GOBIERNO REGIONAL LA LIBERTAD
FIRMA DIGITAL
Firmado digitalmente por VALENCIA MARIÑAS Hugo David FAU 20440374248 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 13.05.2025 08:30:52 -05:00

Moche, 13 de Mayo del 2025

RESOLUCION DIRECTORAL N° 000219-2025-GRLL-GGR-GRS-IREN

VISTO:

El Informe N° 0000255-2025-GRLL-GGR-GRS-IREN, emitido por la Directora de Control del Cáncer, quien refiere aprobar por Adopción el Documento Técnico: "Manejo de la cardiotoxicidad en el paciente oncológico" en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" IREN Norte, y;

CONSIDERANDO:

Que, el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Ganoza"- IREN Norte, es un órgano desconcentrado que depende administrativamente de la Gerencia Regional de Salud del Gobierno RegionalLa Libertad y técnica y normativamente del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN; el mismo que está encargado de brindar servicios médicos especializados oncológicos a toda la zona Nor-oriente del país, siendo la promoción de la salud y la prevención del cáncer sus principales lineamientos y políticas;

Que, mediante Resolución Ministerial N°826-2021-MINSA, de fecha 05 de julio del año 2021, que aprueba el documento denominado "Norma para la elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud" numeral 6.1.4, la Documento Técnico (…) es el documento normativo del Ministerio de Salud, (…), tiene como finalidad informativa u de orientación al personal de salud, y población en general, basado en conocimiento científico y técnico, validado por la experiencia sistematizada y documentada, respaldado por las normas vgentes que correspondan;

Que, mediante Resolución Directoral N° 333-2022-GR-LL/GGR/GRS/IREN NORTE-DG, Aprueba la Directiva Administrativa: "Pautas para le Elaboración de Documentos Normativos en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" – IREN Norte", con el objeto de establecer las pautas en el proceso de formulación, elaboración, aprobación y actualización de los documentos normativos que se expiden en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" – IREN Norte;

Que, mediante Resolución Jefatural N° 045-2022-J/INEN, de fecha 11 de Febrero del 2022, se dispuso aprobar el Documento Técnico: "MANEJO DE LA CARDIOTOXICIDAD EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO";

Que, el artículo 31° del DS. N° 013-2002-SA, Reglamento de la Ley Nº 27657-Ley del Ministerio de Salud, establece como uno de los objetivos funcionales de los Institutos Especializados lograr la eficacia, calidad y eficiencia en la prestación de los servicios especializados de salud; y en el artículo 34° establece que el Instituto Nacional de Salud es el organismo encargado de promover desarrollar y difundir la investigación científica y tecnológica en salud;

Que, mediante Informe N° 034-2025-GRLL-GRSS-IREN-DPROMSALUD-NORMATIVIDAD, de fecha 30 de Abril del 2025, emitido por el responsable de la Unidad Funcional de Normatividad – Dirección Ejecutiva de Control de Cáncer – IREN Norte, quien concluye y recomienda: i) La Unidad Funcional de Normatividad emite Opinión Técnica favorable al documento normativo, aprobado con Resolución Jefatural N° 045-2022-J/INEN, propuesta presentada por el Departamento de Oncología Medica, ii) Siendo un documento que contribuye a mejorar la prestación de servicios, así como mejorar la calidad y seguridad de los procedimientos realizados, corresponde tramitar su aprobación, (…);

Que, el Departamento de Oncología Medica del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Luis Pinillos Ganoza" IREN Norte, es el órgano encargado de proponer y participar en la formulación de

V°B°
Firmado digitalmente por TORRES ARMAS Eduardo FAU 20440374248 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 13.05.2025 07:36:18 -05:00

V°B°
Firmado digitalmente por AGUILAR VASQUEZ Valeria FAU 20440374248 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 12.05.2025 10:37:51 -05:00

V°B°
Firmado digitalmente por PAREDES REYES Carlos Leonardo FAU 20440374248 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 12.05.2025 08:42:38 -05:00

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico archivado por Gobierno Regional La Libertad, aplicando lo dispuesto por el Art. 25 de D.S. 070-2013-PCM y la Tercera Disposición Complementaria Final del D.S. 026- 2016-PCM. Su autenticidad e integridad pueden ser contrastadas a través de la siguiente dirección web: **https://sgd.regionlalibertad.gob.pe:8181/verifica/inicio.do** e ingresando el siguiente código de verificación: **QFHBYNB**

las normas nacionales de manejo multidisciplinario del cáncer y de lograr la capacitación de los recursos humanos necesarios; en ese sentido, a través del Informe N° 207-2025-GRLL-GGR-GRS-IREN-DONCOMEDI solicita aprobar por adopción del Documento Técnico: "Manejo de la cardiotoxicidad en el paciente oncológico", aprobado con Resolución Jefatural N° 045-2022-J-INEN;

Que, en ejercicio a las atribuciones conferidas por la Ley Nº 27783 Ley de Bases de la Descentralización, Ley N° 27867-Ley Orgánica de Gobiernos Regionales y Ordenanza Regional Nº 009-2018–GR-LL/CR, que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Regional" IREN Norte; Resolución Ejecutiva Regional Nº 059-2024-GRLL/GOB, y con las visaciones correspondientes;

SE RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO. - APROBAR el Uso en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Ganoza" IREN Norte, el Documento Técnico "MANEJO DE LA CARDIOTOXICIDAD EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO", aprobado con Resolución Jefatural N° 045-2022-J-INEN; el cual como anexo forma parte integrante de la presente resolución.

ARTICULO SEGUNDO. - **ENCARGAR** a la Oficina de Informática realice la publicación de la presente Resolución en el portal Web del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Ganoza" – IREN Norte**.**

ARTICULO TERCERO. - NOTIFICAR, la presente Resolución Directoral en el modo y forma de ley.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE, CÚMPLASE Y ARCHÍVESE

Documento firmado digitalmente por
HUGO DAVID VALENCIA MARIÑAS
IREN - DIRECCIÓN GENERAL DEL INSTITUTO REGIONAL
DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS - IREN - NORTE
GOBIERNO REGIONAL LA LIBERTAD

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico archivado por Gobierno Regional La Libertad, aplicando lo dispuesto por el Art. 25 de D.S. 070-2013-PCM y la Tercera Disposición Complementaria Final del D.S. 026- 2016-PCM. Su autenticidad e integridad pueden ser contrastadas a través de la siguiente dirección web: **https://sgd.regionlalibertad.gob.pe:8181/verifica/inicio.do** e ingresando el siguiente código de verificación: **QFHBYNB**

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS N° 45 -2022–J/INEN

REPUBLICA DEL PERU

RESOLUCIÓN JEFATURAL

Lima, 11 de Febrero del 2022

VISTO:

El Informe N° 000059-2022-DICON/INEN, de la Dirección de Control del Cáncer, Memorando N° 001758-2021-OGPP/INEN, de la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, el Informe N° 000184-2021-OO-OGPP/INEN, de la Oficina de Organización, el Memorando N° 000905-2021-DOM/INEN, del Departamento de Oncología Médica, el Informe N° 000047-2022-DNCC-DICON/INEN, del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos y el Informe N°00115-2022-OAJ/INEN de la Oficina de Asesoría Jurídica, y;

CONSIDERANDO:

Que, a través de la Ley N° 28748, se creó como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN, con personería jurídica de derecho público interno, con autonomía económica, financiera, administrativa y normativa, adscrito al Sector Salud, constituyendo Pliego Presupuestal y calificado como Organismo Público Ejecutor en concordancia con la Ley N° 29158, Ley Orgánica del Poder Ejecutivo y el Decreto Supremo N° 034-2008-PCM;

Que, mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA, publicado en el Diario Oficial "El Peruano" con fecha 11 de enero de 2007, se aprobó el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (ROF-INEN), estableciendo la jurisdicción, funciones generales y estructura orgánica del Instituto, así como las funciones inherentes a sus Unidades Orgánicas y Departamentos;

Que, la Resolución Ministerial N° 826-2021/MINSA, que aprueba el documento denominado "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud", numeral 6.1.3, la Guía Técnica *(...) es el Documento Normativo del Ministerio de Salud, con el que se define por escrito y de manera detallada el desarrollo de determinados procesos, procedimientos y actividades administrativas, asistenciales o sanitarias. En ella se establecen metodologías, instrucciones o indicaciones que permite al operador seguir un determinado recorrido, orientándolo al cumplimiento del objetivo de un proceso, procedimientos o actividades, y al desarrollo de una buena práctica;*

Que, mediante Resolución Jefatural N° 276-2019-J/INEN, que aprueba la Directiva Administrativa N° 001-2019-INEN/DICON-DNCC "Lineamientos para la Elaboración de Documentos Normativos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN" tiene como finalidad es establecer los criterios en el proceso de formulación, elaboración, aprobación y actualización de los documentos normativos que se expidan en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, logrando mayores niveles de eficiencia y eficacia en su aplicación cuyo objetivo es de estandarizar la estructura de los documentos normativos que emitan los órganos y/o unidades orgánicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas;

Que, de manera institucional, debe manifestarse que el proyecto "DOCUMENTO TÉCNICO: MANEJO DE LA CARDIOTOXICIDAD EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO", ha sido elaborado por el Departamento de Oncología Médica, por lo que la Oficina de Organización considera que su

contenido cumple con los criterios establecidos en la norma interna y que no colisionan con la estructura orgánica y funcional del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, encontrándose acorde a los parámetros de elaboración de Documentos Normativos;

Que, Mediante el Memorando N° 0001758-2021-OGPP/INEN de fecha 03 de diciembre de 2021, la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, mediante el Informe N° 000184-2021-OO-OGPP/INEN de fecha 01 de diciembre de 2021, la Oficina de Organización, emite opinión técnica favorable al proyecto de documento normativo denominado "DOCUMENTO TÉCNICO: MANEJO DE LA CARDIOTOXICIDAD EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO";

Que, tomando en cuenta el sustento técnico por la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, se aprecia que la Oficina de Organización ha revisado y emite opinión técnica favorable al proyecto denominado "DOCUMENTO TÉCNICO: MANEJO DE LA CARDIOTOXICIDAD EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO", para su correspondiente aprobación;

Que, conforme a lo expuesto, y según se desprende del proyecto denominado "DOCUMENTO TÉCNICO: MANEJO DE LA CARDIOTOXICIDAD EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO", tiene como finalidad contribuir a incrementar la prevención y detección de cardiotoxicidad, así como reducir la mortalidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes oncológicos mediante el manejo óptimo de la patología en el Instituto Nacional de Enfermedades neoplásicas (INEN);

Que, conforme se desprende de los documentos de Vistos, la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, la Oficina de Organización, el Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos y la Oficina de Asesoría Jurídica han efectuado su revisión al proyecto en mención, el mismo que recomiendan su aprobación;

Contando con el visto bueno de la Sub Jefatura Institucional, de la Gerencia General, de la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, de la Oficina de Organización, de la Dirección de Control del Cáncer, del Jefe del Equipo Funcional de Cardiología, del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, del Departamento de Oncología Médica, de la Dirección de Medicina, del Departamento de Radioterapia, del Departamento de Especialidades Médicas, de la Dirección de Radioterapia y de la Oficina de Asesoría Jurídica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas;

Con las facultades conferidas en el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN, aprobado mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA, y de conformidad con la Resolución Suprema N° 011-2018-SA;

SE RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO. - APROBAR el "DOCUMENTO TÉCNICO: MANEJO DE LA CARDIOTOXICIDAD EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO", el mismo que como anexo forma parte integrante de la presente Resolución Jefatural.

ARTÍCULO SEGUNDO. - ENCARGAR a la Oficina de Comunicaciones de la Gerencia General del INEN, la publicación de la presente Resolución en el Portal Web Institucional.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y PUBLIQUESE

Dr. ENRIQUE PAYET MEZA

DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO DE LA CARDIOTOXICIDAD EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO	Código: **DT.DNCC.INEN.001**	
Emisor: **DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA**	Implementación: **2022**	Versión: **V.01**

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

DOCUMENTO TÉCNICO

MANEJO DE LA CARDIOTOXICIDAD EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

DIRECCIÓN DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA
DEPARTAMENTO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

DIRECCIÓN DE RADIOTERAPIA
DEPARTAMENTO DE RADIOTERAPIA

Lima – Perú
2022

M.C. Mg. Eduardo Payet Meza
Jefatura Institucional
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Gustavo Sarria Bardales
Sub jefatura Institucional
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Jorge Dunstan Yataco
Director General
Dirección de Control de Cáncer
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Dra. Silvia Neciosup Delgado
Directora General
Dirección de Medicina
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Luis Mas López
Director Ejecutivo
Departamento de Oncología Médica
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Juan Marquina Díaz
Director General
Dirección de Radioterapia
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Fernando Barreda Bolaños
Director Ejecutivo
Departamento de Especialidades Médicas
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Adela Heredia Zelaya
Directora Ejecutiva
Departamento de Radioterapia
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásica

Dr. Carlos Ruiz Mori
Jefe del Equipo Funcional de Cardiología
Departamento de Especialidades Médicas
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO DE LA CARDIOTOXICIDAD EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO	Código: **DT.DNCC.INEN.001**	
Emisor: **DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA**	Implementación: **2022**	Versión: **V.01**

Elaborado por:

- **Departamento de Oncología Médica - INEN**
  - Dr. Henry Gómez Moreno
  - Dra. Silvia Neciosup Delgado
  - M.C. Guillermo Valencia Mesías
  - M.C. Patricia Rioja Viera
- **Unidad Funcional de Cardiología - INEN**
  - M.C. Carlos Ruiz Mori
  - M.C. Leonor Ayala Bustamente
  - M.C. Jorge Burgos Bustamante
  - M.C. Edgar Quispe Silvestre
  - M.C. Rowel Rivas Flores
- **Departamento de Radioterapia – INEN**
  - M.C. Adela Heredia Zelaya

Revisión y Validación:

- **Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos**
  - M.C. Iván Belzusarri Padilla
  - M.C. Mg. Carmela Barrantes Serrano
- **Oficina de Organización**
  - Lic. Adm. Ángel Ríquez Quispe
  - Mg. Christian Pino Melliz

DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO DE LA CARDIOTOXICIDAD EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO	Código: **DT.DNCC.INEN.001**	
Emisor: **DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA**	Implementación: **2022**	Versión: **V.01**

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN 1
II. FINALIDAD 1
III. OBJETIVOS 1
3.1 OBJETIVO GENERAL 1
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 1
IV. ÁMBITO DE APLICACIÓN 2
V. BASE LEGAL 2
VI. CONTENIDO 3
6.1 ABREVIATURAS Y DEFINICIONES 3
6.2 PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR 7
6.3 NOMBRE Y CÓDIGO CIE-10 8
6.4 METODOLOGÍA 9
6.5 CONSIDERACIONES GENERALES 11
6.6 CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS 27
VII. RESPONSABILIDADES 69
VIII. ANEXOS 70
ANEXO N° 1. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SELECCIONADAS 71
ANEXO N° 2. INCIDENCIA DE DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA ASOCIADO CON AGENTES ANTINEOPLÁSICOS 73
ANEXO N° 3. INSERTO FDA - CARDIOTOXICIDAD POR TRASTUZUMAB 75
ANEXO N° 4. ESTADÍOS DE INSUFICIENCIA CARDIACA (HF) 76
ANEXO N° 5. EQUIVALENCIA DE DOSIS DE ANTRACICLINAS 77
ANEXO N° 6 ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO PARA COMPLICACIONES CARDIOEMBÓLICAS Y COMPLICACIONES TIPO SANGRADO POR EL USO DE ANTICOAGULACIÓN 78
ANEXO N° 7. MANEJO DE CARDIOTOXICIDAD POR ESTADÍOS DE INSUFICIENCIA CARDIACA (HF) EN SOBREVIVIENTES AL CÁNCER 79
ANEXO N° 8. PRINCIPIOS ABCDEs QUE PROMUEVEN EL BIENESTAR CV EN LOS PACIENTES SOBREVIVIENTES AL CÁNCER 81
IX. BIBLIOGRAFÍA 82

DOCUMENTO TÉCNICO MANEJO DE LA CARDIOTOXICIDAD EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO	Código: **DT.DNCC.INEN.001**	
Emisor: **DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA**	Implementación: **2022**	Versión: **V.01**

I. INTRODUCCIÓN

Los avances de la Oncología Médica junto con las nuevas terapias antineoplásicas, así como los modernos equipos y técnicas de Radioterapia han logrado incrementar la sobrevida global y alcanzar mayores tasas de remisión de enfermedad en determinadas neoplasias oncológicas. No obstante, este progreso también genera eventos a nivel multisistémico, dentro de ellos el aparato cardiovascular, con la aparición de diversas manifestaciones clínicas según el órgano involucrado que pueden incrementar la morbilidad y mortalidad debido a sus eventos adversos.

Las enfermedades cardiovasculares (CVD) y las oncológicas son las entidades que mayor morbimortalidad ocasionan en el mundo. Incluso, las CVD pueden llevar a una prematura morbilidad y mortalidad entre los sobrevivientes del cáncer. La cardiotoxicidad (término que abarca la toxicidad sobre el corazón por efecto de la quimioterapia) se ha descrito ampliamente desde los años 70 con el uso de las antraciclinas. Este término se ha ampliado actualmente por la diversa variedad de medicamentos antineoplásicos, radioterapia y recientemente con el uso de inmunoterapia y terapias dirigidas, ocasionando daño a diferentes niveles tales como: hipertensión arterial (HTA), enfermedad arterial coronaria (CAD), trastornos de conducción, pericarditis, miocarditis, entre otros. El aumento de morbilidad y mortalidad puede ser por resultado de mayor cardiotoxicidad, o debido a un desarrollo acelerado de CVD, especialmente en presencia de factores de riesgo cardiovascular (CV).

Es por ello que la Cardio-Oncología emerge como una especialidad encargada de la prevención, detección, tratamiento y monitoreo de aquellos factores que pueden producir daño cardiovascular antes, durante y después del tratamiento médico oncológico y de radioterapia. Para el manejo complejo de la cardiotoxicidad y CVD, es fundamental el trabajo mediante un equipo multidisciplinario conformado por médicos oncólogos, radio oncólogos, cardiólogos y especialistas afines al tema en mención.

El presente Documento Técnico contiene las recomendaciones para prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y monitoreo de la cardiotoxicidad en pacientes oncológicos, basadas en la mejor evidencia científica disponible en la actualidad.

II. FINALIDAD

Contribuir a incrementar la prevención y detección de cardiotoxicidad, así como reducir la mortalidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes oncológicos mediante el manejo óptimo de la patología en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Estandarizar el manejo de la cardiotoxicidad en los pacientes oncológicos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1 Establecer las directrices para identificar los factores de riesgo de cardiotoxicidad en el paciente oncológico.
3.2.2 Establecer las directrices para el plan de trabajo en cardiotoxicidad en el paciente oncológico.
3.2.3 Establecer directrices para recomendaciones de manejo de cardiotoxicidad, así como medidas de prevención en el paciente oncológico.
3.2.4 Establecer las directrices para el seguimiento y monitoreo de la cardiotoxicidad en el paciente oncológico.

IV. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Las disposiciones contenidas en el presente Documento Técnico son de cumplimiento obligatorio para el personal asistencial que labora de forma asistencial en el Departamento de Oncología Médica, Departamento de Radioterapia y la Unidad Funcional de Cardiología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN.

V. BASE LEGAL

- Ley N° 26842, Ley General de Salud.
- Ley N° 28343, Ley que declara de interés y necesidad pública la descentralización de los servicios médicos oncológicos.
- Ley N° 28748, Ley que crea como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN.
- Ley N° 29344, Ley Marco de Aseguramiento Universal en Salud y su Decreto Supremo N° 008-2010-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley.
- Ley N° 29414, Ley que establece los derechos de las personas usuarias de los servicios de salud y su Decreto Supremo N° 027-2015-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley.
- Ley N° 29459, Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios.
- Ley N° 31336, Ley Nacional del Cáncer.
- Decreto Supremo N° 001-2007-SA, que aprueba el Reglamento de Organización y funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN.
- Decreto Supremo N° 034-2008-PCM, que calificó al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN como Órgano Público Ejecutor.
- Decreto Supremo N° 008-2010-SA, que aprueba el Reglamento de la Ley Marco de Aseguramiento Universal en Salud.
- Decreto Supremo N° 023-2021-SA, que aprueba la actualización del Plan Esencial de Aseguramiento en Salud (PEAS).
- Resolución Ministerial N° 540-2011/MINSA, que aprueba la Norma Técnica N° 091-MINSA/DIGEMID-V.01 "Norma Técnica de Salud para la Utilización de Medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales" y su modificatoria aprobada mediante Resolución Ministerial N° 721-2016/MINSA.
- Resolución Ministerial N° 546-2011/MINSA, aprueba la NTS N° 021-MINSA/DGSP-V.03, Norma Técnica de Salud "Categorías de Establecimientos del Sector Salud".
- Resolución Ministerial N° 539-2016/MINSA, que aprueba la NTS N° 123-MINSA/DIGEMID-V.01 "Norma Técnica de Salud que regula las actividades de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios".
- Resolución Ministerial N° 116-2018/MINSA, que aprueba la Directiva Administrativo N° 249-MINSA/2018/DIGEMID "Gestión del Sistema Integrado de Suministro Público de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios - SISMED", y su modificatoria aprobada mediante Resolución Ministerial N° 862-2019/MINSA.
- Resolución Ministerial N° 214-2018/MINSA, que aprueba la NTS N° 139-MINSA/2018/DGAIN: "Norma Técnica de Salud para la Gestión de la Historia Clínica".

- Resolución Ministerial N° 1361-2018/MINSA, que aprueba el "Documento Técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud".
- Resolución Ministerial N° 262-2020-MINSA, que aprueba el "Documento Técnico: Manejo de pacientes oncológicos en la pandemia por COVID-19".
- Resolución Ministerial N° 826-2021/MINSA, que aprueba las "Normas para la elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud".
- Resolución Jefatural N° 230-2012-J/INEN, que aprueba el Manual de Procedimientos para la Preparación y Administración de Quimioterapia y Terapia Biológica en Adultos, del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- Resolución Jefatural N° 324-2015-J/INEN, que aprueba la actualización de "Manual de Organización y Funciones de la Dirección de Medicina" (Departamento de Oncología Médica, Departamento de Oncología Pediátrica, Departamento de Especialidades Médicas y Departamento de Medicina Crítica)
- Resolución Jefatural N° 276-2019-J/INEN, que aprueba la Directiva Administrativa N° 001-2019-INEN/DICON-DNCC "Lineamientos para la elaboración de Documentos Normativos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas-INEN".

VI. CONTENIDO

6.1 ABREVIATURAS Y DEFINICIONES

6.1.1 ABREVIATURAS

5-FU	5-fluorouracilo
ACE	Enzima convertidora de angiotensina
ACC	American College of Cardiology
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ADT	Terapia de deprivación antiandrogénica
AEs	Eventos adversos
AHA	American Heart Association
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
ASCO	Sociedad Americana de Oncología Médica
ATG	Globulina antitimocítica
ATP	Adenosin trifosfato
AV	Aurículo-ventricular
AVK	Antagonistas de vitamina K
BB	Betabloqueadores

BNP	Péptido natriurético auricular tipo B
CAD	Enfermedad arterial coronaria
CDKi 4/6	Inhibidores de kinasas dependientes de ciclinas 4/6
CHA2DS2-VASc	Congestive heart failure or left ventricular dysfunction, hypertension, age ≥ 75 years (doubled), diabetes, stroke (doubled), vascular disease, age 65 - 74 years, sex category (female)
CIR	Cardiotoxicidad inducida por radioterapia
CMR	Resonancia magnética cardiaca
COMP	Cardio Oncología en cáncer de mama y en cáncer de próstata (Libro, Edición 2021)
CTRCD	Disfunción cardiaca relacionada a la terapia contra el cáncer
CVD	Enfermedad cardiovascular
CT	Tomografía computarizada
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4
CV	Cardiovascular
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
DES	Dietilestilbestrol
DT	Documento Técnico
ECG	Electrocardiograma
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society of Medical Oncology
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Food and Drug Administration
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FC	Frecuencia cardiaca
GLS	Deformación longitudinal global
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropina
GPC	Guía de Práctica Clínica

Gy	Gray
HAS-BLED	Hypertension, abnormal renal/liver function, stroke, bleeding story or predisposition, labile international normalized ratio, elderly (> 65 years), drug/alcohol concomitantly
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HBPM	Heparina de bajo peso molecular
HER2	Receptor tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico
HF	Insuficiencia cardiaca (heart failure)
HTA	Hipertensión arterial
IC	Intervalo de confianza
ICIs	Inhibidores de punto de control
IECAs	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IVIG	Inmunoglobulina intravenosa
IL-2	Interleukina 2
IMC	Índice de masa corporal
LVD	Disfunción de ventrículo izquierdo
lpm	Latidos por minuto
MMF	Micofenolato mofetil
mmHg	Milímetro de mercurio
MUGA	Angiografía con radionúclidos multigada
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NOAC	Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant
NT-proBNP	Fracción aminoterminal del propéptido natriurético tipo B
NYHA	New York Heart Association
PA	Presión arterial
PAH	Hipertensión arterial pulmonar
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica

SSC	Sociedad Sudamericana de Cardiología
STK	Síndrome de Takotsubo
RT	Radioterapia
TAC	Trombosis asociada al cáncer
Top	Topoisomerasa
UCI	Unidad de cuidados intensivos
T-DM1	Ado-trastuzumab emtansina
TKI	Inhibidor de tirosinkinasa
VEGF	Factor de crecimiento vascular endotelial
VHD	Enfermedad valvular cardiaca
VTE	Tromboembolismo

6.1.2 DEFINICIONES

TÉRMINO	DEFINICIÓN
Cardioprotección [1]	Cualquier evidencia que indique que la medicación atenúa cualquier disfunción cardiovascular (CV) que pueda ocurrir con terapia antineoplásica potencialmente cardiotóxica.
Cardiotoxicidad [2]	Cualquier evento o daño relacionado con la terapia antineoplásica (quimioterapia, RT, terapias dirigidas, inmunoterapia, ente otros) sobre el aparato CV. La definición exacta de cardiotoxicidad ha variado durante décadas; si se incluyen otros componentes como eventos vasculares o alteraciones del ritmo, el significado de cardiotoxicidad se altera con la introducción de nuevas terapias antineoplásicas.

Miocarditis por inmunoterapia [3,4]	La miocarditis por inmunoterapia es un evento raro, pero potencialmente severo, puede estar asociado con miositis/miastenia gravis, y es más común con la terapia en combinación. Los síntomas no son específicos. • Grado 1 (G1) (asintomática): ECG anormal o biomarcadores cardiacos anormales. • Grado 2 (G2) (síntomas leves): síntomas leves con biomarcadores cardiacos anormales y ECG. • Grado 3 (G3) (síntomas moderados): ecocardiograma transtorácica < 50% o resonancia magnética cardiaca (CMR) sugestivo o diagnóstico de miocarditis • Grado 4 (G4) (síntomas severos): síntomas que comprometen la vida con anormalidades en los exámenes cardiacos en G1-G3 Se debe tener precaución al considerar reiniciar inmunoterapia luego de toxicidad, y se debe temer en cuenta un seguimiento más cercano para monitoreo de síntomas. • En caso de miocarditis G1, se puede considerar reiniciar la inmunoterapia luego de la resolución de síntomas. • En el caso de miocarditis G2-G4, se justifica la interrupción permanente de la inmunoterapia.
Sobrevivientes al cáncer [2]	Una persona es considerada sobreviviente al cáncer desde el momento del diagnóstico, durante e inmediatamente después del tratamiento. Los miembros de la familia, amigos y cuidadores son también afectados por el cáncer.

1. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. Ann Oncol. 2020 Feb;31(2):171-190
2. Ruiz Mori E. Manual de Cardio-Oncología. 2018
3. NCCN guidelines. Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Toxicities. Version 3.2021 – May 14, 2021
4. Palaskas N, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis: Pathophysiological Characteristics, Diagnosis, and Treatment. Journal of American Heart Association. 2020
5. NCCN guidelines. Survivorship. Version 2.2021 - July 1, 2021.

6.2 PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

Manejo de la cardiotoxicidad en el paciente oncológico.

6.3 NOMBRE Y CÓDIGO CIE-10

CÓDIGO CIE-10	NOMBRE
I10	Hipertensión arterial
I30 – I52	Otras formas de enfermedad al corazón
I30	Pericarditis aguda
I31	Otras enfermedades del pericardio
I32	Pericarditis en enfermedades clasificadas bajo otro concepto
I33	Endocarditis aguda y subaguda
I34	Trastornos de válvula mitral no reumáticos
I35	Trastornos de válvula aórtica no reumáticos
I36	Trastornos de válvula tricúspide no reumáticos
I37	Trastornos de válvula pulmonar no reumáticos
I38	Endocarditis, válvula no especificada
I39	Endocarditis y trastornos de las válvulas cardiacas en enfermedades clasificadas bajo otro concepto
I40	Miocarditis aguda
I41	Miocarditis en enfermedades clasificadas bajo otro concepto
I42	Miocardiopatía
I43	Miocardiopatía en enfermedades clasificadas bajo otro concepto
I44	Bloqueo auriculoventricular y de rama izquierda del haz
I45	Otros trastornos de conducción
I46	Paro cardiaco
I47	Taquicardia paroxística
I48	Fibrilación auricular
I49	Otras arritmias cardiacas
I50	Insuficiencia cardiaca
I51	Complicaciones y descripciones mal definidas de enfermedad cardiaca
I52	Otros trastornos cardiacos en enfermedades clasificadas bajo otro concepto

6.4 METODOLOGÍA

6.4.1 DE LA ELABORACIÓN

a) Las directrices de manejo de cardiotoxicidad en el paciente oncológico contenidos en el presente Documento Técnico, se basan en las recomendaciones actuales vertidas por las principales guías de práctica clínica (GPC) internacionales y bibliografía local disponibles: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (1,2), European Society for Medical Oncology Consensus Recommendations (ESMO) (3), ESMO management of toxicities from immunotherapy (4), Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (5), European Society of Cardiology (ESC) (6) Manual de Cardio Oncología - Perú (2018) (7) y Manual de Cardio Oncología en cáncer de mama y en cáncer de próstata (2021) (8).

b) La elección de las guías y bibliografía mencionadas se realizó en base a un consenso formal considerando el año de publicación y de actualización, así como contar con un proceso metodológico que describa la jerarquización de la evidencia empleada **(Anexo N° 1)**.

c) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) utiliza 3 categorías según sea el nivel de evidencia y el consenso de cada uno de sus miembros **(Tabla N° 1).** Cuenta con la GPC "Management of Immunotherapy-Related Toxicities" y la GPC Survivorship donde se menciona a la enfermedad cardiovascular (CVD) y cardiotoxicidad en los pacientes sobrevivientes al cáncer. Se hará mención del nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: **(1, NCCN)**, según corresponda.

Tabla N° 1. Jerarquización de la evidencia de la NCCN

CATEGORÍA DE RECOMENDACIÓN	DEFINICIÓN
1	Alto nivel de evidencia y con consenso uniforme que la intervención es adecuada.
2A	Menor nivel de evidencia, pero con consenso uniforme que la intervención es adecuada.
2B	Nivel inferior de evidencia sin un consenso uniforme, pero sin grandes desacuerdos.
3	Cualquier nivel de evidencia y con grandes desacuerdos.

d) European Society for Medical Oncology (ESMO) utiliza los niveles de evidencia y grados de recomendación adaptado del sistema de calificaciones del Servicio de Salud Pública de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos **(Tabla N° 2).** Se cuenta con las siguientes GPC: "Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations" (2020); "Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up" (2017). Se hará mención al nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: **(IA, ESMO)**, según corresponda.

Tabla N° 2. Jerarquización de la evidencia de ESMO

NIVELES DE EVIDENCIA	DEFINICIÓN
I	Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorizado grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metaanálisis de ensayos aleatorios bien realizados sin heterogeneidad.
II	Estudios pequeños randomizados o grandes estudios randomizados con sospecha de sesgo (nivel de calidad metodológica baja) o metaanálisis de esos estudios o de estudios con heterogeneidad demostrada.
III	Estudios prospectivos tipo cohorte.
IV	Estudios retrospectivos tipo cohorte o estudios caso-control.
V	Estudios sin grupo control, reporte de casos y opinión de expertos.
GRADOS DE RECOMENDACIÓN	**DEFINICIÓN**
A	Fuerte evidencia de eficacia con un beneficio clínico sustancial, fuertemente recomendado.
B	Fuerte o moderada evidencia de eficacia, pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado.
C	La evidencia insuficiente de eficacia o beneficio no supera el riesgo o las desventajas (eventos adversos, costos, etc.), opcional.
D	Evidencia moderada contra la eficacia o para el resultado adverso, generalmente no recomendado.
E	Fuerte evidencia en contra de la eficacia o de resultados adversos, no recomendado.
Adaptado del Sistema de clasificación del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas.	

e) La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) cuenta con una GPC: "SEOM Clinical guidelines on cardiovascular toxicity" (2018) y utiliza la misma jerarquización de la evidencia que ESMO. Se hará mención del nivel de recomendaciones de la siguiente manera: **IA, SEOM**; según corresponda.

f) European Society of Cardiology (ESC) cuenta con una GPC: "ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines" (2016). Se mencionará el año de publicación de la siguiente manera: **2016, ESC**; según corresponda.

g) Se cuenta a nivel local con 2 libros que abordan la cardiotoxicidad en el paciente oncológico: "Manual de Cardio Oncología" (2018) avalado por la

Sociedad Sudamericana de Cardiología (SSC). Se mencionarán las recomendaciones según el año de publicación de la siguiente manera: **2018, SSC**; según corresponda; y el libro "Cardio Oncología en cáncer de mama y en cáncer de próstata" (2021). Se mencionarán las recomendaciones según el año de publicación de la siguiente manera: **2021 COMP**; según corresponda.

h) Con respecto a las directrices del Documento Técnico: "Manejo de la cardiotoxicidad en el paciente oncológico":

- El presente Documento Técnico: "Manejo de la cardiotoxicidad en el paciente oncológico", considera drogas que cuenten con aprobación por la agencia regulatoria nacional DIGEMID o agencias regulatorias internacionales de alta vigilancia (como FDA y/o EMA, por ejemplo).
- La prescripción de las drogas se rige considerando el petitorio farmacológico institucional del INEN.
- La prescripción de drogas no consideradas en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), se realizará según normativa vigente.

6.4.2 DE LA IMPLEMENTACIÓN

a) El proceso de implementación inicia con la difusión del Documento Técnico en el portal web del INEN (https://portal.inen.sld.pe/).

b) Las estrategias de implementación consisten en capacitaciones continuas al personal de salud y/o administrativo, recordatorios (mails, protectores de pantalla, afiches, etcétera).

c) Se puede considerar al presente Documento Técnico como sustento para solicitar la utilización de medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) según normativa vigente.

6.4.3 DE LA ACTUALIZACIÓN

a) La actualización del Documento Técnico se realizará con una frecuencia de cada 3 años.

b) La actualización se realizará en un período menor cuando existan:

- Nuevas intervenciones diagnósticas y/o de manejo avalada por guías internacionales.
- Reciente aprobación de drogas por la agencia regulatoria nacional DIGEMID o agencias regulatorias internacionales de alta vigilancia como FDA y/o EMA.
- Indicaciones consideradas en el presente Documento Técnico que hayan perdido vigencia o hayan sido reemplazadas por otras.

6.5 CONSIDERACIONES GENERALES

6.5.1 CRITERIOS GENERALES

a) La decisión del tratamiento médico está basada en el juicio clínico del médico (oncólogo, radio oncólogo y cardiólogo). El presente Documento Técnico no tiene como finalidad reemplazar el juicio clínico.

b) La elección del tratamiento se realizará valorando la condición clínica del paciente, los antecedentes, el tipo de tratamiento recibido, tratamientos previos y la disponibilidad de las terapias.

6.5.2 DEFINICIÓN

En la última década, la mortalidad relacionada con el cáncer ha disminuido, esto ha llevado obtener un mayor reconocimiento de la importancia de los efectos adversos relacionados con el tratamiento del cáncer, siendo algunos de los más frecuentes y relevantes los de naturaleza cardiovascular (9). En 1986, se describió por primera vez el término de cardio-oncología; la cual fue actualizada en el 2015. Desde esa fecha el enfoque de la cardio-oncología ha cambiado, incluyendo no sólo el término cardiotoxicidad sino también otras enfermedades cardiovasculares, especialmente la toxicidad vascular y arritmias. La cardio-oncología es un campo emergente de la cardiología que se centra en las enfermedades cardiovasculares de los pacientes con cáncer cuyo fin es la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la cardiotoxicidad resultante de la quimioterapia y/o la radioterapia.

El término cardiotoxicidad se refiere a las complicaciones cardíacas que pueden presentar como una consecuencia devastadora inducida por el tratamiento que produce un efecto directo sobre la función y la estructura del corazón (6,10). Incluye desde el tradicional efecto de las antraciclinas sobre el músculo cardiaco (cardiomiopatía dilatada), fenómenos de vasoespasmo e isquemia del 5-FU, bradiarritmias como consecuencia de talidomida, trastornos de coagulación por uso de tamoxifeno, radioterapia que puede afectar las válvulas cardiacas o los vasos coronarios a través de la fibrosis, incremento de la PA por bevacizumab (inhibidor VEGF), trastuzumab que condiciona diversos grados de disfunción ventricular reversible, y recientemente la miocarditis autoinmune inducida por inmunoterapia con los inhibidores de punto de control (ICIs) **(2018, SSC).** Desde la década de 1960 la disfunción cardiaca resultante de la exposición a medicamentos anticancerígenos fue reconocida con la introducción de las antraciclinas en el tratamiento oncológico **(2021, COMP).**

La cardiotoxicidad se produce hasta en una cuarta parte de los pacientes con cáncer (dependiendo de sus factores de riesgo cardiovascular subyacentes y del agente quimioterapéutico administrado) (11), aunque las cifras actuales probablemente estén subestimadas.

El compromiso cardiaco en el cáncer se debe de establecer en tres aspectos:

- Pacientes que tienen una enfermedad cardiovascular (CVD) previa y que desarrollan cáncer.
- Pacientes que el cáncer puede comprometer el corazón por invasión o por metástasis.
- Pacientes que por el tratamiento oncológico el corazón se afecta.

Unidades de Cardio Oncología

Frente a la situación, y sobre todo por la importancia del reconocimiento temprano de la toxicidad que ejercen los medicamentos antineoplásicos, se estableció la necesidad en diversos países de la creación de unidades de Cardio-Oncología (siendo considerada una subespecialidad de la cardiología) dedicados a la atención de pacientes oncológicos que están expuestos a sufrir un evento cardiotóxico. Están constituidas por un equipo multidisciplinario, integrado por

DR. ENRIQUE RUIZ MORI
CMP 19718 RNE 9364
Médico Jefe del Equipo Funcional de Cardiolog...
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

cardiólogos, oncólogos, radio oncólogos, hematólogos, personal de enfermería, entre otros, quienes buscan brindar una atención específica en la prevención, diagnóstico, tratamiento de los efectos tóxicos del tratamiento oncológico **(2021, COMP)** (12).

6.5.3 INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la cardiotoxicidad depende de diversos factores que están relacionados con las terapias oncológicas (tipo de medicamento, dosis administrada durante cada ciclo, dosis acumulativa, horario de administración, vía de administración, combinación de otras drogas cardiotóxicas o la asociación con la radioterapia) y factores relacionados con el paciente (edad, presencia de factores de riesgo cardiovascular (CV), enfermedad cardiovascular (CVD) previa o antecedente de radioterapia (RT) a nivel mediastinal.

Las tasas de incidencia de los agentes quimioterapéuticos comúnmente asociados con efectos adversos incluyen el grupo de antraciclinas (1 - 26%) (11,13,14), ciclofosfamida a altas dosis (7 - 28%) (11,15,16), trastuzumab (2 - 28%) e inhibidores de tirosinkinasa (TKI) (0.05 - 11%) (11,13). En el **Anexo N° 2** se muestra la incidencia de disfunción ventricular izquierda con agentes antineoplásicos.

Los tratamientos actuales contra el cáncer se asocian con diferentes grados y tipos de toxicidad cardiaca directa; por ejemplo, toxicidad miocárdica, isquemia, hipertensión, arritmias (17–19). Las enfermedades cardiovasculares son la causa principal de mortalidad en pacientes con cáncer de mama > 50 años (20).

Se desconoce el verdadero impacto de las terapias antineoplásicas en el desarrollo de toxicidades cardiovasculares en la población adulta sobreviviente del cáncer. Sin embargo, se tiene información en estudios longitudinales en la población pediátrica: en un estudio de largos sobrevivientes de cáncer infantil se mostró que de 15 a 25 años después del diagnóstico pueden tener una tasa de mortalidad cardíaca 8.2 veces mayor en comparación con la media nacional para la edad y el sexo (20,21). En comparación con los controles, los sobrevivientes de cáncer infantil a largo plazo tuvieron tasas 15 veces mayores de insuficiencia cardiaca congestiva y tasas de hasta 10 veces más de enfermedad cardiovascular (CVD). Estos resultados demuestran que los efectos cardiovasculares tienen un impacto significativo en los largos sobrevivientes del cáncer por el perjudicial daño de la terapia antineoplásica.

6.5.4 FACTORES DE RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD

A pesar que no se dispone de scores de cardiotoxicidad prospectivas basada en pruebas para estratificar el riesgo de complicaciones cardiovasculares en los pacientes con tratamiento contra el cáncer; diversos datos en los ensayos clínicos y estudios de la vida real permiten reconocer las poblaciones con mayor riesgo de cardiotoxicidad **(Tabla N° 1)** (6,22,23).

Tabla N° 1. Factores de riesgo de cardiotoxicidad

FACTORES DE RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD	
Factores demográficos	
1	Mujer.
2	Edad < 15 o > 65 años (> 50 años para trastuzumab, > 65 años para antraciclinas).
3	Historia familiar de enfermedad cardiovascular (CVD) prematura (< 50 años).
Tratamiento previo del cáncer con terapia cardiotóxica	
1	Altas dosis de antraciclinas (> 250 mg/m^2 doxorubicina o equivalente)
2	Altas dosis de radioterapia torácica (> 30 Gy)
3	Bajas dosis de antraciclinas combinado con radioterapia torácica o trastuzumab (terapia secuencial)
Riesgo cardiovascular (> 2 factores)	**Objetivos del tratamiento para el control de los factores de riesgo cardiovasculares**
Hipertensión	< 140/90 mmHg (iniciar antihipertensivo si PA >140/90 mmHg o PA > 160/90 mmHg si edad > 80 años)
Diabetes	Hemoglobina glicosilada (HbA1c) < 7.5%
Dislipidemias (hipercolesterolemia)	• Prevención secundario o muy alto riesgo de evento cardiovascular: Colesterol LDL < 70 mg/dl. • Prevención primaria si muy alto riesgo de evento cardiovascular: Colesterol LDL < 100 mg/dl. • Prevención primaria si bajo-moderado riesgo de evento cardiovascular: Colesterol LDL < 115 mg/dl.
Fumador	Evitar el uso o suspender el tabaco/cigarrillo
Obesidad	< 30 kg/m^2
Estilo de vida sedentario	> 2.5 horas/semana de actividad física de intensidad moderada.
Alta ingesta de alcohol	Minimizar la ingesta de alcohol
Condiciones no cardiacas que podrían incrementar el riesgo de evento cardiovascular: Disfunción tiroidea, anormalidades de electrolitos, enfermedad renal crónica.	
Enfermedad cardiaca previa	

1.	Fracción de eyección ventricular (FEVI) baja (53%)
2.	Antecedentes de: insuficiencia cardíaca (HF) (con fracción de eyección preservada a reducida), disfunción asintomática de ventrículo izquierdo (FEVI < 50% o péptido natriurético alto), miocardiopatía (hipertrófica, dilatada, restrictiva), evidencia de enfermedad arterial coronaria (CAD) (infarto de miocardio previo, angina, isquemia miocárdica), arritmias cardíacas clínicamente relevantes (por ejemplo: fibrilación auricular, QT prolongado, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular), enfermedad valvular cardiaca (VHD) moderada o grave con hipertrofia de ventrículo izquierdo o LVD.

Fuentes:

SCORE Risk Charts. The European cardiovascular disease risk assessment model. European Society of Cardiology. 2021.
2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. 2016.
NCCN guidelines. Survivorship. Version 2.2021 – July 1, 2021.
World Heart Federation, Stroke and hypertension – May 2017.
World Health Organization, Obesity- April 2020.

6.5.5 FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos por los que se produce el daño a nivel de miocardio, se han clasificado de manera general en 2 tipos de cardiotoxicidad (tipo y tipo II) **(Tabla N° 2)**:

- **Cardiotoxicidad tipo I:** El más clásico ejemplo de este mecanismo son las antraciclinas (doxorubicina, epirubicina, idarubicina) y mitoxantrona; las cuales causan una disfunción cardiaca dosis dependiente, a través de generación de especies reactivas de oxígeno. Investigaciones en modelos animales propusieron que el daño cardiaco inducida por la doxorubicina está mediada por la topoisomerasa IIb en los miocitos a través de la formación de complejos que inducen la ruptura de doble cadena de ADN y de la formación de especies reactivas de oxígeno (24). Los miocitos sufren una muerte celular y tienen un potencial mínimo de reemplazo. En este sentido, el daño cardíaco en el nivel celular puede considerarse irreversible, aunque la función cardíaca puede ser preservado y la compensación optimizada a través de terapia farmacológica (25).
- **Cardiotoxicidad tipo II:** Es la producida por anticuerpos monoclonales (como trastuzumab o pertuzumab, por ejemplo); relacionada con un daño cardiaco reversible que permite una recuperación en la funcionalidad y el reinicio del tratamiento. Su incidencia es variable, dependiendo de los factores de riesgo asociados en cada paciente; siendo uno de los principales la asociación con antraciclinas (26,27). Por lo tanto, las GPC de manejo médico del cáncer no recomiendan el uso concomitante de antraciclinas y trastuzumab.

Tabla N° 2. Diferencias entre Cardiotoxicidad tipo I y II

	CARDIOTOXICIDAD TIPO I	CARDIOTOXICIDAD TIPO II
Droga principal (similar a:)	Antraciclinas	Trastuzumab
Mecanismo Celular	Muerte celular	Disfunción celular
Reversibilidad	Irreversible	Predominantemente reversible

Dosis dependiente	Si (acumulativa)	No (no acumulativa)
Factores de riesgo	Edad Cardiomiopatía previa Uso concomitante con radioterapia Quimioterapia combinada	Quimioterapia combinada (especialmente con antraciclinas) Cardiomiopatía previa.
Pronóstico	Peor pronóstico	Mejor pronóstico

Fuentes:
J. Ganame, A. Lepori. Post chemotherapy cardiotoxicity: the magnitude of the problem- Expert Review (28).
Ruiz Mori E. Cardio Oncología en cancer de mama y en cáncer de próstata. 2021

DR. ENRIQUE RUIZ MORI
CMP 19718 RNE 9364
Médico Jefe del Equipo Funcional de Cardiología
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

6.5.6 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE CARDIOTOXICIDAD

Cardiotoxicidad está definida como cualquier evento cardiovascular relacionado al tratamiento del cáncer. A lo largo de la historia se han utilizado diversas definiciones de disfunción cardiaca relacionada con terapia del cáncer (29).

Los criterios diagnósticos de cardiotoxicidad se definen como una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) ≥ 15 puntos porcentuales desde la línea de base, siempre que el valor absoluto de FEVI se mantiene > 53% (históricamente el punto de corte fue 10 puntos porcentuales, incluso si la FEVI se mantiene > 53%). Esta disminución debe ser confirmada por imágenes cardiacas repetidas (30). La frecuencia del estudio debe realizarse de 2 a 3 semanas después del estudio diagnóstico inicial donde se evidencia la disminución de la FEVI. Esta disminución puede ser categorizada como sintomática o asintomática; o respecto a la reversibilidad (22,30).

- Reversible: a menos de 5% de la línea de base.
- Parcialmente reversible: Mejora en 10% desde el nadir, pero a menos del 5% por debajo de la línea base.
- Irreversible: Mejora en < 10% desde el nadir, pero permanece >5% por debajo de la línea base.
- Indeterminado: El paciente no se encuentra disponible para la reevaluación.

6.5.7 HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS PARA DETECTAR CARDIOTOXICIDAD

La evaluación diagnóstica debe incluir historia clínica y técnicas de detección (incluye imágenes y/o biomarcadores) **(Tabla N° 3)**:

- Historia clínica: El primer paso es identificar a pacientes con alto riesgo de cardiotoxicidad es mediante la evaluación de los factores de riesgo **(Tabla N° 1),** resaltando los antecedentes de factores de riesgo cardiovascular (CV), enfermedad cardiaca estructural preexistente y tratamientos cardiotóxicos previos (6,22).
- Electrocardiograma (ECG): Es recomendado en todos los pacientes antes y durante el tratamiento. De ser anormal deberá tener evaluación por cardio-oncología (31). Es útil para detectar cualquier signo de cardiotoxicidad, incluyendo: taquicardia en reposo, cambios en el segmento ST - T, desórdenes de conducción, prolongación de intervalo QT o arritmias. No obstante, estos cambios en el ECG no son específicos y pueden estar relacionados a otros factores.
- Biomarcadores cardiacos: Se puede considerar el uso de biomarcadores cardiacos durante la quimioterapia cardiotóxica con el fin de detectar

cardiotoxicidad temprana. Actualmente no hay evidencia clara para retener o interrumpir quimioterapia o terapias dirigidas basado en un resultado de biomarcadores. No obstante, un resultado de biomarcador anormal es indicativo de un mayor riesgo de cardiotoxicidad.

El papel exacto y el momento de la medición de biomarcadores en cada paciente sometido a quimioterapia potencialmente cardiotóxica aún no está determinado.

- Troponinas cardiacas:
  - Las troponinas cardiacas se consideran una alternativa a los ecocardiogramas seriados para el control de los pacientes con tratamiento en base a antraciclinas ± trastuzumab o inhibidores de tirosinkinasa (TKI) (3,32).
  - En pacientes tratados con trastuzumab (principalmente aquellos expuestos previamente a antraciclinas), la elevación de la troponina I puede identificar pacientes que desarrollarán disfunción cardiaca y aquellos que no se recuperarán a pesar de tratamiento para HF(33,34) .
  - La elevación de troponina I sérica en pacientes tratados con antraciclinas y/o trastuzumab predice disfunción de ventrículo izquierdo subsecuente (LVD).
  - El rol de los biomarcadores cardiacos para detectar cardiotoxicidad debido a terapia dirigida incluyendo trastuzumab no está claro.
- BNP y NT-proBNP
  - El uso de BNP para detectar HF está ampliamente establecido, e incluso los niveles muy bajos pueden identificar pacientes de alto riesgo y guiar decisiones de tratamiento (35).
  - En el contexto de quimioterapia y cardiotoxicidad, la medición de BNP y NT-proBNP podría ser útil para identificar disfunción CV inducida por antraciclinas, pero su rol en la práctica rutinaria y seguimiento para definir pacientes de alto riesgo no está definido (36)(37).

- Imágenes:
  - Ecocardiografía:
    - La medición cuantitativa de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y la función diastólica mediante la ecocardiografía es el método de elección para la detección de cardiotoxicidad antes, durante y después de la terapia antineoplásica, con la finalidad identificar pacientes con alto riesgo de complicaciones CV y establecer un valor basal, en caso de que los síntomas sugieran una disfunción CV durante el tratamiento.
    - La ecografía bidimensional (2D) mediante el método de Simpson es la técnica de imagen más utilizada para controlar la función cardíaca durante y después de la quimioterapia (38); sin embargo, la ecografía tridimensional (3D) ha mejorado la seguridad diagnóstica (39).
    - Múltiples factores de estrés pueden conducir a la reducción de FEVI en los pacientes oncológicos; sin embargo, el tratamiento antineoplásico es una causa común.
    - Los estudios han utilizado el término "disfunción cardiaca relacionada a la terapia contra el cáncer (CTRCD)" definida como una disminución de la FEVI ≥ 15 puntos porcentuales, a un valor dejado del límite inferior normal (siempre que el valor absoluto de FEVI permanece > 50%) [Históricamente el 10% era el límite,

incluso si la FEVI absoluta se mantuvo > 50%] (40,41). De manera general, si hay una reducción de la FEVI de 10 puntos porcentuales, y especialmente si el número está por debajo del límite inferior normal (o FEVI < 50%) esto es considerado como una evidencia potencial de cardiotoxicidad (42). Este descenso debe ser confirmado con una nueva imagen realizada a las 2 - 3 semanas luego del estudio diagnóstico basal que mostró el descenso de la FEVI. La disminución de la FEVI puede ser categorizado como sintomático o asintomático, o con relación a la reversibilidad

- La valoración basal de la FEVI antes de recibir la primera dosis del tratamiento es un dato importante como parámetro de seguimiento tomando como valor normal mínimo 53% (30). La presencia de un valor basal en 50% amerita considerar no usar una droga de alto potencial cardiotóxico y evaluar algún esquema alternativo; sobre todo en personas con factores de riesgo (6).
- Durante el seguimiento se recomienda la evaluación de FEVI incluso en aquellos asintomáticos y en los siguientes tiempos **(2018, SSC)** (7):
  - Después de la administración de la mitad de la dosis prevista de antraciclina.
  - Después de la administración de una dosis acumulada de 300 mg/m^2 de doxorubicina, 450 mg/m^2 de epirubicina, 60 mg/m^2 de mitoxantrona.
  - Después de la administración de una dosis acumulada de 240 mg/m^2 de doxorubicina o 360 mg/m^2 de epirubicina en pacientes menores de 15 años o más de 60 años.
- La FDA recomienda la evaluación de la FEVI antes de la iniciación de terapia de ciertos agentes como trastuzumab y pertuzumab **(Anexo N° 3)**
- Se debe evaluar después de la administración de cada ciclo y después de 3, 6 y 12 meses posteriores a la finalización de la terapia con antraciclinas.
- Para los pacientes en tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-HER2 (como trastuzumab, por ejemplo), el seguimiento de la función ventricular se debería iniciar previo al tratamiento y cada tres meses mientras dura el tratamiento; y luego cada 12 y 18 meses (6,43).
- La ecocardiografía también puede detectar otras complicaciones de la terapia contra el cáncer, incluyendo enfermedad valvular, pericárdica y hallazgos sugestivos de hipertensión pulmonar (44,45).

- Angiografía con radionúclidos multigada (MUGA) (46):
  - Ha sido utilizada por años para el diagnóstico de cardiotoxicidad inducida por quimioterapia con una alta precisión y reproducibilidad. Sin embargo, su uso puede estar restringido por exposición a la radiación y proporciona sólo una cantidad limitada de información adicional sobre la estructura cardiaca y la hemodinámica.
  - Como la ecocardiografía y MUGA tienen diferentes valores de referencia, la misma técnica debe emplearse para fines de seguimiento.
- Resonancia cardiaca nuclear (47,48):

- Es una herramienta útil para la evaluación de estructuras cardiacas y su función. Es útil para determinar las causas de LVD y para diferenciar la función ventricular derecha e izquierda en casos difíciles.
- También permite la evaluación del pericardio, especialmente en pacientes con irradiación torácica.
- La resonancia cardiaca nuclear es un test excelente para evaluar masas y condiciones infiltrativas (por ejemplo, la fibrosis difusa por antraciclinas no puede ser evaluada generalmente por técnicas convencionales).

DR. ENRIQUE RUIZ MORI
CMP 19718 RNE 9364
Médico Jefe del Equipo Funcional de Cardio...
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Tabla N° 3. Herramientas diagnósticas para la detección de cardiotoxicidad

TÉCNICA	CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	VENTAJAS	MAYORES LIMITACIONES
Ecocardiograma: • 3D basada en FEVI • 2D Simpson • Deformación longitudinal global (GLS)	• FEVI: descenso > 10 punto porcentual a un valor por debajo del límite inferior de normalidad sugiere cardiotoxicidad. • GLS: reducción relativa > 15% de la línea de base puede sugerir cardiotoxicidad.	• Amplia disponibilidad. • Ausencia de radiación. • Evaluación de la hemodinámica y otras estructuras cardiacas.	• Variabilidad entre observadores. • Calidad de la imagen. • GLS: variabilidad entre proveedores, requisitos de la técnica.
Imagen cardiaca nuclear (MUGA)	• Disminución de > 10 puntos en la FEVI con un valor ≤ 50% identifica pacientes con cardiotoxicidad.	• Reproducibilidad	• Exposición acumulativa a radiación. • Información limitada sobre estructuras cardiacas y hemodinámica.
Resonancia magnética cardiaca (CMR)	• Típicamente usada si otras técnicas no son concluyentes para confirmar la presencia de disfunción de ventrículo izquierdo si el valor de la FEVI es borderline.	• Precisión, reproducibilidad. • Detección de fibrosis. miocárdica difusa usando mapeo T1/T2 y evaluación de fracción de volumen extracelular.	• Disponibilidad limitada. • Adaptación del paciente (claustrofobia, retener la respiración, tiempos de adquisición prolongados).
Biomarcadores cardiacos: • Troponina I • Troponina I de alta sensibilidad	• Un aumento identifica a los pacientes que reciben antraciclinas que pueden	• Precisión, reproducibilidad. • Amplia disponibilidad. • Alta sensibilidad	• Evidencia insuficiente para establecer un significado de los aumentos sutiles. • El papel de la

• BNP • NT-proBNP	beneficiarse de IECA. • El rol rutinario de BNP y NT-proBNP en el seguimiento de pacientes de alto riesgo requiere más investigación.		vigilancia de rutina no está claramente establecido.

Fuente: 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. 2016

DR. ENRIQUE RUIZ MOR
CMP 19718 RNE 9364
Médico Jefe del Equipo Funcional de Cardio...
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Tabla N° 4. Recomendaciones de herramientas diagnósticas para detectar cardiotoxicidad

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	Los pacientes con alto riesgo de cardiotoxicidad deben ser referidos para evaluación CV (idealmente un cardio-oncólogo) antes del inicio de la terapia antineoplásica.	**IIIA, SEOM**
2	Para pacientes oncológicos que requieren un tratamiento potencialmente cardiotóxico, se recomienda un ECG basal (incluida la medición del QT)	**IA, ESMO 2018, SEOM**
3	En pacientes programados para terapia antineoplásica con HF o disfunción de ventrículo izquierdo (LVD) asociada, se recomienda una evaluación inicial (basal) de la FEVI y la función diastólica. **Nota:** En pacientes con una FEVI disminuida por debajo de valores normales (53%), deben ser referidos a cardio-oncología.	**IA, ESMO** **IA, SEOM**
4	Se recomienda imágenes altamente reproducibles, cuantitativas, no irradiantes con control de calidad [por ejemplo, la ecocardiografía cuantitativa 2D/3D y resonancia magnética cardiaca (CMR) tienen estas características] • Se recomienda la misma modalidad de imagen durante el seguimiento para cada paciente **(IA, ESMO).** • El ecocardiograma es de elección para una valoración global de la estructura cardiaca y función (como basal y durante el seguimiento) **(IIIA, SEOM)**. • Se puede considerar el uso de GLS del ventrículo izquierdo basal y el seguimiento (para monitorizar la función sistólica del ventrículo izquierdo) **(IIIC, ESMO).** • En pacientes con baja calidad de imágenes, la CMR es la mejor opción para evitar la	**IA, ESMO** **IIIA, SEOM**

	radiación asociada con las técnicas de medicina nuclear. **Nota:** el uso de imágenes debe adaptarse a la disponibilidad local y la experiencia de los profesionales de la salud.	
5	En pacientes asintomáticos con FEVI normal que reciben antraciclinas deben someterse a una vigilancia para estratificación de riesgo y detección de cardiotoxicidad que consiste en lo siguiente: • Medición periódica (cada 3 a 6 semanas o antes de cada ciclo) de troponina T o I, BNP o NT pro-BNP (si estos biomarcadores están disponibles) utilizando el mismo método o modalidad **(IIIC, ESMO).** Reevaluación de la función del ventrículo izquierdo con imágenes luego de una dosis acumulativa > 250 mg/m² de doxorubicina o su equivalente, cada 100 mg/m² adicionales (o aproximadamente 200 mg/m² de epirubicina) más allá de 250 mg/m², y al final de la terapia, incluso si < 400 mg/m² **(IA, ESMO).**	**IIIC, ESMO**
6	Siguiendo las recomendaciones de FDA para pacientes asintomáticos con enfermedad no metastásica que reciben tratamiento adyuvante con trastuzumab, la vigilancia rutinaria consiste en imágenes cardiacas cada 3 meses para la detección de cardiotoxicidad. Sin embargo, esta estrategia en pacientes con bajo riesgo CV, sin evidencia temprana de LVD, no se ha demostrado, y por el contrario, los pacientes de alto riesgo pueden requerir un seguimiento más cercano.	**IIB, ESMO**
7	El uso rutinario de biomarcadores cardiacos (troponinas cardiacas T o I) para pacientes sometidos a quimioterapia potencialmente cardiotóxica no está bien establecido. No obstante, para pacientes de alto riesgo (CVD preexistentes y significativa) y aquellos que reciben altas dosis de quimioterapia cardiotóxica como antraciclinas, se puede considerar la medición de dichos biomarcadores basales. Se necesitan valores de referencia basales para evaluar cambios significativos durante el seguimiento.	**IIIA, ESMO**
8	La evaluación de biomarcadores cardiacos puede ser considerada como una herramienta útil de vigilancia de seguridad cardiaca en pacientes que reciben terapia con antraciclinas, terapia anti-HER2 o TKIs.	**IIIC, ESMO** **IIA, SEOM**
9	Los pacientes asintomáticos sometidos a terapia anti-HER2 para enfermedad metastásica deben	**IB, ESMO**

DR. ENRIQUE RUIZ MORI
CMP 19718 RNE 9364
Médico Jefe del Equipo Funcional de Cardiología
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

	tener una estrategia de vigilancia de cardiotoxicidad que consiste en: examen físico periódico, biomarcadores cardiacos y/o imágenes cardiacas.	
10	Los pacientes que reciben terapia antineoplásica asociada con un alto riesgo de HTA, especialmente los inhibidores VGEF, se recomienda una medición basal de la presión arterial (PA) y monitoreos seriados de PA, junto con una estrategia de vigilancia de cardiotoxicidad que puede consistir en: examen físico periódico, biomarcadores cardiacos y/o imágenes cardiacas.	**IA, ESMO**

6.5.8 SCREENING Y ESTRATEGIAS DE DETECCIÓN TEMPRANA

Las estrategias de screening y detección de cardiotoxicidad incluyen imágenes cardiacas [ecocardiograma, imagen nuclear, resonancia magnética cardiaca (CMR)] y biomarcadores (troponina, péptido natriurético). La elección de las modalidades depende de la experiencia local y la disponibilidad de las pruebas. Asimismo, se debe tener en consideración lo siguiente (6):

- Se debe usar la misma modalidad de imágenes y/o biomarcadores para la detección continua a lo largo del tratamiento. No se recomienda cambio entre pruebas similares.
- Se prefiere las pruebas o modalidades con la mejor reproducibilidad.
- Se prefiere las modalidades de imágenes que pueden proporcionar información clínica relevante adicional (por ejemplo: función de ventrículo derecho, presiones, función valvular, evaluación del pericardio).
- Se prefieren imágenes de alta calidad sin radiación (si están disponibles).

El momento y la frecuencia exacta de la realización de imágenes y/o toma de biomarcadores dependerá del tratamiento del cáncer, dosis acumulativa de terapia cardiotóxica, vía de administración, duración de terapia, y el riesgo cardiovascular (CV) basal del paciente.

Tabla N° 5. Recomendaciones de screening para pacientes que recibirán terapia antineoplásica que produce cardiotoxicidad

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	Se recomienda el screening de factores de riesgo CV conocidos en pacientes con cáncer, así como el tratamiento de factores de riesgo CV identificados de acuerdo a las directrices/guías actualizadas de manejo.	**IA, ESMO IIIA, SEOM 2021, COMP**
2	Varios tipos de terapia antineoplásica previas (especialmente la RT mediastinal y en el lado izquierdo del tórax, así como algunos agentes de quimioterapia y terapias dirigidas) pueden afectar al sistema CV, por lo que se recomienda el monitoreo de la función CV.	**IA, ESMO IIIA, SEOM 2021, COMP**

3	Se recomienda la evaluación por un equipo multidisciplinario para asegurar una adecuada función CV y evitar interrupciones innecesarias de las terapias antineoplásicas luego de confirmar la presencia de disfunción cardiaca.	**IIIA, ESMO IIIA, SEOM 2021, COMP**

6.5.9 PREVENCIÓN DE CARDIOTOXICIDAD

La prevención de la cardiotoxicidad debe iniciarse previo al comienzo del tratamiento oncológico; el paciente debe ser evaluado por el cardiólogo y el oncólogo para determinar el mejor enfoque de tratamiento en base al riesgo cardiovascular que cada paciente presente **(IIIA, SEOM)**.

Los pacientes asintomáticos con una disminución significativa de la FEVI son clasificados como HF estadío B (cardiopatía estructural presente, pero sin signos ni síntomas de HF) **(Anexo N° 4)** y deben ser tratados con fármacos específicos para HF de acuerdo con las guías de práctica clínica (GPC) institucionales. En muchos casos, la terapia farmacológica dirigida al corazón puede estabilizar o corregir las anomalías, lo que permite completar el tratamiento antineoplásico (49).

A. PREVENCIÓN NO FARMACOLÓGICA

El objetivo principal de la prevención no farmacológica es inducir a que los pacientes reduzcan su riesgo CV; es decir: mantener una presión arterial controlada, reducir el colesterol, mantener un nivel de glucosa en normalidad, consumir una dieta baja en grasas saturadas y dejar de fumar (6).

El ejercicio aeróbico es una estrategia que ha demostrado prevenir y/o tratar la cardiotoxicidad inducida por el tratamiento del cáncer (50,51). En una revisión de 56 estudios con 4'826 pacientes se demostró que el ejercicio otorgó una calidad de vida y una mejor condición física durante y después del entrenamiento físico (52).

B. PREVENCIÓN FARMACOLÓGICA

Se basa en la reducción del efecto cardiotóxico directo mediante las siguientes opciones:

- Limitar la dosis de antraciclinas (mg/m²): daunorubicina < 550, doxorubicina < 450, epirubicina < 600, mitoxantrona < 180, idarubicina < 120 **(2018, SSC)**.
- Uso de regímenes terapéuticos no cardiotóxicos o menos cardiotóxicos (por ejemplo: doxorubicina liposomal) incluyendo reducción de dosis **(IIIA, SEOM)** o administración en infusión continua lenta **(2018, SSC)**
- Uso de fármacos cardioprotectores adicionales (por ejemplo: IECAs, ARA II betabloqueadores (BB) como carvedilol y nebivolol, antagonistas de la aldosterona, o dexrazoxano) **(Tabla N° 6)** (6,53)

En los pacientes con un bajo riesgo inicial programados para altas dosis acumulativas de antraciclinas (> 250 - 300 mg/m² o equivalente) también se puede considerar profilaxis con medicación cardioprotectora.

Tabla N° 6. Estrategias para reducir la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia

AGENTE	MEDIDA CARDIOPROTECTORA
Todos los agentes de quimioterapia	• Identificar y tratar factores de riesgo CV. • Tratar comorbilidades (CAD, HF, PAD, HTA) • En caso de QT prolongado y torsada de pointes: - Evitar fármacos que causen QT prolongado - Manejo de alteraciones electrolíticas • Minimizar irradiación cardiaca.
Antraciclinas y análogos	• Limitar la dosis acumulativa (mg/m²): - Daunorubicina 450 - 550 - Doxorubicina 450 - Epirubicina 600 - Mitoxantrona 180 - Idarubicina 120 - 140 • Uso de doxorubicina liposomal o infusiones continuas • Dexrazoxano como una alternativa • Betabloqueadores (BB) • Estatinas • Ejercicio aeróbico • IECAs • ARA II
Trastuzumab	• IECAs • ARA II • BB

Fuente: 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. 2016

El uso de estos agentes cardioprotectores no se recomienda actualmente para todos los pacientes con cáncer, pero debería utilizarse en pacientes con antecedente de CVD y/o HTA. Se puede considerar una prevención primaria para los pacientes con alto riesgo cardiovascular o en aquellos que hayan recibido previamente drogas cardiotóxicas y que requieran iniciar un nuevo tratamiento (6).

Los agentes cardioprotectores sugeridos durante la terapia antineoplásica son los siguientes **(Tabla N° 7)**:

- Dexrazoxano: Es el único agente cardioprotector aprobado por la FDA para la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. Su mecanismo de acción es cambiar la configuración de la topoisomerasa IIb para prevenir la unión de la doxorubicina y puede reducir la formación de radicales libres al momento de la terapia con antraciclinas (54). Ha sido aprobada para pacientes con cáncer de mama metastásico con dosis > 300 mg/m² de de doxorubicina o > 540 mg/m² de epirubicina (55). Sin embargo, existe preocupación con respecto a la reducción de la actividad antitumoral con el uso de Dexrazoxano (no data concluyente), y la mielosupresión ha limitado su impacto clínico. El dexrazoxano puede ser apropiado en

pacientes con mayor riesgo de cardiotoxicidad, como aquellos con FEVI reducida antes del tratamiento (56).

- Betabloqueadores (BB) (carvedilol y nebivolol): Estos fármacos previenen la reducción de la FEVI; así como reducen la incidencia de la insuficiencia cardiaca durante el tratamiento con el fármaco cardiotóxico (antraciclinas y/o trastuzumab) (57,58).
  - El estudio MANTICORE 101-Breast, que evaluó 94 pacientes con cáncer de mama que recibieron terapia anti-HER2 y randomizó las pacientes a recibir perindopril, bisoprolol o placebo. Se preservó la FEVI en los grupos perindopril y bisoprolol, pero no hubo una diferencia significativa en la prevención de la remodelación de ventrículo izquierdo (evaluado por cambios en el volumen del ventrículo izquierdo) el cual fue el objetivo primario del estudio (59).
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs): El enalapril previene el deterioro de la FEVI en pacientes con elevación de troponina durante la terapia de antraciclina (60).
- Antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA II):
  - El ensayo PRADA (Prevención de la Disfunción Cardíaca durante la terapia adyuvante del cáncer de mama) evaluó la cardioprotección con candesartán vs. metoprolol en 130 pacientes con cáncer de mama en tratamiento con dosis de antraciclinas (240 mg/m^2) (61). Este estudio demostró beneficio del candesartán en la prevención de la cardiotoxicidad, con una disminución menos pronunciada de la FEVI en comparación con el grupo de metoprolol. Sin embargo, no mostró beneficio del metoprolol, con una reducción del 1.8% del FEVI en el grupo de placebo contra el 1.6% en el grupo de metoprolol (61).
- Estatinas: Se tiene evidencia reciente que la hiperlipidemia tiene un rol contributorio en la inflamación de los pacientes con cáncer. Diversos estudios sugieren que las estatinas reducen el daño celular y el riesgo de falla cardiaca en pacientes bajo tratamiento con antraciclinas. Se encuentran en marcha estudios que evalúan el rol protector de las estatinas durante la quimioterapia con antraciclinas (53,60).
- Terapias de combinación:
  - El estudio OVERCOME encontró una reducción de la disfunción ventricular y una menor incidencia de muerte o falla cardiaca en pacientes con neoplasias hematológicas bajo tratamiento con carvedilol y enalapril vs. placebo (62).
  - Se ha descrito una chance > 50% de recuperación parcial de la FEVI con la terapia de combinación con IECAs y carvedilol (63).
- Antagonistas de receptor mineralocorticoide (MRA): Fueron evaluados en un ensayo clínico aleatorizado en el que participaron 83 mujeres con cáncer de mama que recibieron espironolactona o placebo durante la quimioterapia con antraciclinas. Se demostró un beneficio en la función sistólica y diastólica en los pacientes que recibieron espironolactona en comparación con el placebo (64).

En el caso de pacientes con elevación de troponinas durante el tratamiento con regímenes de quimioterapia, se puede considerar el inicio de cardioprotección.

DR. ENRIQUE RUIZ MORI
CMP 19718 RNE 9364
Médico Jefe del Equipo Funcional de Cardiología
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Tabla N° 7. Clases de fármacos que tienen evidencia clínica que sugiere cardioprotección durante la terapia antineoplásica

CLASE DE AGENTE	EJEMPLOS
IECAs	• Enalapril
ARA II	• Candesartán • Losartán • Irbesartán
Antagonistas de receptor mineralocorticoide (MRA)	• Espironolactona
Estatinas	• Rosuvastatina • Atorvastatina
Quelantes de hierro/inhibidores de la topoisomerasa II	• Dexrazoxano
Antiplaquetarios	• Aspirina
Betabloqueadores (BB)	• Carvedilol • Nebivolol
Combinación de IECAs/ BB	• Enalapril • Carvedilol

Fuente: Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. Ann Oncol. 2020 Feb;31(2):171-190

Tabla N° 8. Recomendaciones de prevención farmacológica en pacientes con riesgo de cardiotoxicidad

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En pacientes con una FEVI normal y factores de riesgo CV que son programados para terapia antineoplásica con agentes cardiotóxicos conocidos (y en particular aquellos expuestos a múltiples agentes cardiotóxicos), se puede considerar el uso profiláctico de IECAs o ARA II (si son intolerantes a IECAs) y/o betabloqueadores seleccionados, para reducir el desarrollo de cardiotoxicidad. • Dexrazoxano ha sido validado como cardioprotector preventivo primario en pacientes seleccionados que reciben quimioterapia basada en antraciclinas > 300 mg/m^2, aunque no es ampliamente utilizado debido a su riesgo potencial de reducir la eficacia de las antraciclinas (IIC, ESMO). • En pacientes con cardiomiopatía que requieren quimioterapia basada en antraciclinas, se puede considerar la administración concomitante de dexrazoxano desde el inicio de la terapia con antraciclinas	**IIB, ESMO**

	independiente del tipo de cáncer (IIIC, ESMO). • **Nota:** Pequeños estudios de terapia farmacológica para HF han demostrado beneficio clínico en poblaciones de alto riesgo	
2	Los pacientes con evidencia de hiperlipidemia pueden beneficiarse de tratamiento farmacológico durante la terapia antineoplásica, especialmente con quimioterapia cardiotóxica.	**IIIC, ESMO**

6.6 CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.6.1 COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO

El cáncer y las complicaciones cardiovasculares (CV) son las enfermedades más prevalentes en los países desarrollados, y son las mayores causas de morbilidad y mortalidad alrededor del mundo. Las terapias antineoplásicas pueden causar un espectro variado de efectos cardiotóxicos a corto y largo plazo, o casos asintomáticos y transitorios hasta eventos adversos (AEs) cardiacos clínicamente significativos. Asimismo, una gran variedad de nuevas terapias está revolucionando la oncología médica (se ha incrementado la tasa de sobrevida a los 5 años en algunos cánceres en los últimos 30 años), pero también se han introducido complicaciones CV inesperadas más allá de la HF.

Los pacientes sintomáticos con una disminución significativa de la FEVI son clasificados como HF estadío C (cardiopatía estructural presente, con signos/síntomas previos o actuales de HF) **(Anexo N° 4)** y deben ser tratados con fármacos específicos para HF de acuerdo con las guías de práctica clínica institucionales.

En muchos casos, la terapia cardioprotectora puede estabilizar o corregir las anomalías que permitiría continuar la terapia antineoplásica. Sin embargo, es probable que estas intervenciones solo sean efectivas cuando se inicia de manera temprana en el curso de la HF. Por lo tanto, es vital reconocer tempranamente los signos y síntomas clínicos de la HF para facilitar la intervención temprana. La HF aguda es una condición médica tratable, pero potencialmente mortal.

Tabla N° 9. Medicamento antineoplásico y cardiotoxicidad principal

ANTINEOPLÁSICO	CARDIOTOXICIDAD PRINCIPAL
Antimetabolitos (actúan en la fase S del ciclo celular): • Antifólicos: metrotexato, pemetrexed • Antipurínicos: 6-mercaptopurina, aziatropina, clofarabina • Antipiridimicos: 5-FU, citarabina, gemcitabina, capecitabina (profármaco oral de 5-FU) • Antiadenosínicos: fludarabina	• Antifólicos: isquemia miocárdica, arritmias • Antipurínicos: isquemia miocárdica (1 - 68%), arritmias • Citarabina a altas dosis puede producir pericarditis, taponamiento, disfunción ventricular • Gemcitabina puede producir Tromboembolismo (VTE)

	• Clofarabina puede ocasionar derrame pericárdico, taquicardia, rubefacción, hipotensión
Agentes alquilantes (forma vínculos con los ácidos nucleicos) • Clásico mostaza nitrogenada: melfalán, clorambucil, ciclofosfamida, ifosfamida • Alkil sulfonatos: busulfán • Nitrosaureas: carmustina, lomustina • Aziridines: tiotepa • Triazenes: dacarbazina	• Ciclofosfamida: insuficiencia cardiaca (HF), pericarditis, miocarditis • Ifosfamida: HF, arritmias • Busulfán: fibrosis miocárdica, pericarditis, hipotensión
Alcaloides de las plantas (bloquean la mitosis) • De la vinca: vincristina • Podofilotoxina: tenipósido • Alcaloides del tejo (microtúbulos): taxanos, paclitaxel, docetaxel • Derivadas de la camptotecina (inhibe a la topoisomerasa 1): irinotecan, topotecan	• Alcaloides de la vinca: isquemia miocárdica por vasoespasmo, HTA, hipotensión • Taxanos: arritmias (bradicardia sinusal, bloqueo atrioventricular, taquicardia ventricular, extrasístoles ventriculares), isquemia miocárdica por vasoespasmo, HF
Antibióticos antitumorales • Antraciclinas: producen lesión de la membrana, y se intercalan el DNA • Otros: bleomicina, mitomicina	• Antraciclinas: HF, arritmias (mitoxantrona produce HF congestiva) • Mitomicina: HF, arritmias • Bleomicina: isquemia, pericarditis
Cisplatino y derivados: • Cisplatino, carboplatino y oxaliplatino	• Cisplatino: HTA, cardiopatía isquémica, HF, arritmias
Inhibidores de topoisomerasas: • Irinotecan, Etopósido	• Irinotecan: flutter atrial, HF • Etopósido: isquemia miocárdica
Hormonas: • Antiestrógenos: tamoxifeno • Inhibidores de aromatasa: anastrozol, letrozol • Gestágenos: medroxiprogesterona, megestrol • Glucocorticoides • Terapia de deprivación antiandrogénica (ADT), agonistas GnRH (triptorelina, leuprorelina, etc.)	• Tamoxifeno: tromboembolia venosa y arterial • Anastrozol tromboembolia venosa y arterial • Gestágenos: HTA, tromboembolia venosa, tromboembolia pulmonar • Glucocorticoides: HTA • ADT y agonistas GnRH: inducen alteraciones cardiometabólicas que pueden conducir a eventos cardiacos prematuros.
Inhibidores de tirosinkinasa (TKIs): • Imatinib, sorafenib, sunitinib, lapatinib, axitinib, ibrutinib	• Imatinib: HTA, HF e isquemia miocárdica • Sorafenib: HTA (5 - 17%), síndrome coronario agudo (2.9%) • Sunitinib: disfunción ventricular, HF, HTA, fibrilación auricular

	• Axitinib: asociado a HTA grado 3 o 4 • Ibrutinib: asociado a fibrilación auricular en un 6-10%.
Inhibidores de proteosomas • Bortezomib, carfilzomib	• Bortezomib: hipotensión ortostática • Carfilzomib: HF (8%)
Modificadores de la respuesta biológica • Inmunomoduladores, citoquinas (interferón, interleukinas)	• Citoquinas: hipotensión, HTA, taquicardia • Interleukina 2 (IL-2): hipotensión
Inmunoterapia • Anticuerpos monoclonales: rituximab, cetuximab, trastuzumab, pertuzumab, T-DM1 • Inhibidores de punto de control (ICIs): nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab • Inhibidores VEGF (bevacizumab, regorafenib)	• Rituximab: HTA, hipotensión, arritmias • Cetuximab: hipotensión (3%) • Trastuzumab: disfunción cardiaca (2.2 - 34%) • Pertuzumab: disfunción del ventrículo izquierdo • Bevacizumab: HTA (30 - 40%), tromboembolismo arterial (8.5%), tromboembolismo venoso (5 - 15%), HF (2%)
Inhibidores de kinasas dependientes de ciclinas (CDKi 4/6) • Ribociclib	• Ribociclib: QT prolongado
Miscelánea: • L-Asparaginasa • Trióxido de arsénico • Hidroxiúrea	• L-Asparaginasa: trombosis coronaria • Trióxido de arsénico: puede causar prolongación del intervalo QT en un 26% a 93% de los pacientes.

Fuentes:
Ruiz Mori E. Manual de Cardio-Oncología. 2018
Ruiz Mori E. Cardio Oncología en cáncer de mama y en cáncer de próstata. 2021

En general, las complicaciones CV de la terapia antineoplásica puede ser dividida en 9 categorías principales, las cuales se mencionan a continuación:

A. DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA E INSUFICIENCIA CARDÍACA (HF)

La disfunción miocárdica y la HF, frecuentemente descritas como "cardiotoxicidad", son las complicaciones más preocupantes (por su gravedad) y provocan un aumento en la morbilidad y la mortalidad (18). El momento exacto en el que la cardiotoxicidad se manifiesta clínica es variable: algunas terapias antineoplásicas inducen efectos secundarios que pueden aparecer inmediatamente después de la exposición del fármaco (y, por lo tanto, pueden afectar la terapia oncológica); mientras que otros producen daño cardiaco que traducen problemas clínicos años después del tratamiento. Además, algunos fármacos como las antraciclinas pueden inducir una remodelación cardiaca progresiva (como efecto tardío de un daño al miocito anterior) que resulta en una miocardiopatía tardía, mientras que otros medicamentos pueden causar una disfunción cardiaca transitoria sin efectos a largo plazo.

Predecir un riesgo cardiovascular a largo plazo es complicado porque los pacientes oncológicos generalmente reciben múltiples medicamentos contra el cáncer, y a veces radioterapia (RT) entre las diferentes modalidades de tratamiento.

Los sobrevivientes del cáncer infantil que fueron tratados con antraciclinas y/o radioterapia mediastínica tienen un riesgo 15 veces mayor de presentar HF en comparación con la población general (65,66). Los sobrevivientes de linfoma No Hodgkin tienen una incidencia de 17% de HF a los 5 años (66). También se ha observado un incremento de disfunción miocárdica y HF causada por TKI, particularmente en pacientes con factores de riesgo CV (67).

i. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

- Los pacientes que desarrollan disfunción de ventrículo izquierdo (LVD) asintomática o HF durante la terapia contra el cáncer probablemente se beneficien de los IECA o bloqueadores de los receptores la angiotensina (ARA) II y tratamiento con beta bloqueadores, similares a la población general con HF (68). Los pacientes con cardiotoxicidad inducida por antraciclinas tienen un mejor resultado cuando se tratan con IECA o beta bloqueadores tempranamente luego de la detección de disfunción cardiaca, y la terapia de combinación puede ser más eficaz que cualquier tratamiento solo (63,69).
- Si la FEVI disminuye > 10% a un valor por debajo del límite normal (considerado como FEVI < 50%), los IECA o ARA en combinación con Betabloqueadores (BB) son recomendados para prevenir una posterior disfunción de ventrículo izquierdo o el desarrollo de HF sintomática, a menos que esté contraindicado, ya que estos pacientes tienen un alto riesgo de desarrollar HF.
- Los IECA (o ARA II) y BB son recomendados en pacientes con HF sintomática o disfunción cardiaca asintomática a menos que esté contraindicado.
- En los pacientes que desarrollan LVD o HF, se recomienda continuar la terapia farmacológica de manera indefinida (si es tolerada), a menos que se asegure un periodo de estabilidad de la enfermedad y no se planee ninguna otra terapia antineoplásica.

iii. AGENTES QUIMIOTERÁPICOS QUE OCASIONAN DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA Y CARDIOTOXICIDAD

Actualmente, las terapias asociadas con un alto riesgo de HF o LVD incluyen: antraciclinas, terapias anti-HER2 (trastuzumab, pertuzumab), inhibidores VEGF (sunitinib, sorafenib, bevacizumab), inhibidores de proteosomas (carfilzomib), entre otros.

DR. ENRIQUE RUIZ MORI
CMP 19718 RNE 9364
Médico Jefe del Equipo Funcional de Cardiología
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Tabla N° 10. Recomendaciones de manejo en pacientes asintomáticos que reciben cualquier terapia antineoplásica cardiotóxica

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En pacientes asintomáticos que serán sometidos a tratamiento con cualquier terapia antineoplásica cardiotóxica, con una FEVI normal, pero con un descenso de GLS desde la línea de base (descenso relativo ≥ 12% o descenso absoluto ≥ 5%) se puede considerar: • Inicio de tratamiento cardioprotector (IECAs, ARA II y/o BB) si no han sido administrados previamente. • Repetir la medición de la FEVI/GLS cada 3 meses a menos que se requiera un examen físico cardiaco o se desarrollen síntomas (si esto ocurre, la FEVI/GLS debe ser repetida ante sospecha de cardiotoxicidad) • La quimioterapia no debe modificarse únicamente en función a los cambios de deformación del ventrículo izquierdo.	**IIIB, ESMO**
2	En pacientes asintomáticos que serán sometidos a tratamiento con cualquier terapia antineoplásica cardiotóxica, y con elevación de troponinas cardiacas, se puede considerar: • Evaluación por cardiología (preferible con un especialista en cardio-oncología). • Considerar la medición de la FEVI y GLS con ecocardiograma. • Una evaluación apropiada para excluir enfermedad coronaria isquémica (comorbilidad). • Inicio de tratamiento cardioprotector (IECAs, ARA II y/o BB) si no han sido prescritos previamente. • Inicio de dexrazoxano en pacientes sometidos a quimioterapia basada en antraciclinas. Es posible continuar la terapia antineoplásica sin interrupciones si sólo ocurren elevaciones leves de biomarcadores sin LVD significativa.	**IIIC, ESMO**
3	En pacientes con una FEVI anormal < 50% pero ≥ 40%, ser recomienda terapia cardioprotectora con IECAs, ARA II y/o BB antes del potencial tratamiento cardiotóxico.	**IA, ESMO**

Tabla N° 11. Recomendaciones de manejo en pacientes sintomáticos que reciben cualquier terapia antineoplásica cardiotóxica

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En pacientes que reciben terapia con antraciclinas y presentan signos/síntomas como (pero no limitado a) taquicardia sinusal, rápido aumento de peso, disnea, edemas periféricos o ascitis, se recomienda evaluación por cardiología, reevaluación de la FEVI y posible medición de biomarcadores cardiacos.	**IIIA, ESMO**

a) ANTRACICLINAS

Las antraciclinas tienen una gran eficacia en el tratamiento oncológico de diversas neoplasias (sólidas y hematológicas); sin embargo, su uso puede conllevar efectos secundarios a nivel cardiaco que repercutirán en el pronóstico de los pacientes. Asimismo, evitar su uso debido a la preocupación por los efectos a nivel CV puede tener un impacto negativo en el pronóstico oncológico (70,71).

El mecanismo fisiopatológico de su cardiotoxicidad es la hipótesis del estrés oxidativo, que sugiere que la generación de especies reactivas de oxígeno y la peroxidación lipídica de la membrana celular dañan los cardiomiocitos (24,72–74). Recientemente se ha involucrado a la topoisomerasa 2, que posee dos isoenzimas: la Top 2-α, presente en las células que se multiplican rápidamente, y Top 2-β, expresada en células quiescentes como los cardiomiocitos. Una de las teorías sobre el mecanismo de la cardiotoxicidad por antraciclinas es la unión de estos fármacos de forma irreversible a Top 2-β de las células cardiacas, llevando a la apoptosis celular. El tiempo de aparición es variado; mientras que algunos pacientes no presentan complicaciones a largo plazo; en otros puede producirse después de la primera dosis (75).

La cardiotoxicidad por antraciclinas es la más común encontrada en la práctica clínica, debido a que estos agentes antineoplásicos son ampliamente utilizados; sin embargo, tienen un alto potencial de daño cardiaco **(2018, SSC) (2021, COMP)**.

La cardiotoxicidad por antraciclinas puede ser aguda, temprana o tardía **(2021, COMP).**

- Aguda: predominantemente arritmia supraventricular después de la infusión de la droga genera una LVD y cambios en el ECG en el 1% de los pacientes, y es generalmente reversible.
- Subaguda: tiene una incidencia del 1.6% - 2.1%, se caracteriza por una disfunción ventricular que se desarrolla durante el tratamiento y es generalmente irreversible.

- Tardía: es la forma más frecuente, tiene una incidencia de 1.6% - 5%, y es comúnmente irreversible. Las manifestaciones ocurren en el primer año de tratamiento y los síntomas más pronunciados ocurren en el séptimo año después del tratamiento.

En un estudio de 2625 pacientes (con un seguimiento medio de 5.2 años), se evidenció una incidencia general del 9% de cardiotoxicidad después del tratamiento con antraciclinas, y el 98% de los casos se produjeron dentro del primer año y fueron asintomáticos (69).

La cardiotoxicidad inducida por antraciclina es un fenómeno caracterizado por el descenso progresivo y continuo de la FEVI. La mayoría de los pacientes pueden ser inicialmente asintomáticos y las manifestaciones clínicas pueden aparecen años después, a menudo en el contexto de otros factores desencadenantes, lo que puede indicar que las antraciclinas afectan negativamente a los mecanismos de compensación (76). Si la disfunción cardiaca inducida por antraciclinas es detectada a tiempo, puede ser tratada y suelen tener una buena recuperación funcional. Por el contrario, en los pacientes donde se detecta tardíamente, la HF es típicamente difícil de tratar (69).

Los factores de riesgo de cardiotoxicidad relacionada con la antraciclina incluyen la dosis acumulativa durante toda la vida, el régimen de infusión y cualquier condición que aumente la susceptibilidad cardíaca, incluidas las enfermedades cardíacas preexistentes, la hipertensión, el uso concomitante de otras quimioterapias o la radioterapia mediastínica y la edad avanzada (> 65 años) **(Tabla N° 12)** (23).

Tabla N° 12. Factores asociados con riesgo de cardiotoxicidad por antraciclinas

FACTORES ASOCIADOS CON RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS
Dosis acumulativa
Sexo femenino
Edad: - Mayores de 65 años - Población pediátrica
Falla renal
Tratamiento concurrente o previo a radioterapia que involucra el corazón (RT mediastinal)
Asociación con quimioterapia: - Agentes alquilantes (ciclofosfamida) o anti-microtúbulos (paclitaxel) - Inmunoterapia o terapias dirigidas (trastuzumáb)
Condiciones preexistentes: - Hipertensión arterial (HTA)

- Factores genéticos y enfermedades cardíacas asociadas al aumento de la tensión de la pared - Factores genéticos

Fuente: 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. 2016

La doxorubicina presenta una incidencia del 5% de HF congestiva cuando llega a alcanzar una dosis acumulativa de 400 mg/m², y con dosis más altas pueden llegar hasta una incidencia del 48% con 700 mg/m² (77).

Si bien los últimos estudios sugieren que cualquier dosis de doxorubicina puede ocasionar injuria miocárdica, se considera como dosis de riesgo una dosis acumulativa de > 400 mg/m² para pacientes sin cardiopatía previa y > 240 mg/m² para pacientes con cardiopatía basal. Las demás antraciclinas poseen dosis de riesgo específicas, por ejemplo: epirubicina 900 mg/m² y daunorubicina 800 mg/m² **(2018, SSC).** En la **Tabla N° 13** se muestran las dosis acumulativas límites de antraciclinas **(2021, COMP)**:

Tabla N° 13. Factores asociados con riesgo de cardiotoxicidad por antraciclinas

DOSIS ACUMULATIVA LÍMITE DE ANTRACICLINAS
Antraciclinas: • Doxorubicina: 450 – 500 mg/m² • Epirubicina: 650 mg/m² • Daunorubicina: 400 – 550 mg/m² • Idarubicina: 150 – 225 mg/m² Antraquinonas: • Mitoxantrona: 120 – 140 mg/m²

Fuente: Ruiz Mori E. Cardio Oncología en cáncer de mama y cáncer de próstata. 2021.

La miocardiopatía inducida por antraciclinas se asocia con un pronóstico desfavorable, con una mortalidad a los 2 años de hasta un 60% (78).

Manejo cardiovascular de pacientes tratados con antraciclinas

En pacientes que son tratados con antraciclinas, se debe evaluar la función cardiaca de base. Si se encuentra disfunción sistólica o VHD, se debe discutir con el médico oncólogo tratante sobre opciones de quimioterapia que no incluyan antraciclinas, y se debe considerar cardioprotección. Si se utiliza cardioprotección, se debe realizar una segunda evaluación de la función cardiaca al final del tratamiento, principalmente cuando el paciente tiene un riesgo incrementado de cardiotoxicidad o si seguirá con tratamiento continuo con terapias dirigidas potencialmente cardiotóxicas.

Para pacientes con alto riesgo de cardiotoxicidad y que utilizan regímenes con antraciclinas, se debe considerar la evaluación de la

función cardiaca antes y después de una dosis acumulativa de doxorubicina 240 mg/m² (o su equivalente) **(Anexo N° 5)** (30,74,77).

Se tienen múltiples estrategias para prevenir la LVD y HF inducida por antraciclinas (con el fin de mantener la eficacia antineoplásica) que incluyen: reducción de dosis acumulativa, uso de infusiones continuas (hasta 48 - 96 horas) para disminuir los niveles plasmáticos, uso de análogos (epirubicina, pixantrona) o doxorubicina liposomal, que se cree que tienen un menor riesgo de cardiotoxicidad y proporcionar una eficacia comparable con dexrazoxano como cardioprotector (79).

Se puede considerar la medición de al menos un biomarcador cardiaco [troponina de alta sensibilidad (I o T) o un BNP] basal, y se sugiere la determinación de troponina I de alta sensibilidad con cada ciclo de quimioterapia que contiene antraciclinas (3,80). A la fecha, esta estrategia no ha sido validada para prevenir o mejorar los eventos a largo plazo, pero la elevación de los biomarcadores cardiacos identifica a los pacientes con mayor riesgo de cardiotoxicidad que pueden beneficiarse de medidas para prevenir la toxicidad.

Tabla N° 14. Recomendaciones de manejo en pacientes asintomáticos que reciben quimioterapia con antraciclinas

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En pacientes asintomáticos que serán sometidos a tratamiento con antraciclinas, con un descenso de la FEVI de ≥ 10% desde la línea de base a 50%, o un descenso de la FEVI a ≥ 40% pero < 50%, se recomienda: • Evaluación por cardiología (preferiblemente un especialista en cardio-oncología). • Considerar el inicio de tratamiento cardioprotector (IECAs, ARA II y/o BB) si no han sido prescritos. Se puede considerar una estatina si se presenta enfermedad coronaria concomitante. • Considerar biomarcadores cardiacos (BNP o NT-proBNP y troponina T o I) y un examen físico centrado en el corazón después de cada dosis de antraciclina. • Repetir la evaluación de FEVI luego de quimioterapia basada en antraciclinas - Repetir ecocardiograma a las 2 - 3 semanas **(SEOM)**. • Si se planea un subsecuente régimen basado en antraciclinas, se debe evaluar el riesgo/beneficio de continuar usando antraciclinas, y se debe considerar el uso de dexrazoxano y/o doxorubicina liposomal.	**IIIA, ESMO**

2	En pacientes con una FEVI < 40%, no se recomienda la terapia con antraciclinas, a menos que no exista otras opciones efectivas de terapia antineoplásica.	**IVA, ESMO**

b) ALQUILANTES

- Ciclofosfamida: Actúa directamente en el ADN, causando la inhibición de la replicación celular. El mecanismo de acción es complejo, produciendo un daño endotelial a nivel de la microvaculatura y de los miocitos (por formación de radicales libres), hemorragia y edema intersticial, con formación de trombosis microvascular y áreas de isquemia. Esto generaría inicialmente disminución de la complacencia ventricular, disfunción diastólica precoz y en forma más tardía disfunción sistólica (5,9). Se ha descrito una incidencia del 7 - 28% **(2021, COMP)**. Si bien la cardiotoxicidad generada por ciclofosfamida puede ser reversible con la suspensión del fármaco (luego de 10 días aproximadamente), puede pasar desapercibido desde el punto de vista clínico y evidenciar una insuficiencia cardíaca (HF) a meses o años posteriores. En este sentido, se aconseja la monitorización frente a la presencia de los factores de riesgo mencionados, marcando la importancia de una dosis total > 140 mg/kg por ciclo, y/o asociación con fármacos potencialmente cardiotóxicos. La cardiotoxicidad por ciclofosfamida es relativamente rara y se presenta en pacientes con dosis altas (140 mg/Kg) antes de un trasplante de médula ósea (81). La HF se produce a los pocos días del inicio del tratamiento y los factores de riesgo incluyen a dosis total en bolo, la edad avanzada, el tratamiento combinado con otros fármacos y la radioterapia mediastínica (82).
- Ifosfamida: Tiene un mecanismo de acción similar a la ciclofosfamida y pude provocar HF en menor frecuencia. Las complicaciones no se relacionan con la dosis acumulativa, pueden presentarse con una sola dosis y tienden a disminuir con el tratamiento (83).
- Cisplatino: El mecanismo es desconocido, se propone que genera daño mitocondrial, con exposición al miocitos a metabolitos tóxicos y generación de apoptosis (84). Los dos principales efectos cardiotóxicos que produce son la disfunción ventricular izquierda y la aparición de eventos coronarios agudos.

c) TAXANOS

Este grupo de agentes quimioterápicos tienen acción directa contra los microtúbulos. También se han asociado a la generación de eventos coronarios agudos, debido a vasoespasmo coronario, favorecida por la liberación de histamina (85). Su asociación con insuficiencia cardiaca es relacionada por su uso concomitante con antraciclinas (86).

DR. ENRIQUE RUIZ MORI
CMP 19718 RNE 9364
Médico Jefe del Equipo Funcional de Cardiología
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Los taxanos reducen la eliminación de doxorubicina, resultando en un incremento de niveles plasmáticos, y generar metabolitos más tóxicos. La cardiotoxicidad de estas drogas se manifiesta principalmente como arritmias (extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular, con menos frecuencia bloqueos de conducción, que varían desde bloqueo de primer grado hasta bloqueo atrioventricular total) **(2018, SSC) (2021, COMP).**

- Docetaxel: Es una droga utilizada con mayor frecuencia en el cáncer de mama, en combinación con antraciclinas, ciclofosfamida o trastuzumab, o después de ellos. También parece aumentar la incidencia de la falla cardiaca (87).
- Paclitaxel: Se ha documentado que la asociación de paclitaxel con doxorubicina, disminuye la depuración (clearance) de doxorubicina, con el consiguiente aumento en plasma, y elevando el potencial efecto cardiotóxico de la antraciclina. Paclitaxel es más cardiotóxico que docetaxel; aprox. el 30% de pacientes que reciben paclitaxel pueden presentar bradicardia sinusal asintomática y sin importancia clínica. Se debería evitar el uso de la combinación y de requerirse se sugiere administrar esta asociación con una dosis máxima de doxorubicina que no supere los 360 mg/m^2. La asociación de paclitaxel con el resto de antraciclinas es segura, y habitualmente no produce este efecto cardiotóxico (87).

iv. HORMONOTERAPIA

La terapia hormonal generalmente se usa para cáncer de mama y cáncer de próstata.

Dentro de los agentes utilizados en el cáncer de mama, los más importantes con potencial efecto cardiotóxico son los SERMs (tamoxifeno) e inhibidores de aromatasa (anastrozol, letrozol)

- El tamoxifeno está asociado con prolongación del intervalo QT. Los SERM pueden actuar como agonistas o antagonistas dependiendo del target (tejido), siendo antagonistas en el tejido mamario. Por lo tanto, tamoxifeno puede causar incremento de QT y torsada de pointes **(2021, COMP).**
- En el caso de inhibidores de aromatasa (anastrozol, letrozol), se han relacionado con incremento del riesgo cardiovascular (aumento de riesgo de falla cardiaca y mortalidad cardiovascular) comparados con tamoxifeno, así como una tendencia de incremento de infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular **(2021, COMP).**

En el caso de cáncer de próstata, sobre los agentes de hormonoterapia (ADT) utilizados, se han descrito lo siguiente **(2021, COMP)**:

- Dietilestilbestrol (DES): puede dar complicaciones como infarto de miocardio, embolia pulmonar y tromboflebitis.
- Agonistas de GnRH (triptorelina, leuprorelina, etc.): se ha descrito un incremento de enfermedad coronaria, infarto de miocardio y muerte súbita cardiaca (principalmente en pacientes con factores de riesgo CV o enfermedad cardiaca previa y no en la población total), así como de accidento cerebrovascular.
- Aunque los datos no son concluyentes, parece que la ADT aumenta el riesgo CV, particularmente en pacientes con enfermedad CV previa o factores de riesgo cardiaco.

v. INMUNOTERAPIA Y TERAPIAS DIRIGIDAS QUE OCASIONAN CARDIOTOXICIDAD

Recientemente, el uso de la inmunoterapia y las terapias dirigidas han llevado a una mejora sustancial de la eficacia de los medicamentos contra el cáncer. La inhibición de la señalización del HER2 con anticuerpos monoclonales (trastuzumab, pertuzumab, T-DM1) o TKI (lapatinib) ha mejorado los resultados de los pacientes con cáncer de mama HER2 positivo cuando se utilizan junto con quimioterapias o en monoterapia (T-DM1).

a) TRASTUZUMAB

Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el dominio extracelular del receptor del HER2/neu con alta afinidad y especificidad. Pertenece a la familia de los receptores transmembrana tirosinkinasa, los cuales son fundamentales para la diferenciación, crecimiento y proliferación celular. La amplificación/sobreexpresión del gen HER2 ocurre en 25 - 30% de las pacientes con cáncer de mama y es asociado a un curso más agresivo de la enfermedad y mal pronóstico (88–90).

Inicialmente, la cardiotoxicidad era alta cuando se administraba el trastuzumab simultáneamente con las antraciclinas, como se observó en un ensayo de cáncer de mama metastásico (89). La cardiotoxicidad asociada a trastuzumab oscila de 3 a 7%, que puede aumentar a 27% cuando es utilizado concurrentemente con antraciclinas (90). La **Tabla N° 15** muestra la incidencia de cardiotoxicidad según exposición a trastuzumab. Al utilizar trastuzumab luego de antraciclinas, o con un régimen de quimioterapia libre de antraciclinas, se reduce la tasa de HF. Basado en los estudios adyuvantes de cáncer de mama, la tasa de disfunción miocárdica está entre rango de 7 a 34% con tasas de HF (NYHA III o IV) entre 0 a 4%. Cuando el trastuzumab se usó simultáneamente con antimetabolitos y agentes alquilantes en pacientes con cáncer gástrico, los índices de disfunción miocárdica y HF fueron del 5% y < 1%, respectivamente (46).

Tabla N° 15. Incidencia de cardiotoxicidad según exposición a trastuzumab

ESQUEMA	INCIDENCIA
Monoterapia con trastuzumab	3 – 7%
Trastuzumab con antraciclina previa: doxorubicina	13%
Trastuzumab, epirubicina y ciclofosfamida	5%
Bloqueo dual anti-HER2: trastuzumab + pertuzumab	4%
Trastuzumab + TKI (lapatinib)	3%
Trastuzumab, doxorubicina y ciclofosfamida	27%

Fuente: Ruiz Mori E. Cardio Oncología en cáncer de mama y en cáncer de próstata. 2021

El mecanismo de cardiotoxicidad medida por trastuzumab (tipo 2, reversible), es diferente al de las antraciclinas (tipo 1, irreversible). Su efecto principal se debe a la unión del dominio extracelular del HER2, inhibiendo la traducción de señal para el crecimiento celular, siendo el principal causante el bloqueo de los receptores HER2 en la superficie de las células miocárdicas y la consecuente inhibición de la señalización cardíaca de este receptor, originando depleción de ATP y disfunción contráctil. El mecanismo de acción de trastuzumab incluye un cambio estructural y funcional en las proteínas contráctiles y mitocondrias, pero raramente lleva a muerte celular, explicando esto su potencial reversibilidad.

Trastuzumab genera un mecanismo cardiodepresor habitualmente dosis no dependiente y reversible (en contraste con el efecto generado por antraciclinas), salvo que se inhiba los receptores en forma permanente, en la cual está demostrado en estudios experimentales un daño cardíaco permanente. Este efecto potencialmente reversible está claramente demostrado, considerando que la mayoría de los pacientes con disfunción cardíaca inducida por trastuzumab presentan caídas asintomáticas de la FEVI, que revierte en semanas si se suspende la quimioterapia e inicia tratamiento estándar de la insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica. Solo un pequeño porcentaje evoluciona a la insuficiencia cardíaca (HF) progresiva e irreversible.

Típicamente, la cardiotoxicidad por agentes anti-HER2 es la disfunción ventricular. Esta puede ocurrir como una disminución asintomática de la FEVI (más frecuente) o de forma sintomática, con presentación clínica de HF congestiva (menos frecuente). La cardiotoxicidad por trastuzumab se manifiesta durante el tratamiento, en contraste con las antraciclinas **(2018, SSC).**

DR. ENRIQUE RUIZ MORI
CMP 19718 RNE 935
Médico Jefe del Equipo Funcional de Cardiología
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Tabla N° 16. Recomendaciones de manejo en pacientes asintomáticos que reciben trastuzumab

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En pacientes asintomáticos que serán sometidos a tratamiento con trastuzumab, con un descenso de la FEVI de ≥ 10% desde la línea de base, o un descenso de la FEVI a ≥ 40% pero < 50%, se recomienda: • Evaluación por cardiología (preferiblemente un especialista en cardio-oncología) • Considerar el inicio de tratamiento cardioprotector (IECAs, ARA II y/o BB) si no han sido prescritos. • Considerar biomarcadores cardiacos (BNP o NT-proBNP y troponina T o I) de forma mensual y un examen físico centrado en el corazón para el seguimiento continuo de la cardiotoxicidad. • Si se suspende trastuzumab, repetir la FEVI dentro de las 3 - 6 semanas, y reiniciar trastuzumab si la FEVI se ha normalizado a > 50%. • Es posible que se continúe la terapia con trastuzumab en pacientes con reducciones asintomáticas leves de la FEVI.	IIIA, ESMO

Tabla N° 17. Recomendaciones de manejo en pacientes sintomáticos que reciben trastuzumab u otra terapia anti-HER2

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En pacientes que reciben trastuzumab y presentan signos/síntomas de HF, o en un paciente asintomático con una FEVI ≤ 40%, se recomienda la misma evaluación para aquellos con una FEVI ≥ 40%. Adicionalmente, trastuzumab (u otra terapia anti-HER2 deben ser suspendidos hasta que se estabilice la función cardiaca. Se debe discutir el riesgo/beneficio de continuar el tratamiento con un equipo multidisciplinario y con el paciente.	IA, ESMO
2	En aquellos pacientes en quienes se suspendió la terapia con trastuzumab (o cualquier terapia anti-HER2), si la FEVI es ≥ 40% y/o los signos/síntomas de HF se resuelven, se puede considerar el reinicio de trastuzumab, teniendo en cuenta lo siguiente: • Continuar la terapia farmacológica para la HF y evaluación por cardiología.	IIIB, ESMO

DR. ENRIQUE RUIZ MORI
CMP 19718 RNE 9364
Médico Jefe del Equipo Funcional de Cardiología
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

	• Evaluación periódica de biomarcadores • Mediciones periódicas de la FEVI durante el tratamiento en curso.	
3	En aquellos pacientes en quienes la terapia con trastuzumab (u otro agente anti-HER2) fue suspendida, y los signos/síntomas de HF no se resuelven y/o la FEVI se mantiene < 40%, se puede considerar el reinicio de trastuzumab si no existen otras opciones de tratamiento. Se debe discutir el riesgo/beneficio del pronóstico oncológico vs. HF en un equipo multidisciplinario y con el paciente.	**IVC, ESMO**

b) OTROS AGENTES ANTI-HER2

Las nuevas terapias anti-HER2 incluyen: lapatinib, pertuzumab, T-DM1, neratinib, afatinib, entre otros. La cardiotoxicidad por agentes anti-HER2 se considera funcional, sin lesión estructural miocárdica asociada. El riesgo de cardiotoxicidad con otros agentes anti-HER2 (lapatinib, pertuzumab y T-DM1) parece similar al de trastuzumab (91). En un estudio de > 8000 pacientes con cáncer de mama que evaluó trastuzumab solo vs. trastuzumab y lapatinib adyuvante (utilizando antraciclinas en > 70% pacientes como régimen neo/adyuvante), luego de una mediana de 4.5 años se obtuvo una incidencia de cardiotoxicidad entre 2 a 5%, y 2 a 3% de pacientes presentó HF (92).

Un análisis de varias terapias anti-HER2 y cardiotoxicidad mostró los siguientes resultados: un análisis que evaluó 3689 pacientes en 49 estudios tratados con lapatinib, reportó eventos cardiacos asintomáticos en un 1.4% y disfunción sistólica en 0.2% de pacientes. En estudios fase I-III con pertuzumab, la disfunción cardiaca fue observada en 4.5% - 14.5% de pacientes y fue generalmente grado I y II. La cardiotoxicidad de pertuzumab fue usualmente reportada con la combinación de trastuzumab y no se ha reportado mayor cardiotoxicidad con la adición de pertuzumab a trastuzumab. T-DM1 tiene un mejor perfil de seguridad comparado con trastuzumab, no se ha observado cardiotoxicidad en pacientes previamente tratados. En el ensayo EMILIA, sólo 1.7% de pacientes del grupo T-DM1 experimentó reducción de FEVI y reducción de FEVI grado III en 0.2% en el grupo T-DM1 comparado con el grupo capecitabina + lapatinib. En ensayos fase I-II con neratinib no se ha reportado cardiotoxicidad. En ensayos con afatinib se ha reportado cardiotoxicidad en 0 - 5.3% de pacientes. Como conclusión de este análisis, a pesar que la cardiotoxicidad ha sido reportada como un evento adverso de las nuevas terapia anti-HER2, las tasas de disfunción cardiaca son significativamente menores que con trastuzumab, y la combinación de estos agentes con trastuzumab no incrementa los eventos adversos cardiacos (93).

Un metaanálisis que evaluó la toxicidad cardiaca de lapatinib en pacientes con cáncer de mama y otros cánceres HER2 (+), reportó

una incidencia general de eventos cardiacos de 2.7% (IC 95%, 1.6 - 4.5). La incidencia de disfunción ventricular izquierda y descenso de FEVI fue 1.6% (IC 95%, 1.3 - 2.0) y 2.2% (IC 95%, 1.5 - 6.1), respectivamente. La incidencia general de eventos adversos cardiacos fue 3.0% (IC 95%, 1.5 - 6.1) en pacientes con cáncer de mama, tumor en el cual el beneficio fue marginalmente más alta que en los otros tipos de cáncer. En conclusión, la incidencia general de cardiotoxicidad por lapatinib fue relativamente baja basado en una comparación indirecta con trastuzumab (94).

Manejo cardiovascular de pacientes tratados con terapias anti-HER2

Los pacientes que reciben terapia anti-HER2 frecuentemente (aunque no siempre) reciben antraciclinas antes de iniciar la terapia dirigida. En estos casos, la vigilancia debe iniciarse antes de la administración de la antraciclina. La detección durante el tratamiento depende de recomendaciones locales o institucionales, pero típicamente el seguimiento se realiza cada 3 meses durante y una vez finalizado el tratamiento anti-HER2. Algunos investigadores encontraron que la tasa de disfunción cardiaca inducida por trastuzumab clínicamente relevante es significativamente menor cuando se realiza una evaluación confirmatoria de ventrículo izquierdo 3 semanas después de una disminución inicial (asintomática) de la FEVI (95).

Varios estudios han demostrado una mejora en la detección temprana de descenso de la FEVI cuando las troponinas y la ecocardiografía son usados cada 3 meses durante el tratamiento adyuvante con trastuzumab. Debido a la variabilidad en el momento de la LVD inducido por trastuzumab, se puede considerar la medición de troponina con cada ciclo en pacientes con alto riesgo (33,96,97).

c) OTROS AGENTES DE INMUNOTERAPIA [INHIBIDORES DE PUNTO DE CONTROL (ICIs): ANTI-PD-1/PD-L1]

En los últimos 5-10 años ha habido una revolución en el tratamiento contra el cáncer con la aparición de los ICIs, siendo efectivos en algunas neoplasias consideradas previamente como resistentes a tratamiento convencional (como por ejemplo melanoma maligno y cáncer de pulmón). En general, los ICIs son muy bien tolerados y altamente efectivos en un número variado de neoplasias malignas. No obstante, estos fármacos producen efectos colaterales denominados eventos adversos (AEs) inmunorelacionados (incluyen eventos dermatológicos, gastrointestinales, hepáticos, endocrinos, y algunos otros menos comunes como cardiacos).

La incidencia de AEs inmunorelacionados cardiacos con los agentes anti-PD-1 (pembrolizumab, nivolumab) y anti-CTLA-4 (ipilimumab) es muy rara (< 1%), incluyendo las siguientes manifestaciones: miocarditis (más frecuente), pericarditis, arritmias, cardiomiopatía, disfunción ventricular izquierda y anormalidades en

la conducción. No obstante, la incidencia de cardiotoxicidad es mayor con la combinación de nivolumab e ipilimumab (0.27%) comparado con nivolumab monoterapia (0.06%).

La miocarditis autoinmune es rara, los síntomas no son específicos, está potencialmente asociada con síntomas de miastenia gravis/miositis, ocurre más frecuentemente durante las primeras semanas de tratamiento y es más común con la terapia en combinación. Un análisis reciente revela 101 casos de miocarditis severa luego de inicio de ICIs. De esos casos, el 57% recibió un anti-PD-1 en monoterapia, y un 27% recibió terapia en combinación (anti-PD-1/anti-PD-L1 + anti-CTLA-4). Se reportó además AEs concurrentes como miositis y miastenia gravis (42%) (98).

Se recomienda la evaluación inmediata por un cardiólogo/cardio-oncólogo ante sospecha de cardiotoxicidad por ICIs **(2A, NCCN) (VB, ESMO)** (4).

Los corticoides a altas dosis son usados de manera eficaz para tratar los AEs cardiacos y deben ser iniciados rápidamente (metilprednisolona 1 - 2 mg/kg) si se sospecha de cardiotoxicidad por inmunoterapia. El uso de otros agentes inmunosupresores como infliximab o micofenolato mofetil (MMF) pueden ser necesarios si existe deterioro clínico o los síntomas no responden a corticoterapia **(2A, NCCN) (VB, ESMO)** (1)

Tabla N° 18. Recomendaciones de manejo en pacientes que reciben inhibidores de punto de control (ICIs)

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En pacientes quienes desarrollan nuevos signos/síntomas o se detecta arritmia de manera incidental, cambios de conducción anormales en el ECG o disfunción sistólica de ventrículo izquierdo en el ecocardiograma, cuando se encuentran en terapia con ICIs (o recientemente han finalizado), se recomienda un plan de trabajo apropiado que incluye: evaluación inmediata por cardiología o cardio-oncología, ECG, biomarcadores cardiacos (troponinas, BNP o NT-proBNP), marcadores inflamatorios (hemograma, proteína C reactiva), screening viral, ecocardiograma (+/- GLS) o CMR, para identificar cardiotoxicidad asociada a ICIs, particularmente miocarditis, y evaluarse a la brevedad otros diagnósticos diferenciales.	**2A, NCCN IVC, ESMO**
2	Se puede considerar una biopsia endomiocárdica si el diagnóstico es altamente sospechoso pero el plan de trabajo es negativo o los síntomas son severos	**2A, NCCN IVC, ESMO**

3	Ante sospecha o confirmación de miocarditis asociada a ICIs: • La terapia con ICIs debe ser suspendida. • Se debe iniciar de manera inmediata corticoides a altas dosis (metilprednisolona 1000 mg/día en pulsos por 3 - 5 días, seguido de prednisona oral 1 mg/kg/día). Los corticoides deben ser continuados hasta resolución de síntomas y normalización de troponinas, función sistólica de ventrículo izquierdo y anormalidades de conducción, luego disminuir (tapering) en 4 - 6 semanas. **Notas:** • En miocarditis G1: Considerar reinicio ante resolución de síntomas. • En miocarditis G2-G4: La interrupción permanente está justificada en el escenario de miocarditis G2-G4.	**2A, NCCN IVC, ESMO**
4	En casos de miocarditis severa (G3) o que compromete la vida (G4) o refractaria a corticoides o si no hay mejoría dentro las 24 horas de uso de corticoides: • Se puede considerar añadir otras terapias inmunosupresoras: globulina antitimocítica (ATG), infliximab (excepto en pacientes con HF), micofenolato mofetil (MMF), inmunoglobulina intravenosa (IVIG) o abatacept. • Monitoreo por unidad de cuidados intensivos (UCI). **Notas:** • Se han reportado resultados favorables con alemtuzumab o abatacept. • La dosis total de IVIG debe ser 2 g/kg, administrado en dosis divididas según inserto. • La dosis de MMF es 0.5 - 1 g cada 12 horas.	**2A, NCCN IVC, ESMO**
5	En pacientes con cardiomiopatía y/o HF, se debe proporcionar terapia farmacológica adecuada (de acuerdo de las guías de práctica clínica) y soporte hemodinámico	**IVC, ESMO**
6	En pacientes con taquiarritmia atrial o ventricular o parada cardiaca, se debe indicar un apropiado soporte médico intensivo (con UCI) de ser necesario, incluyendo marcapaso transitorio.	**2A, NCCN IVC, ESMO**
7	La terapia con ICIs debe ser permanentemente discontinuada con cualquier miocarditis clínica. La decisión de reiniciar ICIs en ausencia de otras terapias antineoplásicas disponibles debe ser discutida en un equipo multidisciplinario, considerando el estado de la enfermedad oncológica, la respuesta a terapias previas, la severidad de la cardiotoxicidad, la regresión de la	**VC, ESMO**

DR. ENRIQUE RUIZ MORI
CMP 19218 RNE 9364
Médico Jefe del Equipo Funcional de Cardiología
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

	toxicidad con terapia inmunosupresora y las preferencias del paciente luego de valorar los riesgos/beneficios. Si se necesita iniciar ICIs, se puede considerar la monoterapia con un anti-PD-1, con un monitoreo cercano y estricto de desarrollo de cardiotoxicidad.	

d) INHIBIDORES VEGF

La inhibición de la vía de señalización del VEGF tiene eficacia en diferentes tumores sólidos, pero algunos de estos fármacos pueden causar efectos secundarios reversibles o irreversibles, principalmente cuando son usados con o sin quimioterapia. En un estudio de pacientes con cáncer de mama, el uso del anticuerpo bevacizumab (anti-VEGF) luego de quimioterapia induce una disfunción ventricular izquierda en 2% de pacientes y HF en 1% de pacientes (NYHA III o IV) (99). También se ha observado un riesgo de HF con el uso de inhibidores VEGF de 2 - 4% con bevacizumab, sunitinib, sorafenib, axitinib y 6% para pazopanib. La evidencia disponible sugiere que la HF inducida por inhibidores VEGF es reversible con terapia farmacológica. Se recomienda repetir la evaluación de la FEVI dentro de las 4 semanas posteriores a la suspensión del tratamiento y al reinicio (rechallenge) de terapia con inhibidores VEGF (100).

Los inhibidores VEGF también causan hipertensión arterial (HTA), afectando potencialmente la función cardiaca (100). Varios fármacos anti-VEGF inhiben múltiples vías de señalización, e identificar los mecanismos que ocasionan cardiotoxicidad puede ser un desafío. El pronóstico de pacientes que experimentan cardiotoxicidad es difícil de evaluar, debido a que usualmente estos fármacos son utilizados en enfermedad metastásica. Si se desarrolla disfunción cardiaca, esta puede ser reversible con tratamiento farmacológico (101).

Manejo cardiovascular de pacientes tratados con inhibidores VEGF

El momento óptimo de estrategias de vigilancia para los inhibidores VEGF que causan disfunción cardiaca todavía no está definido. Después de una evaluación inicial, algunos pacientes parecen desarrollar LVD poco después del inicio de tratamiento, mientras que otros se retrasan por varios meses. Si el riesgo inicial es alto, se puede considerar un seguimiento clínico temprano en las 2 - 4 primeras semanas después de iniciar la terapia dirigida con, por ejemplo, sunitinib, sorafenib o pazopanib. Todos los insertos de estos medicamentos sugieren una reevaluación periódica de la función cardiaca, pero no indican específicamente cuándo y cómo. En la actualidad, es razonable considerar ecocardiografía periódica, por ejemplo, cada 6 meses, hasta lograr la estabilidad en los valores de la FEVI. No obstante, existe limitada evidencia que respalde una estrategia de vigilancia específica. Un estudio observacional sugirió una vigilancia cada 2 - 3 meses con troponina o su forma inactiva

(NT-proBNP), y la ecocardiografía detectó toxicidad miocárdica en 33% de pacientes que tomaron inhibidores VEGF para carcinoma de células renales (67).

Los ARA II, BB y bloqueadores de canales de calcio dihidropiridinas son considerados los fármacos de elección, debido a su efecto protector en el contexto de una HF. En pacientes con HTA no controlada, se recomienda terapia doble o triple, así como la adición de MRA. Las tiazidas deben ser usadas con precaución por el riesgo de hipokalemia y QT prolongado **(2018, SEOM)**.

Tabla N° 19. Recomendaciones de manejo en pacientes sintomáticos que reciben inhibidores VEGF

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	En pacientes que reciben sunitinib (u otra terapia con inhibidores VEGF) que presentan signos/síntomas de HF, se recomienda la medición y optimización de PA, así como la medición de FEVI y/o biomarcadores cardiacos. Adicionalmente, sunitinib (u otras terapias con inhibidores VGEF) se deben suspender. El paciente debe ser evaluado para determinar si es apropiado el reinicio con estas terapias.	**IIIA, ESMO 2018, SEOM**

e) INHIBIDORES DE TIROSINKINASA (TKI) A NIVEL DE BCR/ABL

La etiología de cardiotoxicidad por TKIs no está totalmente definida, y parece asociarse con un mecanismo mixto de lesión a los cardiomiocitos: estructural (destrucción de mitocondrias y miofibrillas) y funcional (reducción de la capacidad energética y conducción muscular). Su potencial de reversibilidad es incierto. La HTA es el efecto secundario más frecuente de cardiotoxicidad por TKIs, y parece ser reversible con la suspensión del fármaco **(2018, SSC).**

La inhibición de BCR/ABL kinasa por fármacos como imatinib ha mejorado el pronóstico de pacientes con leucemia mieloide crónica y tumores GIST. A pesar que reportes sugieren un riesgo de cardiotoxicidad inducida por imatinib, los análisis de una larga cohorte de pacientes no confirman esta data. Recientemente, nuevos TKI potentes como nilotinib o ponatinib han demostrado asociación con eventos cardiacos especialmente la toxicidad vascular (CAD, enfermedad cerebrovascular, PAD, eventos tromboembólicos arteriales y venosos) (102,103).

f) INHIBIDORES DE PROTEOSOMAS

Los inhibidores de proteosomas son un estándar de tratamiento para mieloma múltiple. Bortezomib y carfilzomib son ejemplos de fármacos que causan disfunción cardiaca. Los proteosomas

(complejos proteicos encargados de la degradación de proteínas no esenciales) tienen una función importante en el cardiomiocito, y se espera disfunción cardiaca y otros eventos cardiacos si son inhibidos. La incidencia de HF con bortezomib es baja (hasta 4%) comparado con carfilzomib, a pesar que algunas veces se agrava por el uso concomitante de corticoides. Carfilzomib es un inhibidor de proteosoma más potente e irreversible, y la data sugiere un riesgo elevado de HF (hasta un 25%) (104).

Tabla N° 20. Factores asociados con riesgo de cardiotoxicidad después del tratamiento con anti-HER2 e inhibidores VEGF

AGENTE	FACTORES DE RIESGO
Agentes anti-HER2	
Anticuerpos - Trastuzumab - Pertuzumab - T-DM1 **Inhibidores tirosinkinasa** - Lapatinib	- Tratamiento previo o concomitante con antraciclinas (corto tiempo entre antraciclinas y terapia anti-HER2). - Edad (> 65 años) - IMC alto > 30 kg/m² - Disfunción previa de ventrículo izquierdo - Hipertensión arterial (HTA) - Radioterapia previa
Inhibidores VEGF	
Anticuerpos - Bevacizumab - Ramucirumab	- HF pre-existente, CAD significativa o VHD del lado izquierdo (por ejemplo: regurgitación mitral), cardiomiopatía crónica isquémica - Previo uso de antraciclinas
Inhibidores tirosinkinasa - Sunitinib - Pazopanib - Axitinib - Neratinib - Afatinib - Sorafenib - Dasatinib	- Hipertensión arterial - Enfermedad cardiaca pre-existente

Fuente: 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. 2016

vi. RADIOTERAPIA Y CARDIOTOXICIDAD

La incidencia de cardiotoxicidad inducida por radioterapia (denominada CIR) es difícil de evaluar por múltiples razones: un largo retraso entre la exposición y las manifestaciones clínicas de HF, el uso de quimioterapia concomitante, las mejoras continuas de técnicas de radiación y efectos secundarios a largo plazo. Todo el sistema cardiovascular es susceptible de

CIR **(2021, COMP)**. Algunos estudios han reportado un riesgo relativo de eventos cardiovasculares entre 2.2 - 12.7 en sobrevivientes de linfoma de Hodgkin y entre 1 - 2.2 en pacientes con cáncer de mama (105,106). El riesgo de mortalidad absoluta se calcula entre 9.3 - 28 por 10'000 personas por año durante el seguimiento en los pacientes con linfoma de Hodgkin (105). Entre los sobrevivientes de cáncer de mama, el riesgo de HF fue incrementado en 4.9 veces (106). En pacientes con cáncer de mama tratados entre los años 1980 - 2000, el riesgo de cardiotoxicidad fue mayor en pacientes tratados con radioterapia a la mama y quimioterapia cardiotóxica, lo que sugiere un efecto sinérgico en el riesgo cardiovascular (107).

Se ha descrito comúnmente una fibrosis miocárdica marcada como el mecanismo de la cardiotoxicidad inducida por RT, con lesiones de volumen y distribución variables (105). El riesgo se incrementa en pacientes que recibieron antraciclinas. Un estudio que evaluó 1820 adultos sobrevivientes del cáncer durante su niñez (mediana de edad 31 años) expuestos a quimioterapia con antraciclinas (n = 1050), radioterapia dirigida al tórax (n = 306) o ambos (n = 464), mostró que el 22% de sobrevivientes expuestos a RT sola tuvieron evidencia de disfunción diastólica y el 27.4% mostraron una reducción de capacidad de ejercicio (< 490 metros durante 6 minutos de caminata) (108). La disfunción sistólica es observada usualmente cuando la RT es combinada con antraciclinas. La HF también puede ser agravarse por la RT concomitante inducida por enfermedad valvular cardiaca (VHD) y enfermedad arterial coronaria (CAD), y puede evolucionar con los años.

En pacientes con alto riesgo de cardiotoxicidad inducida por RT, se recomienda ecocardiograma cada 5 años **(SEOM)**.

B. ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA (CAD)

La isquemia miocárdica y, en menor grado, el infarto y las arritmias inducidas por isquemia, son eventos adversos de varios tratamientos para el cáncer. Los mecanismos por los cuales estos fármacos producen isquemia cardiaca son diversos y varían (desde un efecto por un vasoespasmo directo a injuria endotelial y trombosis arterial aguda, hasta cambio en el metabolismo de los lípidos y arterioesclerosis prematura. La radioterapia mediastinal previa puede acelerar el daño arterial coronario **(Tabla N° 21)**.

Tabla N° 21. Mecanismos fisiopatológicos de CAD con las terapias antineoplásicas

FÁRMACOS	MECANISMO FISIOPATOLÓGICO	RIESGO DE CAD Y SINDROME CORONARIO AGUDO
Fluoropirimidinas (5-FU, capecitabina, gemcitabina)	- Injuria endotelial - Vasoespasmo	- Hasta un 18% presenta isquemia miocárdica - Hasta un 7 - 10% isquemia miocárdica silente.
Componentes de platino (cisplatino)	- Estado procoagulante - Trombosis arterial	- Riesgo absoluto a 20 años de hasta un 8% después de cáncer

		testicular.
Inhibidores VEGF (bevacizumab, sorafenib, sunitinib)	- Estado procoagulante - Trombosis arterial - Injuria endotelial	- Riesgo de trombosis arterial: bevacizumab 3.8%, sorafenib 1.7%, sunitinib 1.4%
Radioterapia	- Injuria endotelial - Ruptura de plaquetas - Trombosis	- Riesgo relativo 2 - 7 veces mayor de infarto de miocardio. - Incidencia acumulada de eventos coronarios a 30 años del 10% de sobrevivientes de linfoma de Hodgkin. - Riesgo proporcional a la dosis de irradiación.

Fuente: 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. 2016

i. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA QUE PRODUCEN CAD

a) FLUOROPIRIMIDINAS

Las fluoropirimidinas como el 5-FU y capecitabina (forma oral) pueden producir isquemia miocárdica, con una incidencia variable y puede alcanzar hasta > 10% - 35% dependiendo de la dosis, horario y vía de administración [existe una relación entre el modo de administración de 5-FU (bolo vs. infusión), siendo el más frecuente el dolor torácico con los bolos y en los primeros 5 días después de iniciarse el tratamiento]. El mecanismo de isquemia miocárdica inducida por 5-FU es multifactorial, siendo el más estudiado el vasoespasmo coronario e injuria endotelial. Las manifestaciones principales encontradas con estos fármacos son: angina de pecho, síndrome coronario agudo, arritmias e HF **(2018, SSC)**.

El síntoma más común de daño cardiaco por 5-FU es el dolor torácico, y los cambios isquémicos en el ECG ocurren típicamente al reposo, y menos frecuente durante el ejercicio, dentro de las tres primeras horas hasta 2 - 5 días después de la administración del fármaco y generalmente persisten incluso luego de suspender el tratamiento. Esta angina puede o no estar acompañada de cambios isquémicos en el ECG. La isquemia miocárdica por fluoropirimidinas está subregistrado; un estudio detectó isquemia silente en 6 - 7% de pacientes tratados con 5-FU usando una prueba de estrés (109). 5-FU también puede causar infarto agudo de miocardio. En estos casos, la infusión de 5-FU debe ser suspendida inmediatamente (110).

Se ha demostrado un aumento de biomarcadores de estrés miocárdico (NT-proBNP y ácido láctico) en los pacientes con dolor torácico y que reciben capecitabina durante los ciclos de tratamiento (15).

b) CISPLATINO

El cisplatino está asociado a eventos de naturaleza trombótica (trombosis coronaria), isquemia miocárdica y vasoespasmo (111). La fisiopatología es multifactorial, incluyendo efectos procoagulantes y tóxicos directos a nivel endotelial. Los sobrevivientes de cáncer testicular tratados con cisplatino tienen una alta incidencia de CAD, con un riesgo absoluto de hasta 8% en 20 años (112).

c) TAXANOS

Entre los taxanos, el paclitaxel puede producir eventos cardiotóxicos en un 5%, y con docetaxel puede llegar a 1.7%. El mecanismo de acción de isquemia coronaria por docetaxel no está definido. Se considera una etiología multifactorial por asociación de varias terapias antineoplásicas y CVD previa. Asimismo, su vehículo (Cremophor) induce liberación de histamina, la cual produce vasoespasmo coronario (113).

d) ALCALOIDES DE LA VINCA

La vincristina puede producir vasoespasmo y posterior isquemia miocárdica en series de casos.

e) INTERFERÓN E INTERLEUKINAS

El mecanismo de acción de estos fármacos es por el aumento de la demanda miocárdica de oxígeno por estrés vascular. También el síndrome de fuga capilar (caracterizado por bajo tono vascular y extravasación plasmática) puede producir hipotensión e hipoperfusión, aumentando el grado de isquemia miocárdica (114).

f) INMUNOTERAPIA Y TERAPIA DIRIGIDAS

Entre las terapias dirigidas, los inhibidores VEGF tienen un mayor riesgo de trombosis coronaria (la vía de señalización VEGF es importante para la supervivencia de las células endoteliales; el bloqueo del VEGF reduce la regeneración endotelial y aumenta la expresión del colágeno subendotelial, llevando a un estado protrombótico). La incidencia de trombosis arterial varía según el fármaco y la enfermedad a tratar; por ejemplo, en el caso del anticuerpo monoclonal VEGF bevacizumab, varía entre 1% en el escenario de cáncer de mama adyuvante hasta 3.8% en cáncer de mama metastásico, y el riesgo aumenta dos veces más al combinarse con otros agentes antineoplásicos (115).

Un metaanálisis que evaluó el riesgo de trombosis arterial inducido por TKIs anti-VEGF encontró una incidencia de 1.7% con sorafenib y 1.4% con sunitinib (116). Se ha reportado también que sorafenib produce vasoespasmo (117).

ii. RADIOTERAPIA Y CAD

La RT supra e infradiafragmática pueden estar asociadas con una alta incidencia de CAD a través del desarrollo de enfermedad arterioesclerótica y no arterioesclerótica severa, complicado con ruptura de placa y trombosis, y potencialmente con espasmo coronario. Las arterias más expuestas durante la irradiación de mama izquierda son la coronaria descendente anterior izquierda y el tronco principal izquierdo (118), y durante el tratamiento para el linfoma de Hodgkin se afectan las arterias circunflejas y coronarias derechas (119).

La evolución puede ser rápida, con un síndrome coronaria agudo o muerte súbita como manifestaciones iniciales; sin embargo, es generalmente asintomática por un largo tiempo. Típicamente existe un largo periodo de latencia entre CAD asintomática luego de radiación y el desarrollo de CAD sintomática en aprox. 2- 4 años luego de radiación, y el grado de incremento de riesgo es proporcional a la dosis de radiación recibida.

El riesgo de desarrollar CAD o eventos asociados a CAD luego de irradiación torácica incluye diversos factores, incluyendo quimioterapia concomitante con antraciclinas, edad (joven), dosis altamente fraccionadas, falta de blindaje torácico, factores de riesgo CV y CAD establecida (30).

La incidencia de CAD luego de RT es dosis dependiente: históricamente las dosis torácicas > 30 Gy fueron consideradas como causa de enfermedad vascular; y en cáncer de mama, las dosis > 10 Gy de RT al corazón tienen un incremento de riesgo relativo > 100% para eventos cardiacos (3,120). De manera similar, en los pacientes que reciben RT torácica para cáncer de pulmón existe una chance de > 10% de eventos serios cardiacos, y el riesgo es mayor con una CVD preexistente (121).

iii. MANEJO TERAPÉUTICO DE CAD

- En el manejo de CAD se debe considerar la historia clínica, edad, y el uso de fármacos como factores de riesgo.
- Las opciones de tratamiento o intervenciones terapéuticas son limitadas, ya que el uso de terapia antiplaquetaria o anticoagulantes es frecuentemente no posible de ser utilizada
- El manejo de CAD en pacientes con cáncer es similar a los pacientes sin cáncer, y la ecocardiografía debe ser incluida como parte del plan de trabajo en estos pacientes.
- En este grupo de pacientes, se debe considerar el diagnóstico diferencial de síndrome de Takotsubo (STK), ya que comparte múltiples vías similares y el estrés físico y emocional al cual se encuentran expuestos los pacientes oncológicos **(2018, SSC) (2021, COMP)**.
- Los pacientes tratados con fluoropirimidinas deben ser monitorizadas de manera cercana usando ECG para detectar

isquemia miocárdica, y la quimioterapia debe ser suspendida si ocurre isquemia miocárdica.

- El reinicio del fármaco (rechallenge) luego de un vasoespasmo coronario debe ser considerado si no existen otras alternativas de tratamiento, y con un monitoreo estricto idealmente en una unidad de cuidados coronarios) **(2018, SSC)**.
- Se puede considerar bloqueadores de canales de calcio y/o nitratos (de acción corta y larga) como las piedras angulares del tratamiento del dolor torácico y los síntomas cardiacos que se desarrollan con el uso de la RT y/o terapias antineoplásicas **(2018, SSC)**.
- También se puede considerar el uso de BB como parte del tratamiento de angina de pecho, tanto para CAD estable como en el síndrome coronario agudo. Los IECAs, ARA II y MRA pueden ser utilizados si tienen alguna indicación formal por otra causa, como, por ejemplo: HTA, HF, etc. **(2018, SSC)**.
- El seguimiento a largo plazo es importante para identificar pacientes que pueden desarrollar complicaciones a largo plazo por la quimioterapia o radioterapia.

C. ENFERMEDAD VALVULAR CARDIACA (VHD)

La quimioterapia no afecta directamente a las válvulas cardiacas, pero la VHD puede presentarse en los pacientes con cáncer por otras razones, incluyendo: lesiones valvulares preexistentes, RT, endocarditis infecciosa y VHD secundaria a LVD (30).

La VHD inducida por RT ha sido reportada en el 10% de pacientes, con fibrosis y calcificación de la raíz aórtica, la válvula aórtica, válvula mitral, anillo de la válvula mitral y las porciones basal y medial de las valvas de la válvula mitral, respetando las puntas de la válvula mitral y las comisuras (44), permitiendo esto la distinción de la enfermedad reumática (30). En pacientes con linfoma de Hodgkin, la dosis de radiación a las válvulas cardiacas puede incrementar el riesgo de VHD como el primer evento CV luego de tratamiento, especialmente a dosis > 30 Gy (X). No obstante, para pacientes con compromiso mediastinal tratados con 20 - 30 Gy, el riesgo a 30 años puede incrementarse sólo en aprox. 1.4% (122).

i. MANEJO TERAPÉUTICO DE VHD

- La ecocardiografía es el método de elección, y la 3D puede ser útil para la evaluación de las comisuras valvulares. Se recomienda una ecocardiografía basal y controles posteriores luego de RT que compromete el corazón en pacientes con cáncer para el diagnóstico y seguimiento de VHD (21).
- La resonancia magnética cardiaca (CMR) y tomografía computarizada (CT) pueden ser útiles para la evaluación de VHD, pero la CT cardiaca es comúnmente utilizada para la detección de calcificación extensa de la aorta ascendente, que puede conducir a un mayor riesgo operatorio y a veces contraindica las cirugías de enfermedades CV.

- La cirugía cardiaca puede resultar un desafío en estos pacientes debido a la fibrosis mediastinal, la deficiente cicatrización de las heridas y enfermedad coronaria, miocárdica y pericárdica asociada. El implante de válvula transcatéter (por ejemplo: implante de válvula aórtica transcatéter) puede ser una opción adecuada de manejo (123).

D. ARRITMIAS

Los pacientes oncológicos pueden experimentar un espectro variado de arritmias cardiacas, incluyendo taquicardia sinusal, bradiarritmias o taquiarritmias, y defectos de conducción, algunos de los cuales pueden causar síntomas severos, comprometer su vida o cambiar el plan de tratamiento. Las arritmias se pueden presentar en 16 - 36% de pacientes tratados con fármacos antineoplásicos. La arritmia más frecuente en los pacientes oncológicos es la fibrilación atrial (31) **(Tabla N° 22).**

Tabla N° 22. Terapias antineoplásicas asociadas con arritmias cardiacas

TIPO DE ARRITMIA	FÁRMACO
Bradicardia	Trióxido de arsénico, bortezomib, capecitabina, cisplatino, ciclofosfamida, doxorubicina, epirubicina, 5-FU, ifosfamida, IL-2, metrotexato, paclitaxel, rituximab, talidomida.
Taquicardia sinusal	Antraciclinas, carmustina
Bloqueo atrioventricular	Antraciclinas, trióxido de arsénico, bortezomib, ciclofosfamida, 5-FU, mitoxantrona, rituximab, taxanos, talidomida
Problemas de conducción	Antraciclinas, cisplatino, 5-FU, imatinib, taxanos
Fibrilación auricular	Agentes alquilantes (cisplatino, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán), antraciclinas, antimetabolitos (capecitabina, 5-FU, gemcitabina), IL-2, interferón, rituximab, TKIs (ponatinib, sorafenib, sunitinib, ibrutinib), inhibidores de topoisomerasa II (etopósido), taxanos, alcaloides de la vinca
Taquicardia supraventricular	Agentes alquilantes (cisplatino, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán), antraciclinas, antimetabolitos (capecitabina, 5-FU, metrotexato), bortezomib, doxorubicina, IL-2, interferón, paclitaxel, ponatinib
Taquicardia/fibrilación ventricular	Agentes alquilantes (cisplatino, ciclofosfamida, ifosfamida), antimetabolitos (capecitabina, 5-FU, gemcitabina), trióxido de arsénico, doxorubicina, interferón, IL-2, metrotexato, paclitaxel, inhibidores de proteosoma (bortezomib, carfilzomib), rituximab
Muerte cardiaca súbita	Antraciclinas (muy raro), trióxido de arsénico (secundario a torsada de pointes), 5-FU (probablemente relacionados a isquemia y espasmo coronario), interferón, nilotinib

Fuente: 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. 2016

i. PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT

El QT prolongado puede ser causado por terapias antineoplásicas, trastornos electrolíticos, factores predisponentes **(Tabla N° 23)** y medicamentos concomitantes (antieméticos, medicinas con efecto cardiovascular, antibióticos, psicotrópicos, entre otros). El QT prolongado puede llevar a arritmias complejas como la taquicardia ventricular polimórfica ("torsada de pointes") y comprometer la vida. La duración del intervalo QT y los factores de riesgo para QT prolongado deben ser controlados antes, durante y luego de la terapia antineoplásica. El riesgo de QT prolongado varía entre los diferentes fármacos, siendo el trióxido de arsénico el más relevante, y puede presentarse en 26 - 93% de pacientes; además, también se ha reportado taquiarritmias. QT prolongado se puede observar de 1 - 5 semanas luego de la infusión de trióxido de arsénico, con un retorno a niveles basales al final de octava semana (antes del segundo ciclo de quimioterapia) (124)

Otras terapias antineoplásicas pueden inducir QT prolongado [vorinostat, TKIs (por ejemplo: sunitinib, sorafenib, vandetanib, crizotinib, vemurafenib, dasatinib, lapatinib, nilotinib) (125), inhibidores de kinasas dependientes de ciclinas 4/6 (CDKi 4/6) como ribociclib] (126).

De entre ellos, los TKIs (especialmente vandetanib) tiene la segunda más alta incidencia de QT prolongado (hasta un 16% de los pacientes), por lo que este fármaco debe tener un protocolo estricto de monitorización.

Se debe administrar con precaución terapias antineoplásicas que pueden inducir QT prolongado en aquellos pacientes con hipokalemia o hipomagnesemia, historia familiar (síndrome de QT largo) o que reciben algunos medicamentos como antibióticos o antieméticos. Cualquier desequilibrio electrolítico debe ser rápidamente corregido antes de iniciar la terapia, y se debe realizar ECG periódicamente en los casos de arritmia y QT prolongado (125,127).

Tabla N° 23. Factores de riesgo para QT prolongado en pacientes oncológicos

FACTORES DE RIESGO PARA QT PROLONGADO	
Corregibles	**No corregibles**
• Trastorno electrolítico - Náuseas y vómitos - Diarrea - Diuréticos - Hipokalemia - Hipomagnesemia - Hipocalcemia • Hipotiroidismo • Uso concurrente de fármacos:	• Historia familiar de muerte súbita (síndrome de QT largo) • Historia familiar de síncope • QT prolongado • Sexo femenino • Edad avanzada • Enfermedad cardiaca • Infarto de miocardio • Función renal deteriorada

- Antiarrítmicos - Antibióticos - Antifúngicos - Psicotrópicos - Antidepresivos - Antipsicóticos - Antieméticos - Antihistamínicos	• Metabolismo hepático deteriorado

Fuente: 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. 2016

ii. ARRITMIA SUPRAVENTRICULAR

Cualquier tipo de arritmia supraventricular puede aparecer durante o después de quimioterapia o RT, siendo la fibrilación atrial la más común. La arritmia puede estar relacionada a comorbilidades o debido a efecto directo del tumor. La fibrilación atrial relacionada a cáncer más común es la fibrilación auricular postoperatoria, principalmente en pacientes sometidos a resección pulmonar (128).

iii. ARRITMIA VENTRICULAR

Las arritmias ventriculares están relacionadas a QT prolongado, a toxicidad aguda o crónica de la quimioterapia o RT (mayormente LVD e isquemia) y a los factores de riesgo para QT **(Tabla N° 22).**

iv. DISFUNCIÓN DE NODO SINUSAL Y DEFECTOS DE CONDUCCIÓN

La disfunción del nodo sinusal y los defectos de conducción puede originarse por RT y son usualmente permanentes. También paclitaxel y talidomida pueden causar disfunción del nodo sinusal, bradiarritmias y parada cardiaca.

La bradicardia inducida por antineoplásicos se puede observar hasta en un 55% de pacientes con tratamiento con inhibidores VEGF e inhibidores de microtúbulos. Esta forma de disfunción del nodo sinusal constituye una causa importante para la suspensión del tratamiento, y en algunos casos se requerirá valorar la posibilidad de dispositivos de estimulación cardiaca. Se ha descrito bradicardia con TKIs como crizotinib (utilizado para cáncer de pulmón con gen de fusión ALK) hasta en un 41% de casos.

La presencia de alteraciones en la conducción AV se observa en algunos fármacos, como por ejemplo las antraciclinas. Si bien se ha descrito la cardiotoxicidad por antraciclinas principalmente como disfunción ventricular y HF, también se ha descrito casos de bloqueo AV con el uso de doxorubicina, que incluso pueden presentarse en el momento de la administración del fármaco.

ii. MANEJO TERAPÉUTICO DE ARRITMIAS

- Las arritmias en los pacientes oncológicos pueden ocurrir antes, durante y después del tratamiento. El manejo debe ser individualizado y las decisiones de uso de un fármaco antiarrítmico

o un dispositivo médico (implante o desfibrilador portable externo) debe considerar la expectativa, la calidad de vida y los riesgos de complicaciones (129).

- Se debe considerar ECG y electrolitos basales, a los 7 - 15 días luego de inicio o cambios de dosis, mensualmente durante los 3 primeros meses y luego periódicamente durante el tratamiento, dependiendo del fármaco (quimioterapia) y estado del paciente.
- El manejo depende generalmente en corregir los factores predisponentes (por ejemplo: corrección de electrolitos, minimizar o retiro del uso de fármacos que prolongan el QT y la administración de medicamentos cardioprotectores **(2018, SSC)**.
- La indicación de anticoagulación se establece por la escala CHA_2DS_2-VAS_c (riesgo de cardioembolismo) junto con la HAS-BLED (riesgo de sangrado por anticoagulación) **(2018, SSC) (Anexo N° 6)**
- El manejo de la fibrilación atrial y flutter atrial requiere profilaxis antitromboembólica y una prevención efectiva de stroke con anticoagulación oral. No obstante, el balance entre la tromboembolia y el riesgo de sangrado de fibrilación atrial (evaluado con los scores CHA_2DS_2-VAS_c y HAS-BLED) es un desafío en los pacientes oncológicos. El cáncer causa un estado protrombótico, y también puede predisponer a sangrado. Asimismo, los scores CHA_2DS_2-VAS_c y HAS-BLED no han sido validados en pacientes con cáncer. Por lo tanto, la decisión de uso de terapia antitrombótica para la prevención del stroke no debe ser basada sólo en los scores de riesgo usados en la población general.
- En pacientes con score CHA_2DS_2-$VAS_c \geq 2$, se puede considerar la anticoagulación si el recuento de plaquetas es > 50 000/mm^3, generalmente con un antagonista de vitamina K y con un adecuado control de anticoagulación.
- Las opciones de anticoagulación incluyen de manera general: heparina de bajo peso molecular (HBPM) y antagonistas de vitamina K (warfarina). La warfarina es generalmente evitada en pacientes con cáncer y alto riesgo de sangrado, siendo la HBPM la opción de elección al considerarse una alternativa segura, en especial en aquellos pacientes que pueden requerir múltiples procedimientos o cuyos tratamientos contra el cáncer pueden afectar la ruta metabólica de los anticoagulantes, lo que hace que los efectos anticoagulantes sean impredecibles **(2018, SSC).**
- Las opciones de manejo de fibrilación atrial incluyen: beta bloqueadores o bloqueadores de canales de calcio (pueden controlar y suprimir la taquicardia supraventricular). Los digitálicos pueden ser considerados como una alternativa en pacientes con intolerancia a los medicamentos señalados, con disfunción sistólica o HF.
- El tratamiento de los pacientes con bradicardia secundaria al uso de fármacos antineoplásicos debe basarse en la presencia de síntomas. En los casos de bradicardia sintomática, es necesario la suspensión del fármaco hasta la desaparición de síntomas o la recuperación de la frecuencia cardiaca (FC) > 60 latidos por minuto (lpm). Si se identifican e interrumpen los medicamentos concomitantes, se puede considerar reiniciar el tratamiento en la

dosis anterior; si no se identifica la medicación concomitante que contribuyó al desarrollo de taquicardia, se puede reiniciar con una dosis reducida. En presencia de FC < 40 lpm, el tratamiento debe suspenderse de forma permanente. En pacientes que reciben paclitaxel, la administración de premedicación (para prevención de liberación de histamina) puede prevenir la bradicardia **(2018, SSC)**.

Tabla N° 24. Recomendaciones de manejo de arritmias en pacientes que reciben terapia antineoplásica potencialmente cardiotóxica

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	Los pacientes oncológicos con riesgo de arritmias cardiacas deben tener un monitoreo cercano y screening con ECG durante las primeras semanas de terapia.	**IIIA, SEOM**
2	La anticoagulación en pacientes con fibrilación atrial debe guiarse según los scores CHA_2DS_2-VAS_c y HAS-BLED.	**IIIA, SEOM**

E. HIPERTENSIÓN ARTERIAL (HTA)

La HTA es una comorbilidad frecuente en los pacientes con diagnóstico inicial de cáncer (se ha estimado una prevalencia > 40% en esta población). Puede ser un factor causal, como en el tratamiento del cáncer renal [los inhibidores VEGF tienen un alto riesgo (11 - 45%) de HTA inducida o desequilibrio de HTA controlada previa, incluyendo HTA severa en 2 - 20% de los casos] (130).

La incidencia y severidad de la HTA dependerá de la edad del paciente, historia de HTA, historia de CVD, tipo de neoplasia (la incidencia de HTA es mayor en neoplasia renal, pulmón, ovario, próstata, colorrectal o gástrico, y es menor en melanoma, cáncer de mama y partes blandas), tipo de fármaco, dosis, horario y uso de terapia concomitantes. En un metaanálisis, la incidencia de HTA fue incrementada por un factor de 7.5, 6.1 y 3.9 para bevacizumab, sorafenib y sunitinib, respectivamente (131).

Existen clásicamente dos tipos de fármacos antineoplásicos que producen HTA. El primero corresponde a anticuerpos monoclonales dirigidos al VEGF como el bevacizumab. El efecto pro hipertensivo del bevacizumab es dosis dependiente. El segundo grupo son los TKIs, que también actúan interfiriendo la unión al VEGF con su receptor. En este último grupo se incluyen al sunitinib, sorafenib, pazopanib, vandetanib, entre otras. Estas drogas se utilizan de manera prolongada, por lo que se aumenta el tiempo de exposición al efecto pro hipertensivo. También se ha asociado un efecto cardiotóxico directo con los TKIs, que se potencia con la elevación de la PA (6).

Otras drogas que pueden producir HTA incluyen: eritropoyetina, AINES, corticoides (su principal efecto pro hipertensivo es a través de la acción mineralocorticoide que conlleva a retención hidrosalina), abiraterona (puede causar HTA, hipokalemia, retención de líquidos) **(2021, COMP).**

DR. ENRIQUE RUIZ MORI
CMP 19718 RNE 9364
Médico Jefe del Equipo Funcional de Cardiología
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Se han postulado a la vía de inhibición del óxido nítrico, estrés oxidativo, injuria glomerular y a la rarefacción vascular (número reducido de vesículas) como los mecanismos fisiopatológicos de HTA. Además, la introducción y uso reciente de los inhibidores VEGF han incrementado la incidencia e importancia de evaluar la HTA durante el tratamiento del cáncer, siendo esto un efecto de clase y está directamente relacionado con la acción antitumoral (el incremento de la PA, paradójicamente puede ser un marcador de la efectividad de la terapia antineoplásica). Se ha descrito también que inhibidores VEGF pueden producir microangiopatía renal trombótica (132). La HTA relacionada con fármacos puede presentarse desde el inicio hasta 1 año luego de iniciar el tratamiento. En el caso de sunitinib, la eficacia de la terapia puede correlacionarse con la ocurrencia y el grado de HTA, y no existe evidencia que la terapia antihipertensiva altere la respuesta oncológica.

i. MANEJO TERAPÉUTICO DE HTA

- El objetivo es tratar la HTA de acuerdo a las guías de práctica clínica (GPC) y sociedades científicas: identificar HTA (> 140/90) y mantener los niveles (< 140/90 mmHg, o menor en el caso de proteinuria). La evaluación inicial de factores de riesgo de CVD y el manejo de HTA debe ser realizado antes del inicio de terapia con inhibidores VEGF. El primer paso lo constituyen las medidas no farmacológicas **(2021, COMP).**
- Se recomienda un monitoreo continuo de la PA en los pacientes que reciben quimioterapia, especialmente en aquellos que reciben drogas que pueden causar HTA. Cuando se utilizan inhibidores VEGF, el monitoreo debe ser más cuidadoso en el primer ciclo de tratamiento, porque se manifiestan los incrementos inesperados en la mayoría de casos, y a veces, un incremento severo de la PA (aún en pacientes sin factores de riesgo) **(2018, SSC)**.
- Debido a que la vía del óxido nítrico juega un rol en la patogenia de la HTA, los fármacos que incrementan la señalización del óxido nítrico como nebivolol (BB) pueden considerarse como una opción. Se puede considerar otro beta bloqueador con efectos vasodilatadores como carvedilol (68).
- Los IECA o ARA II, los BB y los bloqueadores de canales de calcio dihidropiridinas son los fármacos antihipertensivos preferidos. Los bloqueadores de canales de calcio no dihidropiridinas son evitados debido a interacciones medicamentosas **(SEOM)**.
- Los diuréticos tienen el riesgo de hipokalemia y posterior prolongación QT. Si bien pueden ser usados, no se consideran de elección (los inhibidores VEGF pueden causar diarrea y llevar a deshidratación) **(SEOM) (2018, SSC)**.
- Se puede considerar la reducción de dosis y suspensión de los inhibidores VGEF si la presión arterial no es controlada. Si se alcanza el objetivo terapéutico, los inhibidores VEGF pueden ser reiniciados (el efecto hipertensivo de estos agentes es generalmente reversible).
  - En el caso de bevacizumab u otros inhibidores VEGF endovenosos, se recomienda no administrar bevacizumab si la PA es > 160/100, o si presenta cualquier nivel de HTA sintomática durante el tratamiento. Una vez controlada la PA

durante el periodo de suspensión del fármaco (usualmente 4 semanas), se puede volver a reiniciar **(2018, SSC)**

- Salvo la restricción de sodio, las medidas no farmacológicas son limitadas en los pacientes con cáncer avanzado, debido al estado nutricional y en la capacidad de realizar ejercicio físico **(2018, SSC)**.
- Los pacientes con HTA deben ser referidos al cardiólogo para un monitoreo cercano y evaluar la adherencia al tratamiento y minimizar las interrupciones de tratamiento con inhibidores VEGF.

F. ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

i. TROMBOSIS VENOSA Y TROMBOEMBOLISMO (VTE)

La trombosis venosa y VTE ocurren frecuentemente en los pacientes con cáncer, afectando hasta un 20% de los pacientes hospitalizados, y se denomina trombosis asociada al cáncer (TAC) (133). Pueden estar relacionadas a la quimioterapia, incluyendo la vía de administración (por el uso de catéteres venosos), por el cáncer per se y por el riesgo del paciente a padecer trombosis venosa. VTE es la causa más común de muerte luego de cirugía por cáncer. En la **Tabla N° 25** se describen los factores clínicos asociados con VTE. Las ubicaciones más frecuentes de las neoplasias con TAC son (en números absolutos): cáncer de pulmón, colon y próstata. Sin embargo, el riesgo relativo de TAC es mayor en pacientes con mieloma múltiple (46 veces), cáncer cerebral (20 veces) y páncreas (16 veces). En enfermedad metastásica, los cánceres de estómago, vejiga, cérvix, riñón y pulmón también se asocian a alta incidencia de VTE.

La profilaxis antitrombótica debe ser administrada como mínimo por 4 semanas luego de la cirugía. VTE es frecuente en pacientes ambulatorios con cáncer (vejiga, colon, ovario, pulmón, estómago páncreas) durante el tratamiento con quimioterapia.

La combinación de quimioterapia e inhibidores VEGF puede incrementar el riesgo de VTE y VTE recurrente 6 veces y 2 veces más, respectivamente (134). En pacientes con cáncer de mama, se observa una alta incidencia de VTE por tamoxifeno comparado con inhibidores de aromatasa (135).

Tabla N° 25. Factores clínicos asociados con un incremento de riesgo de VTE

FACTORES ASOCIADOS CON RIESGO DE VTE
Factores relacionados con el cáncer - Sitio primario del cáncer (más frecuente páncreas, cerebro, estómago, riñón, pulmón, linfoma, mieloma) - Histología (adenocarcinoma) - Estadío clínico avanzado (metastásico) - Periodo inicial luego de diagnóstico de cáncer
Factores relacionados con el paciente - Demográficos: edad avanzada, sexo femenino, etnia (África) - Comorbilidades (infección, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar, enfermedad aterotrombótica, obesidad) - Historia de tromboembolismo venoso, trombofilia - Pobre performance status

Factores relacionados al tratamiento
- Cirugía mayor - Hospitalización - Quimioterapia y agentes antiangiogénicos - Terapia hormonal - Transfusiones - Catéter venoso central - Población pediátrica (< 18 años)

Fuente: Khorana AA, et al. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient con cancer. J Clin Oncol 2009; 27:4839-4847

ii. TROMBOSIS ARTERIAL

Los eventos trombóticos intra-arteriales son raros en los pacientes con cáncer (incidencia de aprox. 1%). Se han descrito mayormente en los tumores pancreáticos, mama, colorrectal, y cáncer de pulmón, bajo regímenes con antraciclinas, taxanos y platinos, y los pacientes afectados tienen mal pronóstico (136). El estado protrombótico puede facilitar eventos embólicos secundarios a la fibrilación auricular.

Algunas terapias antineoplásicas, especialmente los inhibidores VEGF, pueden favorecer a complicaciones tromboembólicas. En los pacientes con cáncer de mama que reciben terapia hormonal, los eventos trombóticos se reportan en aquellos que reciben inhibidores de aromatasa en comparación a las que reciben tamoxifeno (esto se explica en parte por los efectos favorables del tamoxifeno en el perfil lipídico) (137).

iii. MANEJO TERAPÉUTICO DE TROMBOSIS VENOSA Y VTE

- La quimioterapia incrementa el riesgo de VTE en pacientes ambulatorios. La detección de trombosis venosa/VTE en pacientes con quimioterapia está basada principalmente en la clínica (síntomas). Se puede detectar incidentalmente cuando se utilizan imágenes para evaluar el cáncer (ejemplo: CT, PET/CT).
- Actualmente, el score CHA_2DS_2-VAS_c es el recomendado para valoración de riesgo embólico **(IIIA, SEOM)**.
- Si el paciente tiene trombosis venosa y cáncer, se recomienda administrar HBPM más que warfarina u otros anticoagulantes, por un periodo durante al menos 6 meses. La decisión de cambiar HBPM a un antagonista de vitamina K (AVK, como la warfarina) debe ser discutida y considerando el estado de la neoplasia, el riesgo de VTE y sangrado, así como las preferencias del paciente (138).
- El uso de Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant (NOAC) (que inhiben directamente el factor Xa o la trombina) (dabigatrán, rivaroxabán, apixabán, entre otros) ha sido un gran avance en la prevención y tratamiento de VTE, debido a su uso oral en dosis fijas una o dos veces al día, con leves interacciones con los medicamentos y alimentos, y no requiere control con exámenes de laboratorio.
  - Estos fármacos han demostrado ser útiles en la profilaxis de VTE en las cirugías y prevención de accidentes

cerebrovasculares en pacientes con fibrilación auricular no valvular **(2021, COMP)**. Sin embargo, sólo un pequeño grupo de pacientes con cáncer se incluyó en estos estudios que avalan su indicación.
- El uso de anticoagulantes orales no se recomienda para pacientes con cáncer y VTE **(2018, SSC)**.

- Las guías de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) recomiendan lo siguiente **(2021, COMP)**:
  - Los pacientes hospitalizados con cáncer activo y enfermedad médica aguda o movilidad reducida **deben** recibir tromboprofilaxis farmacológica (en ausencia de hemorragias u otras contraindicaciones).
  - Los pacientes hospitalizados que tienen cáncer activo sin factores de riesgo adicionales **pueden** recibir tromboprofilaxis farmacológica (en ausencia de sangrado u otras contraindicaciones).
  - Los pacientes ambulatorios y score de Khorana de 2 o más **(Tabla N° 26)**, antes de comenzar un nuevo tratamiento oncológico se les puede ofrecer tromboprofilaxis con apixabán, rivaroxabán o HBPM (en ausencia de factores de riesgo para sangrado y ausencia de interacciones medicamentosas).
  - Todos los pacientes con cáncer con una intervención quirúrgica mayor deben recibir tromboprofilaxis farmacológica con HBPM o heparina no fraccionadas (en ausencia de sangrado o alto riesgo de hemorragia u otras contraindicaciones)
  - En el caso de prevención de recurrencias, la anticoagulación puede involucrar HBPM, heparina no fraccionada, fondaparinux, o rivaroxabán. En el caso de anticoagulación parenteral, la HBPM es preferida sobre la heparina no fraccionada durante los 5 a 10 días de anticoagulación, para el paciente con cáncer y VTE que no tiene insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 ml/min).
  - Para la anticoagulación a largo plazo, la HBPM, edoxabán o rivaroxabán al menos 6 meses son preferidos debido a su mejor eficacia sobre los antagonistas de la vitamina K (AVK). Los AVK pueden utilizarse si no se cuenta con accesibilidad a HBPM o NOAC no son accesibles, y se debe tener en consideración el aumento de riesgo de sangrado con los AVK
- El manejo de los eventos arteriales embólicos en pacientes con cáncer debe ser discutido en un equipo multidisciplinario (uso de terapias antitrombóticas, trombólisis y/o intervenciones endovasculares). En caso de recurrencias, el control de factores de riesgo CV y búsqueda de anticuerpos antifosfolípidos.

Tabla N° 26. Modelo predictivo de VTE asociado a quimioterapia en el ámbito ambulatorio

CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE	PUNTUACIÓN
Sitio del cáncer	
• Muy alto riesgo (estómago, páncreas)	2
• Alto riesgo (pulmón, linfoma, ginecológico, vesical, testicular, renal)	1

Recuento de plaquetas antes de la quimioterapia (≥ 350 000 u/L	1
Nivel de hemoglobina, 10 g/dL o uso de factores de crecimiento de glóbulos rojos	1
Recuento de leucocitos antes de la quimioterapia > 11000/uL	1
Índice de masa corporal ≥ 35 kg/m^2	1
Puntuación total (interpretación) • Alto riesgo: ≥ 3 puntos • Riesgo intermedio: 1-2 puntos • Bajo riesgo: 0 puntos	

Fuente: Key N et al. ASCO Clinical Practice Guidelines Update. J Clin Oncol 2020; 38(5):496-520.

G. ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA (PAD) Y STROKE

i. ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA (PAD)

La enfermedad vascular periférica (PAD) severa ateroesclerótica y no ateroesclerótica en las extremidades inferiores pueden ocurrir hasta en un 30% de pacientes tratados con TKIs que actúan a BCR/ABL usados para la leucemia mieloide crónica, incluso en ausencia de factores de riesgo para CVD (siendo estos los que aumentan la probabilidad de PAD). La PAD puede ocurrir tempranamente, en los primeros meses de tratamiento o también de manera tardía, como un efecto tardío después de muchos años del tratamiento. Otras toxicidades arteriales periféricas relacionadas a la terapia antineoplásica incluyen al fenómeno de Raynaud y stroke isquémico (por ejemplo, con L-asparaginasa, cisplatino, metrotexato, 5-FU y paclitaxel) (139).

ii. STROKE

En el caso de stroke, el riesgo se incrementa (al menos el doble) luego de radioterapia cervical, craneal y mediastinal (140). El daño endotelial y la formación de trombos puede ocurrir luego de la irradiación cerebral de vasos pequeños (141). En los vasos de mediano y largo calibre, se han descrito 3 mecanismos: oclusión de vasa vasorum con fibrosis y necrosis medial, fibrosis de la adventicia y ateroesclerosis acelerada llevando a engrosamiento de la capa media e íntima de la carótida y ateroesclerosis avanzada (que ocurre > 10 años luego de radioterapia). Similares eventos se han reportado con la aorta y otras arterias periféricas, incluyendo la arteria subclavia, iliofemorales, con síntomas isquémicos en las extremidades (142).

iii. MANEJO TERAPÉUTICO DE PAD Y STROKE

- Se debe considerar el uso de agentes antiplaquetarios, principalmente en la PAD sintomática. En caso de PAD grave al inicio o durante el tratamiento antineoplásico, se debe discutir la revascularización en un equipo multidisciplinario (que incluya idealmente expertos en hematología, cirugía vascular y cardio-oncología) (143).

- En los pacientes con cáncer de cabeza y cuello o linfoma irradiados se puede considerar un examen de ultrasonido cerebrovascular, (especialmente las arterias carótidas para detectar ateroesclerosis) **(SEOM)** y aquellos con más de 5 años posterior a la irradiación.
- Las lesiones arteriales generalmente se descubren mediante el examen clínico o cuando el paciente está sintomático. Se requiere una evaluación estricta de los factores de riesgo para detener la progresión de la placa. Se puede considerar terapia antiplaquetaria. La estenosis significativa (por ejemplo, en arterias carótidas) puede requerir la colocación de un stent o cirugía (144).

H. HIPERTENSIÓN PULMONAR

La hipertensión pulmonar es una complicación rara pero severa de algunas terapias antineoplásicas y trasplante de células progenitoras. Imatinib (TKI) mejora la hemodinámica en pacientes con hipertensión arterial pulmonar. No obstante, dasatinib (utilizado como tratamiento de segunda línea) puede inducir hipertensión pulmonar precapilar grave. Esta condición puede aparecer entre 8 y 40 meses después de la exposición a dasatinib, y es generalmente reversible después de la interrupción del medicamento o el reemplazo con otro TKI (como nilotinib). Se ha sugerido además que otros agentes alquilantes y ciclofosfamida pueden contribuir al desarrollo de enfermedad pulmonar venooclusiva, comprometiendo principalmente vénulas pequeñas y representa la forma de hipertensión pulmonar más grave, sin un tratamiento farmacológico eficaz.

i. MANEJO TERAPÉUTICO DE PAD Y STROKE

- La evaluación con un ecocardiograma basal, incluyendo la búsqueda de signos y síntomas de sobrecarga ventricular derecha debe considerarse en pacientes que reciben fármacos que pueden causar hipertensión pulmonar (ejemplo: dasatinib).
- Los pacientes con signos ecocardiográficos que sugieren un incremento en la presión arterial pulmonar basal requieren evaluación por cardiología o cardio-oncología.
- Estos pacientes requerirán una evaluación multidisciplinaria para determinar la mejor estrategia de manejo **(IIID, SEOM)**.
- Se puede considerar estrategias de seguimiento cardiovascular no invasivas en todos los pacientes durante el tratamiento antineoplásico conocidos por causar hipertensión arterial pulmonar (PAH), principalmente ante la aparición de síntomas (disnea, fatiga, angina). Considerar ecocardiograma cada 3-6 meses en pacientes asintomáticos. No está claro si los pacientes con signos de sobrecarga ventricular derecha debido a comorbilidades comúnmente asociadas con PAH (por ejemplo: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, LVD) tienen un mayor riesgo de PAH inducida por quimioterapia y requieren un seguimiento más frecuente con ecocardiograma.
- Si se sospecha de PAH inducida por fármacos, se debe referir a cardiología, y mediante un equipo multidisciplinario se debe discutir el riesgo-beneficio de continuar tratamiento con un fármaco que produce PAH vs. suspender o cambiar la droga en mención. La hipertensión pulmonar inducida por dasatinib es usualmente reversible con la

suspensión del fármaco, aunque generalmente no se restablezca la normalidad hemodinámica del corazón derecho. La terapia contra la PAH puede ser temporal o permanente (145).

I. OTRAS COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE TERAPIA ANTINEOPLÁSICA

i. ENFERMEDAD PERICÁRDICA

La pericarditis aguda puede presentarse con el uso de varios agentes antineoplásicos, principalmente antraciclinas (también ciclofosfamida, citarabina, bleomicina), aunque se ha vuelto poco frecuente durante la radioterapia y se asocia con tumores mediastinales. La pericarditis aguda típicamente se presenta con dolor torácico, fiebre, cambios en el segmento ST-T y grandes efusiones pleurales, que incluso pueden llevar a taponamiento cardiaco, y puede desarrollarse dentro de los 2-145 meses después de la radioterapia torácica, con una incidencia acumulada de 2 a 5%.

La ecocardiografía transtorácica es el método de elección para la evaluación de pacientes con sospecha de enfermedad pericárdica debido a quimioterapia. La CT puede ser útil para identificar la calcificación. El tratamiento del derrame pericárdico se basa principalmente en AINES y colchicina. La pericardiocentesis puede ser necesaria para grandes derrames y los que causan compromiso hemodinámico pueden beneficiarse de una ventana pericárdica quirúrgica.

La enfermedad pericárdica tardía puede desarrollarse de 6 meses a 15 años después del tratamiento con RT e incluye pericarditis y derrame pericárdico crónico (y generalmente es asintomático). A pesar de que la mayoría de los casos se resuelven espontáneamente, se puede presentar pericarditis crónica y/o constrictiva después de RT a altas dosis hasta un 20% de pacientes (146,147).

Estos pacientes requerirán una evaluación multidisciplinaria para determinar la mejor estrategia de manejo **(IIID, SEOM)**.

ii. EFUSIÓN PLEURAL

La efusión pleural relacionada con el cáncer en sí, HF, infecciones u otras causas es común en los pacientes con cáncer. Algunos fármacos (por ejemplo: dasatinib e imatinib) pueden inducir la retención de líquidos o una efusión pleural a través de mecanismos no conocidos (148).

iii. DISFUNCIÓN AUTONÓMICA

El daño de la RT al sistema nervioso cardiaco puede provocar un desequilibrio simpático-vagal caracterizado por taquicardia sinusal y alteración de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y disminución de la sensibilidad. Esto puede llevar a un umbral de dolor más alto o isquemia silenciosa en pacientes con cáncer sobrevivientes con manifestaciones de CAD. Su manejo es similar a los pacientes sin cáncer (149).

iv. SÍNDROME DE TAKOTSUBO (STK)

Simula un cuadro de infarto de miocardio por su sintomatología, hallazgos en electrocardiograma, incremento de troponina, pero sin enfermedad obstructiva coronaria que explique la disfunción del ventrículo izquierdo, la cual es reversible. 1 a 3% de pacientes con síndrome coronario agudo son finalmente STK. Se han descrito factores desencadenantes emocionales y físicos (o denominado secundario, es el más frecuente) de STK, incluyendo fármacos antineoplásicos (siendo 5FU el más frecuentemente asociado, seguido de capecitabina) y radioterapia, pero en un 30% no se ha identificado ningún factor. En los pacientes oncológicos se ha descrito una prevalencia de STK del 6.7% hasta un 28.5%, siendo los tipos más frecuentes el cáncer de mama, cáncer colorrectal y cáncer de pulmón.

Los síntomas iniciales más frecuentes son la disnea y/o dolor torácico, y la arritmia cardiaca más frecuente es la fibrilación auricular. Los pacientes oncológicos con STK se ha descrito que presentan mayores complicaciones intrahospitalarias: insuficiencia respiratoria (que requiere ventilación mecánica), shock cardiogénico y paro cardiaco. El BNP y pro-BNP son biomarcadores que pueden estar incrementados significativamente en STK.

6.6.2 COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES EN POBLACIONES ESPECIALES

La cardiotoxicidad por terapia antineoplásica tiene algunas características especiales en algunos subgrupos específicos.

A. POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Un número creciente de sobrevivientes a cánceres pediátricos tienen a padecer efectos adversos a largo plazo de las terapias antineoplásicas, algunos de ellos afectando al sistema CV. El riesgo de CVD grave se multiplica por ocho, colocando a la CVD entre las principales causas de muerte en sobrevivientes al cáncer infantil a largo plazo (150). Las antraciclinas y RT son los agentes más frecuentemente implicados en el cáncer infantil (151). Un estudio de seguimiento detectó complicaciones CV en el 8.1% de 32'000 sobrevivientes de cáncer infantil. Los tratamientos para tumores hepáticos, leucemia y linfoma de Hodgkin se relacionaron con mayor riesgo de CVD, siendo la HF la más común, seguida de disfunción valvular y enfermedad cerebrovascular (152).

Se recomienda actualmente un seguimiento de por vida a los sobrevivientes de cáncer infantil tratados con antraciclinas a altas dosis, RT a altas dosis en el tórax o ambos.

Tanto la población pediátrica como los adultos sobrevivientes que recibieron quimioterapia basada en antraciclinas tienen un riesgo de por vida de desarrollar LVD y HF. El lapso de tiempo entre el tratamiento y el desarrollo de HF puede ser largo (> 10 años). Por lo tanto, incluso en pacientes asintomáticos que fueron tratados con terapia cardiotóxica puede ocurrir LVD e HF (153).

B. POBLACIÓN ADULTO MAYOR

Los pacientes adultos mayores tratados con fármacos antineoplásicos son la segunda población más frecuentemente afectada por cardiotoxicidad, debido a la prevalencia de factores de riesgo CV y comorbilidades en este subgrupo, haciendo al paciente más vulnerable al tratamiento con quimioterapia o RT (154).

C. POBLACIÓN GESTANTE

Se tiene poca evidencia sobre el riesgo materno de cardiotoxicidad. Se ha postulado que la cardiotoxicidad puede verse influida por cambios que ocurren en el embarazo. En una revisión actual, se describe una disminución de los niveles de antraciclinas plasmáticas en mujeres embarazadas comparado a no embarazadas (155). Asimismo, la sobrecarga CV debido al alto estado en el embarazo puede contrarrestar la toxicidad. Un estudio pequeño sugiere que el riesgo de cardiotoxicidad en el embarazo es similar al de la población general (156).

Debido a la data limitada en este subgrupo, se recomienda una estrategia de seguimiento que incluya la historia clínica, evaluación ecocardiográfica antes de comenzar la quimioterapia y considerar una reevaluación antes de cada dosis (si es necesario). Asimismo, las mujeres que tienen deseos de gestación deben ser evaluadas de forma cuidadosa antes, durante y después del embarazo **(SEOM)**.

La escasa data, siendo la mayoría obtenida de estudios in vitro y experimentales, sugieren una baja transferencia de fármacos antineoplásicos, incluyendo antraciclinas, con una exposición limitada al feto (157). El seguimiento a largo plazo no muestra efectos cardiotóxicos significativos a largo plazo en niños tratadas con fármacos antineoplásicos durante el embarazo (158).

6.6.3 SEGUIMIENTO

Todos los pacientes que reciben quimioterapia cardiotóxica deben someterse a una evaluación cardiaca (incluida la función del ventrículo izquierdo) después de finalizar el tratamiento y deben tener un manejo de acuerdo al estadío de HF que presenten **(Anexo N° 7)**. Los pacientes asintomáticos con una función normal cardiaca (FEVI normal) que son expuestos a terapia con antraciclinas son clasificados como HF estadío A (riesgo alto de HF, pero sin cardiopatía estructural ni síntomas de HF) **(Anexo N° 4).** Por lo tanto, el screening con valoración de la FEVI debe considerarse a los 6 - 12 meses, y posiblemente 2 años post tratamiento, y considerando una reevaluación periódica a partir de entonces (159).

Las metas del seguimiento serán definidas entre el cardiólogo y los especialistas encargados de manejar el cáncer del paciente **(2021, COMP).**

Un estudio informó una incidencia del 9% de disfunción del ventrículo izquierdo después de la quimioterapia con antraciclinas en una gran cohorte no seleccionada de 2625 pacientes, detectable en el 98% de los casos dentro de los 12 meses después del último ciclo de quimioterapia (63). Se debe considerar seguimiento a largo plazo en aquellos pacientes que desarrollaron evidencia de cardiotoxicidad durante el tratamiento y para aquellos en quienes se ha iniciado tratamiento con cardioprotectores. La data emergente sugiere que en los pacientes adultos expuestos a altas dosis acumulativa de antraciclinas y/o radioterapia torácica debe ofrecerse vigilancia de por vida, y esto está ahora

recomendado para los sobrevivientes de cánceres infantiles (160,161). Asimismo, se encuentran en desarrollo recomendaciones para el seguimiento de los sobrevivientes de cáncer que inició en la etapa adulta (162).

Se recomienda la evaluación ecocardiográfica de base de la función de ventrículo izquierdo antes del inicio de terapia antineoplásica potencialmente cardiotóxica en todos los pacientes, independientemente de la historia clínica, para confirmar el riesgo. Para pacientes de bajo riesgo (ecocardiograma basal normal, no factores de riesgo clínico), el seguimiento debe ser considerado con ecocardiograma cada 4 ciclos de terapia anti-HER2 o luego de 200 mg/m^2 de doxorubicina (o su equivalente) para tratamiento con antraciclinas. Se pueden considerar más estrategias más frecuentes de seguimiento para pacientes con ecocardiograma basal anormal (por ejemplo: FEVI reducida o normal, CVD estructural) y en aquellos con alto riesgo clínico (por ejemplo: terapia previa con antraciclinas, infarto de miocardio previo, HF tratada) (6).

Los sobrevivientes que completaron altas dosis de quimioterapia que contiene antraciclinas (≥ 300 mg/m^2 de doxorubicina o su equivalente) o quienes desarrollaron cardiotoxicidad (por ejemplo: LVD) que requirieron tratamiento durante la quimioterapia, pueden ser considerados para seguimiento con ecocardiograma a 1 – 5 años luego de completar la terapia antineoplásica (6). Se reconoce que el riesgo de LVD es de por vida y es proporcional a la dosis total de antraciclinas administradas. La medición de la FEVI y biomarcadores cardiacos deben realizarse con signos/síntomas cardiacos sugestivos de HF, en cualquier momento del seguimiento (163).

La frecuencia y modalidad óptima de seguimiento/vigilancia en adultos expuestos a tratamiento antineoplásico cardiotóxico que estaban asintomáticos en el momento del tratamiento inicial sigue sin estar definido y con frecuencia se basa en recomendaciones de expertos en lugar de ensayos clínicos (164). Datos de estudios observacionales retrospectivos en pacientes adultos mayores con cáncer de mama tratados con antraciclina adyuvante muestran que el riesgo de desarrollo de HF congestiva continúa aumentando a lo largo de 10 años de seguimiento (20). Sin embargo, no se tuvo incremento en el riesgo de HF congestiva en el seguimiento a largo plazo de pacientes tratados con antraciclina adyuvante seguido de trastuzumab (165,166). Este hallazgo es muy probablemente porque estos pacientes eran más jóvenes y, por lo tanto, su riesgo de cardiotoxicidad es menor.

Se debe realizar una vigilancia más estricta en pacientes con edad avanzada y en pacientes con factores de riesgo para cardiotoxicidad que han sido expuestos a dosis altas de antraciclinas. En niños, adolescentes y adultos jóvenes que sobreviven al cáncer, el seguimiento depende de la edad al momento del tratamiento, la dosis acumulativa de antraciclinas, y si recibió radioterapia. En mujeres embarazadas o que tienen deseos de gestación, se recomienda evaluación por un cardiólogo si reciben dosis de antraciclinas > 300 mg/m^2, > 30 Gy de radioterapia o cualquier dosis de radioterapia acompañada de antraciclinas o altas dosis de ciclofosfamida **(2021, COMP).**

Tabla N° 27. Recomendaciones de seguimiento en pacientes sobrevivientes al cáncer y que recibieron terapia antineoplásica cardiotóxica

N°	RECOMENDACIONES	Jerarquización de la evidencia de las GPC
1	Considerar referir al cardiólogo o cardio-oncólogo a los sobrevivientes al cáncer de alto riesgo CV. • Referir al cardio-oncólogo a aquellos pacientes que requieren tratamiento **(IIIB, SEOM)**.	**2A, NCCN IIIA, SEOM 2018, SSC 2021, COMP**
2	Los sobrevivientes al cáncer deben ser evaluados mediante un seguimiento continuo de: • CVD preexistente y emergente (por ejemplo: CAD, HF, PAD, arritmias) y factores de riesgo de CVD (HTA, dislipidemias, obesidad, uso de tabaco/cigarrillo, diabetes mellitus), con una intervención a los factores de riesgo modificables, si es necesario. • Historia de terapia antineoplásica (por ejemplo: régimen/dosis recibido, campo de radiación) • Historia de estilo de vida (pobre hábito alimenticio, obesidad, sedentarismo, tabaco/cigarrillo)	**2A, NCCN IIIA SEOM**
3	Los sobrevivientes al cáncer deben ser aconsejados de cualquier incremento de riesgo de CVD que pueden tener, basados en el tratamiento previo, comorbilidades, o factores de riesgo para CVD y en los "principios ABCDEs que promueven el bienestar CV en pacientes sobrevivientes al cáncer" **(Anexo N° 8)**	**2A, NCCN**
4	En pacientes asintomáticos que fueron tratados con terapias antineoplásicas cardiotóxicas y tienen una función cardiaca normal, se puede considerar un screening periódico para detectar el desarrollo de nueva disfunción del ventrículo izquierdo asintomática con biomarcadores cardiacos e imágenes cardiacas a los 6 - 12 meses, a los 2 años después del tratamiento y posiblemente de manera periódica a partir de entonces. **Nota:** el screening CV reduce la incidencia de HF; sin embargo, no se tiene un consenso con respecto al mejor test o frecuencia de screening	**IIIB, ESMO IIIB, SEOM**
5	En pacientes quienes desarrollan LVD o HF debido a tratamiento con trastuzumab (o cualquier terapia anti-HER2), antraciclinas u otras terapias antineoplásicas, el cuidado CV incluye tratamiento farmacológico con IECAs, ARA II y/o BB y un control cardiológico (por ejemplo: anual si es asintomático) y debe ser	**IIIB, ESMO**

	continuado indefinidamente, independientemente de la mejoría de la FEVI o los síntomas. Cualquier decisión de suspender la terapia para HF debe ser realizada luego de un periodo de estabilidad de la enfermedad, sin factores de riesgo CV activos, y sin más terapia antineoplásica activa	
6	En pacientes con una historia de RT a nivel torácico/mediastinal, se recomienda la evaluación de CAD e isquemia, así como de enfermedad valvular (incluso en pacientes asintomáticos), a partir de los 5 años posteriores al tratamiento y luego al menos cada 3 - 5 años a partir de entonces.	**IA, ESMO**
7	Los pacientes sometidos a terapia antineoplásica y los sobrevivientes al cáncer a largo plazo deben ser alentados a hacer ejercicio de forma regular	**2A, NCCN IIIB, ESMO IIIB, SEOM 2018, SSC**
8	Los pacientes sometidos a terapia antineoplásica y sobrevivientes al cáncer a largo plazo deben ser alentados a llevar hábitos alimenticios saludables (alta ingesta de frutas/vegetales y cereales integrales en comparación con cereales refinados, carnes rojas y procesadas y alimentos ricos en grasas), así como mantener un peso (medido con IMC) normal.	**2A, NCCN IVB, ESMO IIIB, SEOM 2018, SSC**

VII. RESPONSABILIDADES

7.1 La Dirección de Medicina y Dirección de Radioterapia, serán responsables de monitorear y supervisar el cumplimiento del presente Documento Técnico en todas las unidades orgánicas asistenciales correspondientes.

7.2 El Departamento de Oncología Médica, Departamento de Radioterapia, Departamento de Especialidades Médicas, y Equipo Funcional de Cardiología serán responsables de realizar la actualización del presente Documento Técnico.

7.3 El Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos será el encargado de realizar el seguimiento de la vigencia del Documento Técnico y solicitará a quien corresponda su actualización.

VIII. ANEXOS

ANEXO 1: Guías de práctica clínica seleccionadas

ANEXO 2: Incidencia de disfunción ventricular izquierda con agentes antineoplásicos

ANEXO 3: Inserto FDA - Cardiotoxicidad por trastuzumab

ANEXO 4: Estadíos de insuficiencia cardiaca (HF)

ANEXO 5: Equivalencia de dosis de antraciclinas

ANEXO 6: Estratificación de riesgo para complicaciones cardioembólicas (CHA_2DS_2-VAS_c) y complicaciones tipo sangrado por el uso de anticoagulación (HAS-BLED)

ANEXO 7: Manejo cardiotoxicidad por estadíos de insuficiencia cardiaca (HF) en sobrevivientes al cáncer

ANEXO 8: Principios ABCDEs que promueven el bienestar CV en los sobrevivientes al cáncer

ANEXO 1. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA SELECCIONADAS

OEG	GPC	METODOLOGÍA	JERARQUIZACIÓN DE LA EVIDENCIA	AÑO DE PUBLICACIÓN	FECHA DE ÚLTIMA ACTUALIZACIÓN
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Management of Immunotherapy-Related Toxicities. Version 3.2021	Según nivel de evidencia y consenso con ≥ 85% de los miembros del panel).	Categorías de evidencia y consenso 1, 2A, 2B y 3.	1996	Mayo 2021
	Survivorship. Version 2.2021	Según nivel de evidencia y consenso con ≥ 85% de los miembros del panel).	Categorías de evidencia y consenso 1, 2A, 2B y 3.	1996	Julio 2021
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations	Procedimientos operativos estándar (SOP) de la ESMO para el desarrollo de pautas de práctica clínica.	Niveles de evidencia y grados de recomendación: Adaptado del sistema de calificaciones del Servicio de Salud Pública de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de EEUU.	2019	Enero 2020
	Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	Procedimientos operativos estándar (SOP) de la ESMO para el desarrollo de pautas de práctica clínica.	Niveles de evidencia y grados de recomendación: Adaptado del sistema de calificaciones del Servicio de Salud Pública de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de EEUU	2017	Mayo 2017
Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)	SEOM clinical guidelines on cardiovascular toxicity	Basada en recomendaciones sobre la mejor evidencia científica disponible, así como mediante un consenso de expertos (cuando ésta no exista)-	Niveles de evidencia y grados de recomendación: Adaptado del sistema de calificaciones del Servicio de Salud Pública de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de EEUU (Nota: las recomendaciones de la presente GPC son descriptivas, no describen jerarquización de la evidencia)	2018	Enero 2019

European Society of Cardiology (ESC)	2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines	La GPC resume y evalúa toda la evidencia disponible del tema, con la finalidad de asistir a los profesionales de la salud en seleccionar las mejores estrategias de manejo en su práctica diaria, a través de un consenso de expertos previa declaración de conflicto de interés.	A pesar que este documento no es una GPC formal, puede asistir a los profesionales involucrados en el tratamiento de pacientes con cáncer y sobrevivientes al proporcionar un consenso de expertos con respecto a los estándares actuales de cuidado.	2016	Agosto 2016
Manual de Cardio-Oncología	Manual de Cardio-Oncología. 2018	Revisión actualizada de la literatura y recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica disponible. Esta obra consta de 16 capítulos donde se aborda la situación del cáncer en Sudamérica, así como su supervivencia, para luego desarrollar los tópicos de quimioterapia e insuficiencia cardiaca, isquemia miocárdica, hipertensión arterial, arritmias, trombosis; así como la radioterapia y su efecto sobre el corazón	Libro avalado por la Sociedad Sudamericana de Cardiología y Sociedad Peruana de Cardiología.	2018	Octubre 2018
Cardio Oncología en cáncer de mama y en cáncer de próstata	Cardio Oncología en cáncer de mama y en cáncer de próstata	Esta obra se divide en 4 secciones: el primero describe la realidad del cáncer y su supervivencia, la segunda en donde se desarrolla el cáncer de mama, en el tercero el cáncer de próstata (en ambas secciones se busca demostrar la cardiotoxicidad con sus tratamientos), y en la última sección se destaca la importancia de una unidad de Cardio Oncología.	Primera Edición. 2021	2021	Mayo 2021

ESMO: European Society for Medical Oncology, GPC: Guía de Práctica Clínica, NCCN: National Comprehensive Cancer Network, NICE: National Institute for Health and Care Excellence; OEG: Organismo Elaborador de Guía, SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica, SSC: Sociedad Sudamericana de Cardiología

ANEXO 2. INCIDENCIA DE DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA ASOCIADO CON AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Agente antineoplásico	Incidencia (%)
Antraciclinas (dosis dependiente)	
Doxorubicina (adriamicina) 400 mg /m² 550 mg/m² 700 mg/m²	 3 - 5 7 - 26 18 - 48
Idarubicina (> 90 mg/m²)	5 - 18
Epirubicina (> 900 mg/m²)	0.9 - 11.4
Mitoxantrona > 120 mg/m²	2.6
Antraciclina liposomal (> 900 mg/m²)	2
Agentes alquilantes	
Ciclofosfamida	7 - 28
Ifosfamida < 10 g /m² 12.5 - 16 g/m²	 0.5 17
Antimetabolitos	
Clofarabina	27
Agentes antimicrotúbulos	
Docetaxel	2.3 - 13
Paclitaxel	< 1
Anticuerpos monoclonales	
Trastuzumab	1.7 - 20.1 [a]
Bevacizumab	1.6 - 4 [b]
Pertuzumab	0.7 - 1.2
Inhibidores tirosinkinasa (moléculas pequeñas)	
Sunitinib	2.7 - 19
Pazopanib	7 - 11
Sorafenib	4 - 8
Dasatinib	2 - 4
Imatinib mesilato	0.2 - 2.7

Lapatinib	0.2 - 1.5
Nilotinib	1
Inhibidores de proteosomas	
Carfilzomib	11 - 25
Bortezomib	2 - 5
Miscelánea	
Everolimus	< 1
Temsirolimus	< 1

a. Cuando es usado en combinación con antraciclinas y ciclofosfamida
b. En pacientes que reciben antraciclinas concurrentemente

Fuente: 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. 2016

ANEXO 3. INSERTO FDA - CARDIOTOXICIDAD POR TRASTUZUMAB

ADVERTENCIAS (BOX WARNING)

Cardiomiopatía

- La administración de trastuzumab puede resultar en HF subclínica y clínica. La incidencia y severidad fue mayor en los pacientes que recibieron trastuzumab con regímenes de quimioterapia que contienen antraciclinas.
- Se debe evaluar la función del ventrículo izquierdo en todos los pacientes previo y durante el tratamiento con trastuzumab. Discontinuar el tratamiento con trastuzumab en pacientes que reciben terapia adyuvante y suspender trastuzumab en pacientes con enfermedad metastásica si presentan un descenso significativo en la función del ventrículo izquierdo

Reacciones infusionales y toxicidad pulmonar

- La administración de trastuzumab puede resultar en reacciones infusionales serias y fatales, así como toxicidad pulmonar. Los síntomas ocurren usualmente durante o dentro de las 24 horas de administración de trastuzumab.
- Interrumpir la infusión de trastuzumab si presenta disnea o hipotensión clínicamente significativa. Monitorizar a los pacientes hasta la resolución completa de síntomas. Discontinuar trastuzumab si presenta anafilaxia, angioedema, neumonitis intersticial, síndrome de diestrés respiratorio agudo.

CARDIOMIOPATÍA

- Trastuzumab puede causar disfunción del ventrículo izquierdo, arritmias, hipertensión, insuficiencia cardiaca, cardiomiopatía, y muerte.
- Trastuzumab también puede causar un descenso asintomático en la FEVI.
- Se tiene un incremento de 4 - 6 veces en la incidencia de disfunción miocárdica sintomática entre los pacientes que reciben trastuzumab como agente único o en combinación comparado con aquellos que no reciben trastuzumab. La mayor incidencia absoluta ocurre cuando trastuzumab es administrado con una antraciclina.
- Suspender trastuzumab cuando se tiene una disminución absoluta ≥ 16% de los valores de FEVI previos al tratamiento o un valor de FEVI por debajo de los límites normales institucionales y ≥ 10% de disminución absoluta de la FEVI desde valores pre tratamiento. (*)
- La seguridad de la continuación o reanudación de trastuzumab en pacientes con disfunción cardiaca ventricular izquierda inducida por trastuzumab no ha sido estudiado.

MONITOREO CARDIACO

Realizar una evaluación cardiaca completa, que incluya antecedentes, examen físico y determinación de la FEVI mediante ecocardiograma o MUGA. Se recomienda el siguiente esquema de evaluación:

- Medición de la FEVI basal inmediatamente antes del inicio de trastuzumab.
- Mediciones de la FEVI cada 3 meses durante y al finalizar trastuzumab.
- Repetir la medición de la FEVI a intervalos de 4 semanas si se retiene trastuzumab por una disfunción cardiaca del ventrículo izquierdo significativa.
- Mediciones de la FEVI cada 6 meses durante al menos 2 años después de completar trastuzumab como un componente de la terapia adyuvante.

Notas:

(*) El inserto original de FDA recomendaba una evaluación por cardiología y suspensión de trastuzumab por 4 semanas si la FEVI disminuye en ≥ 16% del valor inicial, o si la FEVI cae ≥ 10% por debajo del valor inicial y por debajo del límite normal. Según el inserto, se puede reiniciar trastuzumab de forma segura si la FEVI vuelve a la normalidad y dentro del 15% de la línea de base. No obstante, recientemente una revisión retrospectiva informó un empeoramiento de la disfunción cardiaca en pacientes que continuaron con trastuzumab a pesar de que una evidencia de LVD leve durante el screening con ecocardiografía transtorácica (FEVI > 50%) (167).

Fuente: Herceptin® (trastuzumab) final labeling text. Food and Drug Administration.

ANEXO 4. ESTADIOS DE INSUFICIENCIA CARDIACA (HF)

ACC/AHA		NYHA	
Estadío	**Descripción**	**Grado**	**Descripción**
A	Riesgo alto de HF, pero sin cardiopatía estructural ni síntomas de HF	I	Enfermedad cardiaca, pero sin síntomas ni limitación en la actividad física; la actividad normal no produce síntomas de HF
B	Cardiopatía estructural presente, pero sin signos ni síntomas de HF	II	Limitación leve de actividad física, cómodo en reposo, pero la actividad física normal causa síntomas de HF (fatiga, palpitaciones o disnea)
C	Cardiopatía estructural presente con signos/síntomas de HF previos o actuales	III	Limitación marcada de actividad física, incluso la actividad física menor que la ordinaria le provoca síntomas de HF. Cómodos sólo en reposo.
D	Cardiopatía estructural avanzada, con signos/síntomas marcados de HF a pesar de máximo tratamiento médico (resistente al tratamiento) que requiere una intervención especializada	IV	Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin incomodidad. Presentan síntomas

Notas:

- Los signos/síntomas de HF incluyen: falta de aire o dolor torácico luego de actividad física o ejercicio, falta de aire durante el sueño, despertar durante la noche debido a falta de aire, y edema de extremidades inferiores.
- Los pacientes con signos/síntomas de HF deben tener evaluación con ecocardiograma. Se debe referir a una cardio-oncólogo si existen anormalidades en el ecocardiograma.

ACC: American College of Cardiology, AHA: American Heart Association, HF: insuficiencia cardiaca; NYHA: New York Heart Association

Fuente: Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2001 Dec; 38(7):2101-13

ANEXO 5. EQUIVALENCIA DE DOSIS DE ANTRACICLINAS

Equivalencia de dosis de antraciclinas (considerando doxorubicina en infusión rápida como referencia)		
Fármaco	Cardiotoxicidad relativa	Incidencia de HF aumenta a > 5% cuando dosis acumulativa excede (mg/m²):
Doxorubicina infusión rápida	1	400
Epirubicina	0.7	900
Daunorubicina	~ 0.75	800
Idarubicina	0.53	150
HF: insuficiencia cardiaca		

Fuente: 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. 2016

ANEXO 6. ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO PARA COMPLICACIONES CARDIOEMBÓLICAS (CHA_2DS_2-VAS_C) Y COMPLICACIONES TIPO SANGRADO POR EL USO DE ANTICOAGULACIÓN (HAS-BLED)

RIESGO DE CARDIOEMBOLISMO	
Criterios $CHAD_2DS_2VASc$	**Puntaje**
Insuficiencia cardiaca (HF) congestiva	1
Hipertensión arterial (HTA)	1
Edad > 75 años	2
Diabetes mellitus	1
Stroke	2
Enfermedad vascular	1
Edad 65 - 74 años	1
Sexo femenino	1
Total máximo	9 puntos

RIESGO DE SANGRADO POR ANTICOAGULACIÓN		
Característica		**Puntaje**
H	Hipertensión arterial (HTA)	1
A	Función renal y/o hepática anormal	1 o 2
S	Stroke	1
B	Hemorragia	1
L	INR variable	1
E	Edad > 65 años	1
D	Drogas o alcohol	1 o 2
Total máximo		9 puntos

DR. ENRIQUE RUIZ MORI
CMP 19718 RNE 9364
Médico Jefe del Equipo Funcional de Cardiología
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

ANEXO 7. MANEJO DE CARDIOTOXICIDAD POR ESTADIOS DE INSUFICIENCIA CARDIACA (HF) EN SOBREVIVIENTES AL CÁNCER

MANEJO DE CARDIOTOXICIDAD POR ESTADÍOS DE HF EN SOBREVIVIENTES AL CÁNCER			
Estadío	**Características**	**Manejo**	**Seguimiento**
A	• A: Riesgo alto de HF, pero sin cardiopatía estructural ni síntomas de HF • Cualquier paciente que recibe quimioterapia potencialmente cardiotóxica (especialmente antraciclinas) y/o RT torácica debe ser considerado estadío A • Los pacientes pueden presentar cualquiera de lo siguiente: - Historia de quimioterapia potencialmente cardiotóxica (incluyendo antraciclinas) - Historia de RT torácica (especialmente en el lado izquierdo - HTA, CAD, diabetes mellitus - Historia de abuso de alcohol, historia personal de fiebre reumática, historia familiar de cardiomiopatía	• Abordar los factores de riesgo subyacentes (HTA, dislipidemias, uso de tabaco/cigarrillo, obesidad, síndrome metabólico, diabetes. • Se recomienda actividad física regular y hábitos alimenticios saludables. • Considerar referir al cardiólogo/cardio-oncólogo para manejo. • Considerar biomarcadores cardiacos en pacientes con alto riesgo de HF (estadío A)	• Reevaluación en función de los síntomas
B	• B: Cardiopatía estructural presente, pero sin signos ni síntomas de HF • Los pacientes pueden presentar cualquiera de lo siguiente: - Hipertrofia de ventrículo izquierdo - Dilatación o hipocontractibilidad de ventrículo izquierdo - VHD asintomática - Infarto de miocardio previo	• Las medidas del estadío A son adecuadas • Referir al cardiólogo/cardio-oncólogo para manejo	• Reevaluación en función de los síntomas

DR. ENRIQUE RUIZ MOR
CMP 19718 RNE 5006
Médico Jefe del Equipo Funcional de Cardiolo
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLAS

C	• C: Cardiopatía estructural presente con signos/síntomas de HF previos o actuales	• Referir al cardiólogo/cardio-oncólogo para manejo	• Reevaluación en función de los síntomas
D	• D: Cardiopatía estructural avanzada, con signos/síntomas marcados de HF a pesar de máximo tratamiento médico (resistente al tratamiento) que requiere una intervención especializada	• Referir al cardiólogo/cardio-oncólogo para manejo	• Reevaluación en función de los síntomas

Nota:
- Todas las recomendaciones son **categoría 2A, NCCN**, a menos se indique lo contrario.
- Todos los pacientes con signos/síntomas de HF deben ser evaluados con un ecocardiograma

CAD: enfermedad arterial coronaria, HF: insuficiencia cardiaca, HTA: hipertensión arterial, RT: radioterapia, VHD: enfermedad valvular cardiaca

Fuente: NCCN guidelines. Survivorship. Anthracycline-Induced Cardiac Toxicity. Version 2.2021 – July 1, 2021 (2).

ANEXO N° 8. PRINCIPIOS ABCDEs QUE PROMUEVEN EL BIENESTAR CV EN LOS PACIENTES SOBREVIVIENTES AL CÁNCER

PRINCIPIOS ABCDEs QUE PROMUEVEN EL BIENESTAR CV EN LOS PACIENTES SOBREVIVIENTE AL CÁNCER	
A	• Conciencia de los riesgo y presentación de CVD • Evaluación de CVD y riesgo CV • El uso de aspirina puede ser apropiado (indicado para prevención secundaria: en el caso de prevención primaria se requiere una discusión con el paciente sobre los riesgos y beneficios de la terapia)
B	• Monitoreo/manejo de la PA (discutido con el paciente e independientemente del uso de tratamiento antihipertensivo y los objetivos de control de PA)
C	• Evaluación/manejo de colesterol (discutido con el paciente e independientemente del uso de terapia con estatinas como prevención y los objetivos de control de perfil lipídico) • Cese de tabaco/cigarrillo
D	• Manejo de dieta y control de peso • Dosis (acumulativa) de antraciclinas y/o RT al corazón • Prevención/tratamiento de diabetes mellitus
E	• Ejercicio • Ecocardiograma y/o ECG basado en el riesgo individual del paciente
CVD: enfermedad cardiovascular, CV: cardiovascular, ECG: electrocardiograma, PA: presión arterial, RT: radioterapia	

Fuente: NCCN guidelines. Survivorship. Anthracycline-Induced Cardiac Toxicity. Version 2.2021 – July 1, 2021 (2).

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Andrews S, Armand P, Bhatia S, et al. Management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2020 featured updates to the NCCN guidelines. JNCCN J Natl Compr Cancer Netw. 2020;18(3):231–41.
2. Scott Baker K, Broderick G, Demark-Wahnefried W, Dickinson K, Friedman DL, Goldman M, et al. NCCN Guidelines Version 2.2020 Survivorship NCCN Guidelines Panel Disclosures. 2020.
3. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, De azambuja E, Sandri MT, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol. 2012 Oct;23(SUPPL. 7).
4. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(suppl_4):iv119–42.
5. Virizuela JA, Garcia AM, de las Peñas R, Santaballa A, Beato C, de la Cruz S, et al. SEOM clinical guidelines on cardiovascular toxicity (2018). Clin Transl Oncol [Internet]. 2019 Jan 25 [cited 2021 Aug 26];21(1):94–105. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30627982/
6. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. Vol. 37, European Heart Journal. Oxford University Press; 2016. p. 2768–801.
7. Ruiz-Mori E. Manual de Cardio-Oncología. 1° Edición. Lima. Unigraph; 2018.
8. Ruiz-Mori E. Cardio Oncología en cáncer de mama y en cáncer de próstata. Primera Edición. Mayo 2021. Lima, Perú.
9. Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, MacIntyre MF, et al. The Global Burden of Cancer 2013. JAMA Oncol. 2015 Jul;1(4):505–27.
10. Atherton JJ, Sindone A, De Pasquale CG, Driscoll A, MacDonald PS, Hopper I, et al. National Heart Foundation of Australia and Cardiac Society of Australia and New Zealand: Guidelines for the Prevention, Detection, and Management of Heart Failure in Australia 2018. Hear Lung Circ. 2018 Oct;27(10):1123–208.
11. Ades F, Zardavas D, Pinto AC, Criscitiello C, Aftimos P, De Azambuja E. Cardiotoxicity of systemic agents used in breast cancer. Vol. 23, Breast. Churchill Livingstone; 2014. p. 317–28.
12. Tm O, Yakupovich A. Cardio-Oncology Programs in the United States.
13. Chargari C, Guy JB, Falk AT, Schouver ED, Trone JC, Moncharmont C, et al. Cardiotoxicity Research in Breast Cancer Patients: Past and Future. Vol. 113, American Journal of Cardiology. Elsevier Inc.; 2014. p. 1447–8.
14. Chargari C, Kirov KM, Bollet MA, Magné N, Védrine L, Cremades S, et al. Cardiac toxicity in breast cancer patients: From a fractional point of view to a global assessment. Vol. 37, Cancer Treatment Reviews. Cancer Treat Rev; 2011. p. 321–30.
15. Jensen SA, Hasbak P, Mortensen J, Sørensen JB. Fluorouracil induces myocardial ischemia with increases of plasma brain natriuretic peptide and lactic acid but without dysfunction of left ventricle. J Clin Oncol. 2010 Dec;28(36):5280–6.
16. Daher IN, Daigle TR, Bhatia N, Durand JB. The prevention of cardiovascular disease in cancer survivors. Texas Hear Inst J. 2012;39(2):190–8.
17. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. Vol. 12, Nature Reviews Cardiology. Nature Publishing Group; 2015. p. 547–58.
18. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: Importance and management. Vol. 34, European Heart Journal. Eur Heart J; 2013. p. 1102–11.
19. Hahn VS, Lenihan DJ, Ky B. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: Basic mechanisms and potential cardioprotective therapies. Vol. 3, Journal of the American Heart Association.

John Wiley and Sons Inc.; 2014.

20. Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, Hortobagyi GN, Giordano SH. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol. 2007 Sep;25(25):3808–15.
21. Yeh ETH, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. Vol. 109, Circulation. Circulation; 2004. p. 3122–31.
22. López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Montero Luis Á, García Sanz R, Mazón Ramos P, et al. Cardio-Onco-Hematology in Clinical Practice. Position Paper and Recommendations. Rev Española Cardiol (English Ed. 2017 Jun;70(6):474–86.
23. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: Cardio-oncology. Vol. 89, Mayo Clinic Proceedings. Mayo Clin Proc; 2014. p. 1287–306.
24. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. Nat Med. 2012 Nov;18(11):1639–42.
25. Hurtado SN, Cardiotoxicidad Por Quimioterapia C, Hurtado SN, María A, Mejía C, Sanabria AC. Cardiotoxicidad por quimioterapia Un enfoque práctico para el clínico. Insuf Card. 2011;6(6):131–43.
26. Wells QS, Lenihan DJ. Reversibility of left ventricular dysfunction resulting from chemotherapy: Can this be expected? Prog Cardiovasc Dis. 2010;53(2):140–8.
27. Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, Canney PA, Gilmour IM, Robb SD, et al. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: Updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. Vol. 100, British Journal of Cancer. Nature Publishing Group; 2009. p. 684–92.
28. Ganame J, Lepori AJ. CARDIOTOXICIDAD POSQUIMIOTERAPIA: LA MAGNITUD DEL PROBLEMA POSTCHEMOTHERAPY CARDIOTOXICITY: THE MAGNITUDE OF THE PROBLEM. Vol. 33, REVISTA CONAREC. 2017.
29. Khouri MG, Douglas PS, Mackey JR, Martin M, Scott JM, Scherrer-Crosbie M, et al. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer addressing the unresolved issues. Vol. 126, Circulation. Circulation; 2012. p. 2749–63.
30. 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.
31. Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Cancer Chemotherapy and Cardiac Arrhythmias: A Review. Vol. 38, Drug Safety. Springer International Publishing; 2015. p. 129–52.
32. Henri C, Heinonen T, Tardif J-C. The Role of Biomarkers in Decreasing Risk of Cardiac Toxicity after Cancer Therapy. Biomark Cancer. 2016 Jan;8s2(Suppl 2):BIC.S31798.
33. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: Clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. J Clin Oncol. 2010 Sep;28(25):3910–6.
34. Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, Lytwyn M, Bohonis S, Fang T, et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor iipositive breast cancer treated with ad. J Am Coll Cardiol. 2011 May;57(22):2263–70.
35. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O'Connell E, Dawkins I, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: The STOP-HF randomized trial. JAMA - J Am Med Assoc. 2013;310(1):66–74.
36. 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 May;107(9):1375–80.

37. Thakur A, Witteles RM. Cancer therapy-induced left ventricular dysfunction: Interventions and prognosis. J Card Fail [Internet]. 2014 [cited 2021 Jan 13];20(3):155–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24378722/

38. Gulati G, Zhang KW, Scherrer-Crosbie M, Ky B. Cancer and Cardiovascular Disease: the Use of Novel Echocardiography Measures to Predict Subsequent Cardiotoxicity in Breast Cancer Treated with Anthracyclines and Trastuzumab. Vol. 11, Current Heart Failure Reports. Current Science Inc.; 2014. p. 366–73.

39. Khouri MG, Hornsby WE, Risum N, Velazquez EJ, Thomas S, Lane A, et al. Utility of 3-dimensional echocardiography, global longitudinal strain, and exercise stress echocardiography to detect cardiac dysfunction in breast cancer patients treated with doxorubicin-containing adjuvant therapy. Breast Cancer Res Treat. 2014 Feb;143(3):531–9.

40. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE, Ewer M, Keefe D, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast can. J Clin Oncol. 2005;23(31):7811–9.

41. Healey Bird BRJ, Swain SM. Cardiac toxicity in breast cancer survivors: Review of potential cardiac problems. Vol. 14, Clinical Cancer Research. Clin Cancer Res; 2008. p. 14–24.

42. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac Dysfunction in the Trastuzumab Clinical Trials Experience. J Clin Oncol. 2002 Mar;20(5):1215–21.

43. Fox KF. The evaluation of left ventricular function for patients being considered for, or receiving Trastuzumab (Herceptin) therapy. Vol. 95, British Journal of Cancer. Nature Publishing Group; 2006. p. 1454.

44. Hering D, Faber L, Horstkotte D. Echocardiographic features of radiation-associated valvular disease. Am J Cardiol. 2003 Jul;92(2):226–30.

45. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular Dysfunction and Carotid, Subclavian, and Coronary Artery Disease in Survivors of Hodgkin Lymphoma Treated with Radiation Therapy. J Am Med Assoc. 2003 Dec;290(21):2831–7.

46. Gottdiener JS, Mathisen DJ, Borer JS, Bonow RO, Myers CE, Barr LH, et al. Doxorubicin cardiotoxicity: Assessment of late left ventricular dysfunction by radionuclide cineangiography. Ann Intern Med. 1981;94(4 I):430–5.

47. Thavendiranathan P, Wintersperger BJ, Flamm SD, Marwick TH. Cardiac MRI in the assessment of cardiac injury and toxicity from cancer chemotherapy a systematic review. Vol. 6, Circulation: Cardiovascular Imaging. Circ Cardiovasc Imaging; 2013. p. 1080–91.

48. Penugonda N. Cardiac MRI in Infiltrative Disorders: A Concise Review. Curr Cardiol Rev. 2010 Apr;6(2):134–6.

49. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. Ann Oncol. 2020 Feb;31(2):171–90.

50. Mishra SI, Scherer RW, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O, Gotay CC, et al. Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. Vol. 2012, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2012.

51. Berkman AM, Lakoski SG. The potential of aerobic exercise training in mitigating cardiovascular side effects of cancer therapy. Vol. 11, Future Cardiology. Future Medicine Ltd.; 2015. p. 407–11.

52. Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, Geigle P, Gotay C. The effectiveness of exercise interventions for improving health-related quality of life from diagnosis through active

cancer treatment. Oncol Nurs Forum. 2015 Jan;42(1):E33–53.

53. Hamo CE, Bloom MW, Cardinale D, Ky B, Nohria A, Baer L, et al. Cancer therapy-related cardiac dysfunction and heart failure: Part 2: Prevention, treatment, guidelines, and future directions. Circ Hear Fail. 2016 Feb;9(2).

54. Yi LL, Kerrigan JE, Lin CP, Azarova AM, Tsai YC, Ban Y, et al. Topoisomerase IIβ-mediated DNA double-strand breaks: Implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. Cancer Res. 2007 Sep;67(18):8839–46.

55. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Weisberg S, York M, Spicer D, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. J Clin Oncol. 1997;15(4):1318–32.

56. Van Dalen E, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LCM. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2008.

57. 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.

58. Seicean S, Seicean A, Alan N, Plana JC, Budd GT, Marwick TH. Cardioprotective effect of β-adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy follow-up study of heart failure. Circ Hear Fail. 2013;6(3):420–6.

59. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ, et al. Multidisciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology research (MANTICORE 101-Breast): A randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. J Clin Oncol. 2017 Mar;35(8):870–7.

60. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. Circulation. 2006 Dec;114(23):2474–81.

61. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): A 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. Eur Heart J. 2016 Jun;37(21):1671–80.

62. 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: The OVERCOME trial (prevention of left ventricular dysfunction with enalapril and caRvedilol in patients submitted t. J Am Coll Cardiol. 2013 Jun;61(23):2355–62.

63. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, et al. Anthracycline-Induced Cardiomyopathy. Clinical Relevance and Response to Pharmacologic Therapy. J Am Coll Cardiol. 2010 Jan;55(3):213–20.

64. Akpek M, Ozdogru I, Sahin O, Inanc M, Dogan A, Yazici C, et al. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2015 Jan;17(1):81–9.

65. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer. N Engl J Med. 2006 Oct;355(15):1572–82.

66. Limat S, Daguindau E, Cahn JY, Nerich V, Brion A, Perrin S, et al. Incidence and risk-factors of CHOP/R-CHOP-related cardiotoxicity in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Pharm Ther. 2014;39(2):168–74.

67. Hall PS, Harshman LC, Srinivas S, Witteles RM. The frequency and severity of cardiovascular toxicity from targeted therapy in advanced renal cell carcinoma patients. JACC Hear Fail. 2013;1(1):72–8.

68. Copur MS, Obermiller A. An algorithm for the management of hypertension in the setting

of vascular endothelial growth factor signaling inhibition. Vol. 10, Clinical Colorectal Cancer. Elsevier Inc.; 2011. p. 151–6.

69. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. Circulation. 2015 Jun;131(22):1981–8.
70. Abe O, Abe R, Enomoto K, Kikuchi K, Koyama H, Masuda H, et al. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. Lancet. 2005 May;365(9472):1687–717.
71. Hershman DL, McBride RB, Eisenberger A, Wei YT, Grann VR, Jacobson JS. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2008;26(19):3159–65.
72. Doroshow2 JH. Anthracycline Antibiotic-stimulated Superoxide, Hydrogen Peroxide, and Hydroxyl Radical Production by NADH Dehydrogenase1. Vol. 43, CANCER RESEARCH. 1983.
73. Lim CC, Zuppinger C, Guo X, Kuster GM, Helmes M, Eppenberger HM, et al. Anthracyclines Induce Calpain-dependent Titin Proteolysis and Necrosis in Cardiomyocytes. J Biol Chem. 2004 Feb;279(9):8290–9.
74. Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino R, Lawrence J, Avis N, Ellis LR, et al. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. JACC Cardiovasc Imaging. 2013 Aug;6(8):877–85.
75. Bristow MR, Thompson PD, Martin RP, Mason JW, Billingham ME, Harrison DC. Early anthracycline cardiotoxicity. Vol. 65, The American Journal of Medicine. Am J Med; 1978. p. 823–32.
76. Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, De Keulenaer GW, Suter TM, Anker SD, et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: A position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2011 Jan;13(1):1–10.
77. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: A retrospective analysis of three trials. Cancer. 2003 Jun;97(11):2869–79.
78. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, et al. Underlying Causes and Long-Term Survival in Patients with Initially Unexplained Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2000 Apr;342(15):1077–84.
79. Safra T, Muggia F, Jeffers S, Tsao-Wei DD, Groshen S, Lyass O, et al. Pegylated liposomal doxorubicin (doxil): Reduced clinical cardiotoxicity in patients reaching or exceeding cumulative doses of 500 mg/m2. Ann Oncol. 2000;11(8):1029–33.
80. Cardinale Daniela D, Sandri MT. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. Prog Cardiovasc Dis. 2010;53(2):121–9.
81. Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, Cook EF, Lee RT. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: A prospective evaluation of new dosing regimens. J Clin Oncol. 1991;9(7):1215–23.
82. Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, Deisseroth A, Ziegler J. Cardiotoxicity Associated with High-Dose Cyclophosphamide Therapy. Arch Intern Med. 1981 May;141(6):758–63.
83. Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer.
84. Yeh ETH, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. Vol. 53, Journal of the American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol; 2009. p. 2231–47.
85. Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, Fisherman JS, Christian MC, Donehower RC. Cardiac disturbances during the administration of taxol. J Clin Oncol. 1991;9(9):1704–12.

86. Kamineni P, Prakasa K, Hasan SP, Akula R, Dawkins F. Cardiotoxicities of paclitaxel in African Americans. Vol. 95, Journal of the National Medical Association. National Medical Association; 2003. p. 977–81.

87. Mackey JR, Martin M, Pienkowski T, Rolski J, Guastalla JP, Sami A, et al. Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial. Lancet Oncol. 2013 Jan;14(1):72–80.

88. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2011 Oct;365(14):1273–83.

89. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. N Engl J Med. 2001 Mar;344(11):783–92.

90. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: The M77001 study group. J Clin Oncol. 2005;23(19):4265–74.

91. Krop IE, Suter TM, Dang CT, Dirix L, Romieu G, Zamagni C, et al. Feasibility and cardiac safety of trastuzumab emtansine after anthracycline-based chemotherapy as (neo)adjuvant therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive early-stage breast cancer. In: Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology; 2015. p. 1136–42.

92. Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J, De Azambuja E, Dueck AC, Viale G, et al. Adjuvant lapatinib and trastuzumab for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: Results From the randomized phase III adjuvant lapatinib and/or trastuzumab treatment optimization trial. J Clin Oncol. 2016 Apr;34(10):1034–42.

93. Sendur MAN, Aksoy S, Altundag K. Cardiotoxicity of novel HER2-targeted therapies. Vol. 29, Current Medical Research and Opinion. Curr Med Res Opin; 2013. p. 1015–24.

94. Choi HD, Chang MJ. Cardiac toxicities of lapatinib in patients with breast cancer and other HER2-positive cancers: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2017 Dec;166(3):927–36.

95. Suter TM, Procter M, Van Veldhuisen DJ, Muscholl M, Bergh J, Carlomagno C, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. J Clin Oncol. 2007 Sep;25(25):3859–65.

96. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL, Sebag IA, et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. J Am Coll Cardiol. 2014 Mar;63(8):809–16.

97. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, 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. Vol. 63, Journal of the American College of Cardiology. Elsevier USA; 2014. p. 2751–68.

98. Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, Lebrun-Vignes B, Johnson DB. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. Vol. 391, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2018. p. 933.

99. Cameron D, Brown J, Dent R, Jackisch C, Mackey J, Pivot X, et al. Adjuvant bevacizumab-containing therapy in triple-negative breast cancer (BEATRICE): Primary results of a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 Sep;14(10):933–42.

100. Ewer MS, Suter TM, Lenihan DJ, Niculescu L, Breazna A, Demetri GD, et al. Cardiovascular events among 1090 cancer patients treated with sunitinib, interferon, or placebo: A comprehensive adjudicated database analysis demonstrating clinically meaningful reversibility of cardiac events. Eur J Cancer. 2014;50(12):2162–70.

101. Shelburne N, Adhikari B, Brell J, Davis M, Desvigne-Nickens P, Freedman A, et al. Cancer treatment-related cardiotoxicity: Current state of knowledge and future research priorities. Vol. 106, Journal of the National Cancer Institute. Oxford University Press; 2014.
102. Valent P, Hadzijusufovic E, Schernthaner GH, Wolf D, Rea D, Le Coutre P. Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL1 kinase inhibitors. Blood. 2015 Feb;125(6):901–6.
103. Groarke JD, Cheng S, Moslehi J. Cancer-Drug Discovery and Cardiovascular Surveillance. N Engl J Med. 2013 Nov;369(19):1779–81.
104. Russell SD, Lyon A, Lenihan DJ, Moreau P, Joshua D, Chng W-J, et al. Serial Echocardiographic Assessment of Patients (Pts) with Relapsed Multiple Myeloma (RMM) Receiving Carfilzomib and Dexamethasone (Kd) Vs Bortezomib and Dexamethasone (Vd): A Substudy of the Phase 3 Endeavor Trial (NCT01568866). Blood. 2015 Dec;126(23):4250–4250.
105. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. Vol. 61, Journal of the American College of Cardiology. Elsevier USA; 2013. p. 2319–28.
106. Aleman BMP, Van Den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, Van 't Veer MB, Baaijens MHA, De Boer JP, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. Blood. 2007 Mar;109(5):1878–86.
107. Hooning MJ, Botma A, Aleman BMP, Baaijens MHA, Bartelink H, Klijn JGM, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2007 Mar;99(5):365–75.
108. Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK, Marwick TH, Zhang N, Srivastava D, et al. Comprehensive echocardiographic detection of treatment-related cardiac dysfunction in adult survivors of childhood cancer: Results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. J Am Coll Cardiol. 2015 Jun;65(23):2511–22.
109. Lestuzzi C, Vaccher E, Talamini R, Lleshi A, Meneguzzo N, Viel E, et al. Effort myocardial ischemia during chemotherapy with 5-fluorouracil: an underestimated risk. Ann Oncol. 2014 May;25(5):1059–64.
110. Kosmas C, Kallistratos MS, Kopterides P, Syrios J, Skopelitis H, Mylonakis N, et al. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration: A prospective study. J Cancer Res Clin Oncol. 2008 Jan;134(1):75–82.
111. Moore RA, Adel N, Riedel E, Bhutani M, Feldman DR, Tabbara NE, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: A large retrospective analysis. In: Journal of Clinical Oncology. J Clin Oncol; 2011. p. 3466–73.
112. Haugnes HS, Wethal T, Aass N, Dahl O, Klepp O, Langberg CW, et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: A 20-year follow-up study. J Clin Oncol. 2010 Oct;28(30):4649–57.
113. Arbuck S, Strauss H, Rowinsky E, Christian M, Suffness M, Adams J, et al. A reassessment of cardiac toxicity associated with Taxol. undefined. 1993;
114. Kammula US, White DE, Rosenberg SA. Trends in the safety of high dose bolus interleukin-2 administration in patients with metastatic cancer. Cancer. 1998 Aug;83(4):797–805.
115. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, Miller K, Kabbinavar F, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. J Natl Cancer Inst. 2007 Aug;99(16):1232–9.
116. Choueiri TK, Schutz FAB, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. J Clin Oncol. 2010 May;28(13):2280–5.
117. Arima Y, Oshima S, Noda K, Fukushima H, Taniguchi I, Nakamura S, et al. Sorafenib-induced acute myocardial infarction due to coronary artery spasm. J Cardiol. 2009

Dec;54(3):512–5.

118. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. N Engl J Med. 2013 Mar;368(11):987–98.

119. King V, Constine LS, Clark D, Schwartz RG, Muhs AG, Henzler M, et al. Symptomatic coronary artery disease after mantle irradiation for Hodgkin's disease. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996 Nov;36(4):881–9.

120. de Haas EC, Oosting SF, Lefrandt JD, Wolffenbuttel BH, Sleijfer DT, Gietema JA. The metabolic syndrome in cancer survivors. Vol. 11, The Lancet Oncology. Lancet Oncol; 2010. p. 193–203.

121. Dess RT, Sun Y, Matuszak MM, Sun G, Soni PD, Bazzi L, et al. Cardiac events after radiation therapy: Combined analysis of prospective multicenter trials for locally advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2017 May;35(13):1395–402.

122. Malanca M, Cimadevilla C, Brochet E, Iung B, Vahanian A, Messika-Zeitoun D. Radiotherapy-Induced Mitral Stenosis: A Three-Dimensional Perspective. J Am Soc Echocardiogr. 2010;23(1):108.e1-108.e2.

123. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. The joint task force on the management of valvular heart disease of the European Society of cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Vol. 42, European Journal of Cardio-thoracic Surgery. European Association for Cardio-Thoracic Surgery; 2012. p. S1–44.

124. Lenihan DJ, Kowey PR. Overview and Management of Cardiac Adverse Events Associated With Tyrosine Kinase Inhibitors. Oncologist. 2013 Aug;18(8):900–8.

125. Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Cardiovascular safety of tyrosine kinase inhibitors: With a special focus on cardiac repolarisation (QT Interval). Vol. 36, Drug Safety. Drug Saf; 2013. p. 295–316.

126. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap Y-S, Sonke GS, Paluch-Shimon S, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2016 Nov;375(18):1738–48.

127. Turner JR, Panicker GK, Karnad DR, Cabell CH, Lieberman R, Kothari S. Cardiovascular Safety Monitoring During Oncology Drug Development and Therapy. Am J Ther. 2014 Dec;21(6):512–22.

128. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: Atrial fibrillation in cancer. Vol. 63, Journal of the American College of Cardiology. Elsevier USA; 2014. p. 945–53.

129. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Bloma N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the Europe. Europace. 2015 Sep;17(11):1601–87.

130. Colt JS, Schwartz K, Graubard BI, Davis F, Ruterbusch J, Digaetano R, et al. Hypertension and risk of renal cell carcinoma among white and black Americans. Epidemiology. 2011 Nov;22(6):797–804.

131. Wu S, Chen JJ, Kudelka A, Lu J, Zhu X. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 2008 Feb;9(2):117–23.

132. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, et al. VEGF Inhibition and Renal Thrombotic Microangiopathy. N Engl J Med. 2008 Mar;358(11):1129–36.

133. Lecumberri R, Marqués M, Panizo E, Alfonso A, García-Mouriz A, Gil-Bazo I, et al. High incidence of venous thromboembolism despite electronic alerts for thromboprophylaxis in

hospitalised cancer patients. Thromb Haemost. 2013;110(1):184–90.

134. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. Vol. 118, Thrombosis Research. Thromb Res; 2006. p. 555–68.

135. Khorana AA. Risk assessment and prophylaxis for VTE in cancer patients. JNCCN J Natl Compr Cancer Netw. 2011 Jul;9(7):789–98.

136. Di Nisio M, Ferrante N, Feragalli B, De Tursi M, Iacobelli S, Cuccurullo F, et al. Arterial thrombosis in ambulatory cancer patients treated with chemotherapy. Vol. 127, Thrombosis Research. Thromb Res; 2011. p. 382–3.

137. Ewer MS, Glück S. A woman's heart. Vol. 115, Cancer. Cancer; 2009. p. 1813–26.

138. Konstantinides S V., Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Vol. 35, European Heart Journal. Oxford University Press; 2014. p. 3033–80.

139. Plummer C, Henderson RD, O'Sullivan JD, Read SJ. Ischemic stroke and transient ischemic attack after head and neck radiotherapy: A review. Vol. 42, Stroke. Stroke; 2011. p. 2410–8.

140. De Bruin ML, Dorresteijn LDA, Van't Veer MB, Krol ADG, Van Der Pal HJ, Kappelle AC, et al. Increased risk of stroke and transient ischemic attack in 5-year survivors of hodgkin lymphoma. J Natl Cancer Inst. 2009 Jul;101(13):928–37.

141. Yuan H, Gaber MW, Boyd K, Wilson CM, Kiani MF, Merchant TE. Effects of fractionated radiation on the brain vasculature in a murine model: Blood-brain barrier permeability, astrocyte proliferation, and ultrastructural changes. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Nov;66(3):860–6.

142. Jurado JA, Bashir R, Burket MW. Radiation-induced peripheral artery disease. Catheter Cardiovasc Interv. 2008 Oct;72(4):563–8.

143. Fokkema M, Den Hartog AG, Bots ML, Van Der Tweel I, Moll FL, De Borst GJ. Stenting versus surgery in patients with carotid stenosis after previous cervical radiation therapy: Systematic review and meta-analysis. Stroke. 2012 Mar;43(3):793–801.

144. Gujral DM, Shah BN, Chahal NS, Senior R, Harrington KJ, Nutting CM. Clinical features of radiation-induced carotid atherosclerosis. Clin Oncol. 2014 Feb;26(2):94–102.

145. Montani D, Bergot E, Günther S, Savale L, Bergeron A, Bourdin A, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. Circulation. 2012 May;125(17):2128–37.

146. Stewart JR, Fajardo LF, Gillette SM, Constine LS. Radiation injury to the heart. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995 Mar;31(5):1205–11.

147. Applefeld MM, Wiernik PH. Cardiac disease after radiation therapy for Hodgkin's disease: Analysis of 48 patients. Am J Cardiol. 1983;51(10):1679–81.

148. Chen MH, Kerkelä R, Force T. Mechanisms of cardiac dysfunction associated with tyrosine kinase inhibitor cancer therapeutics. Vol. 118, Circulation. Circulation; 2008. p. 84–95.

149. Ness KK, Armstrong GT. Screening for Cardiac Autonomic Dysfunction Among Hodgkin Lymphoma Survivors Treated With Thoracic Radiation*. J Am Coll Cardiol. 2015 Feb;65(6):584–5.

150. Diller L, Chow EJ, Gurney JG, Hudson MM, Kadin-Lottick NS, Kawashima TI, et al. Chronic disease in the Childhood Cancer Survivor Study cohort: A review of published findings. Vol. 27, Journal of Clinical Oncology. J Clin Oncol; 2009. p. 2339–55.

151. Tukenova M, Guibout C, Oberlin O, Doyon F, Mousannif A, Haddy N, et al. Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer. J Clin Oncol. 2010 Mar;28(8):1308–15.

152. Gudmundsdottir T, F. Winther J, De Fine Licht S, G. Bonnesen T, H. Asdahl P, Tryggvadottir L, et al. Cardiovascular disease in Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia: A population-based cohort study of 32,308 one-year survivors. Int J Cancer. 2015 Sep;137(5):1176–86.

153. De Azambuja E, Ameye L, Diaz M, Vandenbossche S, Aftimos P, Hernández SB, et al. Cardiac assessment of early breast cancer patients 18 years after treatment with cyclophosphamide-, methotrexate-, fluorouracil- or epirubicin-based chemotherapy. Eur J Cancer. 2015 Nov;51(17):2517–24.

154. Aapro M, Bernard-Marty C, Brain EGC, Batist G, Erdkamp F, Krzemieniecki K, et al. Anthracycline cardiotoxicity in the elderly cancer patient: A SIOG expert position paper. Vol. 22, Annals of Oncology. Ann Oncol; 2011. p. 257–67.

155. Gziri MM, Amant F, Debièvе F, Van Calsteren K, De Catte L, Mertens L. Effects of chemotherapy during pregnancy on the maternal and fetal heart. Vol. 32, Prenatal Diagnosis. Prenat Diagn; 2012. p. 614–9.

156. Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F, Van Eycken L, Gziri MM, Van Gemert W, et al. Cancer during pregnancy: An analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the Neonatal outcomes. J Clin Oncol. 2010 Feb;28(4):683–9.

157. Van Calsteren K, Verbesselt R, Beijnen J, Devlieger R, De Catte L, Chai DC, et al. Transplacental transfer of anthracyclines, vinblastine, and 4-hydroxy-cyclophosphamide in a baboon model. Gynecol Oncol. 2010 Dec;119(3):594–600.

158. Cardonick E, Dougherty R, Grana G, Gilmandyar D, Ghaffar S, Usmani A. Breast cancer during pregnancy: Maternal and fetal outcomes. Cancer J. 2010 Jan;16(1):76–82.

159. Virani SA, Dent S, Brezden-Masley C, Clarke B, Davis MK, Jassal DS, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for Evaluation and Management of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. Can J Cardiol. 2016 Jul;32(7):831–41.

160. Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, Constine LS, Herman EH, Hsu DT, et al. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: Pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2013 Oct;128(17):1927–55.

161. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, Chen MH, Constine LS, Dwyer M, et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: A report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Vol. 16, The Lancet Oncology. Lancet Publishing Group; 2015. p. e123–36.

162. Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, Srivastava D, Green DM, Ness KK, et al. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: Comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. J Clin Oncol. 2012;30(23):2876–84.

163. Wong FL, Bhatia S, Landier W, Francisco L, Leisenring W, Hudson MM, et al. Cost-effectiveness of the children's oncology group long-term follow-up screening guidelines for childhood cancer survivors at risk for treatment-related heart failure. Ann Intern Med. 2014 May;160(10):672–83.

164. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, Davin L, et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2013;14(8):721–40.

165. De Azambuja E, Procter MJ, Van Veldhuisen DJ, Agbor-Tarh D, Metzger-Filho O, Steinseifer J, et al. Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the herceptin adjuvant trial (BIG 1-01). J Clin Oncol. 2014 Jul;32(20):2159–65.

166. Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, Swain SM, Geyer CE, Ewer MS, et al. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal gr. J Clin Oncol. 2012 Nov;30(31):3792–9.

167. Yu AF, Yadav NU, Eaton AA, Lung BY, Thaler HT, Liu JE, et al. Continuous Trastuzumab

Therapy in Breast Cancer Patients With Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction. Oncologist. 2015 Oct;20(10):1105–10.

DR. ENRIQUE RUIZ MORI
CMP 19718 RNE 9364
Médico Jefe del Equipo Funcional de Cardio...
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS