

CARDIOTOXICIDAD POSQUIMIOTERAPIA: LA MAGNITUD DEL PROBLEMA

POSTCHEMOTHERAPY CARDIOTOXICITY: THE MAGNITUDE OF THE PROBLEM

JAVIER GANAME¹, AUGUSTO JOSÉ LEPORI²

RESUMEN

La incidencia de cáncer continúa en ascenso en los países desarrollados, y es una de las principales causas de morbimortalidad. El corazón puede verse afectado en los pacientes con cáncer de manera directa (por tumores primarios o metástasis) o de manera indirecta, a través de efectos secundarios o complicaciones del tratamiento radio o quimioterápico instaurado. Se han descrito dos tipos de cardiotoxicidad mediada por quimioterápicos, según el efecto que provoca el agente sobre los miocardiocitos: el tipo 1 produce daño miocárdico irreversible (por ejemplo: antraciclinas), mientras que el tipo 2 produce disfunción celular, no demostrándose necrosis o fibrosis del tejido, por lo que podría revertirse su efecto al finalizar el tratamiento (por ejemplo: anticuerpos monoclonales). El uso temprano de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y betabloqueantes podría prevenir la cardiotoxicidad tardía, evitando la progresión hacia la insuficiencia cardíaca e incluso la muerte. La Cardiooncología aparece como una disciplina que permite la integración entre la Oncología y la Cardiología para el cuidado de los pacientes bajo tratamiento del cáncer y sus posibles complicaciones cardiovasculares.

Palabras clave: cardiotoxicidad, antineoplásicos, disfunción ventricular.

ABSTRACT

The incidence of cancer continues rising in developed countries, being one of the main causes of morbidity and mortality. The heart can be affected in patients with cancer directly (by primary tumors or metastases) or indirectly, through side effects or complications of established radiotherapy or chemotherapy. There are two types of cardiotoxicity mediated by chemotherapeutic agents, depending on the effect of the agent on myocardiocytes: type 1 causes irreversible myocardial damage (eg. anthracyclines), while type 2 causes cell dysfunction, showing no necrosis or fibrosis of the Tissue, so its effect could be reversed at the end of treatment (eg. monoclonal antibodies). Early use of angiotensin converting enzyme inhibitors and beta blockers may prevent late cardiotoxicity, preventing progression to heart failure and even death. Cardio-oncology appears as a discipline that allows the integration between oncology and cardiology for the care of patients undergoing cancer treatment and its possible cardiovascular complications.

Keywords: cardiotoxicity, antineoplastic agents, ventricular dysfunction.

REVISTA CONAREC 2017;33(138):16-21 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

INTRODUCCIÓN

Las últimas décadas han visto un avance muy significativo en el tratamiento del cáncer gracias a la introducción de terapias nuevas que han aumentado la tasa de remisión y cura. En muchos casos el cáncer se convierte en una enfermedad crónica, y esta mejoría en la sobrevida lleva a la aparición de una cohorte de pacientes en quienes pueden aparecer efectos secundarios cardíacos por el uso de terapias con potencial de causar cardiotoxicidad. Por otra parte, con el crecimiento de la expectativa de vida secundario al avance en la prevención de la enfermedad cardiovascular (CV) y el tratamiento adecuado de diferentes infecciones, la incidencia de cáncer continúa en ascenso en los países desarrolla-

dos como una de las principales causas de morbimortalidad, alcanzando en 2013 aproximadamente 7,6 millones de muertes^{1,2}.

El corazón puede verse afectado en los pacientes con cáncer ya sea de manera directa, al existir tumores primarios o metástasis que afectan las diferentes estructuras del sistema CV, o de manera indirecta, por ejemplo, a través de efectos secundarios o complicaciones del tratamiento radio o quimioterápico instaurado para tumores en otros órganos. Este tipo de afección CV se encuentra en ascenso permanente debido a la eficacia de los tratamientos para aumentar la tasa de curación y sobrevida, si bien a expensas de mayores efectos secundarios debidos a su toxicidad, que será el foco de esta revisión³.

QUÉ ES LA CARDIOONCOLOGÍA

La cardiooncología es una rama de la cardiología que nace en los años 60, al ser detectada por primera vez la cardiotoxicidad por quimioterápicos posterior a la introducción de las antraciclinas como tratamiento del cáncer⁴. Estas, junto a nuevas drogas introducidas durante los últimos 50 años, prolongaron notoriamente la sobrevida de los pacientes con tumores malignos aunque produciendo, como efecto secundario, morbimortalidad asociada al tratamiento instaurado⁵.

A su vez, y debido al envejecimiento actual de la población, existen muchos pacientes que presentan de manera concomitante enfermedad CV y oncológica¹.

Así, esta disciplina aparece como la integración entre la Oncología y la Cardiología para el cuidado de los pacientes bajo tratamiento del

1. Profesor Asociado de Medicina, División de Cardiología, Universidad de McMaster, Hamilton, Canadá

2. Médico cardiólogo. Ex residente Sanatorio Allende, Córdoba, Rep. Argentina

✉ **Correspondencia:** Augusto José Lepori | Obispo Oro 42, 2do piso (Servicio de Cardiología), X5000BFB Córdoba Capital, Córdoba, Rep. Argentina | ajl087@hotmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 20/08/2016 | Aceptado: 17/11/2016

cáncer debido a sus posibles complicaciones CV. Dado que existen múltiples esquemas y combinaciones de tratamiento, con diferentes grados de toxicidad, asociados a los factores de riesgo o enfermedades cardíacas subyacentes del paciente, es necesaria una individualización de la atención con el fin de prevenir, diagnosticar precozmente y/o tratar adecuadamente a los que sufren las complicaciones de estas terapias⁶.

QUÉ ES LA QUIMIOTERAPIA Y CÓMO AFECTA A LA FUNCIÓN CARDIOVASCULAR

La quimioterapia es el uso de químicos naturales o sintéticos para el tratamiento de diferentes enfermedades. Habitualmente, este término es utilizado para describir a los agentes para tratar el cáncer, que por destruir las células alteradas y/o inhibir su crecimiento y multiplicación, se los aplica a veces con fines curativos y otras como tratamiento adyuvante, neoadyuvante o paliativo de distintos tumores malignos⁷.

Sin embargo, las células normales también pueden ser dañadas, y este es el *quid* de los efectos adversos, principalmente a nivel CV⁸.

Se han descrito dos tipos de cardiotoxicidad mediada por quimioterápicos, denominadas tipo 1 o tipo 2 según el efecto del agente sobre los miocardiocitos⁹ (**Tabla 1**).

Si bien las drogas principales de cada familia, y con el perfil cardiotóxico mejor estudiado, son la doxorubicina y el trastuzumab, las cuales serán descritas en profundidad en esta revisión, existen en la actualidad múltiples terapéuticas dirigidas a blancos a nivel molecular que aún no tienen documentados de manera acabada sus efectos adversos, pero a medida que nuevas publicaciones y registros sean realizados conoceremos de manera más detallada cómo afectan al corazón¹⁰.

La cardiotoxicidad tipo 1 produce daño miocárdico irreversible¹¹, y las drogas más importantes con este efecto son las antraciclina (doxorubicina, epirubicina e idarubicina) y la mitoxantrona⁴. Este daño ocurre debido a la generación de radicales libres del oxígeno en las mitocondrias, que producen necrosis y apoptosis de las células cardíacas, con pérdida de miocardiocitos, remodelado ventricular con adelgazamiento parietal, y posterior disfunción ventricular⁴.

Si bien continúa siendo controvertido su mecanismo de acción exacto, se ha descrito a la topoisomerasa-IIβ como blanco molecular cardíaco de las antraciclina, hecho demostrado por Zhang et al. en una investigación en la que ratones con mutación del gen que codifica dicha proteína no presentaban daño miocárdico^{4,12,13}.

La doxorubicina es el principal exponente de este grupo, y puede originar daño miocárdico agudo o crónico. El primero de ellos se produce de manera concomitante a la administración de las antraciclina, suele presentarse hasta en 11% de los pacientes, usualmente es de escaso significado y reversible debido a que su fisiopatología es el edema miocárdico¹⁴. Se manifiesta como dolor precordial secundario a miopericarditis, con palpitaciones debido a taquicardia sinusal o supraventricular, o con extrasístoles ventriculares que pueden derivar en arritmias complejas y muy raramente como muerte súbita, sobre todo en pacientes que presentan deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo (VI) subyacente¹⁵.

El daño crónico puede ser precoz (dentro del año del inicio del tratamiento) o tardío (>1 año), y hay casos comunicados hasta 17 años posteriores a la administración de la droga¹⁵. Su incidencia depende de la definición usada y varía entre 2-20%. Es dependiente de la dosis acumulada del fármaco: puede llegar al 4% de los pacientes cuando se encuentra entre 500-550 mg/m² y al 36-63% cuando la cantidad supera los 600 mg/m².^{13,14} Por este motivo, actualmente, la mayoría de los regímenes de doxorubicina proveen dosis menores a 300 mg/m². Sin embargo, estudios recientes muestran evidencia de daño miocárdico y posibilidad de desarrollar cardiomiopatía o insuficiencia cardíaca con dosis menores a 300 mg/m². Por esto, además de la dosis acumulada, otro factor importante es el esquema de administración de la doxorubicina, ya que se ha documentado menor tasa de cardiotoxicidad en aquellos que reciben una dosis semanal frente a los que son sometidos a un esquema de 3 dosis semanales¹⁶. El riesgo de complicaciones CV aumenta 5,4 veces en mujeres con cáncer de mama que reciben antraciclina contra aquellas que reciben tratamientos que no las contienen. Además, el riesgo es mayor en aquellas que reciben doxorubicina *versus* epirubicina (1,7 veces), y en aquellas que no reciben antraciclina liposomales (1,8 veces). Otros marcadores para predecir el riesgo CV aumentado son la presencia de enfermedad CV subyacente, el sexo femenino, la radioterapia mediastinal previa o concomitante y la administración simultánea de trastuzumab¹. Además, la población pediátrica es particularmente susceptible a la toxicidad por antraciclina, hecho que se manifiesta en la incidencia 8,2 veces superior de eventos CV con respecto a la población general, y de 15 veces con respecto a la insuficiencia cardíaca congestiva, incluso con requerimiento de trasplante cardíaco¹⁷.

Las guías de la *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* describen la cardiotoxicidad por quimioterapia como un trastorno progresivo en el cual la disfunción ventricular izquierda es causada por daño o estrés del miocardio (estadio A) y que puede continuar a pesar de la falta de un nuevo insulto o noxa. Este proceso finalmente puede resultar en daño irreversible con manifestaciones patológicas en la estructura o geometría ventricular (estadio B) que subsecuentemente llevan a manifestaciones clínicas de la enfermedad (estadios C y D), principalmente insuficiencia cardíaca. Estos últimos estadios muchas veces están precedidos por un período latente de duración variable. La miocardiopatía inducida por antraciclina se asocia a un pronóstico muy desfavorable con una mortalidad o necesidad de trasplante aproximada de 50% a dos años¹⁸.

La cardiotoxicidad tipo 2 produce disfunción celular, no demostrándose necrosis o fibrosis del tejido, por lo que puede revertirse su efecto al finalizar el tratamiento¹¹. El clásico ejemplo de este grupo es el anticuerpo monoclonal denominado trastuzumab, utilizado en tumores HER2+, como son el cáncer de mama y algunos adenocarcinomas del tracto digestivo^{4,19}. Al igual que para la doxorubicina, los pacientes en riesgo de cardiotoxicidad son aquellos con disfunción miocárdica previa, los ancianos y aquellos que reciben trastuzumab de manera combinada o secuencial a una antraciclina. En estos pacientes, la posibilidad de disfunción ventricular es de hasta 27%^{4,19,20}. El riesgo de insuficiencia cardíaca sintomática es

de aproximadamente 4%. El riesgo de toxicidad tipo 2 disminuye si trastuzumab es administrado al menos 90 días después de finalizar el tratamiento con antraciclinas.

Otras drogas que producen cardiotoxicidad tipo 2 son los inhibidores de la molécula tirosina quinasa. Son utilizados principalmente en los pacientes con leucemia mieloide aguda, tumores del estroma gastrointestinal y cáncer renal²¹. Los principales exponentes de esta familia son el imatinib, dasatinib, sorafenib y sunitinib²². Los principales efectos CV que producen son edemas periféricos, prolongación del segmento QT del electrocardiograma con el consiguiente aumento del riesgo de arritmias malignas, hipertensión arterial sistémica y pulmonar, derrame pericárdico, deterioro de la fracción de eyección del VI (FEVI) asintomático o asociado a signos de insuficiencia cardíaca, e infarto de miocardio²². La administración de 5-fluoracilo se ha asociado a episodios aislados de isquemia miocárdica o infarto posiblemente debido a vasoespasmo coronario. La ciclofosfamida puede ocasionar miopericarditis con desarrollo de disfunción ventricular sistólica generalmente leve que puede asociarse a insuficiencia cardíaca o arritmias.

CÓMO SE DIAGNOSTICA LA CARDIOTOXICIDAD DURANTE EL TRATAMIENTO

Definición

La cardiotoxicidad clínicamente manifiesta generalmente está precedida de un período subclínico de longitud variable¹⁷, momento en el cual es necesario realizar el diagnóstico temprano para evitar daños miocárdicos permanentes.

Sin embargo, no existe en la actualidad una definición universal de cardiotoxicidad, ya que en las diferentes guías de diagnóstico y seguimiento existen dispares propuestas, algunas de ellas basadas en manifestaciones clínicas, otras en métodos de imágenes no invasivos, y otras que recomiendan procedimientos invasivos como la biopsia endomiocárdica. Por ello, y luego de combinar diferentes definiciones, podría concluirse que cardiotoxicidad corresponde a la presencia de 1 o más de los siguientes enunciados, en un paciente que está recibiendo o ha recibido tratamiento quimioterápico¹⁴:

- 1 Deterioro de la FEVI, la cual puede ser global o presentar un mayor compromiso del *septum* interventricular.
- 2 Síntomas relacionados a insuficiencia cardíaca.
- 3 Signos asociados a insuficiencia cardíaca como son el tercer ruido con cadencia de galope y/o la taquicardia.
- 4 Caída >5% de la FEVI hasta un valor <53% en un paciente con síntomas de insuficiencia cardíaca, o caída >10% de la FEVI hasta un valor <53% en un paciente sin síntomas de fallo de bomba.

Otro punto importante de la evaluación de la cardiotoxicidad es valorar su reversibilidad, clasificándose⁴ según el grado de recuperación de la FEVI en:

- Reversible: recuperación con una variación menor al 5% con respecto a la FEVI inicial.
- Parcialmente reversible: mejoría $\geq 10\%$ del nadir, pero permaneciendo al menos 5% por debajo del valor inicial.

- Irreversible: mejoría <10% del nadir, permaneciendo >5% por debajo del valor de la FEVI inicial.
- Indeterminada: pacientes que no pueden ser reevaluados.

Además, debido a la velocidad del avance tecnológico y de las diferentes técnicas, el problema que se presenta es la enorme disponibilidad de métodos que pueden diagnosticar diferentes "grados" de toxicidad, algunos detectando alteraciones sutiles pero aún de significado clínico incierto en la actualidad. A continuación revisaremos las principales aplicaciones de cada una de ellas.

Ecocardiografía

La ecocardiografía a través de la medición de la FEVI es el estudio recomendado tanto para la evaluación inicial como para el seguimiento de los pacientes bajo tratamiento quimioterápico debido a su disponibilidad, rapidez y nula invasividad⁴. La FEVI debe ser medida con el mejor método disponible (**Tabla 2**) en cada laboratorio de ecocardiografía y, siempre que sea posible, comparando visualmente con los estudios previos del mismo paciente⁴. Esto se debe a que esta medición presenta variaciones dependientes de la técnica utilizada para su cálculo, que a veces pueden ser mayores que los límites aceptables para definir cardiotoxicidad²³.

Las guías recomiendan que la FEVI sea medida en lo posible por ecografía 3D (**Figura 1**) ya que tiene la mejor reproducibilidad. Si no se dispone de esta técnica, el método alternativo es el volumétrico de Simpson modificado utilizando las imágenes de 2 y 4 cámaras desde el ápex (**Figura 2**). El uso del modo M no es apropiado debido a que sólo incluye el análisis de 2 segmentos miocárdicos⁴ (**véase material suplementario**).

Existen investigaciones que han demostrado que 58% de los pacientes que presentan caída de la FEVI no la recuperarán a pesar de un adecuado tratamiento farmacológico²³. Es por ello que en la actualidad se continúan investigando técnicas ecocardiográficas que permitan predecir en una etapa temprana una posterior caída de la función sistólica del VI en los pacientes que reciben tratamiento para el cáncer.

El cálculo de la deformación miocárdica (*strain*), aparece como una alternativa promisoría. Esta técnica se basa en el reconocimiento de patrones ultrasónicos denominados *speckles*. Permite el análisis directo de la deformación del miocardio a través de la medición tanto del acortamiento longitudinal (**Figura 3**) y circunferencial como del engrosamiento radial. Esto provee un análisis completo y directo de los cambios a nivel miocárdico en 3D. Esta técnica se ha utilizado en múltiples escenarios clínicos y ha demostrado ser reproducible, presentar buena correlación con la contractilidad y permitir el análisis de la función miocárdica regional. Su uso continúa en constante expansión tanto en investigación como en práctica clínica. Además, permite discriminar verdadera contracción miocárdica del desplazamiento sistólico pasivo por tracción de segmentos contiguos^{23,24}.

Múltiples estudios han demostrado que la deformación miocárdica se altera antes de que pueda observarse una caída de la FEVI. Esta mayor sensibilidad de la técnica podría deberse a una alteración específica de las miofibrillas durante el tratamiento quimioterápico, con la consiguiente compensación de segmentos no afectados, no alte-

Tabla 1. Tipos de cardiotoxicidad.

	Cardiotoxicidad tipo 1	Cardiotoxicidad tipo 2
Droga principal	Doxorrubicina	Trastuzumab
Daño producido	Necrosis/apoptosis	Disfunción miocárdica
Reversibilidad	Irreversible	Predominantemente reversible
Dosis dependiente	Sí	No
Factores de riesgo	Edad	Quimioterapia combinada
	Cardiopatía previa	(especialmente
	Uso concomitante de radioterapia	doxorrubicina)
	Quimioterapia combinada	Cardiopatía previa

rándose de esta manera la FEVI, al menos en los estadios iniciales de la cardiotoxicidad²⁵. Se ha comprobado que provee información pronóstica sobre mortalidad y posee mayor reproducibilidad que la medición de la FEVI^{26,27}. Una caída de la deformación miocárdica longitudinal de más del 10% del valor inicial o un valor menor que -19% se asocian a la aparición de cardiotoxicidad en el futuro. Esto llevó a que la Asociación Americana de Ecocardiografía recomiende que una caída de la deformación miocárdica longitudinal menor de 8% sea considerada de poca relevancia clínica. Por otra parte, una caída mayor al 15% del valor inicial se considera relevante, en cuyo caso se recomienda un seguimiento más cercano⁴.

Resonancia magnética nuclear cardíaca

La resonancia magnética continúa siendo el patrón oro en la evaluación de los volúmenes y función tanto del VI como derecho así como de la viabilidad miocárdica a través de las imágenes de realce tardío de gadolinio⁴.

La medición por este método de los volúmenes ventriculares y la FEVI ha demostrado ser altamente reproducible, además de sensible a pequeños cambios en la función sistólica ventricular, superando en este aspecto a la ecocardiografía en 2D, tanto para volumen de fin de sístole, masa ventricular izquierda y FEVI^{28,29}. Esta diferencia se reduce si se puede utilizar ecocardiografía en 3D.

Por esto, la Sociedad Americana de Ecocardiografía recomienda en sus guías del año 2014 que la resonancia cardíaca sea utilizada en los casos en que se plantea la suspensión de un tratamiento quimioterápico y aún no se ha llegado a una decisión, en situaciones en que las imágenes ecocardiográficas sean insatisfactorias o cuando la FEVI medida en el estudio ultrasonográfico no se considere acertada o sea controversial. Sin embargo, y más importante aún, es que las diferentes técnicas no deberían ser comparadas entre sí, motivo por el cual debería utilizarse sólo una en los pacientes bajo tratamiento quimioterápico⁴.

Biomarcadores

El uso de biomarcadores se ha validado en diferentes escenarios clínicos dentro de la patología CV como son el infarto de miocardio y la insuficiencia cardíaca; además, múltiples investigaciones los han utilizado para la evaluación o predicción de la cardiotoxicidad por quimioterápicos como también para encontrar un subgrupo de pacientes de bajo riesgo que tal vez no requerirán otro método de seguimiento³⁰. Entre los principales encontramos la porción N-terminal del pro péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) y las troponinas cardíacas en sus variantes I (TnI) y T, ya sean convencionales o de alta sensibilidad.

Tabla 2. Método recomendado para medición de la función sistólica por ecocardiografía (orden descendente).

Volumétrico a través de ecocardiografía 3D
Simpson modificado con imágenes apicales de 2 y 4 cámaras
Strain longitudinal global
Suma de la motilidad de los diferentes segmentos
Desplazamiento sistólico del anillo de la válvula mitral y onda s' a través de Doppler tisular del anillo mitral

Extraído de Plana JC, 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.

La ventaja de estos biomarcadores es su relativo bajo costo y la posibilidad de obtener resultados que no son operador dependiente, hecho que los hace reproducibles, aumentando su sensibilidad y eficiencia¹⁷. Las troponinas cardíacas han demostrado su capacidad de diagnóstico en casos en los que existe injuria miocárdica; además poseen la capacidad de establecer pronóstico dependiendo de la magnitud de su elevación^{17,25}.

Aunque múltiples estudios han descrito elevaciones de los péptidos natriuréticos en pacientes que reciben tratamiento con doxorrubicina, trastuzumab y otras drogas quimioterápicas, son escasos los que han encontrado relación con eventos clínicos^{17,30,31}. En la actualidad existe gran discrepancia entre las diferentes investigaciones con respecto a la utilidad del mismo en la predicción de falla ventricular, requiriendo por lo tanto mayor estudio en este campo para dar recomendaciones específicas (**véase material suplementario**).

PREVENCIÓN/TRATAMIENTO DE CARDIOTOXICIDAD

Uno de los mayores problemas relacionados con la cardiotoxicidad es que aproximadamente la mitad de los pacientes que desarrollan disfunción sistólica del VI no reciben la terapéutica médica adecuada o, más aún, no tienen durante su evolución una consulta con un cardiólogo¹³. A su vez, aquellos que desarrollan insuficiencia cardíaca tienen mortalidades reportadas de hasta 60% a los 2 años de seguimiento²³. Por ello, la prevención de la cardiotoxicidad es la piedra angular del tratamiento. Sin embargo, en caso de que exista evidencia de daño miocárdico deben tomarse diferentes decisiones dependiendo de los factores de riesgo del paciente, el grado de daño miocárdico, el tipo de tumor y su respuesta al tratamiento instaurado.

Las diferentes opciones de prevención y tratamiento son: modular la aplicación del quimioterápico tanto en dosis como periodicidad de los ciclos a expensas de un efecto antitumoral menor, administrar drogas para prevenir los daños miocárdicos, o finalmente comenzar tratamiento para insuficiencia cardíaca clínicamente manifiesta³⁰.

En un metaanálisis publicado en 2013 se evaluó la efectividad de diferentes tratamientos preventivos para evitar el desarrollo de insuficiencia cardíaca, deterioro de la FEVI, o ambos. Las drogas utilizadas fueron el dexrazoxano, los betabloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y las estatinas. Demostraron que cualquiera de ellas previene de manera similar los daños miocárdicos de la quimioterapia, con aproximadamente 31% (IC95%: 25-31%) de reducción de riesgo relativo. Sin



Figura 1. Fracción de eyección y volúmenes del ventrículo izquierdo medidos por ecocardiografía 3D donde se observan valores dentro de límites normales (FEVI 68%).

embargo, la heterogeneidad de estudios incluidos limita la validez de los resultados, por lo que se discutirán de manera separada². El dexrazoxano es una droga utilizada por su capacidad de prevenir la formación de radicales libres debido a su unión a las moléculas de hierro tanto en pacientes adultos como en niños que reciben tratamiento con doxorubicina³². A pesar de disminuir el daño miocárdico es, al igual que las antraciclinas, un inhibidor, pero por otro mecanismo, de la topoisomerasa II, por lo cual en 2 investigaciones demostró triplicar la incidencia de tumores malignos primarios agregados al cáncer original del paciente, principalmente leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico³³. Así, el uso actual de esta medicación según la ANMAT se reserva para pacientes mayores de edad con cáncer de mama metastásico bajo tratamiento con doxorubicina en una dosis cumulativa superior a 300 mg/m² o epirubicina 540 mg/m², siempre y cuando la intención del tratamiento no sea curativa. Los IECA han demostrado su utilidad cuando se los administra de manera simultánea o un mes posterior a la quimioterapia. Esta estrategia ha sido validada en un estudio que evaluó de manera aleatorizada 40 pacientes bajo tratamiento con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona (CHOP), donde el valsartán administrado redujo la magnitud de cambios en biomarcadores, electro- y ecocardiográficos³⁴. Los betabloqueantes, especialmente carvedilol, han sido relacionados con efectos cardioprotectores en los pacientes bajo tratamiento con antraciclinas. En un trabajo de Bosch et al., en el cual aquellos bajo tratamiento quimioterápico recibieron una combinación de carvedilol y enalapril o placebo, se evidenció una reducción significativa tanto en el desarrollo de insuficiencia cardíaca o muerte (6,7 vs. 22%; p=0,036) como de insuficiencia cardíaca, muerte y deterioro de la FEVI \leq 45% (6,7% vs. 24,4%; p=0,02)³⁵ (**véase material suplementario**).

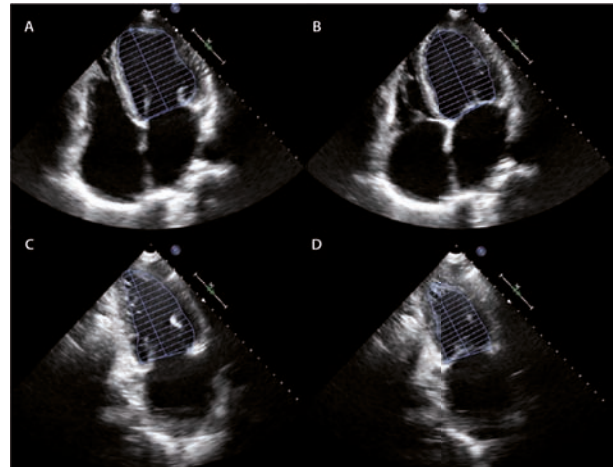


Figura 2. Cálculo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) mediante el método de Simpson modificado, en vistas apical de 4 cámaras (A y B) y apical de 2 cámaras (C y D) en fin de diástole y sístole, respectivamente. Se observa deterioro moderado de la FEVI con una estimación aproximada de 37%.

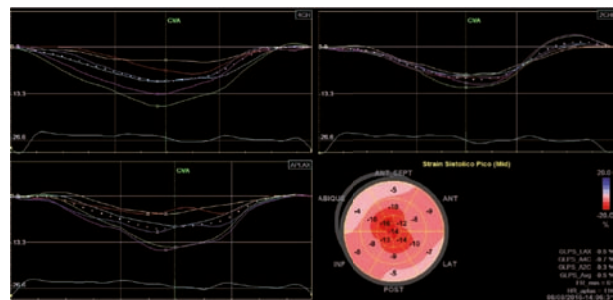


Figura 3. Strain longitudinal global del ventrículo izquierdo de un paciente con cardiotoxicidad severa por quimioterápicos. Se observa una disminución difusa de la deformación miocárdica con un valor de $-9,5$. Las curvas denotan deformación francamente disminuida (valor normal según el fabricante: -19).

CUÁL ES LA PERSPECTIVA A FUTURO

Ya sea por la presencia de factores de riesgo comunes, los efectos deletéreos del cáncer o las terapias usadas para tratarlo, o simplemente la coexistencia de ambas condiciones en personas de edad avanzada, se considera que cada vez será mayor el número de individuos con cáncer y enfermedad CV o con riesgo aumentado de padecerla. Existen muchas oportunidades para trabajar en conjunto y desarrollar estrategias que preserven o mejoren la salud CV de estos pacientes, con el objetivo de balancear los beneficios de los tratamientos para el cáncer *versus* los riesgos de efectos adversos CV. Algunas instituciones pioneras han comenzado con el desarrollo de programas de entrenamiento ya sea dirigidos a residentes de Cardiología o, como subespecialidad, a la Cardiooncología. Se espera que esto permita formar profesionales con exposición adecuada y conocimiento específico de los problemas de esta área para que provean claridad y liderazgo en el manejo de este complejo grupo de pacientes a través de la colaboración interdisciplinaria.

BIBLIOGRAFÍA

- Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(1):14-25.
- Kalam K, Marwick TH. Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2013;49(13):2900-9.
- American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2014*. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/webcontent/ac-spc-042151.pdf>.
- 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.
- Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl. 5):v277-82.
- Hong RA, Iimura T, Sumida KN, Eager RM. Cardio-oncology/onco-cardiology. *Clin Cardiol* 2010;33(12):733-7.
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). *How does chemotherapy work? 2012*. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/PMH0072611/>.
- American Cancer Society Staff. *Chemotherapy Drugs : How They Work*. 2015. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002995>.
- Shakir D. Chemotherapy induced cardiomyopathy: pathogenesis, monitoring and management. *J Clin Med Res* 2009;1(1):8-12.
- Truong J, Yan AT, Cramarossa G, Chan KKW. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: detection, prevention, and management. *Can J Cardiol* 2014;30(8):869-78.
- Volkova M, Russell R. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Curr Cardiol Rev* 2011;7(4):214-20.
- Zhang S, Liu X, Bawa-Khalife T, Lu L-S, Lyu YL, Liu LF, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med* 2012;18(11):1639-42.
- Jiji RS, Kramer CM, Salerno M. Non-invasive imaging and monitoring cardiotoxicity of cancer therapeutic drugs. *J Nucl Cardiol* 2012;19(2):377-88.
- Chatterjee K, Zhang J, Honbo N, Karliner JS. Doxorubicin cardiomyopathy. *Cardiology* 2010;115(2):155-62.
- Kumar S, Marfatia R, Tannenbaum S, Yang C, Avelar E. Doxorubicin-induced cardiomyopathy 17 years after chemotherapy. *Tex Heart Inst J* 2012;39(3):424-7.
- Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97(11):2869-79.
- Tian S, Hirshfield KM, Jabbour SK, Toppmeyer D, Haffty BG, Khan AJ, et al. Serum biomarkers for the detection of cardiac toxicity after chemotherapy and radiation therapy in breast cancer patients. *Front Oncol* 2014;4:277.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*; 2013;62(16):147-239.
- McKeage K, Perry CM. Trastuzumab: a review of its use in the treatment of metastatic breast cancer overexpressing HER2. *Drugs* 2002;62(1):209-43.
- Lorenzini C, Corsi C, Aquilina M, Casadei Gardini A, Rocca A, Frassinetti L, et al. Early detection of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients from real-time 3D echocardiography. *Computing in Cardiology Conference (CinC) 2013*;40:249-252.
- Force T, Kolaja KL. Cardiotoxicity of kinase inhibitors: the prediction and translation of preclinical models to clinical outcomes. *Nat Rev Drug Discov* 2011;10(2):111-26.
- Orphanos GS, Ioannidis GN, Ardavanis AG. Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors. *Acta Oncol* 2009;48(7):964-70.
- Thavendiranathan P, Poulin F, Lim K-D, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt A):2751-68.
- Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23(4):351-69.
- Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol* 2011;107(9):1375-80.
- Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2(5):356-64.
- Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol* 2006;47(7):1313-27.
- Grothues F, Smith GC, Moon JC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 2002;90(11):29-34.
- Thavendiranathan P, Wintersperger BJ, Flamm SD, Marwick TH. Cardiac MRI in the assessment of cardiac injury and toxicity from cancer chemotherapy: a systematic review. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6(6):1080-91.
- Christenson ES, James T, Agrawal V, Park BH. Use of biomarkers for the assessment of chemotherapy-induced cardiac toxicity. *Clin Biochem* 2015;48(4-5):223-35.
- Romano S, Fratini S, Ricevuto E, Procaccini V, Stefano G, Mancini M, et al. Serial measurements of NT-proBNP are predictive of not-high-dose anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients. *Br J Cancer* 2011;105(11):1663-8.
- Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, Levy DE, Silverman LB, Lipsitz SR, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;351(2):145-53.
- Tebbi CK, London WB, Friedman D, Villaluna D, De Alarcon PA, Constine LS, et al. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2007;25(5):493-500.
- Nakamae H, Tsumura K, Terada Y, Nakane T, Nakamae M, Ohta K, et al. Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone. *Cancer* 2005;104(11):2492-8.
- Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domènech A, Ortiz-Pérez JT, de Caralt TM, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(23):2355-62.