

CARDIO-ONCOLOGÍA

Prof. Dr. Alfredo D´Ortencio, Consultor División Cardio-Oncología

Dr. Andrés J. Daniele, Jefe de División Cardio-Oncología

Dr. Luis Bitar, Médico División

Dr. Arístides Pontel, Médico División

Lic. Beatriz Quiroga, Licenciada en Enfermería

Téc. Adriana Páez, Técnica Electrocardiografía

INTRODUCCIÓN

El avance de las terapias oncológicas ha generado un incremento en la expectativa de vida de los pacientes con cáncer, lo que produjo que estos pacientes se vieran afectados por la patología más frecuente entre la quinta y sexta década.

Esto, sumado a la mayor disponibilidad de drogas que presentan algún grado de efecto adverso sobre el aparato cardiovascular, originó la necesidad de pensar una nueva subespecialidad de la cardiología y de la oncología que abordara al paciente como un todo.... la **Cardio-Oncología**.

Por lo tanto, a la Cardio-Oncología le atañe la toma de decisiones acerca de la terapéutica de las patologías cardiovasculares de pacientes oncológicos y de la prevención, detección y diagnóstico tempranos, así como el tratamiento de la cardiotoxicidad.

CARDIOTOXICIDAD

La cardiotoxicidad fue definida por primera vez con el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos como la "toxicidad que afecta al corazón." (1)

Con el paso de los años, Seidman (2001) propone una definición de cardiotoxicidad donde incorpora los criterios de función ventricular y presencia de signos y/o síntomas de insuficiencia cardíaca. En base a esto, postuló que el término cardiotoxicidad se refería a la "miocardiopatía caracterizada por reducción de la fracción de eyección global o predominio septal con una reducción de la fracción de eyección $\leq 5\%$ acompañada de signos y síntomas o $\geq 10\%$ sin signos y síntomas por debajo del 55%" (2)

Con el paso de los años y ante la aparición de nuevas drogas oncológicas se observó que esta definición no contemplaba alteraciones vasculares, arritmias, fenómenos tromboembólicos y alteraciones pericárdicas. Por tal motivo en el año 2014 se introdujo una nueva definición de cardiotoxicidad que engloba las alteraciones anteriormente citadas y actualmente se acepta que la cardiotoxicidad es un término general usado para describir una toxicidad que afecta al corazón de forma directa mediante un daño a la estructura del corazón e indirecta a través de los estados trombogénicos y las alteraciones hemodinámicas del flujo sanguíneo (3).

A su vez el consenso de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y la Sociedad Europea de Imágenes Cardiovasculares establecieron el concepto de Disfunción Ventricular relacionada a la terapia del cáncer como la caída de $\geq 10\%$ de la FeVI cualquiera sea la basal o el descenso de ésta por debajo de 53%, debiendo tener una reconfirmación entre las 2 y 3 semanas (3).

CLASIFICACIÓN DE CARDIOTOXICIDAD

En el año 2005 Ewer y col publican la clasificación de cardiotoxicidad (4) que diferencio dos tipos:

- ✓ **Tipo I:** determinada por muerte celular. Hallazgos histopatológicos. Produce disfunción ventricular e insuficiencia cardíaca irreversible. Dosis dependiente, mal pronóstico. Ej. Antraciclinas.
- ✓ **Tipo II:** compromiso de la función de los miocardiocitos determinando disfunción ventricular e insuficiencia cardíaca reversible, sin secuela a largo plazo. Ej. Trastuzumab.

Actualmente esta clasificación se encuentra en revisión dado el surgimiento de más terapias oncológicas y los diversos mecanismos fisiopatológicos que afectan al sistema cardiovascular.

Hoy deberíamos postular la siguiente clasificación (5):

- Tipo I: Antraciclinas
- Tipo II: Terapia anti-HER2
- Tipo III: Inhibidores del Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)
- Tipo IV: Inhibidores Bcr-Abl
- Tipo V: 5-FU y metabolitos 5-FU
- Tipo VI: Inhibidores Checkpoint
- Tipo VII: Inhibidores de los Proteosomas
- Tipo VIII: Inhibidores de histona-deacetilasa
- Tipo IX: Inhibidores de la Tirocin – Kinasa
- Tipo X:

Esta clasificación deja abierta la posibilidad de sumar nuevas categorías a medida que surjan nuevas drogas oncológicas.

ANTINEOPLÁSICOS

Antraciclinas

Las antraciclinas (doxorubicina, epirubicina, daunorubicina, idarubicina, doxorubicina liposomal pegilada) como las antraquinonas (mitoxantrona) pueden producir disfunción ventricular aguda o crónica relacionada con el tratamiento del tumor.

La fisiopatología de la toxicidad por antraciclinas dependen del efecto de la droga combinada con Fe^{++} sobre distintos estamentos del miocardiocito relacionado con la contracción como la alteración de los receptores beta-adrenérgicos con la consecuente disfunción adrenérgica, la alteración de la topo-isomerasa II-beta con la disminución de la síntesis de proteínas contráctiles, la disminución del secuestro de Ca^{++} y la producción de radicales libres por su interacción con el sistema redox que dañan el ADN mitocondrial disminuyendo la generación de ATP e induciendo la vía pro-apoptótica.

La toxicidad aguda es poco frecuente, tiene una frecuencia < del 1% y se presenta con taquiarritmias, miocarditis con o sin pericarditis y raramente muerte súbita. Puede evolucionar a la miocardiopatía dilatada con insuficiencia cardíaca. Constituye una respuesta idiosincrática, independiente de la dosis administrada.

La toxicidad crónica es la más frecuente y se manifiesta clínicamente por la miocardiopatía dilatada. Su incidencia varía del 2 al 48% en función de diversos factores de riesgo enumerados a continuación en el cuadro 1 (6)⁶

Cuadro 1

Factores de Riesgo para Cardiotoxicidad por Antraciclinas	
•	Dosis Acumulada.
•	Sexo Femenino.
•	Edad
1-	> de 65 años.
2-	> de 18 años.
•	Insuficiencia Renal.
•	Radioterapia previa o concomitante cuyo campo envuelva al corazón.
•	Quimioterapia concomitante:
1-	Agentes alquilantes o antimicrotubulares
2-	Terapias target o inmunoterapias
•	Condiciones preexistentes
1-	Enfermedades cardiovasculares con aumento del stress de pared.
2-	Hipertensión Arterial.
3-	Factores Genéticos

En el año 2017 la [American Society of Clinical Oncology](#) publicó las Guías “**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.

❖ **Pacientes cuyo tratamiento incluya:**

- Dosis altas de antraciclinas (\geq de 250 mg/m² de doxorubicina o \geq 600 mg/m² de epirubicina)

- Dosis altas de radioterapia (≥ 30 Gy) donde el corazón se encuentra en el campo de tratamiento.
- Bajas dosis de antraciclinas (< 250 mg/m² de doxorubicina 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 doxorubicina o $<$ de 600 mg/m² de epirubicina) o anti HER-2 sólo, en presencia de algunos de los siguientes factores de riesgo:

- Múltiples (≥ 2) factores de riesgo cardiovasculares, incluidos: tabaquismo, hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus, obesidad; durante o al terminar el tratamiento.
- Función cardíaca 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 doxorubicina o $<$ de 600 mg/m² de epirubicina) seguidos de anti HER-2 (terapia secuencial).⁷

La disfunción ventricular secundaria a antraciclinas tiene su mayor incidencia dentro del año de administrado el fármaco, período durante el cual ocurren el 98% de los casos. Sin embargo, se han reportado eventos cardiovasculares aún 15 años después de recibido el tratamiento con antraciclinas.

El diagnóstico y la prevención de la disfunción ventricular secundaria a las antraciclinas se basan actualmente en la utilización de biomarcadores (dosaje de NT pro-BNP y Troponina I o T) (8-12) y de métodos que evalúen función ventricular (Ecocardiograma Doppler color con o sin Strain, radiocardiograma y resonancia nuclear magnética) (3).

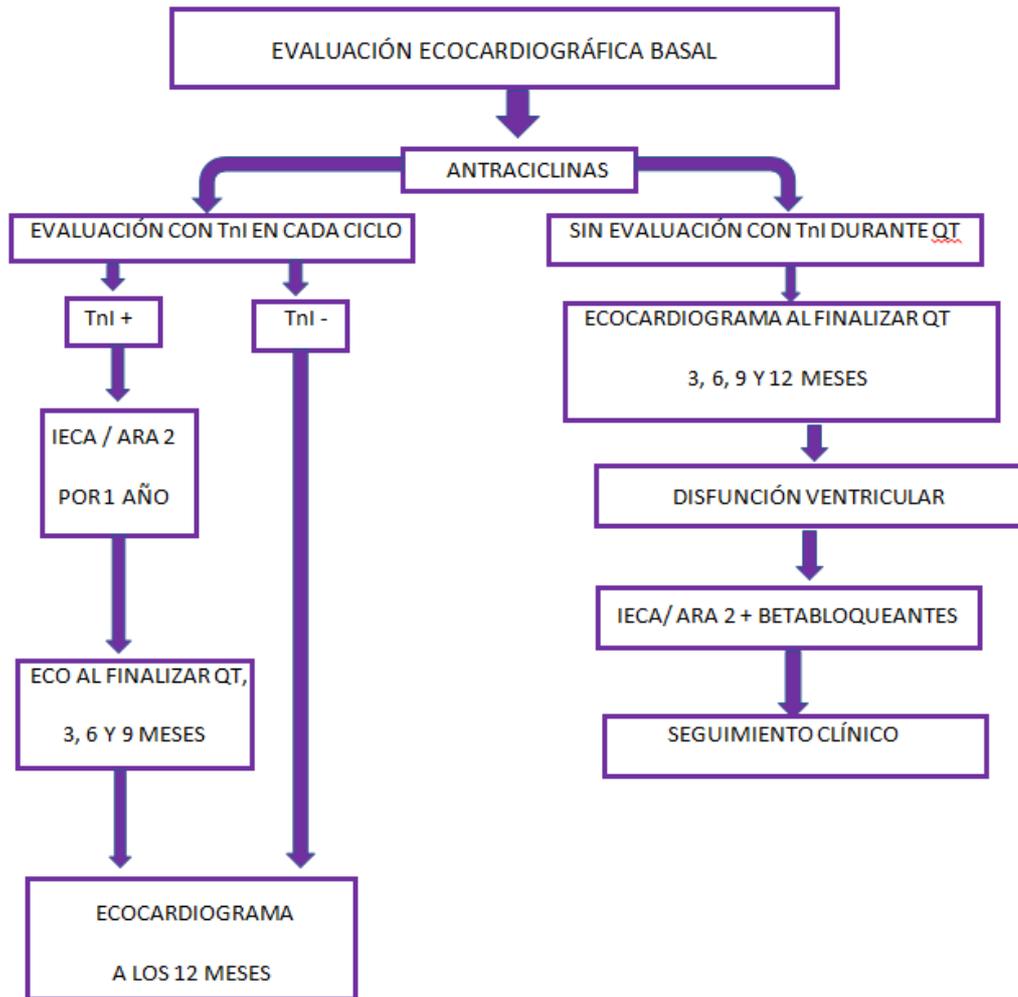
Se ha publicado la correlación del incremento de los niveles séricos de TnI con la caída de la Fey dentro de los 6 meses. A su vez la determinación sérica de la TnI guio las terapias con enalapril en aquellos pacientes con niveles incrementados lo que produjo un beneficio en la Fey y un mejor pronóstico en el seguimiento a largo plazo dado que el subgrupo de respondedores a la terapia con IECA presentaba una menor tasa de eventos cardiovasculares con respecto a los no respondedores.⁸

A su vez los estudios Predict y NeoALTTO demostraron la utilidad de la troponina y el BNP con métodos diagnósticos y pronósticos en la disfunción ventricular secundaria a antraciclinas (11-12)

En el caso de la evaluación de la Fey se han establecidos criterios diagnósticos y se han desarrollado diversos algoritmos de seguimiento. **Figura 1 (3)**

La herramienta más utilizada es el ecocardiograma Doppler color con Strain

Figura 1



USO DE AGENTES CARDIOPROTECTORES EN PREVENCIÓN PRIMARIA (13)

- **Dexrazoxano:** reduce el riesgo de DV-CTOX por antraciclinas pero su utilización es controvertida y excepcional en nuestro medio.
- **Betabloqueantes** (carvedilol y nebivolol): previenen la reducción de la FEVI y disminuyen la incidencia de insuficiencia cardíaca (IC) durante el tratamiento con trastuzumab y/o antraciclinas.
- **IECAs:** El enalapril previene el deterioro de la FEVI en pacientes con elevación de troponinas durante el tratamiento con antraciclinas.
- **Terapias de combinación:** el estudio OVERCOME25 demostró una disminución de la disfunción ventricular (DV) y una menor incidencia de muerte/IC en pacientes hematológicos tratados con carvedilol/enalapril frente a placebo. En pacientes con cáncer de mama, el estudio PRADA demostró el efecto cardioprotector de candesartan (no de candesartan/metoprolol) frente a placebo.¹⁴
- **Estatinas:** Las estatinas de alta potencia han demostrado en estudios in vitro y retrospectivos reducir el daño celular y el riesgo de desarrollar IC en pacientes tratadas con antraciclinas.

- Hay estudios que también sostienen el uso de inhibidores de la aldosterona en la prevención de IC.¹³

- **ANTICUERPOS MONOCLONALES**

- **Anti HER -2. Trastuzumab – Pertuzumab**

El trastuzumab y el Pertuzumab son anticuerpos monoclonales utilizados en el tratamiento del cáncer de mama con receptores HER-2 positivos.

La toxicidad cardiovascular se relaciona con el bloqueo del receptor HER-2 que a su vez origina un desbalance entre la síntesis y degradación proteica, afectación de las vías supervivencia celular con la consecuente acumulación de radicales libres.

La incidencia de la disfunción ventricular varía entre 1,7 y 20,1 % para el trastuzumab y entre el 0,7 y el 1,2 % en caso de uso del Pertuzumab

Los factores de riesgo para desarrollar disfunción ventricular secundaria a terapia anti-HER 2 se detallan en el siguiente cuadro (6)

Cuadro 2

Factores de Riesgo para Disfunción Ventricular secundaria a anti- HER 2
<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento previo o concomitante con antraciclinas (tiempo corto) • Edad > de 65 años • BMI > de 30 Kg/m² • Disfunción ventricular izquierda previa. • Hipertensión arterial. • Radioterapia previa.

A su vez es posible definir otros factores de riesgo que comparten con diferentes familias de antineoplásicos.

Cuadro 3⁶

Enfermedades CV concurrentes	Factores de riesgo CV no modificables
<ul style="list-style-type: none">• Insuficiencia Cardíaca.• Disfunción Ventricular Izquierda Asintomática• Enfermedad Coronaria.• Enfermedad valvular moderada a severa con HVI o disfunción VI.• Enfermedad hipertensiva con HVI.• Miocardiopatía hipertrófica• Miocardiopatía dilatada.• Miocardiopatía restrictiva.• Sarcoidosis cardíaca con compromiso miocárdico.• Arritmias cardíacas significativas.	<ul style="list-style-type: none">• Edad < de 18 años y > de 50 años para trastuzumab; > de 65 años para antraciclinas.• Historia familiar de enfermedad CV prematura (< de 50 años)• Hipertensión arterial.• Diabetes mellitus.• Hipercolesterolemia.
Tratamiento cardiotóxico previo	Factores de Riesgo CV modificables
<ul style="list-style-type: none">• Uso previo de antraciclinas• Radioterapia previa torácica o mediastínica.	<ul style="list-style-type: none">• Tabaquismo.• Alcoholismo.• Sedentarismo.• Obesidad.

El espectro de presentaciones clínicas va desde la disfunción ventricular asintomática a la insuficiencia cardíaca.

En el caso de los anti-HER 2 se extrapola la utilidad de los biomarcadores como herramientas diagnósticas y pronósticas. A su vez se han establecidos algoritmos diagnósticos y de seguimiento con el ecocardiograma con strain. El seguimiento con ecocardiografía debe realizarse cada 3 meses durante la duración del tratamiento.

Si durante el tratamiento presentara afectación de la FEVI se deberá tomar las siguientes conductas

Si se presenta disfunción ventricular, la terapia con IECA y Beta-Bloqueantes han demostrado su beneficio en la recuperación de la FEVI (78% de los casos).

Ante la mejoría de la FEVI es posible reiniciar la terapia anti-HER 2 manteniendo los fármacos para la insuficiencia cardíaca.

En cuanto a la prevención de la disfunción ventricular izquierda el estudio MANTICORE demostró que las monoterapias preventivas con bisoprolol y perindopril evitan la caída de la FEVI.

Figura 2³

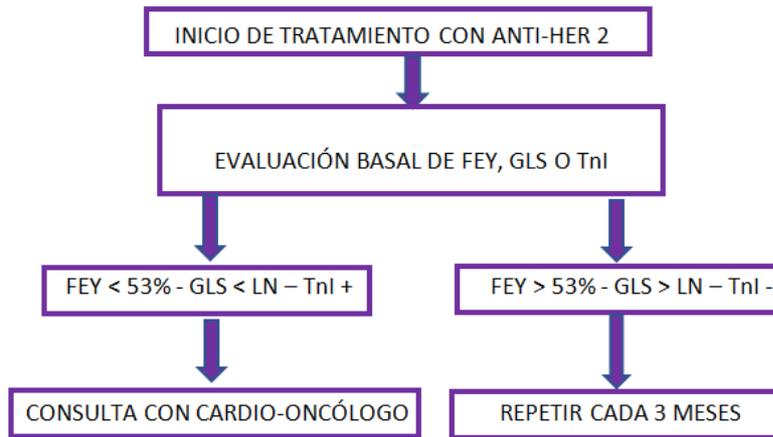
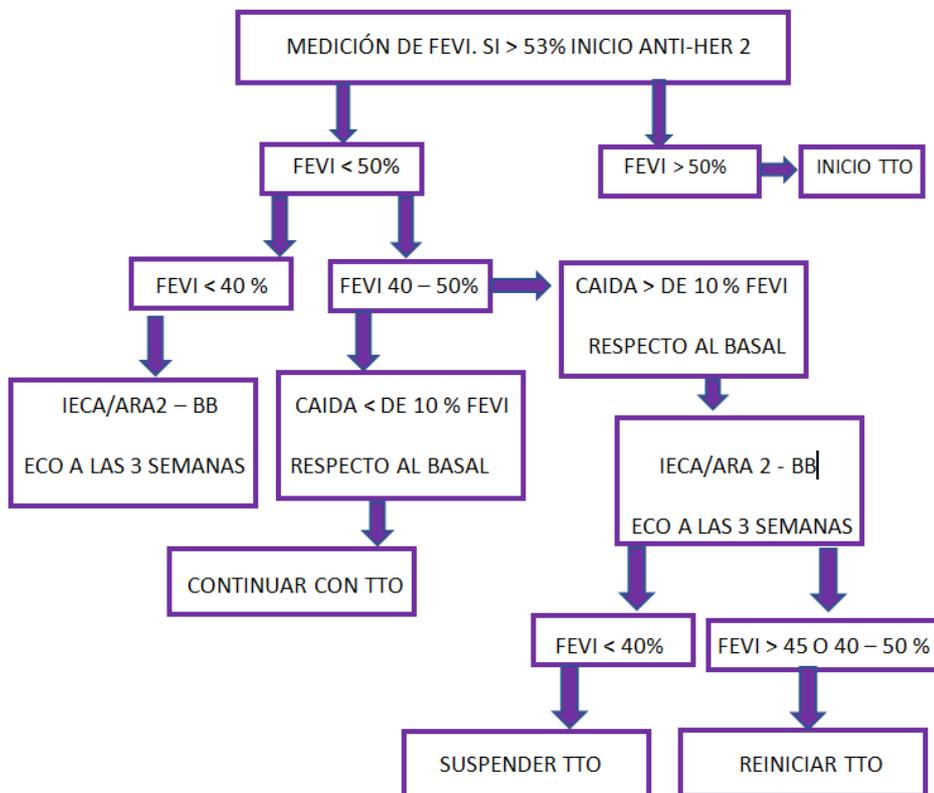


Figura 3¹⁵



➤ **Inhibidores de 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:

- ✓ **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%.⁶

Se han descrito los siguientes factores de riesgo para el desarrollo de cardiotoxicidad

- ICC preexistente, Enfermedad coronaria significativa, Enfermedad valvular izquierda, Cardiopatía isquémica crónica, miocardiopatía.
- Hipertensión arterial.
- Uso previo de antraciclinas.

Diversos estudios evaluaron la utilidad del tratamiento combinado de ARA2 y bloqueantes cálcicos dihidropiridínicos en el tratamiento de la HTA secundaria a Bevacizumab.

❖ **ANTIMETABOLITOS, FLUOROPYRIMIDINAS**

El 5 FU y su pro-droga la capecitabina, son usados en el tratamiento de tumores sólidos gastrointestinales, de mama, cabeza y cuello, piel y biliopancreático; actúan a través de la unión irreversible a la enzima timidilato sintetasa, inhibiendo de este modo la incorporación de la timina al ADN celular y por consiguiente inhibiendo la división celular.

Las fluoropirimidinas son cardiotoxícas por inducir vasoconstricción coronaria, taquiarritmias, bradicardia sinusal, infarto agudo de miocardio y disfunción ventricular con insuficiencia cardíaca.

Los mecanismos fisiopatológicos se basan en la vasoconstricción directa mediada por proteinquinasa C del músculo liso vascular, reducción de los niveles de óxido nítrico en el endotelio vascular y activación de los mecanismos de coagulación. A su vez pueden producir daño endotelial y miocárdico directo.

La toxicidad cardiovascular depende de la dosis administrada, de la velocidad de infusión (los esquemas de 3 horas presentan menor toxicidad que los de 24 horas), antecedente de enfermedad coronaria y uso concomitante de antraciclinas y/o radioterapia.

Los efectos cardiovasculares adversos suelen aparecer entre el tercer y el quinto día de la administración de la droga

La incidencia de los eventos isquémicos sintomáticos es mayor a 18% y de la isquemia silente es del 7 al 10%.⁶

La presencia de antecedente de infarto de miocardio constituye una contraindicación relativa con una recurrencia del evento isquémico del 80% y una tasa de mortalidad del 18%.

Los fenómenos coronarios tienen una adecuada respuesta clínica a los nitratos y los bloqueantes cálcicos.

❖ **AGENTES ALQUILANTES**

- **Ciclofosfamida**

La ciclofosfamida es un agente alquilante que, 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. (16)

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%.¹⁶

- **Mitomicina C**

La mitomicina C se asocia al desarrollo de miocardiopatía con disfunción ventricular izquierda dependiente directamente de la dosis acumulativa (> 30 mg/m²).

- **Platinos¹⁹**

El cisplatino es utilizado en el tratamiento de tumores de células germinales, cáncer de ovario, linfomas, tumores de cabeza y cuello, cáncer de pulmón y sarcomas.

Efectos adversos cardiovasculares:

- Manifestaciones tempranas: isquemia o infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca.
- Manifestaciones tardías: isquemia o infarto de miocardio, HTA, ACV, Arritmias (TPSV, bradicardia o BCRI), disfunción del ventrículo izquierdo y/o ICC, cardiopatía isquémica, fenómeno de Raynaud.

Existen factores de riesgo relacionados con los eventos anteriormente citados como edad avanzada, radioterapia mediastínica, uso como tratamiento en el cáncer testicular y combinación con ciclofosfamida.

El oxaliplatino es un análogo del cisplatino que puede producir, angina de pecho, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y taquicardia ventricular.

- ❖ **AGENTES ANTIMICROTÚBULOS. TAXANOS**

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

Efectos adversos cardiotóxicos:

- 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 histamina mediada 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).⁶

❖ INHIBIDORES DE LOS PROTEOSOMAS

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 metaanálisis 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.¹⁷

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.¹⁸

Otros estudios que evaluaron la cardiotoxicidad del Carfilzomib mostraron que un 7% de los pacientes presentaron insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda y edema pulmonar; mientras que sólo 1% presentaron síndromes coronarios agudos y paro cardíaco.

INHIBIDORES DE LA TIROSIN KINASA⁶⁻¹⁹

Bajo esta denominación se agrupan una serie de moléculas dirigidas a bloquear los cambios químicos que ocurren en el dominio intracelular de los receptores de membrana que desencadenan una cascada de transmisión de señales de crecimiento hacia el núcleo celular.

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 (sunitinib, 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 con las siguientes incidencias
 - A) Trombosis arterial .1,7% para el sunitinib y un 1,4% para el sorafenib.
 - B) Fibrilación auricular: ibrutinib 5,3%.

DROGA	PROLONGACIÓN DEL QT	INCREMENTO DEL QT >60	QTc > 500 msec	TdP (%)
-------	---------------------	-----------------------	----------------	---------

	PROMEDIO (mseg)	mseg (%)	(%)	
INHIBIDORES DE LA TIROSIN KINASA				
AXITINIB	< 10	NA	NA	NA
BOSUTINIB	NA	0.34	0.2	NA
CABOZANTINI B	10 – 15	NA	NA	NA
CRIZOTINIB	9 – 13	3.5	1.3	NA
DASATINIB	3 – 13	0.6 – 3	< 1.4	NA
LAPATINIB	6 – 13	11	6.1	NA
NILOTINIB	5 – 15	1.9 – 4.7	< 1.2	NA
PAZOPANIB	NA	NA	2	< 0.3
PONATINIB	< 10	NA	NA	NA
SORAFENIB	8 – 13	NA	NA	NA
SUNITINIB	9.6 – 15.4	1 – 4	0.5	< 0.1
VANDETANIB	36	12 – 15	4.3 - 8	NA
VEMURAFENIB	13 - 15	1.6	1.6	NA

❖ INHIBIDORES CHECKPOINTS¹⁹

Su uso se denomina actualmente inmuno-oncología. Este grupo incluye los anticuerpos anti-CTLA4 (ipilimumab) y anti PD-1/PDL-1 (pembrolizumab, nivolumab).

Durante 2017 a través del sistema de reporte de seguridad de la OMS se informaron 101 casos de miocarditis autoinmune con una mortalidad de 46%.²⁰ Esta es mayor cuando se utilizan esquemas de tratamiento combinados con anti-CTLA4 y anti-PD-1/PDL-1.²⁰

❖ AGENTES HORMONALES

El tamoxifeno presenta como efectos cardiovasculares adversos fenómenos tromboembólicos arteriales y venosos, y alteración del perfil lipídico.

❖ INHIBIDORES DE CDK 4/6

Palbociclib (21-22)

El Palbociclib fue aprobado por la FDA para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de mama metastásico ER + / HER2 – asociado con Letrozol o con fulvestrant.

En los estudios que evaluaron la utilidad del Palbociclib, ningún paciente presentó una prolongación del intervalo QTc > 480 mseg ni un incremento > 60 mseg con respecto al QTc basal.

Por estos motivos actualmente no existe ninguna recomendación formal sobre la realización de un protocolo de seguimiento del intervalo QTc en los pacientes sometidos a terapia con Palbociclib.

Ribociclib²³

El Ribociclib es un inhibidor CDK 4/6 aprobado por la FDA para el tratamiento de cáncer de mama metastásico ER + / HER2 – asociado a Letrozol.

El estudio MONALEESA – 2, 3% de los pacientes del grupo que recibió Ribociclib presentó prolongación del intervalo QT/QTc Grado 1 y 2; 2,8 % presentó una prolongación > 60 mseg con respecto al ECG basal y una paciente tuvo muerte súbita, en contexto de hipokalemia y un QTc basal Grado 2.

De acuerdo a estos datos, actualmente se recomienda que los pacientes que inician terapia con Ribociclib deben realizarse un ECG con medición de QTc en el día 0 del tratamiento, al día 14 del ciclo 1 y antes de comenzar el ciclo 2; a su vez se les deberá realizar dosaje sérico de potasio, magnesio, calcio y fósforo antes de los primeros 6 ciclos.

A su vez, el tratamiento con Ribociclib no es recomendado en pacientes con QTc > 450 mseg, con alto riesgo de presentar prolongación de QT/QTc (incluidos pacientes con síndrome de QT largo), patología cardiovascular severa o no controlada.

❖ RADIOTERAPIA

La terapia radiante ha evolucionado desde sus inicios con equipos de otro voltaje hasta los aceleradores lineales y los equipos 3D.

Este avance tecnológico, asociado a un cambio en las técnicas de irradiación y los campos terapéuticos, ha repercutido en una disminución en la incidencia de los efectos cardiotóxicos.

La afectación cardiovascular secundaria a radioterapia se produce desde años a décadas después del tratamiento.

La presencia de factores de riesgo cardiovasculares aumenta el riesgo de cardiotoxicidad por radioterapia.

Estructuras cardiovasculares afectadas:

- Pericardio: pericarditis aguda, pericarditis constrictive, derrame pericárdico.
- Válvulas: genera fibrosis y calcificación con retracción valvar.
- Miocardio: produce fibrosis miocárdica con disfunción diastólica y/o sistólica.

- Arterias coronarias: es la toxicidad más frecuente. El territorio con mayor incidencia de afectación es la arteria descendente anterior en su segmento proximal. El tiempo medio de aparición de la cardiotoxicidad de la irradiación es 10 años.
- Arteria carótidas: hay que tenerlas en cuenta en caso que el territorio irradiado incluya la región cervical.

❖ ENFERMERÍA EN CARDIO-ONCOLOGÍA

Con el advenimiento de la cardio-oncología es prioritario definir el rol del enfermero en la atención de este grupo particular de pacientes; tanto sea en su evaluación inicial como en su seguimiento.

El papel del enfermero debe estar guiado al desarrollo de protocolos diagnósticos, de seguimiento y control.

El enfermero debe capacitarse en métodos complementarios cardiológicos como Holter, Eco Stress, MAPA, Medicina Nuclear, Ecocardiografía, con el objetivo de participar de la realización de los mismos.

A su vez, debe entrenarse en el del test de la marcha o de los 6 minutos, como herramienta esencial en la objetivización de la clase funcional de los pacientes.

Es fundamental su rol en el seguimiento de los pacientes con programas de evaluación para la insuficiencia cardíaca (basados en el estudio DIAL), la cardiopatía isquémica, la hipertensión arterial, la dislipemia, etc.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review 1975–2007.
- 2- Seidman AD, Fornier MN, Esteva FJ, Tan L, Kaptain S, Bach A, et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by her2 immunophenotype and gene amplification. *J Clin Oncol*. 2001; 19:2587-95.
- 3- Plana JC, Galderisi M, A MD, Ewer MS, 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. *Eurheart J* 2014;15.1063.
- 4- Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol* 2005;23:2900-
- 5- Ronald Witteles, M.D., FACC. Type I and Type II Cardiomyopathy Classifications Are Complete Nonsense: PRO. *JACC*. May 04, 2018.
- 6- 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.
- 7- Saro H. Armenian, Christina Lacchetti, Ana Barac, Joseph Carver, Louis S. Constine et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 35, no. 8 (March 10 2017) 893-911.
- 8- Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure Therapy. *Circulation* 2015;131:1981-8.
- 9- Cardinale D1, Biasillo G1, Salvatici M2, Sandri MT2, Cipolla CM3. Using biomarkers to predict and to prevent cardiotoxicity of cancer therapy. *Expert Rev Mol Diagn*. 2017 Mar;17(3):245-256. doi: 10.1080/14737159.2017.1283219. Epub 2017 Jan 29.
- 10- Alberto Dolci, MD,¹ Roberto Dominici, MD, Daniela Cardinale, MD, Maria T. Sandri, MD, and Mauro Panteghini, MD. Biochemical Markers for Prediction of Chemotherapy Induced Cardiotoxicity Systematic Review of the Literature and Recommendations for Use. *Am J Clin Pathol* 2008;130:688-695.
- 11- Patrick Lawson Stevens, Daniel John Lenihan et al. Prediction and early detection of anthracycline-related cardiotoxicity using cardiac biomarkers. *Journal of Clinical Oncology* 32, no. 15_suppl (May 20 2014) 9644-9644.
- 12- Ponde N, Bradbury I et al. Cardiac biomarkers for early detection and prediction of trastuzumab and/or lapatinib-induced cardiotoxicity in patients with HER2-positive early-stage breast cancer: a NeoALTTO sub-study (BIG 1-06). *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Apr; 168(3):631-638. doi: 10.1007/s10549-017-4628-3. Epub 2017 Dec 27.

- 13- Dra. Teresa López Fernández Dra. Ana Martín et al. Documento de Consenso (SEC-SEOM-SEOR-SEHH). Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. COMISIÓN DE TRABAJO SEC.
- 14- Bosch X, Rovira M, Sitges M, 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;61:2355-62.
- 15- Carolyn M Larsen, and Sharon L Mulvagh. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography. *Echo Res Pract* 2017;4:R33-R41.
- 16- Gottdiener et al: *Arch Intern Med* 141:758, 1981; Katayama et al: *J Cardiol* 54:330, 2009
- 17- Xiao et al. Incidence and Risk of Cardiotoxicity Associated with Bortezomib in the Treatment of Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis *PLoS One*. 2014;9:e87671.
- 18- Dimopoulos et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomized, phase 3, open-label, multicenter study. *Lancet Oncol*. 2016;17:28-38.
- 19- Herrmann Joerg. *Carioncología clínica*. 2018.
- 20- Javid J Moslehi, Joe-Elie Salem et al. Increased reporting of fatal immunecheckpointinhibitor-associatedmyocarditis. *TheLancet*. Volume 391, No. 10124, p933, 10 March 2018.
- 21- Chandrasekar Durairaj et al Palbociclib Has No Clinically Relevant Effect On The Qtc Interval In Patients With Advanced Breast Cancer. *The Qtc Evaluation Substudy-Anticancer Drugs*. 2018 Mar; 29(3): 271–280
- 22- Richard S. Finn et al PALOMA-2 Addition of Palbociclib to Frontline Letrozole Significantly Improves PFS in Postmenopausal ER+/HER2- Advanced Breast Cancer
- 23- Qtc Evaluation Population. *Journal of Clinical Oncology* 34, no. 15_suppl (May 20 2016) 507-507
- 24- Hortobagyi, Stemmer et al MONALEESA 2 Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N. Engl J Med* 2016; 375:1738-1748