con parámetros normales y estables por más de 1 año (FEVI, SLG, troponina y péptidos natriuréticos). Para aquellos que persistan sintomáticos y con IC, se recomienda minimizar factores que precipiten mayor IC (anemia, hipertensión no controlada, isquemia, etc.), optimizar el tratamiento médico indicado en las guías clínicas, ello incluye el implante de dispositivos o trasplante cardíaco según su pronóstico lo permita (7,32).

Diez cosas que todo cardiólogo debe tomar cuenta en la atención cardio-oncológica

I. El cáncer y los problemas cardiovasculares son dos de las principales causas de muerte a nivel mundial.

- II. El paciente con cáncer tiene de dos a seis veces más riesgo de fallecer por enfermedades cardiovasculares, y el paciente cardíaco tiene un riesgo incrementado de hasta dos veces de cáncer que la población general.
- III. La cardio-oncología va más allá de los efectos cardiotoxicos del tratamiento del cáncer, incluye también entender los mecanismos etiológicos y factores que perpetúan ambas condiciones, y el desarrollo de posibles nuevas herramientas terapéuticas que impliquen de manera conjunta una buena evolución de ambas enfermedades.
- IV. El cardio-oncólogo es el cardiólogo especializado en la prevención, diagnóstico y manejo de complicaciones cardiovasculares en pacientes con cáncer, con un campo que va creciendo cada vez más en forma articulada y conjunta al servicio de oncología.
- V. La terapia oncológica tiene más de un impacto adverso a nivel cardiovascular, específico del mecanismo de acción químico o radioterapéutico, dosis acumulada y tomando en cuenta el riesgo basal del paciente.
- VI. Se debe hacer una estratificación de riesgo previa al inicio del tratamiento oncológico que no retrase de ninguna forma el mismo (salvo casos de alto o muy alto riesgo, donde se requiere evaluación multidisciplinaria)
- VII. El diagnóstico de DCRTC está actualmente basado en cambios en la FEVI, GLS y troponinas.
- XIII. El SLG permite identificar cambios en la deformación miocárdica y es un parámetro más sensible y reproducible que la FEVI para la monitorización de pacientes oncológicos, realizando un diagnóstico precoz de daño miocárdico por antitumorales. Los biomarcadores específicos (troponina) permiten detectar daño miocárdico.
- IX. El uso de terapia cardioprotectora (IECAS, BB, ARM) debería ser iniciada con cambios subclínicos, para evitar progresión a fases sintomáticas de disfunción cardíaca.

- X. El seguimiento en los sobrevivientes debe obedecer una estrategia de prevención a corto, mediano y largo plazo (10 años a más).

Retos futuros de la cardio-oncología

La cardio-oncología, como subespecialidad, requiere mayor difusión en pos de organizar un sistema articulado entre el oncólogo y cardiólogo. Este sistema debe adaptarse a la salud pública y sistema sanitario de cada país, debe estar presente en sus formas básicas y más complejas, desde los hospitales de segundo nivel hasta los centros de referencia, con metas claras en base a cada centro.

A su vez, el futuro debe apuntar a mayor evidencia científica en este campo, desde resultados de estudios genéticos y epigenéticos que puedan ser empleados en beneficio de la práctica clínica, hasta futuros cambios en políticas de salud pública a nivel mundial⁽³³⁾.

Conclusiones

La creciente prevalencia de las enfermedades cardiovasculares y oncológicas a nivel mundial y nacional y su estrecha relación, obliga a crear especialistas y servicios cardio-oncológicos que permitan manejar esta condición de manera articulada.

El advenimiento de nueva terapia oncológica, junto con la supervivencia de más pacientes oncológicos/cardiológicos, la amplificación de la tecnología y estudios de imagen, ponen en desafío a la cardiología para enfrentar nuevos retos y crear oportunidades en el campo de prevención, diagnóstico y tratamiento oportuno e innovador a nivel de la cardio-oncología.

Contribuciones de los autores

Ambas autoras participaron en la concepción, redacción y revisión crítica del manuscrito.

Referencias bibliográficas

- Organization for Economic Cooperation and Development (OECD). Health at a Glance 2019. OECD Indicators. Paris: OECD; 2019.
- Ministerio de Salud, Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de enfermedades. Análisis de situación de salud del Perú 2019. Lima: MINSa; 2019.
- Cardinale D. A new frontier: cardio-oncology. *Cardiologia*. 1996;41:887-91.
- Cardinale D, Caruso V, Cipolla CM. The breast cancer patient in the cardioncology unit. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 35):S4306-S4322. doi: 10.21037/jtd.2018.10.06.
- Meijers WC, Rudolf A, de Boer. Common risk factors for heart failure and cancer. *Cardiovasc Res*. 2019;115(5):844-853. doi: 10.1093/cvr/cvz035.
- Moslehi J, Zhang Q, Moore KJ. Crosstalk Between the Heart and Cancer Beyond Drug Toxicity. *Circulation*. 2020;142(7):684-687. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048655.
- López-Fernández T, García AM, Santaballa Beltrán A, Montero Luis A, García Sanz R, Mazón Ramos P, et al. Cardio-Onco-Hematology in Clinical Practice. Position Paper and Recommendations. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(6):474-486. doi: 10.1016/j.rec.2016.12.041.
- Sturgeon KM, Deng L, Bluethmann SM, Shouhao Zhou, Trifiletti DM, Changchuan J, et al. A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients. *Eur Heart J*. 2019;40(48):3889-3897. doi: 10.1093/eurheartj/ehz766.
- MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J*. 2008;29(11):1377-85. doi: 10.1093/eurheartj/ehn153.
- Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K, et al. Body Fatness and Cancer Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016;375(8):794-8. doi: 10.1056/NEJMs1606602.
- Libby P, Sidlow R, Lin AE, Gupta D, Jones LW, Moslehi J, et al. Clonal Hematopoiesis: Crossroads of Aging, Cardiovascular Disease, and Cancer: Review Topic of the Week. *JACC*. 2019;74(4):567-577. doi: 10.1016/j.jacc.2019.06.007.
- Poynter JN, Gruber SB, Higgins P, Almog R, Bonner JD, Rennert HS, et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(21):2184-92. doi: 10.1056/NEJMoa043792.
- Lancellotti P, Marechal P, Donis N, Oury C. Inflammation, cardiovascular disease, and cancer: a common link with far-reaching implications. *Eur Heart J*. 2019;40(48):3910-3912. doi: 10.1093/eurheartj/ehz645.
- Van Kruisdijk RC, van der Graaf Y, Peeters PH, Visseren FL. Cancer risk in patients with manifest vascular disease: effects of smoking, obesity, and metabolic syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(7):1267-77. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0090.
- Hasin T, Gerber Y, Weston SA, Jiang R, Killian JM, Manemann SM, et al. Heart Failure After Myocardial Infarction Is Associated With Increased Risk of Cancer. *JACC*. 2016;68(3):265-271. doi: 10.1016/j.jacc.2016.04.053.
- Van't Klooster CC, Ridker PM, Hjortnaes J, Van der Graaf Y, Asselbergs FW, Westerink J, et al. The relation between systemic inflammation and incident cancer in patients with stable cardiovascular disease: a cohort study. *Eur Heart J*. 2019;40(48):3901-3909. doi: 10.1093/eurheartj/ehz587.
- Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, Everett BM, Libby P, Glynn RJ. Effect of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on incident

- lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10105):1833-1842. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32247-X.
18. 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. *Eur Heart J* [Internet]. 2016 Sep 21;37(36):2768-2801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211.
 19. 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. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2014 Sep;27(9):911-39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.07.012.
 20. Pérez IE, Taveras Alam S, Hernández GA, et al. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction: An Overview for the Clinician. *Clin Med Insights Cardiol* [Internet]. 2019 Jul 29;13:1179546819866445. DOI: 10.1177/1179546819866445.
 21. Lyon AR, Dent S, Stanway 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 Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2020 Nov;22(11):1945-1960. DOI: 10.1002/ejhf.1920.
 22. Celutkien 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* [Internet]. 2020 Sep;22(9):1504-1524. DOI: 10.1002/ejhf.1957.
 23. Medvedofsky D, Mor-Avi V, Amzulescu M, et al. Three-dimensional echocardiographic quantification of the left-heart chambers using an automated adaptive analytics algorithm: multicentre validation study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2018 Jan 1;19(1):47-58. DOI: 10.1093/ehjci/jew328.
 24. Frey MK and Bergler-Klein J. Echocardiographic evaluation of patients undergoing cancer therapy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2021 Mar 22;22(4):375-382. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa341.
 25. Rosmini S, Aggarwal A, Chen DH, et al. Cardiac computed tomography in cardio-oncology: an update on recent clinical applications. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2021 Mar 22;22(4):397-405. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa351.
 26. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Assessment of Echocardiography and Biomarkers for the Extended Prediction of Cardiotoxicity in Patients Treated with Anthracyclines, Taxanes, and Trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2012 Sep 1;5(5):596-603. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.973321.
 27. Pudil R, Mueller C, Celutkien J, et al. 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 the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2020 Nov;22(11):1966-1983. DOI: 10.1002/ejhf.2017.
 28. Chang HM, Moudgil R, Scarabelli T, et al. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 1. *JACC* [Internet]. 2017 Nov 14;70(20):2536-2551. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1096.
 29. Pareek N, Cevallos J, Moliner P, et al. Activity and outcomes of a cardio-oncology service in the United Kingdom—a five-year experience. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2018 Dec;20(12):1721-1731. DOI: 10.1002/ejhf.1292.
 30. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* [Internet]. 2015 Jun 2;131(22):1981-8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777.
 31. Thavendiranathan P, Negishi T, Somerset E, et al. Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy. *JACC* [Internet]. 2021 Feb 2;77(4):392-401. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.020.
 32. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* [Internet]. (2016) 37, 2129–2200. DOI: 10.1002/ejhf.592.
 33. Lancellotti P, Suter TM, López-Fernández T, et al. Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J* [Internet]. 2019 Jun 7;40(22):1756-1763. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy453.