DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA E INSUFICIENCIA CARDIACA SECUNDARIA A QUIMIOTERAPIA

Tutor: **Dr. Ricardo Levin**

Alumno: **Víctor Iván Jerez Cevallos**

Título a obtener: **Especialista en Cardiología**

Facultad de Medicina

2020

Agradecimientos

A mi familia, que aun estando lejos, sentí su apoyo y confianza incondicional, gracias por los valores y las fuerzas inculcadas en mí.

A mis maestros por haberme dado las herramientas necesarias para mi aprendizaje, y así poder aplicar en mi práctica médica diaria y en beneficio de mis futuros pacientes.

Indice

RESUMEN....5
INTRODUCCIÓN....6
MARCO TEORICO....8
CARDIOTOXICIDAD Y DISFUNCION VENTRICULAR IZQUIERDA....8
Clasificación del daño miocárdico atendiendo a la variable tiempo....8
Clasificación de los fármacos antineoplásicos con riesgo de producir cardiotoxicidad....9
Mecanismos generales y específicos de cardiotoxicidad....10
Agentes antineoplásicos con riesgo de producir Disfunción Ventricular Izquierda e IC....10
Cardiotoxicidad tipo 1: Antraciclinas....11
Cardiotoxicidad tipo 2: Trastuzumab....13
AGENTES ANTIMICROTÚBULOS: TAXANOS....13
5-FLUOROURACILO....14
AGENTES ALQUILANTES: CICLOFOSFAMIDA....14
INHIBIDORES DEL FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR (VEGF) BEVACIZUMAB....15
INHIBIDORES DEL PROTEOSOMA....15
INHIBIDORES DE LA TIROSIN KINASA (ITK)....16
INHIBIDORES CHECKPOINTS....16
JUSTIFICACIÓN DEL TEMA....17
OBJETIVO DE LA REVISION....17
MATERIAL Y METODOS....18
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN....18
CASO CLINICO....19
RESULTADOS....21
Monitoreo y diagnóstico de Disfunción Ventricular e Insuficiencia Cardiaca....22
Tratamiento y prevención de la Disfunción Ventricular e Insuficiencia Cardiaca....25
DISCUSIÓN....28
CONCLUSIONES....31
BIBLIOGRAFÍA....34

DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA E INSUFICIENCIA CARDIACA SECUNDARIA A QUIMIOTERAPIA

RESUMEN

El cáncer es un problema de salud pública de gran envergadura en el mundo y las terapias contemporáneas contra el cáncer han mejorado dramáticamente la supervivencia, pero han estado acompañadas por un aumento de cardiotoxicidad relacionada con el tratamiento del cáncer, incluida la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. Anteriormente, la quimioterapia sistémica con antraciclinas y radioterapia eran los únicos tratamientos contra el cáncer con cardiotoxicidad significativa. Sin embargo las terapias modernas, incluidos los inhibidores HER2, los inhibidores de tirosina quinasa (TKI), los inhibidores de proteasoma y los inhibidores del punto de control inmunitario (INHIBIDORES CHECKPOINTS), todos se han asociado con eventos cardiovasculares adversos. A medida que la terapia antineoplásica avanza con éxito los cardiólogos somos cada vez más necesarios para evaluar el riesgo de cardiotoxicidad y manejar la disfunción sistólica del VI asintomática y sintomática.

Palabras clave: Cardiotoxicidad, Quimioterapia, Disfunción ventricular izquierda, Insuficiencia cardíaca

ABSTRACT

Cancer is a major public health problem in the world and contemporary cancer therapies have dramatically improved survival, but have been accompanied by an increase in cardiotoxicity related to cancer treatment, including left ventricular systolic dysfunction. . Previously, systemic chemotherapy with anthracyclines and radiotherapy were the only cancer treatments with significant cardiotoxicity. However, modern therapies, including HER2 inhibitors, tyrosine kinase inhibitors (TKI), proteasome inhibitors and immune control point inhibitors (INHIBITING CONTROL POINTS), have all been associated with adverse cardiovascular events. As antineoplastic therapy successfully advances towards cardiologists, we are increasingly necessary to assess the risk of cardiotoxicity and manage systolic dysfunction of asymptomatic and symptomatic LV.

Keywords: Cardiotoxicity, Chemotherapy, Left ventricular dysfunction, Heart Failure

INTRODUCCIÓN

Los avances de las últimas décadas en la detección precoz y el tratamiento del cáncer han aumentado el número de sobrevivientes. La Argentina tiene una incidencia media alta de cáncer (217 casos/100.000 habitantes), lo cual significan 115.000 casos nuevos por año. El cáncer más frecuente es el de mama con 19.000 casos al año (17% de los tumores malignos totales y un 30% de los femeninos), seguido del colorrectal en ambos sexos con más de 13.000 casos nuevos (12%). En los hombres, el de mayor incidencia es el de próstata con 11.000 casos anuales (20% de los tumores malignos en varones y 10% de la totalidad de canceres registrados). Bastante más atrás se encuentran los linfomas (2,6%) y las leucemias (2,1%). (1)

En América Latina la incidencia por cáncer es menor (tasa estandarizada por edad de 163 por 100000 habitantes) en comparación con Europa (264 por 100000) o con los EE UU (300 por 100000), pero es causa de una alta mortalidad, considerada en esta parte del continente como la tercera causa de muerte. En Ecuador, se registraron durante los años 2015 y 2016 un total de 24646 y 24462 defunciones, respectivamente, por cáncer, segunda causa de mortalidad en el país, únicamente precedida por las enfermedades del corazón (2.)

Aunque la tasa de incidencia ajustada a la edad ha disminuido en los últimos 10 años, el número total de pacientes que padecen de cáncer continúa creciendo; esto se asocia a una población de mayor edad y al incremento de la sobrevida, gracias a la detección temprana y los avances científico-tecnológicos en el tratamiento (3).

La reducción de hasta un 20% de la mortalidad en los pacientes con cáncer y el aumento de la supervivencia en esta enfermedad, ha puesto de manifiesto toxicidades cardiovasculares a las que se prestaba poca atención hace años. Cáncer y corazón comparten múltiples factores de riesgo, pero además el tratamiento del cáncer se comporta como un nuevo factor de riesgo y se asocia a efectos secundarios graves, y al desarrollo de complicaciones cardíacas relacionadas con él (4,5).

La quimioterapia (QT) y la radioterapia (RT) se han convertido en dos de los pilares del tratamiento de varios tipos de cáncer. Su uso ha permitido un aumento en la sobrevida de los pacientes con esta enfermedad; no obstante, la frecuencia de su uso para lograr remisión, las dosis y su mecanismo de acción pueden generar efectos secundarios en los pacientes. Dentro de los más preocupantes está la cardiotoxicidad. A pesar de tener muchas manifestaciones, una de las principales son los síntomas de fallo cardíaco,

secundarios a un daño a nivel del miocardio por la toxicidad directa e indirecta de las terapias antineoplásicas (6,7). Debido a esto, la función cardíaca es una de las variables de dosis limitantes durante el tratamiento oncológico, ya que contribuye a la morbilidad y mortalidad de la población expuesta.

El término cardiotoxicidad engloba diversas manifestaciones patológicas a nivel cardiovascular producto del tratamiento oncológico, la más frecuente es la insuficiencia cardíaca, que en algunos casos puede ser de grado avanzado y con alta mortalidad, como sucede por el uso de antraciclínicos (8,9). Los informes registran una mortalidad 3,5 veces mayor en comparación con la producida por miocardiopatías idiopáticas (10).

En el estudio prospectivo de corte transversal de Wise con 1853 adultos sobrevivientes de cáncer en la infancia, se expone un aumento de la prevalencia de afecciones cardíacas en 3-24% en los sobrevivientes de 30-39 años, y 10-37% en los mayores de 40 años (11).

La evaluación cardiovascular de los pacientes expuestos a QT, el análisis del riesgo, la prevención y la mitigación de la lesión cardíaca, el monitoreo de la función del corazón durante y después de la terapia, el avance en los medicamentos utilizados, la prevención y el tratamiento de la cardiotoxicidad, son medidas que se deben tomar de forma interdisciplinaria para lograr un enfoque global del paciente y facilitar una evolución adecuada; es por esto que la Cardio-Oncología surge como una disciplina necesaria para el enfoque y tratamiento integral de estos pacientes (12).

Como subespecialidad tiene el objetivo de facilitar el tratamiento del cáncer, de modo que los pacientes puedan recibir el tratamiento indicado, con el menor número de efectos secundarios o interrupciones posibles, que sin duda penalizan su pronóstico vital (13).

MARCO TEORICO

CARDIOTOXICIDAD Y DISFUNCION VENTRICULAR IZQUIERDA

La cardiotoxicidad se define como la afección miocárdica generada por la exposición a agentes quimioterapéuticos (4). El desafío consiste en cómo identificar los cambios a nivel de los miocitos (14). El Comité de Evaluación y Revisión Cardíaca (Cardiac Review and Evaluation Committee) vincula la definición de Disfunción ventricular e Insuficiencia Cardiaca en pacientes que han recibido QT, con la presencia de uno o más de los siguientes criterios:

- Miocardiopatía con compromiso en la función del ventrículo izquierdo.
- Síntomas o signos de falla cardíaca unidos a la presencia de tercer ruido, taquicardia o ambos.
- Disminución de al menos el 5% en la fracción de eyección con valores menores del 55% y signos o síntomas presentes, o una disminución del 10% ante valores menores del 55% en la fracción de eyección, sin presencia de signos o síntomas (12,13).

Según la American Society of Echocardiography (ASECHO), la cardiotoxicidad por insuficiencia cardíaca es una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) >10 puntos porcentuales respecto al valor basal o a un valor menor al 53% (valor normal de referencia para ecocardiografía bidimensional)

Según el Consenso de la Sociedad Argentina de Cardiología (21) se define en tres grados:

- Grado I: reducción asintomática de la FEVI del 10 al 20% con respecto al basal
- Grado II: reducción mayor del 20% o caída por debajo del normal (-55%)
- Grado III: aparición de síntomas de IC congestiva.

La QT está indicada en varias fases del tratamiento antineoplásico ya sea como terapia neoadyuvante, adyuvante o paliativa, por tal motivo, los pacientes pueden presentar en cualquiera de estas fases un evento cardiotóxico, de forma temprana durante el tratamiento, o hasta 40 años después de finalizada la terapia.

Clasificación del daño miocárdico atendiendo a la variable tiempo

- Agudo: La toxicidad aguda se da durante el período en el cual se administra el tratamiento, en la etapa de vigilancia oncológica. La cardiotoxicidad que se manifiesta con

IC clínica en este período suele ser de baja prevalencia del 1%.

- Subagudo: La forma subaguda ocurre en el 1,6% a 2,1% de los pacientes tratados, durante el ciclo de administración o dentro del primer año y es dependiente de la dosis. Pueden ser reversible, depende de la dosis acumulada.
- Crónico: La forma crónica o de comienzo tardío y crónicamente progresivo ocurre luego del año del tratamiento, y puede aparecer hasta 20 años después de finalizado este. Más allá del momento de inicio y de si es sintomática o no, sistólica o diastólica, tiende a progresar a la IC y puede ser mortal. Se considera irreversible. Es la de mayor incidencia y peor pronóstico hasta el 40 % a los 10 a 15 años posteriores al tratamiento, (12,15).

Clasificación de los fármacos antineoplásicos con riesgo de producir cardiotoxicidad

Entre las manifestaciones cardiovasculares de origen tóxico están: Disfunción sistólica ventricular (antraciclinas, hipertensión arterial, arritmias, hipotensión arterial, isquemia miocárdica, fenómenos tromboembólicos y pericarditis (12,17). Figura 1.

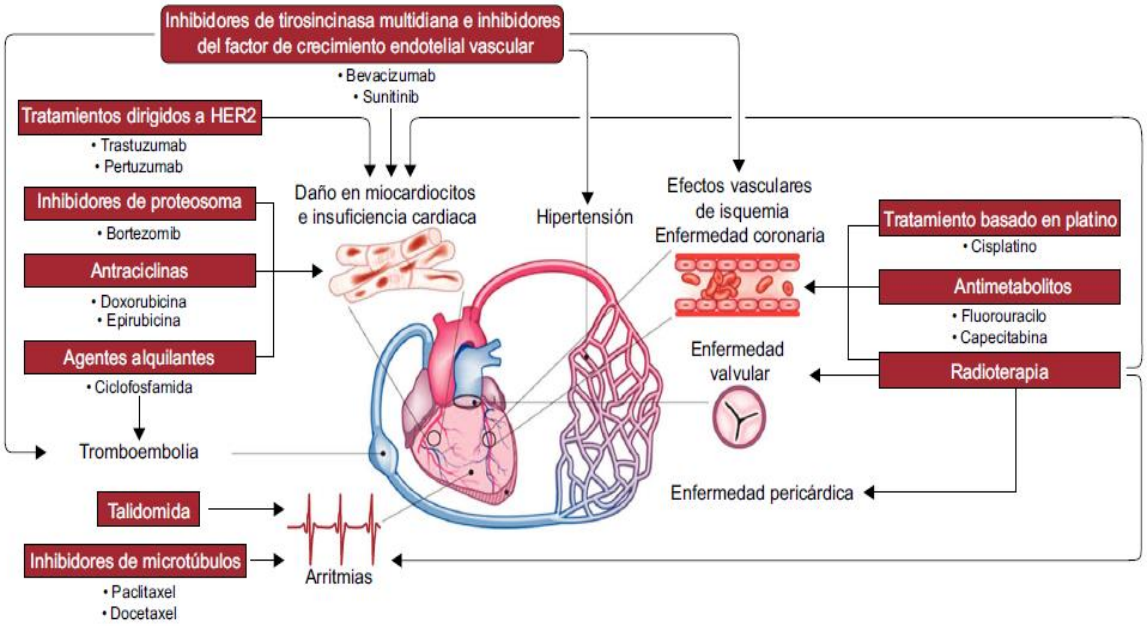


Figura 1. Esquema general de los efectos adversos cardiovasculares de la quimioterapia.

Mecanismos generales y específicos de cardiotoxicidad

Generalmente, la cardiotoxicidad inducida por QT se debe a mecanismos multifactoriales entre los que se encuentran:

1. La producción de radicales libres (ROS).
2. Los defectos en la estructura y función mitocondrial.
3. La alteración en la homeostasis del calcio y el hierro.
4. La alteración en la expresión genética (18).

La consecuencia final es la muerte miocárdica celular, producida por la inducción de apoptosis (17), asociada a la deprivación del crecimiento y supresión de la angiogénesis, lo que trae por consiguiente que se comprometa la capacidad de reparación (12,18).

A demás existen dos tipos y mecanismos de cardiotoxicidad muy bien conocidos como son:

Tipo I: la cardiotoxicidad con mecanismo similar a las antraciclinas “efecto antraciclina”. Su toxicidad cardíaca es dosis dependiente y llega a producir un daño cardíaco irreversible.

Tipo II: la cardiotoxicidad con mecanismo similar al trastuzumab “efecto trastuzumab”, relacionado con un daño cardíaco reversible que permite una recuperación de la funcionalidad y un reinicio del régimen si está indicado. Esto se logra, debido a que no hay cambios ultraestructurales en los miocitos (13-17)

Estos tipos y mecanismos de cardiotoxicidad se describirán con más detalles en el apartado siguiente.

Agentes antineoplásicos con riesgo de producir Disfunción Ventricular Izquierda e IC

Como lo mencione anteriormente, la Cardiotoxicidad secundaria a tratamiento antineoplásico conlleve a múltiples patologías cardiovasculares, pero nos centramos en este trabajo en la Disfunción Ventricular Izquierda e Insuficiencia cardiaca, a continuación detallamos los agentes antineoplásicos, que según la evidencia tienen riesgo de provocar dichas patologías y el mecanismo de como las producen. (Tabla 1).

PARÁMETRO	FRECUENCIA
Disfunción Ventricular izquierda – Insuficiencia Cardíaca	
• Antraciclinas	
Doxorrubicina	+++
Epirrubicina	++
Idarrubicina	++
• Agentes alquilantes	
Ciclofosfamida	+++
Isofosfamida	+++
• Taxanos	
Paclitaxel	+
Docetaxel	+/++
• Inhibidor de Proteasas	
Bortezomib	+/++
TERAPIAS DIRIGIDAS **• Anticuertpos monoclonales**	
Trastuzumab	+++
Pertuzumab	+/++
Bevacizumab	+/++
• Inhibidores de Tirosin kinasa	
Imatinib, nilotinib	+
Dasatinib	++
Sunitinib	+++

Tabla 1: Terapias oncológicas y su frecuencia de Disfunción Ventricular izquierda-IC

Cardiotoxicidad tipo 1: Antraciclinas

Su mecanismo se relaciona con el daño producido por los radicales libres en el cual la reducción del grupo quinona en el anillo B de los antracíclicos lleva a la formación de un radical semiquinona, el cual se oxida y genera radicales libres como el superóxido con la formación del peróxido de hidrógeno que interactúa con el miocardio y produce un ambiente de desequilibrio entre los mecanismos antioxidantes y las sustancias proinflamatorias, lo que predispone al daño por la reducción de la glutatión peroxidasa, afectada con el uso de estos medicamentos.

La formación de un complejo de hierro férrico con la doxorrubicina cataliza esta reacción y hace que aumenten los ROS, los cuales contribuyen a la conversión de hierro ferroso en férrico, y destruyen las membranas celulares y el retículo endoplasmático, lo que produce un descenso en el calcio intracelular y una disminución en la contractibilidad. A su vez, las citoquinas inflamatorias inducen la liberación de histamina, factor de la necrosis tumoral alfa y la interleuquina 2, estas citoquinas inducen la miocardiopatía dilatada y la disfunción beta adrenérgica. A parte del estrés oxidativo, las topoisomerasas también se han implicado en la toxicidad asociada a las antraciclinas, la actividad antitumoral de la doxorrubicina se explica por la formación de un complejo ternario con una de las isoenzimas conocida como Top2a -doxorrubicina-ADN. Estos cambios se han asociado a un aumento en la apoptosis (12,19).

Como concepto más importante y práctico se destaca que este grupo genera un daño del miocito que es dosis dependiente (Acumulativo: Doxorrubicina 450-550 mg/m2) y se asocia, por ende, a disfunción diastólica precoz y sistólica tardía. Dados los efectos cardiotóxicos descritos, el Instituto Nacional Americano del Corazón define la cardiotoxicidad por antraciclinas como una reducción absoluta de la FEVI por debajo del 50% o una caída de 10% de la FEVI en relación al valor inicial, asociado o no a la aparición de síntomas o signos de insuficiencia cardíaca, hecho que motivó la indicación formal de seguimiento clínico-ecocardiográfico en forma seriada y pautada, según la estratificación de riesgo realizada en cada paciente (4,6,9,12,15,17).

En el año 2017 la American Society of Clinical Oncology publico las Guias “Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers”, donde se establece que existe una población de riesgo que puede desarrollar disfunción ventricular (26).

Pacientes cuyo tratamiento incluya:

- Dosis altas de antraciclinas (≥ de 250 mg/m2 de doxorrubicina o≥ 600 mg/m2 de epirrubicina)
- Dosis altas de radioterapia (≥ 30 Gy) donde el corazón se encuentra en el campo de tratamiento.
- Bajas dosis de antraciclinas (< 250 mg/m2 de doxorrubicina o < de 600 mg/m2) en combinación de dosis bajas de radioterapia (< 30 Gy) donde el corazón se encuentra en el campo de tratamiento.

Pacientes con tratamiento con dosis bajas de antraciclinas (< 250 mg/m2 de doxorrubicina o < de 600 mg/m2 de epirrubicina) o anti HER-2 solo, en presencia de algunos de los siguientes factores de riesgo:

- Múltiples (≥ 2) factores de riesgo cardiovasculares, incluidos: tabaquismo, hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes mellitus, obesidad; durante o al terminar el tratamiento.
- Función cardiaca comprometida: Fracción de eyección en el límite inferior (entre 50 – 55%), historia de infarto de miocardio, enfermedad valvular > de moderada; en cualquier momento antes o durante el tratamiento.
- Edad > de 60 años.

Pacientes con tratamiento con dosis bajas de antraciclinas (< 250 mg/m2 de doxorrubicina o < de 600 mg/m2 de epirrubicina) seguidos de anti HER-2 (terapia secuencial) y ciclofosfamida. (26)

Cardiotoxicidad tipo 2: Trastuzumab

Inhibe la proliferación de células humanas tumorales que sobreexpresan la proteína HER2. Este actúa uniéndose al dominio extracelular de HER2. Dicho factor de crecimiento epidérmico es un receptor tirosin quinasa transmembrana que actúa como proto-oncogén y se relaciona con la regulación del crecimiento celular, se sobreexpresa en el 25% de los cánceres de mama y se asocia con el mal pronóstico; en el corazón se asocia con la neuregulina (ligando peptídico de HER3 y HER4), que al unirse con HER4 permite una heterodimerización con HER2 y subsecuente fosforilación y activación de varias vías de señalización que aumentan: el contacto celular y el acoplamiento mecánico, y promueven la sobrevida y la función contráctil, los cuales son necesarios para el desarrollo y la supervivencia de los miocitos cardíacos (12,19).

La exposición al trastuzumab, mediante diferentes mecanismos moleculares relacionados con la apoptosis, puede producir disfunción miocárdica (12, 19). Es importante destacar en primera instancia que el efecto cardiodepresor tiene carácter transitorio y reversible al suspender la medicación, con un tiempo de recuperación de la FEVI de aproximadamente un año, importante diferencia con el tipo 1. Su incidencia es muy variable, y depende de los factores de riesgo asociados, por ejemplo varía desde un 5 a un 30% si se utiliza solo o asociado a antraciclinas. Esta incidencia también aumenta con la edad, la enfermedad cardiovascular previa, y los antecedentes de RT o QT previa, o ambas, principales factores de riesgos asociados a cardiotoxicidad. En este sentido la cardiotoxicidad en este grupo ha disminuido francamente, simplemente con la mejor y más estricta monitorización de los factores de riesgo y la intención de evitar el uso concomitante de antraciclinas (4,6,9,12,15,17).

AGENTES ANTIMICROTÚBULOS: TAXANOS

Los taxanos (Paclitaxel, Docetaxel, Eribulia, Ixabepilona) son utilizados en el tratamiento del cáncer de mama, ovario, carcinoma no microcítico de pulmón, adenocarcinoma gástrico.

Efectos adversos cardiotóxicos (27):

- Bradicardia sinusal transitoria y trastornos de conducción auriculoventricular por efecto directo sobre las fibras de Purkinje (el Paclitaxel la genera en un 30% de los pacientes).
- Taquiarritmias supraventriculares o ventriculares por liberación de histaminamediada por el solvente.
- Isquemia miocárdica en el 0,5 – 5% de los casos. En el caso del Docetaxel ocurre en un 1,7% de los casos.
- Insuficiencia cardíaca. En el caso del Paclitaxel < 1% y en el Docetaxel del 2,3 al 13 %.
- Retención hidrosalina (en el 60% de los pacientes tratados con Docetaxel).

5-FLUOROURACILO

El 5-fluorouracilo es el segundo fármaco cardiotóxico en frecuencia, después de las antraciclinas (21). Se estima que del 1 al 18% de los pacientes tratados con 5-FU, un antimetabolito de uridina, presentan cardiotoxicidad, la cual es más frecuente cuando se administra en infusión continua. Estos pacientes muestran arritmias cardíacas, isquemia miocárdica, angina, insuficiencia cardíaca congestiva y muerte súbita; en el caso de la angina es el síntoma más frecuente durante las primeras horas del inicio de la terapia, secundaria a un espasmo coronario (22). Con la forma oral del 5-FU, la capecitabina, también se registra una alta tasa de toxicidad a pesar de que el medicamento actúa selectivamente sobre el tumor. La tasa de mortalidad del 2,2 al 13% durante el seguimiento del tratamiento con altas dosis de 5- FU, demuestra cuán peligroso pueden ser estos efectos adversos (22).

AGENTES ALQUILANTES: CICLOFOSFAMIDA

Es un agente alquilante que se utiliza en el tratamiento de tumores sólidos y en oncohematología, en esquemas terapéuticos con dosis altas (180 mg/kg por más de cuatro días), puede producir insuficiencia cardíaca aguda con una incidencia del 5 al 28% y taponamiento pericárdico en un 19% de los casos (12).

La fisiopatogenia de la cardiotoxicidad se basa en:

- Daño endotelial con extravasación de metabolitos tóxicos que producen la disfunción del miocardiocito.

- Hemorragia y edema intersticial que generan un aumento del espesor de la pared del ventrículo izquierdo.
- Pericarditis fibrinosa con hemorragia pericárdica.

La cardiotoxicidad se presenta generalmente entre 5 a 15 días después del inicio de la infusión de la ciclofosfamida. Presenta una mortalidad aguda del 20%. (15)

INHIBIDORES DEL FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR (VEGF) BEVACIZUMAB.

El Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que se une al VEGF e inhibe su acción. Se utiliza en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama, cáncer colorrectal, renal, pulmón excepto de células pequeñas) y gliomas de alto grado. Se han reportado los siguientes efectos adversos cardiovasculares: (27)

- Hipertensión arterial: presenta una incidencia del 23,6% para todos grados de hipertensión arterial y del 7,9% para grados 3 y 4.
- Disfunción ventricular con ICC: presenta una incidencia que varía entre el 1,6 y 4 %.
- Fenómenos trombóticos en territorio arterial (incluido IAM): incidencia del 3,6%.

En la actualidad, las pautas de cardiología (ASE y la Sociedad Europea de Cardiología) recomiendan la ecocardiografía basal y de vigilancia, mientras que las pautas de ASCO no abordan a los pacientes que reciben inhibidores de VEGF. En la práctica clínica oncológica, la FEVI no se evalúa de forma rutinaria antes o durante el tratamiento con inhibidores de VEGF, mientras que se ha recomendado el manejo de la hipertensión, tratamiento combinado de ARA2 y bloqueantes cálcicos dihidropiridínicos en el tratamiento de la HTA secundaria a Bevacizumab (12,19).

INHIBIDORES DEL PROTEOSOMA

El proteasoma desempeña un papel fundamental en la homeostasis de los cardiomiocitos y sus inhibidores se han asociado con un pequeño aumento en el riesgo de disfunción cardíaca; dentro de este grupo se encuentra el Bortezomib (inhibidor reversible) y el Carfilzomib (inhibidor irreversible) que son utilizados en el tratamiento del mieloma múltiple.

En el año 2014 un meta análisis de 25 trials que incluyó 5718 pacientes, evaluó la cardiotoxicidad (disfunción ventricular asintomática, insuficiencia cardíaca, paro cardíaco y

arritmias) del Bortezomib. Se observó que su incidencia fue de 3,8% sin diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo control. (28)

En el caso del Carfilzomib el estudio Endeavor evidenció que en la rama Carfilzomib un 8,2% de los pacientes presentaron algunos de los siguientes endpoints como insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular asintomática, edema agudo de pulmón, fallo de ventrículo derecho, fallo del ventrículo izquierdo, fallo cardiopulmonar. (29)

Actualmente, no se recomienda la evaluación rutinaria del riesgo CV o la FEVI antes o durante el tratamiento con IP y los predictores de disfunción del VI siguen siendo desconocidos.

INHIBIDORES DE LA TIROSIN KINASA (ITK)

La utilización de inhibidores de la tirosina quinasa del receptor de VEGF (VEGFr) representa un avance en el tratamiento del cáncer. La vía del VEGFr tiene un papel trascendente en diversos procesos fisiológicos como cicatrización, homeostasis vascular y de los miocitos. (19-27)

Efectos adversos cardiotóxicos:

- Disfunción ventricular izquierda (sunitinib, pazopanib, ponatinib, sorafenib, dasatinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, trametinib, dabrafenib) con una incidencia variable del 0,2% al 19%.
- Hipertensión arterial (sunitinb, sorafenib, pazopanib, axitinib, regorafenib) con una incidencia de 15 al 44% para todos los grados de HTA y de 4,4 a 13,1% para grados 3 o 4.
- QTc prolongado
- Trombosis arterial. 1,7% para el sunitinib y un 1,4% para el sorafenib.
- Fibrilación auricular: ibrutinib 5,3%.

INHIBIDORES CHECKPOINTS

Su uso se denomina actualmente inmuno-oncología que actúan liberando la inhibición de la respuesta inmune del huésped hacia las células de cáncer. Este grupo incluye los anticuerpos:

- Inhibidor del antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (anti-CTLA4): Ipililumab

- Inhibidores de muerte celular programada 1 (anti PD-1/PDL-1): Pembrolizumab, Nivolumab.
- Inhibidor programado del ligando de la muerte 1: Atezolizumab

Estos agentes han revolucionado el tratamiento del melanoma y se utilizan cada vez más para otras neoplasias malignas en estadío avanzado.

Durante 2017 a través del sistema de reporte de seguridad de la OMS se informaron 101 casos de miocarditis autoinmune fulminante con una mortalidad de 46%. Esta es mayor cuando se utilizan esquemas de tratamiento combinados con anti-CTLA4 y anti-PD-1/PDL-1. (30)

Los mecanismos propuestos, incluidos los antígenos compartidos entre los miocitos tumorales y cardíacos, y el posible enmascaramiento de la predisposición autoinmune cardíaca (31), y las estrategias de estratificación de riesgo siguen siendo áreas importantes de futuras investigaciones.

JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

Con el número cada vez mayor de supervivientes al cáncer, a menudo con enfermedades cardiovasculares o factores de riesgo preexistentes o nuevos, ha surgido la necesidad de una nueva especialidad en el ámbito de la atención cardiovascular que pueda evaluar y tratar a estos pacientes, conjuntamente con nuestros colegas de hematología y oncología; por eso he creído conveniente llevar a cabo este estudio de búsqueda bibliográfica, para poder determinar la evidencia actual de la Disfunción ventricular e Insuficiencia Cardiaca secundaria a QT.

OBJETIVO DE LA REVISION

Realizar una revisión de la evidencia actual de los mecanismos de cardiotoxicidad que conllevan a la Disfunción ventricular izquierda (DVI) e Insuficiencia cardiaca (IC) secundaria Quimioterapia, además se utilizara los estadio de Insuficiencia Cardíaca (IC) según la ACCF / AHA para resumir la evidencia actual de estratificación de riesgo (Etapa A HF), detección y tratamiento de enfermedad cardíaca estructural asintomática (Etapa B HF), y reducción de la morbilidad y mortalidad por IC (Etapas C y D HF) durante el tratamiento del cáncer y en la supervivencia.

MATERIAL Y METODOS

Diseño: Se realizó una revisión sistemática de los consensos y guías de Cardio-onco-hematología de sociedades científicas médicas, así como de revisiones sistemáticas y estudios científicos.

Estrategia de búsqueda: En primer lugar se llevó a cabo una búsqueda en Google Scholar de consensos y guías de práctica clínica publicados por diferentes sociedades y asociaciones profesionales medicas tanto en Argentina como en el contexto internacional sobre recomendaciones de Cardiotoxicidad por Quimioterapia. Esta búsqueda se hizo tanto en español como en inglés. Posteriormente, se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas y de estudios y reportes de caso en la Biblioteca Cochrane Plus, Pubmed, Medes, Medline, revistas y artículos de la SEC, SAC, ESC, AHA sin límite de fecha, e incluyendo artículos tanto en inglés como en español.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

En la búsqueda de la evidencia médica se incluyó todo tipo de consensos y guías de Cardio-onco-hematología, aportados por las diferentes sociedades científicas y asociaciones profesionales médicas. Respecto a las revisiones sistemáticas y los estudios científicos se aplicó como criterio de inclusión, los estudios realizados con Disfunción ventricular izquierda e Insuficiencia cardiaca secundaria a QT.

El principal criterio de exclusión fue que los artículos tengan que ver con otras patologías relacionadas con cardiotoxicidad secundaria a QT.

CASO CLINICO

Paciente femenina de 48 años, sin antecedentes patológicos de importancia, que en el 2015 presentó diagnóstico de Carcinoma ductal infiltrante de mamá derecha, RE: 80%, RP: 90%, Her 2: negativo, compatible con Luminal B.

Se decide iniciar QT adyuvante con Doxorrubicina 60mg/m² + Ciclofosfamida 600mg/m² por 4 ciclos cada 21/días + Paclitaxel 100mg/m² semanal por 12 ciclos.

Al terminar tratamiento con QT se somete a Cuadrantectomía y posteriormente recibe RT 3500 cGy + 1600 cGy en BOOST y adyuvancia con Tamoxifeno 20mg VO hasta mayo del 2018.

Se realiza TAC de tórax como estudio de control y después 3 años libre de enfermedad se observa recaída a nivel pulmonar con 3 imágenes nodulares en LSD que miden entre 5 y 8mm por lo que se decide tomar una nueva biopsia, la cual reporta primario de mama con la siguiente inmunohistoquímica: RE: 90%, RP: 90%, Her 2: positivo.

Inicia nueva línea de quimioterapia con Doxorrubicina liposomal (60 mg/m2) más un monoclonal en este caso Trastuzumab por inmunohistoquímica positiva para Her 2. Tras el quinto ciclo se realiza reducción de dosis en un 20% de Doxorrubicina liposomal a 48mg /m2 por presentar mucositis grado 3.

Tras 7mo ciclo y pese a la disminución de dosis la pcte inicia cuadro clínico de:

- Disnea CF II/III, acompañado de edema de miembros inferiores, tos seca, sin alza térmica por lo que acude a guardia médica.
- Al ingreso a guardia medica con SV: TA: 150/80 mmHg FC: 100lpm, FR: 22 rpm T: 36,2 C Sat: 96%
- Al examen físico: Paciente vigil, orientada en 3 esferas.
- Pulmones: crepitantes bibasales, IY: 2/3, RHY: -
- Corazón: ruidos cardiacos rítmicos, taquicárdicos, no soplos.
- Extremidades: edema MI: 3/6, perfusión periférica conservada, llenado capilar 3 segundos.

Exámenes complementarios:

- GSA: 7,38/38/86/26/+4/98%
- Hcto: 38 Hb: 12mg/dl
- Glucosa: 120 mg/dl Creatinina: 0,98 U: 28

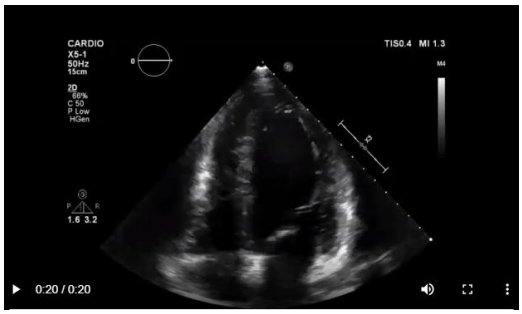
- Troponina: 1,8 ng/dl CPK: 38 LDH: 128
- ECG: RS, FC: 100 lpm, P: 0,8 PR: 0,16 QRS: 0,12 QT: 360

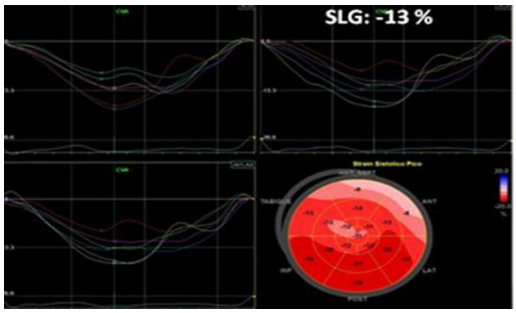
Se interpreta como IC congestiva y se decide balance negativo con Furosemida 40mg EV y luego VO

Se realiza a la Unidad de Cardio-Oncologia del Instituto de Oncología Ángel Roffo:

Se realiza Ecocardiograma doppler: Hipocontractilidad global así como disfunción ventricular moderada (FEVI 44%). Resto sin alteraciones

Strein longitudinal de -13%





Con lo que se llega al Diagnóstico**: Insuficiencia cardíaca Estadio B/C más Disfunción de ventrículo izquierdo secundario a a QT**

Se inicia Tratamiento:

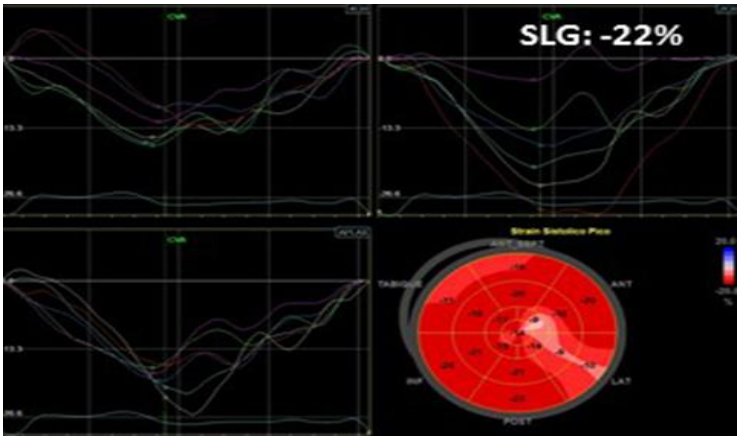
1. Enalapril 5mg cada 24 horas
2. Carvedilol 6,25 cada 12 horas
3. Furosemida 40 mg cada 12 horas hasta obtener peso seco
4. Atorvastina 40mg cada días

Se suspende QT y se realiza control ecocardiográfico al mes con FEVI: 48 % y SLG: -18, se aumentado dosis:

- Enalapril 10 mg cada 12 horas y Carvedilol 12,5 cada 12 horas, junto con Rehabilitación Cardiovascular.

Se realiza control Ecocardiográfico a los 4 meses con FEVI: 68% sin trastornos segmentarios de la movilidad,

Con SLG:



COMENTARIO: Es un paciente con Disfunción Ventricular izquierda e Insuficiencia cardiaca secundaria a QT, que no tuvo una estratificación de riesgo CV al inicio de la QT, sin un monitoreo durante y después, al igual en su segundo ciclo de QT. Presenta signos y síntomas de IC, ahí recibe valoración, diagnóstico y seguimiento por parte de Cardio-Oncología, y vemos que después del tratamiento y seguimiento presenta recuperación de función ventricular izquierda y se encuentra asintomática para signos y síntomas de IC. Por lo que en nuestra revisión obtuvimos los siguientes resultados.

RESULTADOS

De la bibliografía, seleccionada tal como Consensos, Guías Clínicas de Sociedades Científicas Medicas tanto de Cardiología, Oncología y Hematología a nivel mundial así como artículos científicos del tema de las diferentes revistas científicas, se obtuvo como resultados el conocimiento de estratificación de riesgo, detección y tratamiento de enfermedad cardíaca estructural asintomática, y reducción de la morbilidad y mortalidad por IC durante el tratamiento del cáncer y en la supervivencia, como se detalla a continuación:

Para que se presente cardiotoxicidad por un fármaco interactúan factores propios del agente y del paciente (Tabla 2). En lo que se refiere al fármaco, el tipo de agente, la dosis aplicada durante cada sesión y la dosis acumulada, así como la frecuencia, la vía de administración y otros agentes empleados en combinación, son factores que afectan la forma y el tiempo de presentación de la toxicidad. La edad (niños y mayores a 65 años), cualquier enfermedad cardiovascular previa, la RT previa –principalmente mediastinal, las alteraciones metabólicas y la hipersensibilidad a los distintos fármacos se consideran entre los factores relacionados con el paciente (11,21,23).

Factores de riesgo de DV-CTOX	Antraciclinas	Anti-HER2	Anti-VEGF	Radioterapia torácica
Factores genéticos	X			
Dosis acumulada	X			≥ 35 Gy o ≥ 2 Gy/día
Mujeres	X			X
< 15 o > 65 años	X	X		X
Hipertensión arterial	X	X	X	
Cardiopatía isquémica	X	X	X	X
FEVI en rango bajo de la normalidad (50–55%) antes del tratamiento[11,12]	X	X		
Historia de insuficiencia cardiaca/DV-CTOX	X	X	X	
Tratamiento combinado antitumorales* y radioterapia torácica	X	X	X	X
Insuficiencia renal	X			
Obesidad (IMC > 30) y sedentarismo		X		
Tiempo transcurrido desde el tratamiento				X

Tabla 2: Factores de riesgo de disfunción ventricular, en pacientes tratados con fármacos antitumorales y radioterapia

Monitoreo y diagnóstico de Disfunción Ventricular e Insuficiencia Cardiaca

Como primer paso, se debe realizar un examen cardiovascular basal que permita detectar los factores de riesgo cardíacos de cada paciente. Es fundamental que antes del inicio de la QT sean tratadas la hipertensión y la dislipidemia, en caso de que existan (23). (Tabla 3)

FRCV	Objetivos
cLDL*	Riesgo muy alto, < 70 mg/dl Riesgo moderado/alto, < 100 mg/dl
Presión arterial	< 140/90 mmHg < 140/85 mmHg (diabetes mellitus o insuficiencia renal crónica)
HbA_{1c}	< 7% (> 75 años, 7,5–8%)
Dieta	Cardiosaludable
Tabaco	No
Ejercicio	≥ 150 min semanales de ejercicio moderado

Tabla 3: Objetivos de control de los factores de riesgo cardiovascular

Se recomienda ampliamente realizar un monitoreo de la función cardíaca antes, durante y una vez finalizada la QT, especialmente si se emplean antraciclinas con el fin de detectar tempranamente cambios subclínicos, aunque no existen a la fecha guías que establezcan el método ni el intervalo de elección para realizar dicho monitoreo (21,23). Figura 2.

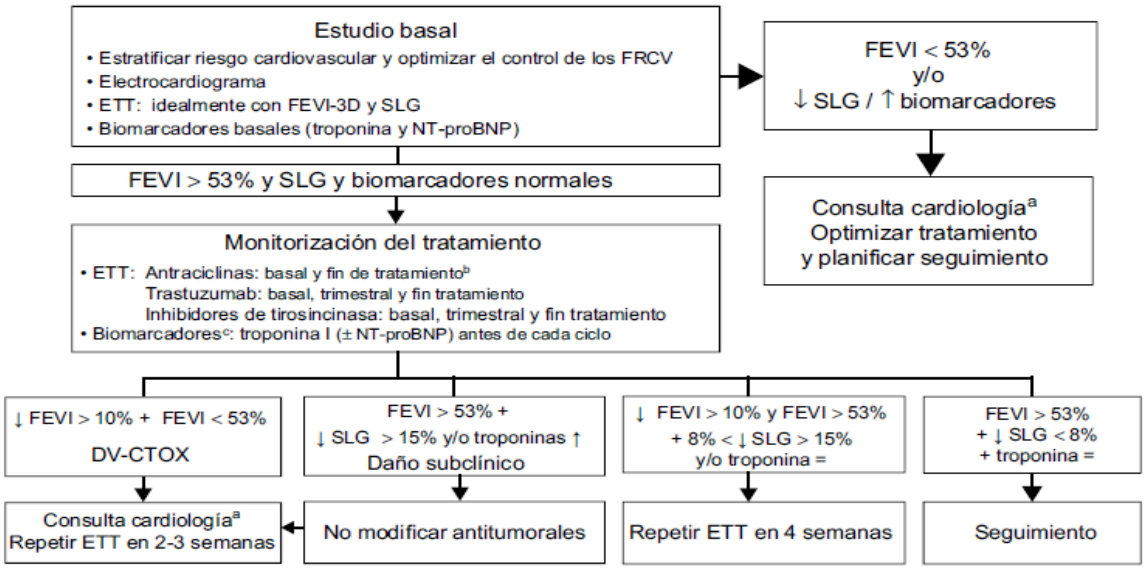


Figura 2: Algoritmo de monitorización del tratamiento con Quimioterapia

La evaluación periódica de la función cardíaca por medio de ecocardiografía transtorácica es el método diagnóstico incruento más utilizado en la práctica clínica oncológica para la medición de cardiotoxicidad en pacientes con QT, la cual se evidencia por medio de la disminución de la FEVI (23).

Por otra parte, el electrocardiograma de 12 derivaciones que presenta trastornos en la repolarización, disminución del voltaje del complejo QRS (indicativo de miocardiopatía) y prolongación del intervalo QT en aquellos pacientes con extensos tratamientos con antraciclinas, se ha referido como un marcador temprano de disfunción ventricular izquierda; sin embargo, estos métodos diagnósticos subestiman el daño cardíaco, son dependientes del operador y los cambios sugestivos por cardiotoxicidad sólo aparecen cuando ya se ha producido una disfunción miocárdica significativa, lo que limita la intervención farmacológica temprana. Por lo tanto, se han propuesto otros métodos y técnicas para la detección precisa y oportuna de la cardiotoxicidad inducida por QT (12,15,21,23).

La Sociedad Europea de Oncología recomienda la medición de la FEVI al comienzo de la terapia antineoplásica en pacientes mayores de 60 años o con factores de riesgo cardiovasculares, luego de la administración de la mitad de la dosis acumulativa total de antraciclinas, antes de las siguientes dosis y a los 3, 6 y 12 meses, respectivamente, después de finalizado el tratamiento quimioterapéutico15. Cuando se presenta una disminución mayor del 10% asociado a un valor absoluto de FEVI menor del 50%, se

recomienda la suspensión de la terapia antineoplásica. (15,23). Debido a que diversos estudios han demostrado que la presencia de cambios en la FEVI se asocian con insuficiencia cardíaca crónica 3 años después de finalizada la QT (23).

La mayor desventaja de esta técnica, es la incapacidad de detectar pequeños cambios. Afortunadamente, el desarrollo tecnológico permite disponer de nuevas herramientas en ecocardiografía, capaces de evaluar el funcionamiento del miocardio, y detectar cambios que se manifiestan mucho antes que el deterioro de la FEVI, como son el estudio miocárdico tisular, y específicamente, el estudio del porcentaje de cambio de longitud de las fibras miocárdicas longitudinales durante el ciclo cardíaco, en forma global, denominado deformidad (strain) longitudinal global. Técnica esta que ha demostrado ser útil en el diagnóstico subclínico de varias miocardiopatías, pero en particular en ocasión de cardiotoxicidad por agentes antineoplásicos (24).

Actualmente, los avances en ecocardiografía tridimensional, doppler tisular, imágenes de velocidad de deformación miocárdica y resonancia magnética cardíaca parecen ser prometedores también en la detección de cambios subclínicos. (23,25).

La biopsia endomiocárdica se describe en las publicaciones más recientes de la AHA como el método más sensible y específico para el diagnóstico y monitoreo de cardiotoxicidad por antraciclinas, ya que permite medir directamente la presencia y extensión de fibrosis cardíaca producida por la QT, pero su uso es limitado por ser un método cruento (15, 21,23).

Un punto controversial respecto al monitoreo cardíaco de los pacientes que van a recibir QT es si debe determinarse la FEVI a todos antes de iniciar el tratamiento. Muchos autores sugieren que no se realice estimación inicial de la FEVI si el paciente no tiene factores de riesgo cardiovascular, si va a recibir menos de 300 mg/m2 de doxorrubicina, no empleará trastuzumab de forma concomitante, o si es mujer menor de 65 años de edad sin factores de riesgo, pero algunos autores no aceptan estas recomendaciones (23).

La medición de biomarcadores séricos específicos de lesión miocárdica ha sido propuesta como una estrategia atractiva, válida y novedosa en la identificación y monitoreo de cardiotoxicidad en pacientes tratados con QT, debido a su relativa facilidad de uso, capacidad de predicción, precisión y exactitud (15). Los principales marcadores séricos son la troponina, el BNP y el NT-proBNP (17).

El uso de biomarcadores, en especial la Troponina con su alto valor predictivo negativo, permite estratificar a los pacientes que no requieren de un seguimiento estricto de cardiotoxicidad, lo que disminuye el uso de métodos diagnósticos innecesarios, y los costos para el sistema de salud y para los pacientes (15).

Otras formas de cardiotoxicidad inducida por QT, como isquemia, arritmias y enfermedad pericárdica, pueden identificarse mediante los mismos protocolos y métodos diagnósticos que se emplean en los pacientes con estas manifestaciones y que no reciben QT (23).

Aunque se ha enfatizado en estrategias para prevenir la cardiotoxicidad, no existe un consenso acerca de cuál es la manera más efectiva para tratar a estos pacientes. Es por esto que se requiere de nuevos estudios prospectivos que incluyan grandes cohortes de pacientes, y que utilicen métodos validados y comercialmente disponibles para la tamización, con biomarcadores que permitan hacer una mejor clasificación y estratificación del riesgo de cardiotoxicidad; además de diseñar herramientas para su tratamiento oportuno (15).

Tratamiento y prevención de la Disfunción Ventricular e Insuficiencia Cardiaca

En marzo de 2017, la American Society of Clinical Oncology (ASCO) publicó la guía para la prevención y supervisión de la disfunción cardíaca en los pacientes adultos sobrevivientes de cáncer. El propósito de esta guía es desarrollar recomendaciones para la prevención y supervisión de la función cardíaca en dichos pacientes.

La guía se basó en los resultados de una revisión sistemática que compiló 104 estudios clínicos útiles publicados entre 1996-2016, los cuales fueron evaluados por el comité de guías de la ASCO para la emisión de las recomendaciones (26). Se basa en cinco elementos:

1. Identificar a los pacientes que están en riesgo de desarrollar una disfunción cardíaca: valorar la exposición a antraciclinas y RT, el uso de inhibidores tirosina quinasa y los posibles factores de riesgo cardiovasculares (tabaquismo, hipertensión, diabetes, dislipidemia y obesidad).
2. Estrategias para prevenir o minimizar el riesgo antes de iniciar la terapia: al realizar al paciente una evaluación clínica exhaustiva; descartar los posibles factores de riesgo cardiovasculares, y evitar o minimizar el uso de terapias cardiotóxicas.
3. Medidas para minimizar el riesgo durante la administración de la terapia: modificar y tratar los factores de riesgo cardiovasculares (tabaquismo, hipertensión,

diabetes, dislipidemia, obesidad); incorporar cardioprotectores al tratamiento (dexrazoxano), al administrar una infusión continua o liposomal de antraciclinas; valorar la dosis, los campos a tratar y la tecnología a utilizar en los pacientes que reciben RT mediastinal.

4. Supervisión de los pacientes durante el tratamiento: mediante el seguimiento clínico, estudios de imagen (ecografía cardíaca, medicina nuclear, resonancia magnética), medición de biomarcadores séricos (troponinas, péptido natriurético) y su remisión al cardiólogo.
5. Supervisión de los pacientes con riesgo de disfunción cardíaca después del tratamiento, esta evaluación requiere de una cuidadosa historia clínica y examen físico, así como la identificación temprana de los signos y síntomas relacionados con la cardiotoxicidad.

Para prevenir el daño miocárdico sin disminuir la eficacia terapéutica en el tratamiento oncológico, se deben tener en cuenta: los factores independientes de riesgo para desarrollar la cardiotoxicidad. La dosis acumulada de antraciclinas, la raza africanoamericano, las edades extremas, la diabetes, la hipertensión, el sobrepeso o el bajo peso y las comorbilidades graves, indican un riesgo para desarrollar sucesos cardiovasculares, de esta manera se pueden aplicar medidas preventivas como (12,21,23):

- Cambios en los esquemas terapéuticos al preferir la aplicación en infusión prolongadas a los bolos, con esquemas que van desde 6 hasta 96 horas, ya que hay un riesgo 4,13 veces mayor de desarrollar la cardiotoxicidad con la aplicación en bolos.
- El uso de las antraciclinas con recubrimiento liposomal, las cuales evitan la entrada al miocardio sin afectar la penetrancia tumoral con una disminución de la cardiotoxicidad hasta en un 80%, comparada con formas convencionales.
- El uso de análogos de las antraciclinas, como la epirrubicina y la mitoxantrona, que a pesar de su disminución en la eficacia terapéutica, presentan una menor cardiotoxicidad.
- La utilización del agente quelante de hierro, el dexrazoxane, el cual inhibe la peroxidación de las membranas lipídicas con disminución de la cardiotoxicidad en las antraciclinas. Se usa al mismo tiempo que estos medicamentos, o la primera dosis al inicio y la segunda dosis al llegar a dosis acumulada de 300 mg/m2.

- El uso individual de cada agente cardiotóxico y la disminución de tiempos terapéuticos de medicamentos como el trastuzumab.
- El estudio OVERCOME recomienda el uso de agentes inhibidores del eje neurohormonal como: los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y el carvedilol, los cuales logran una protección sobre los efectos cardiotóxicos al ser usados durante la terapia oncológica, debido a sus efectos antioxidantes. (Figura 3).

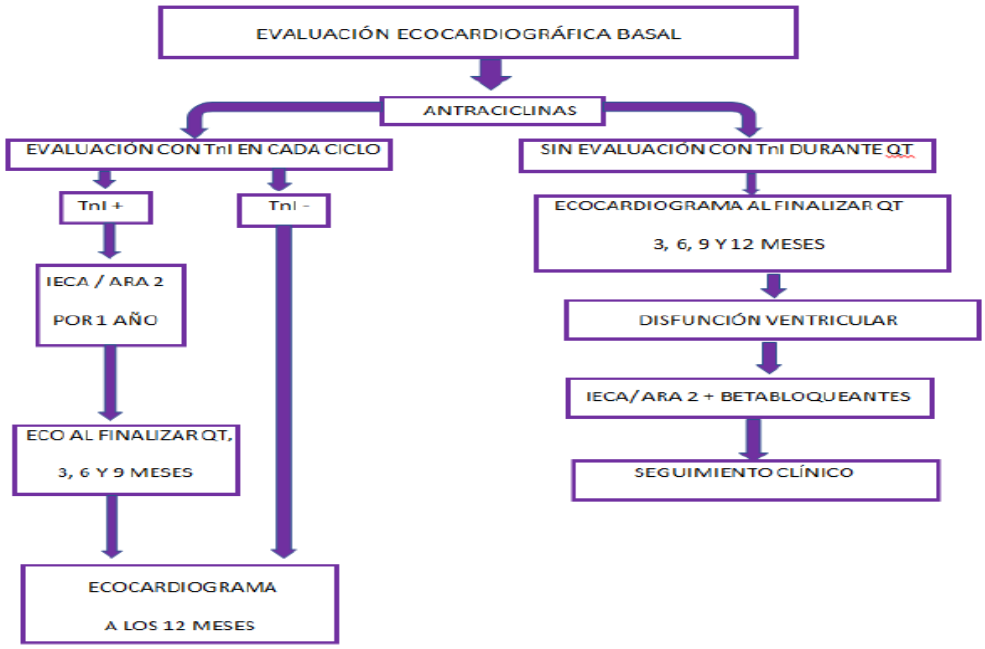


Figura 3: Algoritmo de monitorización y manejo de pacientes con QT con antraciclinas.

Cuando a pesar de usar terapia preventiva, la cardiotoxicidad se detecta bajo los parámetros establecidos ya revisados por la ecocardiografía u otros métodos diagnósticos, se debe suspender el medicamento agresor e instaurar un tratamiento adecuado, aun en aquellos pacientes que asintomáticos tienen disfunción ventricular izquierda (22).

La sugerencia del tratamiento se basa en los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los betabloqueadores, al presentarse síntomas y estados francos de fallo cardíaco, se debe instaurar un tratamiento adecuado que integre: los diuréticos, los antagonistas de la aldosterona, los nitratos y aunque controvertido, la digoxina en casos muy sintomáticos o en presencia de trastornos del ritmo. De acuerdo a la evolución y

respuesta clínica se planteará la pertinencia de reiniciar o cambiar el régimen quimioterapéutico (9,12,21,23). (Figura 4).

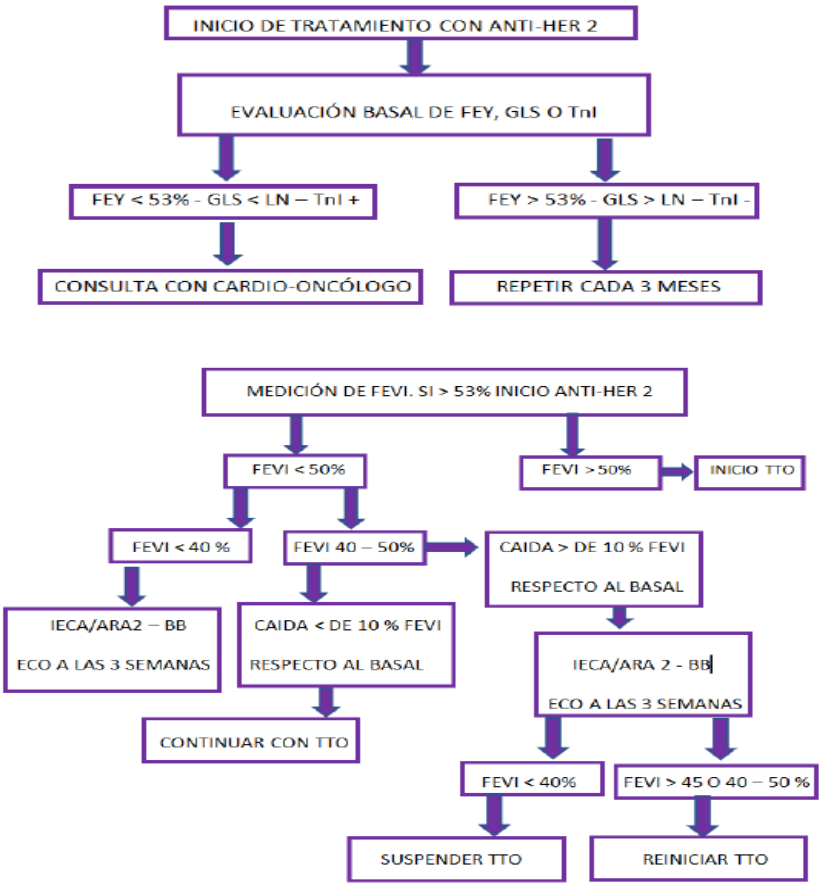


Figura 4: Algoritmo de manejo de pacientes con QT con Trastuzumab

DISCUSIÓN

La incidencia de cardiotoxicidad (entendida como la caída de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo) secundaria al uso de Doxorrubicina ha sido descripta en alrededor del 8% de los pacientes expuestos a dicha droga, siendo un 4% cuando nos referimos específicamente a los pacientes que desarrollan insuficiencia cardíaca grado III/IV. Cuando las antraciclinas se combinan con trastuzumab la tasa de disfunción ventricular aumenta hasta al 27% y el 16% podrá presentar signos de insuficiencia cardíaca (NYHA III/IV). Incluso en el caso de la combinación Antraciclinas con Trastuzumab supera al potencial beneficio de la droga.

En el Estadio A donde se identifica la disfunción del VI, las pautas de 2013 ACCF / AHA HF identifican que los agentes cardiotóxicos , particularmente la quimioterapia basada en antraciclinas y trastuzumab como fue el tratamiento de nuestra paciente, pueden conducir

o contribuir a la IC, similar a otros factores de riesgo conocidos como diabetes, obesidad y consumo de tabaco(6) . Además, los datos recientes demuestran un riesgo significativamente mayor de ECV entre los sobrevivientes de pulmón, linfoma no Hodgkin y cáncer de mama, en comparación con la población no cancerosa, con una supervivencia general deficiente en los sobrevivientes que desarrollan ECV (7) , lo que proporciona una justificación para la detección proactiva del factor de riesgo CV y tratamiento.

En el Estadio B en el que se encontraba la paciente del caso clínico; aunque está aumentando la conciencia de que múltiples terapias contra el cáncer pueden causar disfunción del VI, en este momento la evaluación de la FEVI solo es recomendada por la FDA o las pautas de la sociedad oncológica y cardiológica durante el tratamiento con antraciclina y agentes dirigidos a HER2. Como resultado, los datos sobre la disfunción asintomática del VI se limitan principalmente a estas dos clases de agentes.

Históricamente, se creía que la lesión cardíaca inducida por antraciclina se desarrollaba después del tratamiento y era irreversible. Más recientemente, Cardinale et al. usaron ecocardiogramas seriados de rutina en una población heterogénea de 2.625 pacientes con antecedentes de cáncer y tratamiento con antraciclina e identificaron 226 pacientes con cardiotoxicidad durante una mediana de seguimiento de 5.2 años, 221 de los cuales ocurrieron durante el primer año de tratamiento (32) . Es importante destacar que el 81% de estos pacientes eran asintomáticos o de clase funcional I a II de la Asociación Cardíaca de Nueva York , y el tratamiento con enalapril y carvedilol o bisoprolol, resultó en una recuperación parcial o total de la función del VI en 185 (85%) pacientes; tratamiento que se indicó en el caso clínico

La IC en estadio B relacionada con el trastuzumab se define típicamente como una disminución absoluta de la FEVI ≥10% (en el primer Eco2D del caso clinico) a menos del límite inferior de la normalidad, como se definió de manera relativamente arbitraria en los ensayos clínicos de trastuzumab (33). La disfunción cardíaca asintomática durante el tratamiento es principalmente reversible con la recuperación de la función después de mantener o suspender trastuzumab (34). El desafío clínico moderno y crucial en esta población es minimizar las graves consecuencias oncológicas de suspender el tratamiento con HER2 debido a la disminución asintomática de la función del VI (35). Las recomendaciones actuales de la FDA limitan el uso de terapias dirigidas a HER2 a pacientes con FEVI normal y los resultados del ensayo SAFE-HEaRt en curso (Estudio que investiga la SEGURIDAD cardíaca de la terapia dirigida a HER2 en pacientes con

cáncer de mama positivo para HER2 y función ventricular izquierda reducida) proporcionará información sobre la seguridad de la continuación de la terapia HER2 con antagonismo neurohormonal concurrente en pacientes con disfunción leve del VI (36). En la práctica clínica, la decisión sobre la continuación y la elección de la terapia contra el cáncer en el escenario de la insuficiencia cardíaca en estadio B deben ser individualizadas e incluir una evaluación Cardio-oncológica multidisciplinaria, así como debió ser guiada el tratamiento de la paciente del caso clínico.

En el Estadio C los síntomas de insuficiencia cardíaca en pacientes con cáncer y sobrevivientes de cáncer deben desencadenar una evaluación integral inmediata por parte de equipos de cardiología y oncología con experiencia, inicio del tratamiento de insuficiencia cardíaca y posible modificación de los planes de tratamiento del cáncer (9); y es asi como de inmediato de implemento en nuestro caso clínico, tanto en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento posterior.

El tratamiento clínico de la insuficiencia cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer prioriza el inicio de la terapia médica dirigida por las guías, aunque en particular hay una falta de datos sobre el uso de la farmacoterapia novedosa de la insuficiencia cardíaca, incluido el sacubitrilo, valsartán o la ivabradina, en esta población (37), el estudio PRADA II está en estudio de la utilización de Sacubitrilo/Valsartán en este tipo de pacientes. Además de la lesión miocárdica directa; descrita anteriormente, el tratamiento del cáncer multimodal también puede contribuir al desarrollo de insuficiencia cardíaca a través de la isquemia, la inflamación, la enfermedad pericárdica y valvular (asociada con la radiación), y los factores de riesgo CV existentes pueden actuar en concierto con estos procesos.

Aunque la radioterapia no se ha incluido en esta revisión centrada en quimio y bioterapéuticos, un informe reciente de Saiki et al. (36) merece mención. Este estudio basado en la población identificó un mayor riesgo de IC con FEVI preservada en sobrevivientes de cáncer de mama que se correlacionó con el aumento de la exposición a la radiación cardíaca. Además de la nueva visión de que la radiación puede conducir a una IC independiente de la enfermedad de la arteria coronaria, estos hallazgos informan a los médicos sobre el riesgo de IC con FEVI preservada entre los sobrevivientes de cáncer tratados con radioterapia contemporánea.

En el Estadio D de la IC inducida por quimioterapia es relativamente poco frecuente pero presenta desafíos de manejo únicos. Informes recientes de miocarditis aguda relacionada con la terapia inmunológica que se presenta con insuficiencia cardíaca fulminante y shock

cardiogénico destacan la necesidad de experiencia en apoyo hemodinámico avanzado y terapia inmunosupresora en el manejo de estos pacientes (32,38).

Para los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica avanzada, una historia reciente de neoplasia maligna activa impide considerar el trasplante cardíaco y el soporte circulatorio mecánico. (MCS) puede ser un tratamiento preferencial, ya sea como terapia de destino o como un puente para la decisión sobre el trasplante. Las pautas de la Sociedad Internacional para el Trasplante Cardio-Pulmonar establecen que se debe considerar el FRCV para pacientes con comorbilidades potencialmente tratables, incluido el cáncer, aunque señala que la candidatura posterior al trasplante depende de factores individuales que predicen un bajo riesgo de recurrencia, incluido el tipo de tumor, la respuesta al tratamiento y un metastásico negativo elaboración (32).

A medida que las tasas de supervivencia de malignidad continúan mejorando, se necesita una estrecha colaboración entre los oncólogos y cardiólogos para revisar los estándares de práctica basados en los riesgos clínicos específicos del paciente.

Un análisis reciente del registro INTERMACS (Registro Interagencial para Soporte Circulatorio Mecánicamente Asistido) identificó a 75 pacientes con insuficiencia cardíaca inducida por quimioterapia tratada con MCS de 2006 a 2011 y encontró resultados de supervivencia similares, aunque con tasas más altas de soporte ventricular derecho y hemorragia. Del mismo modo, los pacientes con insuficiencia cardíaca inducida por quimioterapia que reciben un trasplante cardíaco ortotópico tienen una supervivencia similar a los pacientes sin antecedentes de cáncer. (39,40)

Aunque valioso, los análisis actuales de la base de datos siguen siendo limitados por la ausencia de información sobre el tratamiento del cáncer y los resultados oncológicos y el desarrollo de registros conjuntos, centrados en pacientes que reciben tratamientos contra el cáncer con riesgo de miocardiopatía, representa uno de los mayores desafíos y oportunidades del campo.

CONCLUSIONES

El rápido desarrollo de nuevas terapias oncológicas que mejoran la supervivencia libre de cáncer y en general, pero que pueden causar disfunción del VI asociada al tratamiento, ha transformado el paradigma del cardiólogo de la simple evitación de la toxicidad cardíaca a un nuevo objetivo común de predicción de riesgo de insuficiencia cardíaca, prevención y diagnóstico temprano y tratamiento concomitante cardíaco y contra el cáncer para mejorar los resultados del paciente.

Los desarrollos recientes resumidos en este artículo demuestran el crecimiento del conocimiento sobre la disfunción del VI relacionada con las terapias contra el cáncer y su creciente relevancia para los oncólogos y cardiólogos. Las prácticas de monitoreo de FEVI con antraciclinas y terapia dirigida a HER están viendo un cambio importante en el enfoque de la detección de toxicidad a la demostración de mejores resultados cardíacos y oncológicos. Al mismo tiempo, los predictores de IC asociados con inmunoterapia, VEGF e inhibidores del proteasoma, y los enfoques de estratificación de riesgo y cardioprotección son muy importantes.

En el futuro, las alianzas críticas entre pacientes, cardiólogos y oncólogos en la toma de decisiones clínicas y el desarrollo de ensayos clínicos prometen transformar la atención y mejorar los resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. González Albert ML, Bottazzi ML, Ballesteros I, Limardo L, Abriata G. Análisis de Situación de Salud por Cáncer. Región Sur, Argentina 2017. Boletín de Vigilancia Epidemiológica. Ministerio de Salud de la Nación. Buenos Aires 2017.

2. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2018. Quito-Ecuador: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2018.

3. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. CA Cancer J Clin. 2014; 64(4):252-71.

4. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, 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. 2014;27(9):911- 39.

5. Lal H, Kolaja KL, Force T. Cancer genetics and the cardiotoxicity of the therapeutics. J Am Coll Cardiol. 2013;61(3):267-74.

6. Yusuf SW, Sami S, Daher IN. Radiation-induced heart disease: A clinical update. Cardiol Res Pract [Internet]. 2011 [citado 15 Oct 2017];2011:317659. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC 3051159/pdf/CRP2011-317659.pdf

7. Carver JR, Shapiro CL, Ng A, Jacobs L, Schwartz C, Virgo KS, et al. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: Cardiac and pulmonary late effects. J Clin Oncol. 2007;25(25): 3991-4008.

8. Ruiz Mori E, Ayala Bustamante L, Burgos Bustamante J. Insuficiencia cardíaca por quimioterapia. Rev Soc Peruana Med Interna. 2016;29(2):59-64.

9. Perrino C, Schiattarella GG, Magliulo F, Ilardi F, Carotenuto G, Gargiulo G, et al. Cardiac side effects of chemotherapy: State of art and strategies for a correct management. Curr Vasc Pharmacol. 2014;12(1):106-16.

10.Bloom M, Hamo CE, Cardinale D, Ky B, Nohria A, Baer L, et al. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure: Part 1: Definitions, Pathophysiology, Risk Factors, and Imaging. Circ Heart Fail [Internet]. 2016 [citado 15 Oct 2017]; 9(1):e002661. Disponible en: http://circheartfailure.ahajournals.org/content/9/ 1/e002661.long

11. Wise J. Adult survivors of childhood cancer are at high risk of cardiac abnormalities, study finds. BMJ [Internet]. 2016 [citado 15 Oct 2017];352: h7026. Disponible en: https://search.proquest.com/openview/d6b604e4 90d36b922a0723b4d3bcebe8/1.pdf?pqorigsite=gscholar&cbl=2043523

12. Velásquez CA, González M, Berrouet MC, Jaramillo N. Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. Rev Colomb Cardiol. 2016;23(2): 104-11.

13. Meza-Cejudo S. Cardiotoxicidad por quimioterapia; implicaciones anestésicas. Rev Mex Anestesiol. 2017;40(Supl 1):S18-S20.

14. Prado A. Miocardiopatía producida por antineoplásicos. Un nuevo desafío para los cardiólogos. Rev Fed Arg Cardiol. 2016;45(4):164-7.

15. Jiménez-Cotes EA, Meyer-Martínez WS, Gallego González D. Biomarcadores en la detección temprana de cardiotoxicidad inducida por quimioterapia; estado actual. Arch Med (Manizales). 2015; 15(1):126-37.

16. López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Montero Luis Á, García Sanz R, Mazón Ramos P, et al. Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. Rev Esp Cardiol. 2017;70(6):474- 86.

17. Navarro-Ulloa OD, Barranco-Camargo LA, JuradoLópez SP, Zabala-Carballo CI, Giraldo-Peniche LE. Muerte súbita debida a cardiotoxicidad aguda inducida por antraciclinas. Rev Colomb Cardiol [Internet]. 2018 [citado 02 Ene 2018];25(1):80.e1-7. Disponible en: http://www.elsevier.es/es-revistarevista-colombiana-cardiologia-203-articulomuerte-subita-debida-cardiotoxicidad-agudaS0120563317301353

18. Klaassen CD, editor. Casarett and Doull's Toxicology: The basic science of poisons. 8ª ed. New York: McGraw-Hill Education; 2013.

19. Ritter J, Flower R, Henderson G, Rang H. Rang & Dale's Pharmacology. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2015.

20. Martins KF, Messias AD, Leitel FL, Duek E. Preparation and characterization of paclitaxel-loaded PLDLA microspheres. Materials Research. 2014; 17(3):650-6.

21. Lax J, Piñeiro D, Falconi M, Agüero R, Barugel M, Bermann, et al. Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. Rev Argent Cardiol [Internet]. 2013. [citado 02 Ene 2018];81(Supl. 5):1-64. Disponible en: https://www.sac.org.ar/wpcontent/uploads/2014/04/ConsensoCardiotoxicidad.pdf

22. Schlitt A, Jordan K, Vordermark D, Schwamborn J, Langer T, Thomssen C. Cardiotoxicity and oncological treatments. Dtsch Arztebl Int. 2014; 111(10):161-8.

23. López-Velarde Peña T, López-Velarde Badager P. Prevención y tratamiento de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer. An Med (Mex). 2014;59(1): 54-60.

24. Reborido N, Parma G, Noria S, Schiavone A, Bonelli A, Lluberas R. Strain bidimensional para detección precoz de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo inducida por agentes quimioterápicos. Rev Urug Cardiol. 2016;31(2):266-76.

25. Espinola Zavaleta N, Lupi Herrera E. El papel del ecocardiograma en la valoración de la cardioto- xicidad por quimioterapia. An Med (Mex). 2015;60(3):199-205.

26. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2017;35(8):893-911.

27. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz ˜ 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;37:2768---801.

28. Grandin EW, Ky B, Cornell RF, Carver J, Lenihan DJ. Patterns of cardiac toxicity associated with irreversible proteasome inhibition in the treatment of multiple myeloma. J Card Fail 2015; 21:138–44.

29. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (light-chain) cardiac amyloidosis: a review of diagnosis and therapy. J Am Coll Cardiol 2016;68:1323–41.

30. Javid J Moslehi, Joe-Elie Salem et al. Increased reporting of fatal immunecheckpointinhibitor-associatedmiocarditis.TheLancet.Volume 391, No. 10124, p933, 10 March 2018.

31. DB Johnson , JM Balko , ML Compton , et al.Miocarditis fulminante con bloqueo combinado del punto de control inmunitario. N Engl J Med , 375 (2,016) , pp. 1.749 mil - 1,755

32. MR Mehra , CE Canter , MM Hannan , et al. Criterios de la Sociedad Internacional para el Trasplante de Pulmón Cardíaco 2016 para el trasplante de corazón: una actualización de 10 años. J Heart Lung Transplant , 35 (2016) , págs. 1 – 23

33. A. Seidman , C. Hudis , MK Pierri , y col. Disfunción cardíaca en la experiencia de ensayos clínicos con trastuzumab. J Clin Oncol , 20 (2002) , págs. 1215 – 1221

34. EH Romond , JH Jeong , P. Rastogi , et al. Evaluación de seguimiento de siete años de la función cardíaca en NSABP B-31, un ensayo aleatorio que compara doxorrubicina y ciclofosfamida seguido de paclitaxel (ACP) con ACP más trastuzumab como terapia adyuvante para pacientes con receptor de factor de crecimiento epidérmico humano con ganglios positivos 2- cáncer de mama positivo J Clin Oncol , 30 (2012) , págs. 3792 – 3799

35. CT Dang , AF Yu , LW Jones , et al. Pautas de vigilancia cardíaca para la terapia que contiene trastuzumab en el cáncer de seno en etapa temprana: llegar al meollo de la cuestión

J Clin Oncol , 34 (2016) , pp. 1,030 - 1,033

36. F. Lynce , A. Barac , MT Tan , et al. SAFE-HEaRt: justificación y diseño de un estudio piloto que investiga la seguridad cardíaca de la terapia dirigida a HER2 en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo y función ventricular izquierda reducida. Oncologist , 22 (2017) , pp. 518 – 525

37. CW Yancy , M. Jessup , B. Bozkurt , y col. Actualización centrada en 2017 ACC / AHA / HFSA de la Guía ACCF / AHA 2013 para el manejo de la insuficiencia cardíaca: un informe del Grupo de trabajo del Colegio Estadounidense de Cardiología / Asociación

Americana del Corazón sobre Pautas de práctica clínica y la Sociedad de insuficiencia cardíaca de América

38. V. Jain , J. Bahia , M. Mohebtash , A. Barac. Complicaciones cardiovasculares asociadas con nuevas inmunoterapias contra el cáncer. Opciones de tratamiento Curr Cardiovasc Med , 19 (2017) , p. 36

39. GH Oliveira , M. Dupont , D. Naftel , et al. Mayor necesidad de asistencia ventricular derecha en pacientes con miocardiopatía inducida por quimioterapia sometidos a asistencia circulatoria mecánica: resultados del Registro INTERMACS (Registro Interagencial para asistencia circulatoria asistida mecánicamente). J Am Coll Cardiol , 63 (2014) , págs. 240 – 248.

40. AJ Lenneman , L. Wang , M. Wigger , et al. Resultados de supervivencia del trasplante de corazón para la miocardiopatía dilatada con adriamicina. Am J Cardiol , 111 (2013) , págs. 609 - 612