

Cardiotoxicidad en Oncología

Cardiotoxicity in Oncology

Dra. Egleé Castillo González¹ MTSVC

¹Internista y Cardiólogo

INTRODUCCIÓN

La cardio-oncología es una nueva disciplina médica que se enfoca en la identificación, prevención y tratamiento de las complicaciones cardiovasculares vinculadas a la terapia del cáncer. En años recientes, esta disciplina ha despertado gran interés dentro de las sociedades internacionales de cardiología debido al importante crecimiento en el número de pacientes sobrevivientes de cáncer y por la proliferación de nuevas drogas cuyo uso puede estar asociado con distintas complicaciones cardiovasculares (cardiotoxicidad) como la hipertensión arterial (HTA), insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas y complicaciones vasculares que son el motivo de esta revisión.

CORRESPONDENCIA

Dra. Egleé Castillo González
Dirección: Centro Policlínico Valencia. Urbanización La Viña
Teléfono: 0241 8253782

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS DE LOS AUTORES:

No tengo conflictos de intereses.

Recibido en: noviembre 8, 2018

Aceptado en: diciembre 7, 2018

Recientemente se ha demostrado una clara relación entre tratamientos oncológicos y sus efectos cardiovasculares, lo que obliga a conocer la conducta apropiada ante pacientes con enfermedad cardiovascular a los que se hace un diagnóstico de cáncer, razón por demás para resaltar la importancia de conformar un equipo multidisciplinario en el que participen cardiólogos, oncólogos y hematólogos.

En general, las complicaciones cardiovasculares debidas a tratamientos oncológicos pueden dividirse en ⁽¹⁾:

- Insuficiencia cardíaca y disfunción miocárdica
- Enfermedad arterial coronaria
- Enfermedad valvular
- Arritmias, especialmente aquellas con prolongación de QT
- Hipertensión arterial
- Enfermedad tromboembólica
- Ictus y enfermedad arterial periférica
- Hipertensión pulmonar
- Complicaciones pericárdicas

La disfunción miocárdica y la insuficiencia cardíaca, son descritas como cardiotoxicidad por ser las mayores complicaciones del tratamiento oncológico y aumentan el riesgo de morbimortalidad. Algunas de estas complicaciones aparecen tempranamente y otras por el contrario años después de la exposición al fármaco. Así, pacientes tratados con antraciclinas y/o radioterapia en mediastino tienen unas 15 veces mayor riesgo de insuficiencia cardíaca que otros en grupo control ⁽¹⁾.

Evaluación de los factores de riesgo cardiovascular. Todo paciente a ser sometido a terapia oncológica que refiera como antecedentes: Enfermedad arterial coronaria (EAC), hipertensión arterial (HTA), miocardiopatía, tabaquismo, obesidad, diabetes mellitus (DM) o hipercolesterolemia se le deben indicar los estudios paraclínicos antes del inicio de la terapia, como se resume a continuación:

1. **Electrocardiograma:** Antes y durante la terapia a fin de detectar trastornos del ritmo o conducción, modificaciones en el QT o cambios del ST-T, los cuales pueden ser transitorios.
2. **Ecocardiograma ⁽²⁾:** Es el método de elección antes, durante y después del tratamiento para estimar fracción de eyección (FE) y volúmenes ventriculares. La disfunción secundaria al tratamiento oncológico será considerada cuando haya una disminución de FE de 10 % o más del límite inferior normal del estudio basal. El estudio deberá ser repetido a las 2 o 3 semanas para evaluar la reversibilidad o no del daño miocárdico. Otros datos que aporta el ecocardiograma son relativos a válvulas, pericardio, presiones pulmonares ⁽¹⁾. La disfunción diastólica es un hallazgo común en los pacientes con cáncer y no es razón suficiente para suspender el tratamiento.
3. **Resonancia magnética cardíaca:** Es útil en casos de masas o lesiones infiltrativas, evaluación de pericardio ⁽³⁾.
4. **Biomarcadores:** Son útiles para diagnósticos de lesión: Troponina I, Troponina ultrasensible, BNP, proBNP. Niveles por encima de límites normales de troponina indican alto riesgo

de toxicidad y pobre pronóstico, pudiéndose beneficiar de tratamiento con Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) ^(4,5). En general, se necesita más estudios de investigación para establecer el momento de solicitar estos marcadores y sus valores superiores límite dependiendo de la droga que recibirá.

A continuación se describen brevemente las complicaciones por cardiotoxicidad derivadas del empleo de las drogas antineoplásicas:

- **Insuficiencia cardíaca:** En pacientes que desarrollan disfunción diastólica asintomática o insuficiencia cardíaca (IC) se indicará tratamiento con IECA o bloqueadores del receptor AT1 de angiotensina II (BRA) y betabloqueadores, de la misma forma que a todos los pacientes en IC, y prevenir desarrollo de mayores daños a menos que estén contraindicados ⁽⁶⁾.
- **Isquemia:** Los mecanismos por los cuales estas drogas pueden causar isquemia miocárdica van desde vaso espasmo, lesión endotelial y trombosis arterial aguda hasta cambios en el metabolismo lipídico y arteriosclerosis prematura ⁽⁷⁻¹⁰⁾.
- **Arritmias:** Los pacientes con cáncer pueden presentar trastornos del ritmo o de conducción, sintomáticos o no, así como prolongación del QT (11). De las arritmias supraventriculares, la más frecuente es la fibrilación auricular ⁽¹²⁾ y deberá evaluarse el riesgo de trombosis; sin embargo, las escalas de CHA2DS2VASc y HASBLED, no han sido validadas en pacientes con cáncer. Si el CHA2DS2VASc es mayor de 2 y las plaquetas se encuentran en un valor mayor a 50 000 puede iniciarse anticoagulación, particularmente con antagonistas de vitamina K ⁽¹³⁾. En estos casos de fibrilación auricular suele indicarse un betabloqueante o calcioantagonista no dihidropiridinico para el control de la frecuencia cardíaca.
- **Hipertensión arterial (HTA):** Se prefiere la indicación de IECA, BRA, betabloqueadores o calcioantagonista dihidropiridinico. Los IECA

y betabloqueadores, particularmente en aquellos pacientes de riesgo para IC, por otro lado los diuréticos pueden ocasionar desequilibrio hidroelectrolítico y prolongación del QT⁽¹⁴⁾.

- **Enfermedad tromboembólica:** Los eventos trombóticos arteriales son poco frecuentes en pacientes con cáncer (incidencia de aproximadamente 1%)⁽¹⁵⁾. El estado protrombótico puede favorecer eventos embólicos secundarios a fibrilación auricular. La trombosis venosa y la trombosis venosa profunda (TVP) ocurre en un 20 % sobre todo en pacientes hospitalizados⁽¹⁶⁾ y puede ser causa de muerte posterior a cirugía por cáncer, por lo que los pacientes deberán recibir terapia profiláctica por, al menos, 4 semanas poscirugía⁽¹⁷⁾. En episodios agudos, la terapia consiste en heparinas de bajo peso molecular (HBPM) por 3 a 6 meses, lo cual es mejor que antagonistas de vitamina K en reducción de eventos de TVP (18). Hasta ahora, los datos con anticoagulantes directos (ACOD) son limitados en este grupo de pacientes⁽¹⁹⁾.
- **Ictus y enfermedad vascular periférica:** La enfermedad arterial periférica puede presentarse en un 30 % de los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide crónica⁽¹⁾, asimismo el riesgo de ictus está incrementado en pacientes que han recibido radioterapia de mediastino, cervical o craneal por lesión endotelial, trombosis de pequeños vasos, fibrosis de la adventicia y acelerada aterosclerosis⁽²⁰⁾.
- **Hipertensión pulmonar:** Debe considerarse una evaluación cardiovascular no invasiva cuando el paciente recibirá drogas que predisponen a la hipertensión pulmonar (HAP) como disatinib, ciclofosfamida y otros agentes alquilantes, especialmente si el paciente se queja de nueva disnea de esfuerzo, fatiga o angina. No está claro si los pacientes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica o sobrecarga del ventrículo derecho tienen mayor riesgo de HAP y deben tener seguimiento con ecocardiograma⁽²¹⁾.
- **Otras complicaciones:** La pericarditis aguda tiene una incidencia de 2 % a 5 % y puede presentarse tempranamente o tardíamente

después de radioterapia torácica. Se evalúa con ecocardiograma transtorácico (ETT) o tomografía axial computada (TAC). El derrame pleural puede ser secundario al cáncer en sí, a la IC, a infecciones u otras causas⁽²²⁾.

Estrategias para prevención y atenuación de la cardiotoxicidad

- **Antes del tratamiento:** Depende si el riesgo es alto debido a los antecedentes cardiovasculares del paciente y el tipo de droga oncológica que recibirá⁽²³⁻²⁵⁾ o si tiene bajo riesgo cardiovascular pero recibirá dosis alta de antraciclinas. Se recomienda indicar IECA o BRA y betabloqueantes. En pacientes con troponina elevada también se recomienda el uso de un IECA como enalapril para reducción del riesgo de IC o disfunción ventricular.
- **IC durante el tratamiento:** Debe ser tratada de acuerdo a las guías vigentes de IC, considerar en algunos casos suspender quimioterapia hasta que se logre estabilidad del paciente.
- **Medidas no farmacológicas:** Abandonar hábito tabáquico, ejercicio aeróbico, dieta saludable, control de peso.

Cardiotoxicidad en cáncer de mama: La enfermedad cardiovascular (ECV) sigue siendo la primera causa de muerte en la mujer aunque se preste más atención al cáncer de mama (Ca de mama). Ambas patologías comparten factores de riesgo como edad, obesidad, sedentarismo y tabaquismo, adicionalmente el tratamiento para Ca de mama puede incrementar el riesgo de muerte por ECV⁽²⁶⁾.

Existe una relación conocida entre la dieta sana, abundantes vegetales, granos, aves y pescado y la disminución de mortalidad cardiovascular; sin embargo esta relación con la dieta y Ca de mama no es clara^(27,28).

La ingesta moderada de alcohol (aproximadamente 30 g/día) está relacionada con disminución del riesgo de ECV en la mujer pero no se ha encontrado beneficio en relación con

cáncer, sin embargo es un factor de riesgo para Ca de mama, consumir más de dos tragos al día por 5 años aumenta el riesgo en un 82 % comparado a la no ingesta de alcohol, esta relación es importante sobre todo en los subtipos de tumores con receptor positivo para estrógenos ⁽²⁹⁾.

Actividad física: Se recomienda 150 minutos por semana de actividad física moderada; algunos estudios han demostrado que la actividad física vigorosa incide en reducción de riesgo para Ca de mama tanto en pre como en post menopausia a diferencia de las menos activas ⁽³⁰⁾.

Obesidad. Se conoce el vínculo de la obesidad con Ca de mama sobre todo en posmenopausia, encontrándose una relación aproximada de 11 % de mayor riesgo por cada 5 kg de incremento de peso ⁽³¹⁾; por el contrario en pre menopausia la relación es inversamente proporcional entre peso y riesgo de Ca de mama ⁽³²⁾.

Prolongación del QT inducido por drogas oncológicas ⁽³³⁾

Entre la potencial cardiotoxicidad que puede ocasionar la terapia oncológica está la que afecta a la repolarización ventricular, manifestada generalmente como prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (ECG) y que puede dar lugar a arritmias ventriculares potencialmente fatales.

Se describe que entre los fármacos oncológicos convencionales, con mayor probabilidad de ocasionar prolongación del QT es el trióxido de arsénico, en más de 500 ms y casos de muerte súbita. Por el contrario terapias como antraciclinas, antimetabolitos, agentes alquilantes y antimicrotúbulo raramente prolongan el QT.

Dentro de las nuevas terapias, debe seguirse cuidadosamente con ECG drogas como antitiroxinquinasa, inhibidores del factor de crecimiento endotelial, inhibidores de proteínquinasa y los inhibidores de proteosomas.

En pacientes que van a recibir fármacos que potencialmente prolongan el QT, se debe realizar ECG antes del inicio del tratamiento y medir el QTc basal, monitorizar de acuerdo a la vida media. Si el QTc es superior a 500 ms o aumenta 60 ms con respecto al basal, el paciente se mantendrá monitorizado, evaluado por cardiología y considerar medidas para corregir QT como magnesio, isoprotenerol, estimulación o desfibrilador.

REFERENCIAS

1. Zamorano JL, Lanzelotti P, Rodríguez D, Aboyans V, Asteggiano R, 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;37:2768-2801.
2. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ganame J, Agler DA, et al. Expert Consensus for multimodality imaging evaluation of adult patient during and after cancer therapy: A report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiology Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15:1063-1093.
3. Thavendiranathan P, Wintersperger BJ, Flamm SD, Marwick TH. Cardiac MRI in the assesment of cardiac injury and toxicity from cáncer chemotherapy: A sistematic review. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6:1080-1091.
4. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:517-522.
5. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high dose chemotherapy. *Circulation.* 2004;109:2749-2754.
6. Copur MS, Obermiller A. An algorithm for the management of hypertension in the setting of vascular endothelial growth factor signaling inhibition. *Clin Colorectal Cancer.* 2011;10:151-156.
7. Kosmas C, Kallistratos MS, Kopterides P, Syrios J, Skopelitis H, et al. Cardiotoxicity of fluropyrimidines in different schedules of administration: A prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2008;134:75-82.
8. Moore RA, Adel N, Riedel E, Bhutami M, Feldman DR, et al. High incidence of thromboembolic event in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: A large retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2011;29:3466-3473.
9. Haugnes HS, Westhal T, Aass N, Dahl O, Klepp O, et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long term

- survivors of testicular cancer: A 20 year follow up study. *J Clin Oncol.* 2010;28:4649-4657.
10. Choueri TK, Schutz FA, Rosemberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic event with sunitimab and sorafenib: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol.* 2010;28:2280-2285.
 11. Tamargo J, Caballero R, Delpon E. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: A review. *Drug Saf.* 2015;38:129-152.
 12. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into oncocardiology: Atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:945-953.
 13. Larsen TB, Nelsen PB, Skjot F, Rasmussen SH, Lip GY, et al. Non vitamin K antagonist oral anticoagulant and the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: A semi systematic review and meta analysis of safety and efficacy outcomes. *PLoS One* 2014;9e:144-145.
 14. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, Chen HX, Durand JB, et al. Cardiovascular Toxicities Panel convened by the angiogenesis Task Force of the National Cancer Institute Investigational Drug Steering committee. Initial assessment, surveillance and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitor. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:596-604.
 15. Di Nisio M, Ferrante N, Feragali B, DeTursi M, Iacobelli S, et al. Arterial thrombosis in ambulatory cancer patients treated with chemotherapy. *Thromb Res.* 2011;127:382-383.
 16. Lecumberri R, Marques M, Paniso E, Alfonso A, Garcia Mouriz A, et al. High incidence of venous thromboembolism despite electronic alerts for thromboprophylaxis in hospitalized cancer patients. *Thromb Haemost.* 2013;110:184-190.
 17. Khorana AA. Risk assessment and prophylaxis for VTE in cancer patients. *J Natl Compr Canc Netw.* 2011;9:789-797.
 18. Akl EA, Kahale L, Barba M, Neumann I, Labedi N, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014.
 19. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, et al. Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) 2014. *Eur Heart J.* 2014;35:3033-3069.
 20. Louis EL, McLoughlin MJ, Wortzman G. Chronic damage to medium and large arteries following irradiation. *J Can Assoc Radiol.* 1974;25:94-104.
 21. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2016;37:67-119.
 22. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Baron-Esquivias G, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial disease: The Task Force for the diagnosis and management of pericardial disease of The European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2015;36:2921-2964.
 23. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domenech A, Ortiz Perez JT, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: The OVERCOME trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:2355-2362.
 24. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffman P, Schulz Menger J, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): A 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled double blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J.* 2016;37:1671-1680.
 25. Pituskin E, Haykowsky M, Mackey JR, Thompson RB, Ezekowitz J, et al. Rationale and design of the multidisciplinary approach to novel therapies in cardiology oncology research trial (MANTICORE 101 Breast): A randomized placebo controlled trial to determine if conventional heart failure pharmacotherapy can prevent trastuzumab mediated left ventricular remodeling among patients with HER2 early breast cancer using cardiac MRI. *BMC Cancer.* 2011;11:318.
 26. Mehta L, Watson K, Barac A, Beckie T, Bittner V, et al. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect. *AHA Scientific Statement. Circulation.* 2018;137(8):30-66.
 27. Gonzalez CA, Riboli E. Diet and cancer prevention: Contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Eur J Cancer.* 2010;46:2555-2562.
 28. Van Glis CH, Peeters PH, Bueno de Mesquita HB, Boshuizen HC, Lahmann PH, et al. Consumption of vegetables and fruits and risk of breast cancer. *JAMA.* 2005;293:183-193.
 29. Berstad P, Ma H, Bernstein L, Ursin G. Alcohol intake and breast cancer risk among Young women. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;108:113-120.
 30. Friedenreich CM. Physical activity and breast cancer: review of the epidemiologic evidence and biologic mechanism. *Recent Results Cancer Res.* 2011;188:125-139.
 31. Keun N, Greenwood DC, Lee DH, Kim R, Aune D, et al. Adult weight gain and adiposity related cancers: A

- dose response meta analysis of prospective observational studies. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107.
32. Amadou A, Ferrari P, Muwonge R, Moskal A, Biessy C, et al. Overweight, obesity and risk of premenopausal breastcancer according to ethnicity: A systematic review and dose response meta analysis. *Obes Res.* 2013;14:665-678.
33. Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spear D, Amir E, Chan J, Nanthakumar K, et al. Incidence, diagnosis and management of QT prolongation induced by cancer therapies: A systematic review. *J Am Heart Assoc.* 2017 Dec 7;6: