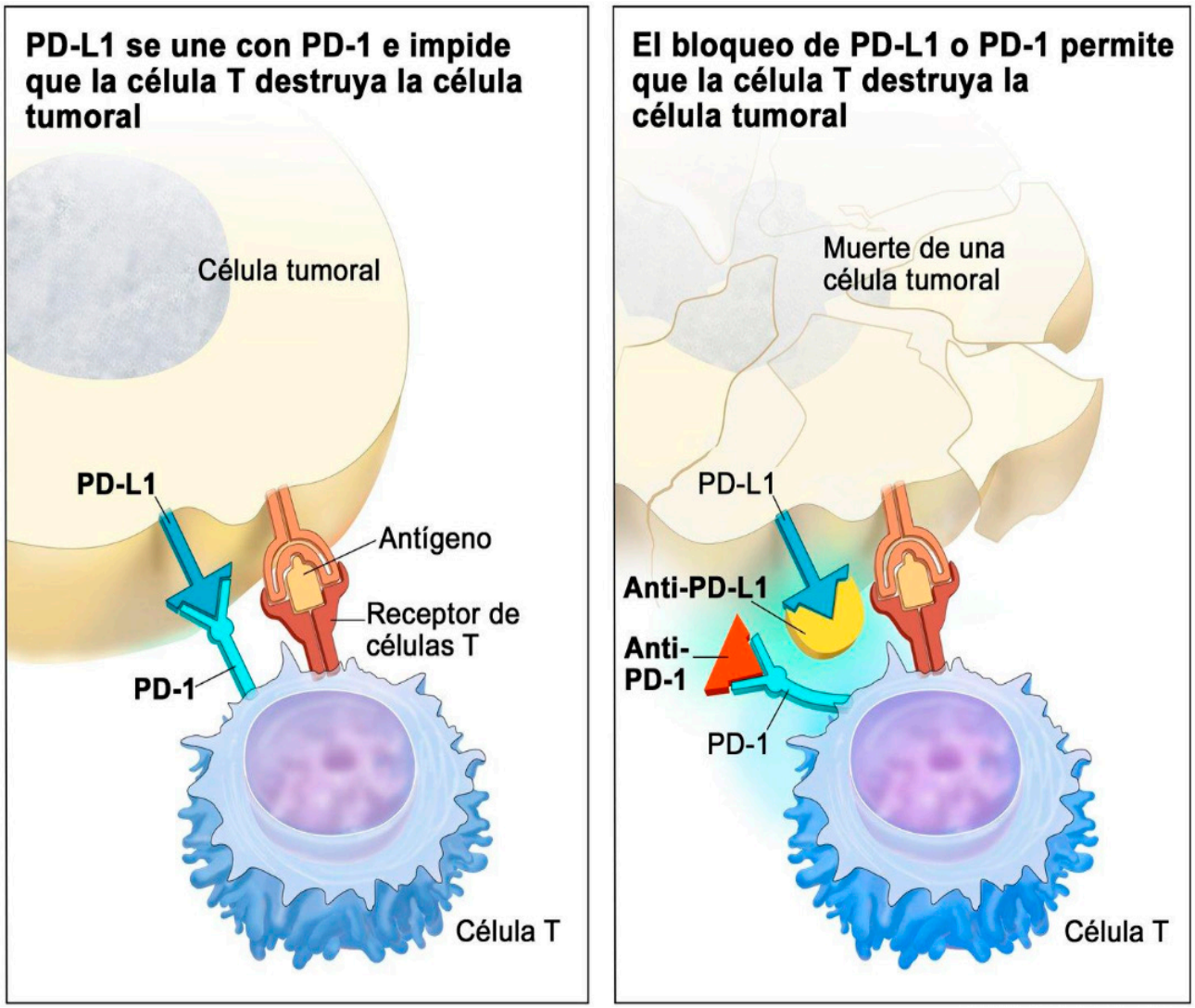
L A T I D O

PUBLICACION OFICIAL DE LA SOCIEDAD VALENCIANA DE CARDIOLOGIA
EDITOR: ENRIQUE SANTAS OLMEDA

VOLUMEN 20, NÚMERO 3, 2025.

ACTUALIZACIÓN EN CARDIO-ONCOLOGIA



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA
SOCIEDAD VALENCIANA DE CARDIOLOGÍA
GENERALITAT VALENCIANA
Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública
Reconocimiento de Interés Científico Sanitario de la Conselleria de Sanitat

Latido

Publicación Oficial de la Sociedad
Valenciana de Cardiología

Avenida de la Plata, 20 - 46013 Valencia

Editor:
ENRIQUE SANTAS OLMEDA

LATIDO

Volumen 20, número 3, 2025

Se distribuye a los miembros de la S.V.C.
Secretaría Técnica: Marina Asesores y Consultores, SL
C/ Archiduque Carlos, 52, pta 3 - 46014 Valencia
Tel.: 690 674 694
E-mail: secretaria.tecnica@svcardio.org

Correspondencia con el editor:
Enrique Santas Olmeda
C/ Archiduque Carlos, 52, pta 3 - 46014 Valencia
latido@svcardio.org

Copyright 1.989, Sociedad Valenciana Cardiología.
Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido Ref. SVR nº 495

ISBN: 978-84-09-47891-0

© Los Autores. Sociedad Valenciana de Cardiología. 2025

Reservado todos los derechos. No se permite la reproducción total o parcial de esta obra, ni su incorporación a un sistema informático, ni su transmisión en cualquier forma o por cualquier medio (electrónico, mecánico, fotocopia, grabación u otros) sin autorización previa y por escrito de los titulares del copyright. La infracción de dichos derechos puede constituir un delito contra la propiedad intelectual.

Sociedad Valenciana de Cardiología
Avinguda de la Plata, 34. 46013 València

Bayer Hispania S.L. ha dado apoyo no condicionado al proyecto, sin influir en el contenido ni hacerse como suyo el contenido del mismo.

ÍNDICE

04 Presentación del Editor

05 Presentación del Presidente de la Sociedad Valenciana de Cardiología

06 1. Objetivos de las unidades de cardio-onco-hematología (COH)

07 2. Cardiotoxicidad en Oncología: El Papel de los Biomarcadores

Rafael de la Espriella[1,2], Enrique Santas[1,2,3], Julio Núñez[1,2,3]
1 Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Valencia, INCLVIA, Valencia, España
2 Centro de Investigación Biomédica en Red - Cardiovascular (CIBER-CV), Madrid, España
3 Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España

18 3. Miocarditis asociada al tratamiento con inhibidores de los puntos de control inmunitario

Teresa Lozano Palencia
Servicio de cardiología. Unidad de cardiología clínica.
Hospital General Universitario Doctor Balmis, Alicante.
Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL)

27 4. Insuficiencia cardiaca y disfunción cardiaca relacionada con tratamientos del cáncer. Más allá de antraciclinas e inhibidores de HER2

Victor Ortiz
Servicio de Cardiología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe.
Departamento de Medicina y Cirugía, Facultad de Ciencias de la Salud.
Universidad Cardenal Herrera-CEU, CEU Universities

37 5. Evaluación del riesgo tromboembólico y manejo de la anticoagulación en el paciente con fibrilación auricular y cáncer

Enrique Santas Olmeda
Unidad de Cardio-Oncología. Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Valencia
Universitat de València. Valencia (España).

48 6. Disfunción ventricular por antraciclinas y cardiotoxicidad permisiva: a propósito de un caso.

Vicente Miró Palau.
Servicio de Cardiología. Fundación Instituto Valenciano de Oncología.
Datos de contacto: vmiro@fivo.org

Presentación
del Editor de Latido
Enrique Santas Olmeda



En las últimas décadas se ha experimentado un importante auge en los tratamientos para el cáncer. Estos tratamientos han mejorado considerablemente el pronóstico de muchas neoplasias, pero muchos de ellos tienen un potencial efecto cardiotóxico. La supervivencia al cáncer, la alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y la potencial cardiotoxicidad de los tratamientos son factores que contribuyen a que la enfermedad cardiovascular sea en la actualidad una importante causa de morbimortalidad en los pacientes con cáncer.

Las unidades de cardio-onco-hematología son unidades multidisciplinares que de forma consensuada y especializada abogan por un abordaje global y multidisciplinar de la enfermedad cardiovascular en pacientes con enfermedades oncológicas y hematológicas. La valoración cardiológica especializada de los pacientes con enfermedad cardiovascular y cáncer permite realizar un diagnóstico precoz de complicaciones cardiológicas y optimizar tratamientos. Así pues, la cardio-oncología se está estableciendo cada vez más como una subespecialidad dentro de la cardiología clínica. Dentro de la asociación de cardiología clínica de la Sociedad Española de Cardiología se ha creado un potente grupo de trabajo sobre Cardio-Oncologia, que está realizando una importante actividad científica y docente, organizando numerosas actividades formativas sobre esta nueva área de la cardiología. En el año 2022 la Sociedad Europea de Cardiología publicó por primera vez una Guías de Práctica Clínica sobre cardio-oncología, y por ejemplo la familia de revistas JACC Journals creó una publicación monográfica sobre cardio-oncologia, JACC:CardioOncology, que en sólo 5 años ya se ha ubicado en el primer cuartil de revistas de medicina cardiovascular, lo que refleja la importancia de nueva disciplina.

En el año 2022 se creó un grupo de trabajo sobre Cardio-Oncología dentro de la Sociedad Valenciana de Cardiología, por un grupo de cardiólogos con un especial interés en esta nueva subespecialidad. Los objetivos de esto grupo de trabajo, entre otros, fueron fomentar y contribuir al desarrollo de la cardio-onco-hematología en la Comunidad Valenciana, compartir experiencias y consensuar protocolos entre diversos centros, y desarrollar actividades formativas y de formación continuada para los profesionales con el aval de la Sociedad Valenciana de Cardiología.

Dentro del ámbito de actividad de este grupo de trabajo se enmarca el presente número monográfico de Latido, la publicación oficial de la Sociedad Valenciana de Cardiología. Para mí es un orgullo presentar este monográfico donde se publican 5 articulos de revisión sobre temas de actualidad en cardio-oncología. El papel de los biomarcadores, la anticoagulación en pacientes con cáncer y fibrilación auricular, la miocarditis asociada al tratamiento con inhibidores de los puntos de control inmunitario, la insuficiencia cardiaca más allá de las antraciclinas y antiHER-2, o el concepto de cardiotoxicidad permisiva son revisados de forma eminentemente práctica. Desde aquí agradecer el esfuerzo y el trabajo de los autores en elaborar estos interesantes artículos de revisión, que espero sean del interés de nuestros lectores. Además, se incluye un decálogo sencillo de recomendaciones para todos aquellos que quieran organizar o comenzar una unidad de cardio-onco-hematología en su centro.

Finalmente expresar mi más sincero agradecimiento a Bayer por su apoyo y colaboración no condicionada para elaborar este número. Sin su soporte y confianza este monográfico tan especial para nosotros no hubiera sido posible.

Un cordial saludo.

Enrique Santas Olmeda
Editor de Latido

SOCIEDAD VALENCIANA DE CARDIOLOGÍA

Presentación

del Presidente de la Sociedad Valenciana de Cardiología

Vicente Arrarte Esteban



La Sociedad Valenciana de Cardiología, con el ánimo de estar siempre en la vanguardia de la investigación y la formación en Cardiología a nivel nacional e internacional, ha impulsado durante los últimos años su revista Latido con la intención de crear monógraficos de actualización, algoritmos diagnósticos y presentar diseños y resultados de investigaciones. En este número presentamos un especial sobre actualización en el manejo en Cardio-Oncología contando con expertos de nuestra Comunidad tanto en insuficiencia cardiaca como en la afectación secundario a los tumores, las comorbilidades asociadas y a la terapia implementada. Se han centrado los objetivos en la mejora de conocimiento basado en la evidencia publicada, en la actualización de los efectos de nuevas terapias oncológicas y la mejora del afrontamiento en otras terapias ya clásicas. Además, con ese toque de practicidad que nos gusta desarrollar a los cardiólogos de nuestra Sociedad dando consejos sobre cómo organizar nuestra atención en unidades de cardio-onco-hematología, para mejorar nuestra práctica clínica habitual. Sin duda, el gran trabajo de los autores basado en el conocimiento y en su experiencia, así como el toque de calidad editorial plasman perfectamente el camino en la formación y en la investigación de nuestro campo. Debemos ser eficientes, trabajar de forma coordinada entre todas las disciplinas implicadas y contar con el paciente en la toma de decisiones, uso de terapias y protección de las complicaciones. Este número de la revista Latido es un paso más para la excelencia. No quería olvidar de agradecer a todos los autores, editores y colaboradores su imprescindible papel en la publicación de este número. Deseamos que consiga todos los objetivos que inicialmente planteamos en su realización.

1. Objetivos de las unidades de cardio-onco-hematología (COH)

SOCIEDAD VALENCIANA DE CARDIOLOGÍA

- Manejo cardiovascular global a los pacientes con cáncer
- Abordaje multidisciplinar y especializado de los pacientes con cáncer con enfermedad cardiovascular establecida o en riesgo de enfermedad cardiovascular
- Prevenir, identificar y mitigar los posibles efectos cardiovasculares secundarios de los tratamientos dirigidos al cáncer
- Monitorización de los pacientes con cáncer en riesgo de desarrollar una enfermedad o toxicidad cardiovascular
- Optimizar el manejo de los pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes que desarrollan cáncer y van a recibir fármacos con potencial toxicidad cardiovascular.
- Mejorar la coordinación entre diferentes especialidades involucradas y la formación continuada de los profesionales.

DECÁLOGO DE RECOMENDACIONES PARA CREAR UNA UNIDAD DE COH

1. Establecer un plan previo de necesidades asistenciales y aspectos de mejora con respecto a la práctica clínica previa
2. Establecer protocolos de derivación a cardiología consuensuados entre especialidades y adaptados a las particularidades de cada centro
3. Establecer vías de comunicación y derivación entre las diferentes especialidades involucradas
4. Promover la consulta de acto único con disponibilidad de ecocardiográfo en consulta
5. Establecer protocolos de seguimiento basados en las Guías de práctica clínica adaptados a las particularidades de cada centro
6. Intentar mantener una continuidad asistencial entre los pacientes ambulatorios y los pacientes hospitalizados
7. Integrar a atención primaria en el equipo de COH
8. Promover la participación en proyectos multicéntricos con otras unidades de COH
9. Docencia y formación continuada para todos los profesionales implicados
10. Registrar la actividad realizada y estándares de calidad de la unidad

SOCIEDAD VALENCIANA DE CARDIOLOGÍA

2 Cardiotoxicidad en Oncología: El Papel de los Biomarcadores

Rafael de la Espriella[1,2], Enrique Santas[1,2,3], Julio Núñez[1,2,3]

[1] Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Valencia, INCLVIA, Valencia, España
[2] Centro de Investigación Biomédica en Red - Cardiovascular (CIBER-CV), Madrid, España
[3] Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España

Autor de correspondencia

Rafael de la Espriella, MD, PhD. Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Valencia, INCLIVA. Valencia, España. Teléfono: (+34) 961 973 500. Fax: (+34) 961 973 979.
E-mail: rdelaespriella@gmail.com. X: rdelaespriella

RESUMEN

La cardiotoxicidad inducida por el tratamiento contra el cáncer (CITC) es una complicación significativa que puede afectar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes con cáncer. Los biomarcadores cardíacos, como los péptidos natriuréticos y la troponina, se han convertido en herramientas esenciales para la evaluación del riesgo, la detección temprana y la monitorización de la CITC. La medición de los biomarcadores cardíacos en el momento del diagnóstico del cáncer permite una estratificación del riesgo cardiovascular basal, lo que facilita la toma de decisiones terapéuticas y la personalización de las estrategias de vigilancia. No obstante, es crucial interpretar los cambios en los niveles plasmáticos de los biomarcadores en el contexto clínico del paciente, considerando el tipo de tratamiento oncológico, el cronograma del tratamiento y las comorbilidades asociadas. Esta revisión pretende aportar una visión práctica acerca del papel de los biomarcadores en el manejo de la CITC, enfocándose en los péptidos natriuréticos y la troponina.

INTRODUCCIÓN

El panorama oncológico ha experimentado una transformación radical en las últimas décadas, impulsada por una ola de innovación en terapias contra el cáncer. Estos avances, que abarcan la quimioterapia, las terapias dirigidas y la inmunoterapia, han mejorado significativamente las tasas de supervivencia de los pacientes. Sin embargo, este progreso no está exento de desafíos. Muchas de estas terapias, aunque eficaces contra el cáncer, pueden tener efectos secundarios no deseados en el sistema cardiovascular, lo que lleva a una condición conocida como cardiotoxicidad inducida por el tratamiento del cáncer (CITC)[1].

A medida que la esperanza de vida de los pacientes con cáncer continúa aumentando, la CITC se está convirtiendo en una preocupación creciente en la atención del cáncer. Las manifestaciones de la CITC son amplias, desde arritmias y enfermedad arterial coronaria hasta disfunción ventricular izquierda, que puede progresar a insuficiencia cardíaca (IC) clínica en casos graves[1-4]. La disfunción ventricular

y la IC, en particular, representan un riesgo considerable, ya que pueden afectar significativamente la calidad de vida y el pronóstico, así como limitar la capacidad de los pacientes para tolerar tratamientos contra el cáncer potencialmente curativos.

En este contexto, la detección temprana y la gestión eficaz de la CITC son de suma importancia, y los biomarcadores cardíacos han surgido como herramientas prometedoras para este propósito[3,5]. La utilidad de los biomarcadores se extiende a varias etapas de la atención del cáncer, desde la evaluación del riesgo inicial hasta la monitorización durante y después del tratamiento[3].

La medición de los biomarcadores al inicio del tratamiento puede ayudar a identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar CITC. Esta información, junto con otros factores de riesgo cardiovascular y los tratamientos planificados, permite estratificar a los pacientes en diferentes categorías de riesgo[3]. Los pacientes considerados de alto riesgo pueden beneficiarse de estrategias de prevención primaria, como la optimización de las comorbilidades cardiovasculares, el uso de agentes cardioprotectores y una monitorización más estrecha. Así mismo, la monitorización seriada de estos biomarcadores durante el tratamiento del cáncer permite la detección temprana de cardiotoxicidad subclínica y permitir intervenciones oportunas. Finalmente, los biomarcadores cardíacos también pueden desempeñar un papel crucial en la identificación de pacientes con riesgo de desarrollar cardiotoxicidad tardía, que puede manifestarse meses o incluso años después de completar el tratamiento del cáncer.

En este documento se revisarán las recomendaciones y el estado actual de la evidencia sobre la utilidad de los biomarcadores en la estratificación del riesgo y la detección de enfermedades cardiovasculares en diferentes tipos y tratamientos contra el cáncer.

1. Características necesarias para que un biomarcador sea de utilidad en la cardiotoxicidad inducida por el tratamiento del cáncer

Los biomarcadores pueden utilizarse para el diagnóstico, monitorización, estratificación del riesgo, guía en la selección del tratamiento cardiovascular y monitorización de la respuesta a la terapia (tanto cardíaca como oncológica). No obstante, los biomarcadores seleccionados idealmente deben cumplir las siguientes características (**Figura 1**):



Figura 1: Características del biomarcador ideal en cardio-oncologia

1. Los mecanismos de síntesis y liberación en el medio biológico donde es cuantificado deben ser biológicamente plausibles.
2. Debe tener un vínculo fisiopatológico claro con la enfermedad.
3. Sus valores plasmáticos son informativos para el manejo clínico, seguimiento, y para la toma de decisiones terapéuticas.
4. El uso del biomarcador mejora u optimiza el seguimiento convencional cuando se integra en los protocolos de manejo
5. El biomarcador podría utilizarse para monitorizar la respuesta al tratamiento cardioprotector.

Aunque el campo de los biomarcadores es muy dinámico y existen múltiples biomarcadores emergentes que potencialmente podrían ser útiles para identificar a pacientes con mayor riesgo de CITC, desde un punto de vista práctico, los péptidos natriuréticos (PN) y la troponina de alta sensibilidad son los biomarcadores con evidencia más sólida y cumplen de la mejor manera con los cinco criterios mencionados anteriormente.

2. Utilidad de los biomarcadores en el momento del diagnóstico del cáncer

El momento óptimo para considerar estrategias de prevención de CITC en pacientes con cáncer es durante el diagnóstico inicial y antes de comenzar el tratamiento oncológico. Esto permite al equipo de oncología tener en cuenta el riesgo cardiovascular al seleccionar las opciones terapéuticas, personalizar las estrategias de vigilancia y seguimiento, y derivar adecuadamente a los pacientes de alto riesgo a servicios de cardio-oncología[3,5].

Aunque la evidencia aún es limitada, las recientes guías de cardio-oncología de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)[3], el Grupo de Estudio de Cardio-Oncología de la Asociación de Insuficiencia Cardíaca y el Consejo de Cardio-Oncología de la ESC[5], así como la Sociedad Internacional de Cardio-Oncología[1], sugieren que se debe considerar la medición basal de BNP o NT-proBNP y TnTus/Ius con el objetivo de proporcionar un valor de referencia e identificar estrés/daño miocárdico subclínico antes de iniciar el tratamiento. Esta evaluación inicial es particularmente importante en pacientes de edad más avanzada y cuando existen otras enfermedades cardiovasculares (p.ej., valvulopatías, fibrilación auricular, etc.) o sistémicas (enfermedad renal crónica) que pueden influir en los valores basales, permitiendo interpretar correctamente las mediciones subsecuentes durante el seguimiento o si aparecen cambios clínicos[6]. No obstante, es importante resaltar que a día de hoy no existe evidencia de que la elevación de biomarcadores, por sí sola, deba influir en la decisión o elección del tratamiento oncológico.

3. Utilidad de los biomarcadores durante la monitorización del tratamiento contra el cáncer

Si bien la determinación basal de PNs y troponina está recomendada por las actuales guías de práctica clínica dado contribuye a la estratificación inicial del riesgo cardiovascular, el momento y la frecuencia de las mediciones posteriores sigue siendo tema de debate y debe adaptarse a cada tratamiento específico y al riesgo basal del paciente. Por otro lado, la liberación PNs y troponina varía según los diferentes tratamientos oncológicos, por lo que un aumento en los niveles de estos biomarcadores debe interpretarse en el contexto clínico del paciente, considerando el cronograma del tratamiento y las comorbilidades asociadas. Si bien la definición actual de cardiotoxicidad subclínica basada en biomarcadores se define como un incremento en los niveles plasmáticos de TnI/TnT > percentil 99, BNP

≥ 35 pg/mL, NT-proBNP ≥ 125 pg/mL, o un nuevo aumento significativo desde el valor basal que exceda la variación biológica y analítica del ensayo utilizado[1,3], es muy importante resaltar que la mejor forma de interpretar los cambios en estos biomarcadores es evaluar las modificaciones relativas (%) durante el seguimiento basadas en los niveles plasmáticos basales de cada paciente, especialmente en individuos de edad más avanzada y en aquellos que asocian comorbilidades que pueden interferir en sus concentraciones plasmáticas. Para los PNs, un enfoque práctico sería considerar cambios superiores al 30-50% como clínicamente relevantes[7].

3.1 Biomarcadores durante el tratamiento con antraciclinas

El tratamiento con antraciclinas puede inducir diversas formas de cardiotoxicidad a través de estrés oxidativo y disfunción mitocondrial, que, si bien puede ser inicialmente reversible, en casos graves puede progresar hacia una lesión miocárdica irreversible mediada por apoptosis, necroptosis y muerte de los cardiomiocitos[8]. Aunque las manifestaciones agudas, principalmente arritmias, rara vez representan un problema clínico significativo, el principal desafío radica en las formas subagudas o crónicas. En estas formas más tardías, el desarrollo de cardiotoxicidad depende en gran medida de la dosis total acumulada recibida y de las características de riesgo individual, alcanzando tasas entre 20 y el 30% de disfunción ventricular izquierda subclínica en estudios de imagen, y entre el 1,6 y el 2,1% insuficiencia cardíaca sintomática, pudiendo resultar en disfunción ventricular izquierda irreversible[5,9].

En este contexto, los PNs y troponina pueden ser herramientas útiles para el seguimiento de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas, especialmente por su alto valor predictivo negativo para descartar disfunción ventricular izquierda significativa[5,10–12]. Ambos biomarcadores son complementarios para la detección de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. La troponina, al ser un marcador de lesión miocárdica, es más sensible para identificar daño en las etapas tempranas del tratamiento. Por otro lado, los PNs, son especialmente útiles para detectar formas tardías de cardiotoxicidad y disfunción ventricular izquierda, reflejando el aumento de la tensión y el estiramiento del miocardio[6,7]. Por tanto, la medición conjunta de estos dos biomarcadores permite una evaluación más completa del estado cardíaco del paciente durante y después del tratamiento con antraciclinas

En la **Tabla 1** se detalla de forma resumida la recomendación actual de monitorización de PNs y troponina en función del riesgo cardiovascular basal según la Asociación de Insuficiencia Cardíaca y la Sociedad Internacional de Cardio-Oncología.

Tabla 1: Monitorización de PNS y troponina durante y después del tratamiento con antraciclinas

Riesgo CV basal	Durante el tratamiento	Al finalizar el tratamiento
Bajo y moderado	- Basal - Antes del ciclo 2, 4 y 6	A los 3 meses del último ciclo
Alto y muy alto	- Basal - Antes de cada ciclo	A los 3 y 12 meses del último ciclo

3.2 Biomarcadores durante el tratamiento con terapias dirigidas a HER2

Las terapias dirigidas a HER2, como trastuzumab, han mejorado significativamente las tasas de recurrencia y la supervivencia general en el cáncer de mama HER2+, pero también se asocian con cardiotoxicidad, siendo la disfunción ventricular izquierda y la IC las manifestaciones más preocupantes[1,3,13]. Si bien las tasas de IC sintomática han disminuido en los ensayos clínicos más recientes, la cardiotoxicidad relacionada con trastuzumab en la práctica clínica sigue siendo significativa (10-15%)[14,15].

El mecanismo exacto de la cardiotoxicidad inducida por trastuzumab no se ha dilucidado completamente. Se cree que la inhibición de la vía de señalización neuregulina-1/ErbB2 en el corazón juega un papel importante. La neuregulina-1, secretada por las células endoteliales, induce la dimerización de ErbB4 y ErbB2, activando vías protectoras y de supervivencia en respuesta al estrés cardíaco[16]. La inhibición de esta vía por trastuzumab debilita el miocardio y lo hace vulnerable a situaciones de estrés.

En la cardiotoxicidad inducida por terapias dirigidas a HER2, la evidencia disponible sugiere que los PNs podrían ser más útiles que las troponinas para detectar disfunción ventricular izquierda. Si bien la elevación de troponina después de la quimioterapia con antraciclinas se ha asociado con un mayor riesgo de disfunción ventricular durante el tratamiento con trastuzumab, la vigilancia con troponina durante el tratamiento con trastuzumab no ha demostrado ser tan sensible para predecir este tipo concreto de cardiotoxicidad[17]. La medición seriada de PNs ha mostrado ser más sensible que la troponina para predecir disminuciones posteriores de la FEVI[17]. Esto se debe a que los PNs son marcadores de estrés miocárdico, reflejando el aumento de la tensión y el estiramiento del cardiomiocito, mientras que la troponina es un marcador de lesión miocárdica. Además, en el contexto de las terapias dirigidas a HER2, es posible observar disfunción ventricular izquierda sin una lesión miocárdica detectable por troponina[3].

En la **Tabla 2** se detalla de forma resumida la recomendación actual de monitorización con biomarcadores en función del riesgo cardiovascular basal según la Asociación de Insuficiencia Cardíaca y la Sociedad Internacional de Cardio-Oncología[3].

Tabla 2: Monitorización de PNS y troponina durante y después del tratamiento con terapias dirigidas a HER2

Riesgo CV basal	Durante el tratamiento	Al finalizar el tratamiento
Bajo y moderado	- Basal - Antes del ciclo de los meses 3, 6, 9 y 12	A los 12 meses del último ciclo
Alto y muy alto	- Basal - Antes del ciclo de los meses 3, 6, 9 y 12	A los 3 y 12 meses del último ciclo

3.3 Biomarcadores durante el tratamiento con inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF)

Los inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) se utilizan a menudo en pacientes con cáncer avanzado, que ya tienen un pronóstico desfavorable debido a su enfermedad subyacente. Por tanto, la evaluación de la gravedad de los efectos secundarios cardiovasculares (dentro de los que se incluyen hipertensión, IC, prolongación del intervalo QTc y eventos vasculares agudos) y la interpretación de los cambios en los biomarcadores durante el seguimiento es más compleja[18].

El mecanismo exacto de la cardiotoxicidad inducida por anti-VEGF no está del todo claro, pero se cree que está relacionada con la inhibición de la angiogénesis, disfunción endotelial y microvascular secundaria a disminución de la disponibilidad de óxido nítrico y eventos trombóticos[19].

La evidencia que respalda el papel de los biomarcadores en la monitorización de la cardiotoxicidad inducida por anti-VEGF es más limitada[3,5]. Además, puede que no exista una correlación directa entre la elevación de PNs o troponina con los mecanismos biológicos que provocan la cardiotoxicidad

teniendo en cuenta en muchos casos la cardiotoxicidad por anti-VEGF es de origen extracardiaco (vascular). A pesar de ello, las guías de práctica clínica recomiendan la medición de PNs al inicio del tratamiento y cada 4 meses durante el primer año en pacientes de riesgo moderado, y al inicio y cada 3 meses en pacientes de alto y muy alto riesgo (**Tabla 3**)[3].

Tabla 3: Monitorización de PNS durante el tratamiento con inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (ANTI-VEGF)

Riesgo CV basal	Durante el tratamiento	Al finalizar el tratamiento
Moderado	- Basal - Cada 4 meses durante el 1er año	-
Alto y muy alto	- Basal - Cada 3 meses durante el 1er año	-

3.4 Biomarcadores durante el tratamiento con inhibidores del punto de control inmune

Los inhibidores de puntos de control inmune (ICI, por sus siglas en inglés) son una clase en rápido crecimiento de tratamientos inmunomoduladores que fomentan la destrucción de células tumorales mediada por células T al inhibir diversos sitios de unión (como PD-1, PD-L1 y CTLA-4). Los ICI se han relacionado con un aumento acelerado de la aterosclerosis y eventos cardiovasculares asociados, pero la cardiotoxicidad más preocupante es la miocarditis, una complicación poco común pero potencialmente mortal vinculada a la activación del sistema inmunológico[20-22]. Dado que la miocarditis puede responder al tratamiento, especialmente si se detecta a tiempo, se han propuesto varios protocolos de cribado incluyendo el uso de biomarcadores para el diagnóstico, la vigilancia y la monitorización durante el tratamiento con estos fármacos[3,5].

Las actuales guías de práctica clínica recomiendan la evaluación de troponina y PNs antes del inicio del tratamiento con ICI en todos los pacientes (independiente del riesgo basal), considerando además mediciones seriadas de troponina antes de las dosis 2, 3 y 4, y luego cada 3 dosis y de PNs cada 6-12 meses (**Tabla 4**)[3]. No obstante, y a pesar de que una elevación de la troponina por encima del percentil 99 del límite superior de la normalidad se incluye como parte de los criterios menores para el diagnóstico de miocarditis asociada a ICI, la interpretación de los cambios en la troponina durante el seguimiento de estos pacientes puede suponer un reto, al ser difícil diferenciar entre la miocarditis subclínica inducida por ICI y otras causas mucho más comunes de lesión miocárdica en este subgrupo de pacientes[23].

Tabla 4: Monitorización de PNS y troponina durante el tratamiento con inhibidores del punto de control inmune

Riesgo CV basal	Durante el tratamiento	Al finalizar el tratamiento
Troponina	- Basal - Antes de las dosis 2, 3 y 4, y luego cada 3 dosis	-
PNs	- Basal - Cada 6-12 meses en pacientes que requieren tratamiento prolongado	-

3.5 Biomarcadores durante el tratamiento con inhibidores del proteosoma

El sistema del proteasoma juega un papel esencial en la degradación de proteínas mutadas, dañadas o no deseadas en las células. Este sistema es particularmente importante en los cardiomiocitos, dado que están bajo estrés fisiológico permanente y tienen un potencial regenerativo limitado. La inhibición del proteasoma perturba la homeostasis de las proteínas, lo que puede potencialmente provocar daño en la estructura y función de los cardiomiocitos, y tanto los inhibidores reversibles como los irreversibles del proteasoma (por ejemplo, bortezomib, ixazomib y carfilzomib) se han asociado con el riesgo de toxicidad cardiovascular y disfunción ventricular izquierda[24].

Aunque aún no existen estudios que hayan abordado de forma prospectiva el esquema óptimo de seguimiento en pacientes con mieloma múltiple tratados con IP, el esquema recomendado por las actuales guías de práctica clínica es considerar la medición de PNs al inicio del tratamiento y posteriormente cada ciclo durante los primeros 6 ciclos en pacientes tratados con bortezomib y carfilzomib, y cada 2 meses en aquellos tratados con ixazomib (**Tabla 5**)[3].

Tabla 5: Monitorización de PNS durante el tratamiento con inhibidores del proteosoma

Riesgo CV basal	Durante el tratamiento	Al finalizar el tratamiento
Independientemente del riesgo basal	- Basal - Cada ciclo durante los primeros 6 ciclos en pacientes tratados con bortezomib y carfilzomib - Cada 2 meses en aquellos tratados con ixazomib	-

3.6 Biomarcadores durante el tratamiento con terapias con células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T)

La terapia CAR-T se usa para el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda y los linfomas de células B agresivos. Estas terapias implican la extracción de las células T del paciente y su modificación genética para que expresen un receptor de antígeno quimérico (CAR). Este CAR está diseñado para reconocer y atacar un antígeno específico en las células cancerosas. La toxicidad cardiovascular descrita con estos tratamientos se ha relacionado con la aparición del síndrome de liberación de citoquinas, en el que se produce una respuesta inflamatoria sistémica grave que puede causar una variedad de síntomas, que incluyen fiebre, hipotensión y daño en diferentes órganos. Las complicaciones cardiovasculares más comunes en pacientes que reciben terapias CAR-T son arritmias (77,6%), incluyendo prolongación del QTc, arritmias ventriculares y fibrilación auricular; IC (14,3%), y disfunción ventricular izquierda[25]. Se recomienda una evaluación cardiovascular basal en todos los pacientes antes de iniciar las terapias CAR-T, incluyendo la medición de PNs y troponina. Si bien no existe una recomendación específica en cuanto al protocolo de seguimiento y monitorización con biomarcadores en pacientes tratados con estos agentes, en aquellos en los que se sospecha o confirma el síndrome de liberación de citoquinas, se recomienda la medición de PN, troponina y la realización de una ecocardiografía[3].

4. Nuevos biomarcadores y consideraciones futuras

El campo de la cardio-oncología está en constante evolución, impulsado por la aparición de nuevas terapias oncológicas y una comprensión más profunda de los mecanismos que subyacen a la cardiotoxicidad. Esto ha generado una necesidad urgente de desarrollar nuevos biomarcadores que mejoren la estratificación del riesgo, la detección temprana y la predicción de eventos cardiovasculares adversos en pacientes con cáncer.

En los últimos años, se han investigado varios biomarcadores emergentes con el objetivo de identificar a pacientes con mayor riesgo de CITC, antes, durante y después del tratamiento. Entre los más prometedores se encuentran la mieloperoxidasa, la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-us), el factor de diferenciación de crecimiento-15 (GDF-15), la galectina-3 (Gal-3), porción soluble del receptor de interleucina 1 tipo 1 (sST2), factor de crecimiento placentario (PlGF), y microRNAs[26,27]. El fin último de estos nuevos biomarcadores es detectar la cardiotoxicidad subclínica de manera más temprana e implementar estrategias cardioprotectoras que superen las capacidades actuales de la troponina y los PNs. Además, una estrategia que combine múltiples biomarcadores podría mejorar la detección de formas subclínicas de cardiotoxicidad (**Figura 2**). El análisis de datos complejos, incluyendo la inteligencia artificial, puede ayudar a predecir patrones en múltiples biomarcadores específicos de toxicidad cardiovascular asociada a terapias oncológicas particulares.

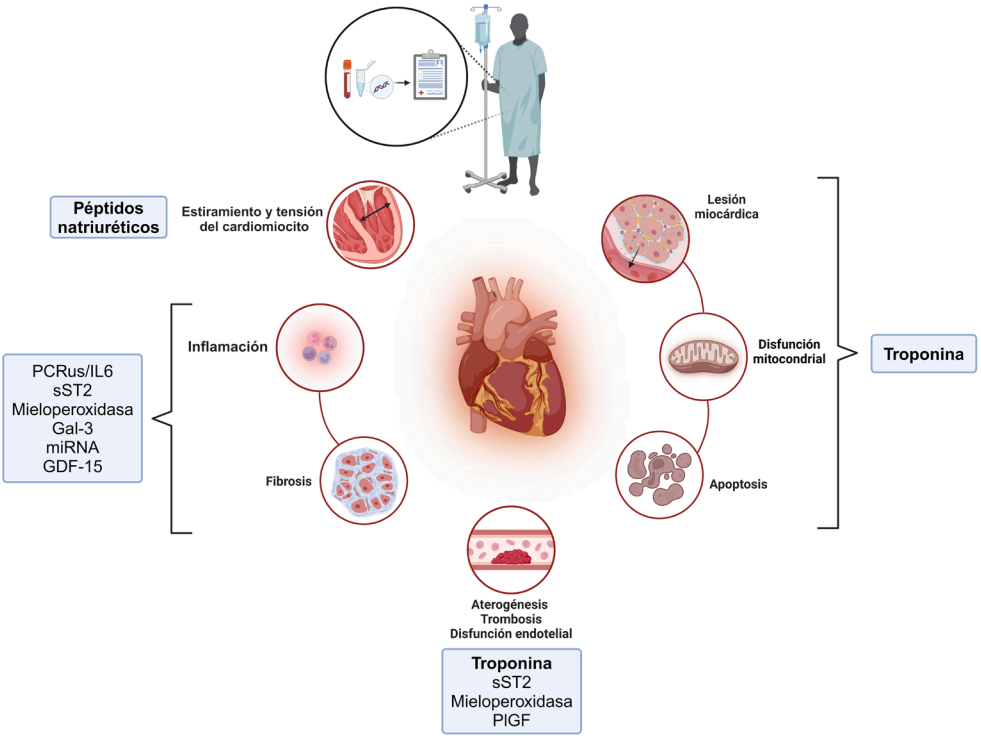


Figura 2: Esquema multimarcador propuesto para el monitoreo de cardiotoxicidad en cardio-oncología.

La selección del biomarcador o panel multimarcador adecuado depende del tipo de daño cardiaco asociado a cada agente quimioterápico específico. Los péptidos natriuréticos se utilizan para evaluar el estiramiento y la tensión del cardiomiocito y son biomarcadores útiles para la monitorización y detección de disfunción ventricular. La troponina permite detectar lesión miocárdica, disfunción mitocondrial y apoptosis. Adicionalmente, marcadores como la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-us), porción soluble del receptor de interleucina 1 tipo 1 (sST2), la mieloperoxidasa, la galectina-3 (Gal-3), los microRNAs (miRNA) y el factor de diferenciación de crecimiento-15 (GDF-15) proporcionan información sobre inflamación y fibrosis. Los biomarcadores relacionados con la aterogénesis, trombosis y disfunción endotelial, como la troponina, sST2, mieloperoxidasa y el factor de crecimiento placentario (PlGF), también permiten una evaluación integral del riesgo cardiovascular en pacientes en tratamiento oncológico.

No obstante, antes de que los biomarcadores emergentes se utilicen ampliamente en la práctica clínica, ya sea como marcadores diagnósticos o pronósticos, existen ciertos aspectos que se deben aclarar. En primer lugar, la heterogeneidad de las vías fisiopatológicas implicadas, así como la influencia de las comorbilidades y factores individuales supone una barrera para interpretar la información aportada por los biomarcadores emergentes y para evaluar la cinética de los mismos en respuesta a la terapia contra el cáncer. Por otro lado, actualmente no está completamente establecido el papel de las estrategias basadas en paneles multimarcador y la evidencia de beneficios en la práctica clínica aún es limitada. En tercer lugar, se necesitan estudios adicionales tanto con los biomarcadores actuales (troponina y PNs) como con nuevos biomarcadores para confirmar su utilidad clínica, validar datos en grupos de pacientes más amplios y establecer el esquema óptimo de monitorización.

CONCLUSIÓN

La cardio-oncología ha avanzado notablemente en los últimos años y la integración de biomarcadores para evaluar y monitorear la cardiotoxicidad en pacientes oncológicos ejerce actualmente un protagonismo central. Estas herramientas han demostrado utilidad en distintas etapas, desde la evaluación de riesgo inicial hasta el seguimiento postratamiento. No obstante, la complejidad de los mecanismos cardiotóxicos y la influencia de comorbilidades continúan siendo desafíos que limitan su efectividad predictiva y su implementación generalizada. A futuro, es crucial investigar biomarcadores emergentes y combinaciones multimarcador que puedan reflejar con mayor precisión los cambios en la condición cardiovascular de los pacientes. Además, el desarrollo de algoritmos basados en inteligencia artificial podría optimizar la identificación temprana de toxicidad y permitir enfoques de tratamiento personalizados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D, Carver J, Dent S, Ky B, Lyon AR, López-Fernández T, Fradley MG, Ganatra S, Curigliano G, Mitchell JD, Minotti G, Lang NN, Liu JE, Neilan TG, Nohria A, O'Quinn R, Pusic I, Porter C, Reynolds KL, Ruddy KJ, Thavendiranathan P, Valent P. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. Eur Heart J 2022;43:280–299.
2. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GYH, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM, ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016;37:2768–2801.
3. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, Boriani G, Cardinale D, Cordoba R, Cosyns B, Cutter DJ, Azambuja E de, Boer RA de, Dent SF, Farmakis D, Gevaert SA, Gorog DA, Herrmann J, Lenihan D, Moslehi J, Moura B, Salinger SS, Stephens R, Suter TM, Szmit S, Tamargo J, Thavendiranathan P, Tocchetti CG, Meer P van der, Pal HJH van der, ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J 2022;43:4229–4361.
4. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. Mayo Clin Proc 2014;89:1287–1306.

5. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, Henriksen PA, Lenihan D, Dent S, Barac A, Stanway S, Moslehi J, Suter TM, Ky B, Štěrba M, Cardinale D, Cohen-Solal A, Tocchetti CG, Farmakis D, Bergler-Klein J, Anker MS, Von Haehling S, Belenkov Y, Iakobishvili Z, Maack C, Ciardiello F, Ruschitzka F, Coats AJS, Seferovic P, Lainscak M, Piepoli MF, Chioncel O, Bax J, Hulot J-S, Skouri H, Hägler-Laube ES, Asteggiano R, Fernandez TL, Boer RA de, Lyon AR. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail 2020;22:1966–1983.
6. Mueller C, McDonald K, Boer RA de, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, Coats AJS, Metra M, Mebazaa A, Ruschitzka F, Lainscak M, Filippatos G, Seferovic PM, Meijers WC, Bayes-Genis A, Mueller T, Richards M, Januzzi JL, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. Eur J Heart Fail 2019;21:715–731.
7. Tsutsui H, Albert NM, Coats AJS, Anker SD, Bayes-Genis A, Butler J, Chioncel O, Defilippi CR, Drazner MH, Felker GM, Filippatos G, Fiuzat M, Ide T, Januzzi JL, Kinugawa K, Kuwahara K, Matsue Y, Mentz RJ, Metra M, Pandey A, Rosano G, Saito Y, Sakata Y, Sato N, Seferovic PM, Teerlink J, Yamamoto K, Yoshimura M. Natriuretic peptides: role in the diagnosis and management of heart failure: a scientific statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society. Eur J Heart Fail 2023;25:616–631.
8. Renu K, V G A, P B TP, Arunachalam S. Molecular mechanism of doxorubicin-induced cardiomyopathy - An update. Eur J Pharmacol 2018;818:241–253.
9. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Lamantia G, Cinieri S, Martinelli G, Cipolla CM, Fiorentini C. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. J Am Coll Cardiol 2000;36:517–522.
10. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL, Sebag IA, Plana JC, Cohen V, Banchs J, Carver JR, Wiegers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. J Am Coll Cardiol 2014;63:809–816.
11. Kitayama H, Kondo T, Sugiyama J, Kurimoto K, Nishino Y, Kawada M, Hirayama M, Tsuji Y. High-sensitive troponin T assay can predict anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. Breast Cancer Tokyo Jpn 2017;24:774–782.
12. Jones M, O'Gorman P, Kelly C, Mahon N, Fitzgibbon MC. High-sensitive cardiac troponin-I facilitates timely detection of subclinical anthracycline-mediated cardiac injury. Ann Clin Biochem 2017;54:149–157.
13. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001;344:783–792.
14. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, Im S-A, Hegg R, Im Y-H, Roman L, Pedrini JL, Pienkowski T, Knott A, Clark E, Benyunes MC, Ross G, Swain SM, CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med 2012;366:109–119.
15. Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, Azambuja E de, Aura C, Gómez H, Dinh P, Fauria K, Van Dooren V, Aktan G, Goldhirsch A, Chang T-W, Horváth Z, Coccia-Portugal M, Domont J, Tseng L-M, Kunz G, Sohn JH, Semiglazov V, Lerzo G, Palacova M, Probachai V, Pusztai L, Untch M, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, NeoALTTO Study Team. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Lond Engl 2012;379:633–640.
16. Timolati F, Ott D, Pentassuglia L, Giraud M-N, Perriard J-C, Suter TM, Zuppinger C. Neuregulin-1 beta attenuates doxorubicin-induced alterations of excitation-contraction coupling and reduces oxidative stress in adult rat cardiomyocytes. J Mol Cell Cardiol 2006;41:845–854.
17. Zardavas D, Suter TM, Van Veldhuisen DJ, Steinseifer J, Noe J, Lauer S, Al-Sakaff N, Piccart-Gebhart MJ, Azambuja E de. Role of Troponins I and T and N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide in Monitoring Cardiac Safety of Patients With Early-Stage Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer Receiving Trastuzumab: A Herceptin Adjuvant Study Cardiac Marker Substudy. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2017;35:878–884.
18. Abdel-Qadir H, Ethier J-L, Lee DS, Thavendiranathan P, Amir E. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev 2017;53:120–127.
19. Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. Cell 2019;176:1248–1264.

20. Drobni ZD, Alvi RM, Taron J, Zafar A, Murphy SP, Rambarat PK, Mosarla RC, Lee C, Zlotoff DA, Raghu VK, Hartmann SE, Gilman HK, Gong J, Zubiri L, Sullivan RJ, Reynolds KL, Mayrhofer T, Zhang L, Hoffmann U, Neilan TG. Association Between Immune Checkpoint Inhibitors With Cardiovascular Events and Atherosclerotic Plaque. Circulation 2020;142:2299–2311.
21. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, Sullivan RJ, Damrongwatanasuk R, Chen CL, Gupta D, Kirchberger MC, Awadalla M, Hassan MZO, Moslehi JJ, Shah SP, Ganatra S, Thavendiranathan P, Lawrence DP, Groarke JD, Neilan TG. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. J Am Coll Cardiol 2018;71:1755–1764.
22. Bonaca MP, Olenchock BA, Salem J-E, Wiviott SD, Ederhy S, Cohen A, Stewart GC, Choueiri TK, Di Carli M, Allenbach Y, Kumbhani DJ, Heinzerling L, Amiri-Kordestani L, Lyon AR, Thavendiranathan P, Padera R, Lichtman A, Liu PP, Johnson DB, Moslehi J. Myocarditis in the Setting of Cancer Therapeutics: Proposed Case Definitions for Emerging Clinical Syndromes in Cardio-Oncology. Circulation 2019;140:80–91.
23. McEvoy JW, Tang O, Wang D, Ndumele CE, Coresh J, Christenson RH, Selvin E. Myocardial Injury Thresholds for 4 High-Sensitivity Troponin Assays in U.S. Adults. J Am Coll Cardiol 2023;81:2028–2039.
24. Willis MS, Patterson C. Proteotoxicity and Cardiac Dysfunction — Alzheimer's Disease of the Heart? N Engl J Med 2013;368:455–464.
25. Baik AH, Oluwole OO, Johnson DB, Shah N, Salem J-E, Tsai KK, Moslehi JJ. Mechanisms of Cardiovascular Toxicities Associated With Immunotherapies. Circ Res 2021;128:1780–1801.
26. Ananthan K, Lyon AR. The Role of Biomarkers in Cardio-Oncology. J Cardiovasc Transl Res 2020;13:431–450.
27. Joolharzadeh P, Rodriguez M, Zaghlol R, Pedersen LN, Jimenez J, Bergom C, Mitchell JD. Recent Advances in Serum Biomarkers for Risk Stratification and Patient Management in Cardio-Oncology. Curr Cardiol Rep 2023;25:133–146.

3. Miocarditis asociada al tratamiento con inhibidores de los puntos de control inmunitario

Teresa Lozano Palencia

Servicio de cardiología. Unidad de cardiología clínica.
Hospital General Universitario Doctor Balmis, Alicante.
Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL)

ABREVIATURAS:

BEM: biopsia endomiocárdica
CPK: creatinfosfoquinasa
CTLA4: antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos
ECG: electrocardiograma
IPCI: inhibidores de los puntos de control inmunitario
LDH: lactato deshidrogenasa
mIPCI: miocarditis asociada a los inhibidores de los puntos de control inmunitario
PD1: proteína de muerte celular programada 1
PD-L1: ligando de la proteína de muerte celular programada
RMC: resonancia magnética cardiaca

Los puntos de control constituyen un componente fisiológico del sistema inmune cuya función es impedir una respuesta inmunitaria excesiva que derive en la destrucción de células sanas. Los linfocitos T exhiben dos tipos de proteínas en su superficie que forman parte de este sistema: la proteína de muerte celular programada 1 (PD1) y el antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4). En las células diana la proteína que participa en este sistema se denomina PD-L1 (ligando del PD1). Los fármacos inhibidores de los puntos de control inmunitario (IPCI) bloquean alguna de estas proteínas incrementando la respuesta de los linfocitos T frente a las células tumorales, pero también con potenciales efectos deletéreos frente a células sanas del organismo (**figura 1**).

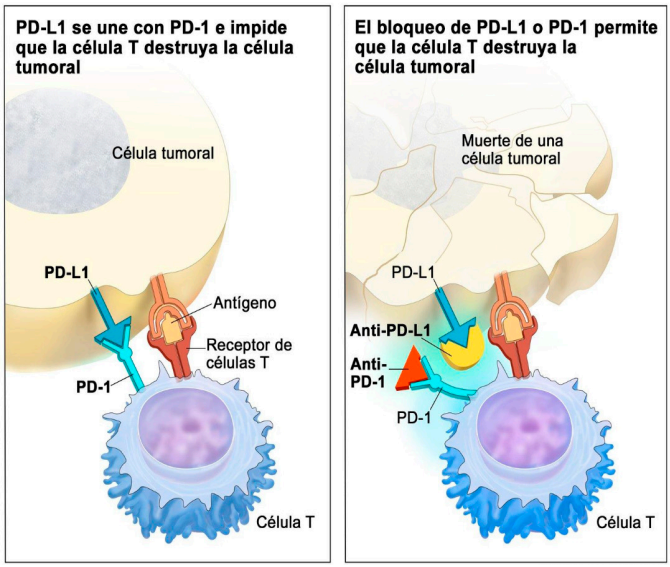


Figura 1 Representación del mecanismo de acción de los IPCI.

Izquierda: en ausencia de fármaco, el PD-L1 en la célula tumoral se une con PD-1 del linfocito T y lo inhibe, impidiendo que éste destruya la célula tumoral. Derecha: los IPCI bloquean el PD-L1 o PD-1 permitiendo que el linfocito T se active destruyendo la célula tumoral.

Actualmente disponemos de tres tipos de fármacos con diferente punto de acción: los anti CTLA-4 (por ejemplo, ipilimumab), los anti PD1 (pembrolizumab, nivolumab, entre otros) y los anti PD-L1 (atezolizumab, durvalumab...).

Este grupo terapéutico está cambiando el panorama del tratamiento de muchas neoplasias malignas sólidas y hematológicas, al ofrecer supervivencias no alcanzadas previamente. Su uso creciente se asocia

con un amplio espectro de eventos adversos sistémicos inmunorrelacionados, incluyendo toxicidades cardiovasculares. La miocarditis por IPCI (mIPCI) es poco frecuente pero presenta una elevada mortalidad y puede acontecer junto con miositis y/o miastenia gravis, cuadro denominado síndrome de superposición triple M.

Describimos un caso de un síndrome de superposición triple M secundario a tratamiento con pembrolizumab.

CASO CLÍNICO

Un varón de 80 años con antecedentes de infarto de miocardio anterior antiguo con disfunción sistólica ventricular izquierda leve residual que recibía pembrolizumab como tratamiento de primera línea por un cáncer gástrico localmente avanzado, comenzó después de la segunda dosis de tratamiento con debilidad muscular, diplopía binocular y ptosis izquierda. En la analítica destacaban niveles elevados de transaminasas, creatinafosfoquinasa (CPK) y troponina T de alta sensibilidad, sin síntomas cardiológicos asociados. La monitorización diaria del electrocardiograma (ECG) mostró un alargamiento progresivo del intervalo PR con desarrollo de bloqueo auriculoventricular completo precisando colocación de marcapasos temporal hasta su resolución transcurridos 7 días. Ante la elevación de troponina T y las alteraciones del ECG se sospechó miocarditis asociada a miastenia y a miositis de origen inmunológico (síndrome de superposición triple M). Se realizó una resonancia magnética cardiaca (RMC) que mostró hallazgos compatibles con miocarditis aguda. Se administraron corticosteroides en dosis altas sin beneficio, persistiendo la alteración de la conducción, niveles elevados de marcadores cardiacos así como síntomas musculoesqueléticos. Por dicho motivo fue necesario intensificar la inmunosupresión mediante infliximab e inmunoglobulinas con evolución final favorable.

INTRODUCCIÓN

La terapia con IPCI se encuentra cada vez más extendida, debido a su demostrada eficacia en diversas neoplasias malignas. Sin embargo, su uso está asociado con un amplio espectro de eventos adversos relacionados con el sistema inmunológico.

En el sistema cardiovascular, los efectos dañinos incluyen miocarditis, pericarditis, síndrome coronario agudo, arritmias, insuficiencia cardíaca, síndrome de tako-tsubo, vasculitis y enfermedad tromboembólica venosa (**tabla 1**)[1]

TABLA 1. Posibles eventos cardiovasculares inmunorrelacionados en pacientes tratados con IPCI (7)

Miocarditis	
Enfermedades del pericardio	Pericarditis Derrame pericárdico Taponamiento cardiaco
Vasculitis	Arteritis de células gigantes Aortitis Arteritis temporal
Disfunción ventricular izquierda	Síndrome de tako-tsubo Miocardiopatía dilatada Insuficiencia cardiaca
Enfermedad coronaria	Síndrome coronario agudo Arterioesclerosis acelerada
Arritmias y trastornos de la conducción	Bloqueo auriculoventricular Arritmias supraventriculares Arritmias ventriculares Fibrilación auricular

Entre los mecanismos implicados en dicha toxicidad se han propuesto la presencia de autoantígenos, la reactividad cruzada con antígenos de las células tumorales, la elevación de citoquinas proinflamatorias, o la expresión de PD-L1 en los miocardiocitos, si bien existen lagunas en este campo que aún son motivo de investigación.

La incidencia de toxicidad cardiovascular reportada alcanza el 10%, aunque varía en las distintas series debido a diferencias en los tratamientos administrados, las características de la población, la definición de toxicidad, los métodos diagnósticos y el tiempo de seguimiento. Además, dada la escasa información procedente de ensayos clínicos pivotales, la mayor parte del conocimiento sobre este aspecto se base en datos del mundo real procedentes registros o estudios de farmacovigilancia.

La miocarditis, aunque poco frecuente, puede ser fulminante por lo que requiere un reconocimiento temprano para un abordaje precoz que minimice el riesgo de complicaciones[2]. La principal dificultad estriba en el carácter insidioso de su presentación, ya que puede ser silente y, por otra parte, más del 10% de los pacientes tratados con IPCI pueden presentar elevaciones asintomáticas de troponina en el curso del tratamiento con IPCI, con miocarditis demostrada en menos del 1%[3].

Actualmente, las imágenes por RMC e histopatológicas mediante biopsia endomiocárdica (BEM) constituyen las técnicas más fiables para el diagnóstico de miocarditis. La RMC se ha convertido en la principal herramienta para la evaluación no invasiva de la inflamación miocárdica. Sin embargo, la ausencia de hallazgos anormales no descarta miocarditis, al ser menos sensible a las primeras etapas del proceso y además, en el caso de la mIPCI, los hallazgos pueden no ser tan evidentes como en la miocarditis clásica.

Aunque la BEM no se considera una opción de primera línea diagnóstica por su carácter invasivo y la naturaleza aleatoria de las muestras, sigue siendo el "gold stardard" para el diagnóstico de mIPCI. Debería considerarse en todos los pacientes con elevada sospecha de mIPCI con RMC no diagnóstica, dada la importancia del diagnóstico preciso que facilite una terapia precoz.

No se recomienda reiniciar el tratamiento con IPCI en pacientes con miocarditis grave. Sin embargo, es controvertido si puede reanudarse después de que se haya resuelto la cardiotoxicidad en pacientes con miocarditis subclínica, cuestión que debe discutirse de manera consensuada entre oncología y cardiología evaluando cuidadosamente el riesgo-beneficio[4].

MIOCARDITIS ASOCIADA A LOS IPCI

Las tasas de incidencia de mIPCI reportadas varían desde 0,1% a 1,14% en diferentes series, habitualmente es temprana (dentro de los dos primeros ciclos) y con una mortalidad que puede alcanzar el 50%. Como ya se ha indicado, puede coexistir con miositis/miastenia gravis (denominado síndrome de superposición triple M). La miocarditis es a menudo un diagnóstico de exclusión, que determina descartar otras causas de la sintomatología, como progresión del proceso oncológico o síndrome coronario agudo[5].

La combinación IPCI se considera el factor de riesgo más importante. Además, el sexo femenino, edad mayor de 75 años, diabetes mellitus, obesidad, enfermedades autoinmunes preexistentes y enfermedades cardiovasculares pueden aumentar la susceptibilidad. Los pacientes con antecedentes de eventos adversos inmunorrelacionados no cardiovasculares también presentan un riesgo incrementado de esta complicación.

Presentación clínica

La mIPCI puede presentarse con clínica inespecífica (astenia, debilidad, dolor muscular, síncope), síntomas cardíacos típicos (palpitaciones, disnea, dolor torácico o edemas), o manifestaciones sutiles que exigen un alto índice de sospecha de toxicidad, debido a la interferencia con síntomas relacionados con la enfermedad de base. Las formas más graves pueden cursar de forma rápidamente progresiva hacia el fallo cardiaco o la muerte súbita. En el síndrome de superposición triple M, los síntomas neurológicos y musculares a menudo preceden a los cardiacos.

Un aumento subclínico de biomarcadores cardíacos podría ser un signo temprano de cardiotoxicidad. Cualquier hallazgo sugestivo de potencial toxicidad, como síntomas cardiacos, nuevo aumento de troponina (asociado o no con síntomas cardiovasculares, o a otros eventos adversos inmunomediados), o nuevas anomalías del ECG deberían ser objeto de evaluación dirigida a descartar, no solo miocarditis, sino otros procesos cardiovasculares graves como síndrome coronario agudo o tromboembolismo pulmonar[6].

Interpretación de niveles elevados de troponina en el contexto de tratamiento con IPCI

Algunos protocolos han incorporado la evaluación seriada de troponina en sus programas de tratamiento. Sin embargo, en ausencia de directrices basadas en evidencia, esta estrategia puede conducir a confusión en la práctica, uso inadecuado de esteroides y cese precoz de la terapia con IPCI restringiendo así su potencial beneficio[7].

La implicación clínica de la evaluación inicial de los niveles de troponina aún no está clara, aunque podría ser útil como punto de referencia para interpretar cambios posteriores durante el tratamiento.

Si se observa elevación de troponina antes del inicio del tratamiento con IPCI, los pacientes deben ser sometidos a una evaluación cardiológica para interpretar este ascenso junto con una valoración del riesgo cardiovascular global. Si se produce un aumento de troponina durante la terapia, debe interpretarse junto con el valor inicial, el estado actual de la enfermedad, antecedentes, síntomas y evaluación cardiovascular dirigida (ECG, ecocardiograma...).

Tanto la determinación de troponina I como de troponina T se consideran altamente sensibles y específicas de lesión cardíaca, aunque existen ciertas diferencias entre los ensayos que son relevantes para el manejo de pacientes con mIPCI. En particular, la troponina I se libera exclusivamente por los cardiomiocitos, mientras que la troponina T se expresa de forma variable también en el músculo esquelético. Por lo tanto, un aumento de esta última podría reflejar miotoxicidad sistémica que afecte tanto al corazón como al músculo esquelético[8].

No existen pruebas de diagnóstico altamente sensibles y específicas para la mIPCI. Sin embargo, los pacientes con esta entidad exhiben perfiles particulares en los biomarcadores que pueden integrarse con una evaluación clínica para aumentar la precisión diagnóstica.

Otros biomarcadores útiles en el diagnóstico de mIPCI

Los ensayos de CPK suelen medir la CPK total, y normalmente indican una lesión muscular no específica, incluida una lesión cardíaca y/o miositis del músculo esquelético. Su vida media es corta (2 a 4 h), aumenta rápidamente con la lesión muscular y se normaliza en 2-3 días después de la resolución de la lesión, lo que la hace útil para vigilar la miotoxicidad. Sin embargo, los niveles se reducen en pacientes con sarcopenia que a menudo está presente en los pacientes con cáncer. La obtención del valor inicial puede ayudar a interpretar los posibles cambios en el seguimiento.

La CPK, las transaminasas y la lactato deshidrogenasa (LDH) a menudo se miden de forma rutinaria en las primeras semanas del inicio de la terapia con IPCI para monitorizar los potenciales efectos adversos musculares y hepáticos. Comienzan a aumentar hasta 3 semanas antes del diagnóstico de mIPCI, lo que sugiere que podrían usarse para identificar pacientes con riesgo de esta complicación.

Un incremento de troponina T en ausencia de otros signos de miocarditis puede estar relacionado con miositis. Es posible que los casos clasificados como mIPCI basándose en elevaciones de troponina T, pero sin otra evidencia que lo respalde, en realidad puedan ser miositis predominantemente del músculo esquelético y respiratorio. Las elevaciones de troponina T o I también pueden estar relacionadas con otras causas de lesión miocárdica que deben excluirse antes de iniciar el tratamiento de la mIPCI (**figura 2**)[7].

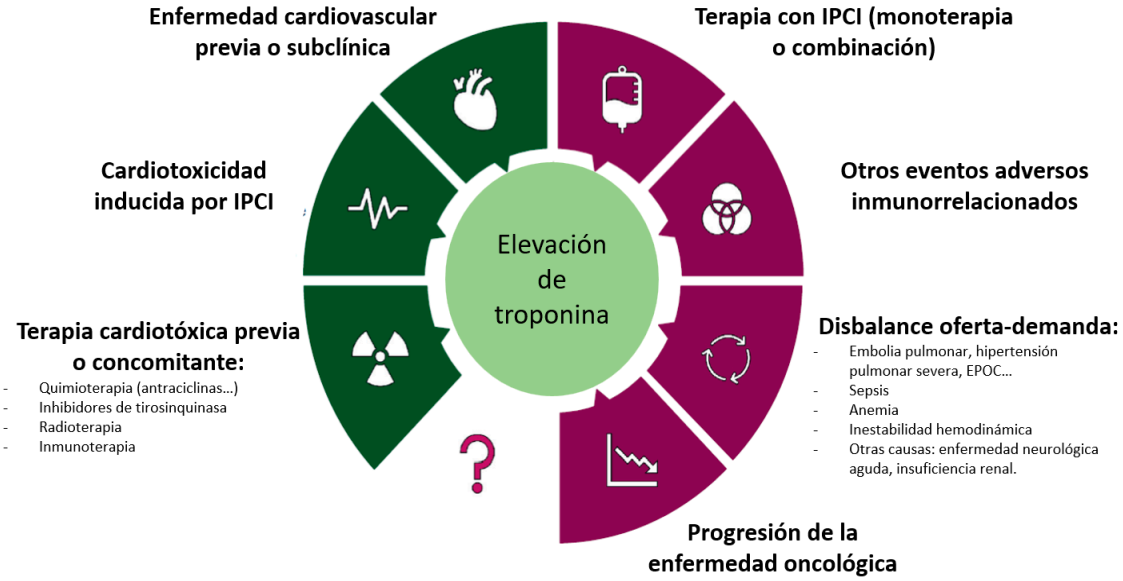


Figura 2: Posibles causas de elevación de troponina durante el tratamiento con IPCI (adaptado de referencia (7)).

El incremento de los niveles de troponina antes y durante la terapia con IPCI puede ser debido a múltiples causas cardiovasculares y no cardiovasculares, así como mecanismos todavía no bien conocidos.

Por otro lado, los niveles de CK y troponina parecen presentar tendencias opuestas: los niveles de CK disminuyen rápidamente y de manera constante después de la introducción de esteroides, y la troponina tienden a aumentar y permanecer elevada después de la normalización de la CK con niveles de troponina T detectables durante más tiempo que la troponina I (hasta un año en algunos casos, a pesar de la estabilización del estado cardiovascular)[1,8].

Una estrategia combinando biomarcadores de lesión miocárdica, con el de otros eventos inmunomediados (miositis, hepatitis), aumentan la especificidad para el diagnóstico de mIPCI.

En general, la combinación valores de troponina persistentemente elevados, así como un aumento de CPK en los 60 días posteriores al inicio del tratamiento con IPCI, debería hacer sospechar miocarditis inmunorrelacionada (**figura 3**)[8].

La importancia clínica de esta elevación persistente de la cTn en los caso de miocarditis resuelta no está clara. Los pacientes en los que se consigue resolución de la mIPCI tienen una supervivencia

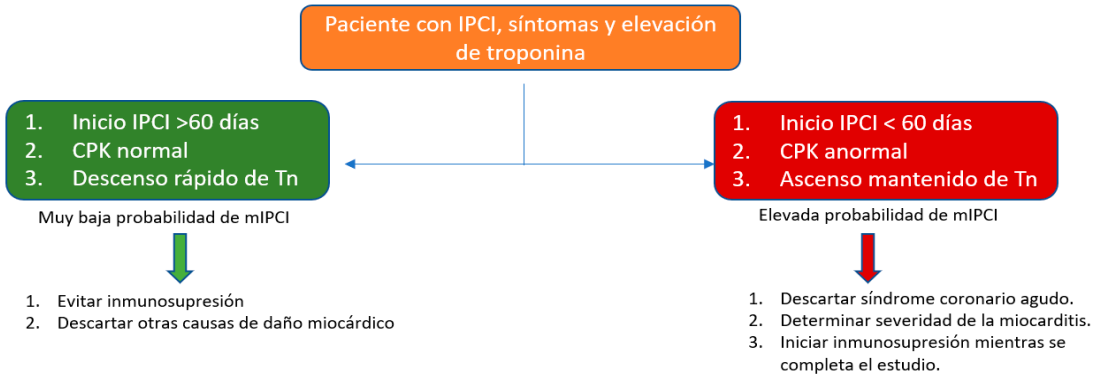


Figura 3: Aproximación diagnóstica ante la sospecha de miocarditis por IPCI (adaptado de referencia (8)).

En pacientes en tratamiento con IPCP que presentan síntomas y/o signos sospechosos de miocarditis: 1) si ha transcurrido más de 60 días de la primera dosis y los niveles de CPK son normales y descenso rápido de troponina, la probabilidad de mIPCI es muy baja y deberían plantearse otras causas de daño miocárdico; 2) si el tratamiento con IPCI se inició en los 60 días previos, los niveles de CPK se encuentran elevados, junto con un incremento persistente de troponina, existe una elevada probabilidad de mIPCI.

similar a la de aquellos sin dicha complicación a pesar de las elevaciones persistentes de los biomarcadores, siendo la causa más común de muerte la progresión de la enfermedad subyacente en lugar de una causa de muerte cardiovascular.

En conclusión, aunque infrecuente, la miocarditis grave relacionada con IPCI se asocia con un pronóstico desfavorable a corto plazo. El diagnóstico temprano es crucial. Biomarcadores ampliamente disponibles, como troponina y CPK se puede utilizar en combinación para monitorizar y mejorar la precocidad en el diagnóstico de mIPCI. Una característica de la mIPCI es su coexistencia con otros eventos inmunorrelacionados, en particular la miositis, como resultado del estado inflamatorio elevado y el patrón único de lesión miocárdica con elevaciones persistentes de troponina, especialmente la troponina T.

Papel de la monitorización electrocardiográfica

El ECG de pacientes con mIPCI puede no mostrar cambios o presentar nuevas arritmias y/o cambios del ST-T [9] habiéndose descrito arritmias en el 19% de los casos [10].

En un paciente bajo tratamiento con IPCI se debe sospechar miocarditis ante cualquier cambio en el ECG, especialmente taquiarritmias o bradiarritmias, incluyendo datos de disfunción sinusal. El mecanismo subyacente parece estar relacionado con la citotoxicidad mediada por células T que involucra el sistema de conducción cardíaca. La infiltración linfocitaria puede afectar el nodo sinusal y auriculoventricular provocando bloqueo bifascicular de nueva aparición y bloqueo auriculoventricular de primer grado, con alto riesgo de progresión a bloqueo completo, lo que exige vigilancia clínica y electrocardiográfica mediante monitorización continua [9].

Técnicas de imagen

- Deformación miocárdica (strain)

  La disminución del strain longitudinal global (GLS) ha sido ampliamente aplicada en la detección precoz de cardiotoxicidad por quimioterapia tradicional, que precede al descenso de la fracción de eyección. Un registro multicéntrico reciente que analizó el GLS de pacientes con mIPCI concluyó que este parámetro se reducía en los individuos afectados por miocarditis, tanto con fracción de eyección reducida como preservada, y que el grado de disminución del GLS supuso un predictor importante de eventos [11].

De forma similar, el strain radial y circunferencial se han mostrado útiles en el diagnóstico y pronóstico de la mIPCI. Si bien la valoración de la deformación miocárdica no se ha incluido hasta el momento entre las técnicas diagnósticas de miocarditis, podría constituir una herramienta útil en la toma de decisiones en algunos pacientes con criterios límite o dudosos por otras técnicas[12].

- Resonancia magnética cardiaca

  Debido a la caracterización del tejido miocárdico, la RMC es el método no invasivo de elección para el diagnóstico de miocarditis. En 2009 se propusieron los criterios de Lake-Louise para la evaluación de la miocarditis por RMC. Se considera diagnóstica si se cumplen dos de los tres criterios siguientes: edema miocárdico regional o global, hiperemia y realce tardío de gadolinio en un patrón cicatricial no isquémico que confirma lesión de miocitos o fibrosis debida a inflamación del miocardio.

  Si la RMC inicial no es diagnóstica, la sospecha clínica es elevada y el estudio inicial se realizó precozmente, se aconseja repetirla en 1 a 2 semanas, si bien es importante puntualizar que en el caso de la mIPCI, la sensibilidad de la RMC es inferior que en la miocarditis clásica.

  Las técnicas más novedosas, como los mapas paramétricos y el cálculo del volumen extracelular, pueden mejorar la precisión diagnóstica, y han sido incorporadas en los criterios de Lake Louise actualizados en 2018[13].

Biopsia endomiocárdica

La BEM sigue siendo la prueba de referencia para el diagnóstico de miocarditis, con datos limitados que describan hallazgos anatomopatológicos específicos de mIPCI. Las escasas series de casos publicadas de esta entidad que incluían BEM han descrito Infiltración de células T, principalmente células T CD8+ intercaladas con células T CD4+ y macrófagos CD68+.

El diagnóstico histológico de la miocarditis en general se ha basado en gran medida en los criterios de Dallas, que requieren tanto infiltrado inflamatorio como necrosis de miocitos.

Se ha descrito desde infiltrados inflamatorios linfocitarios de diferentes grados, hasta infiltración con necrosis celular. En una serie de casos con sospecha de mIPCI estudiados mediante BEM, un subconjunto de pacientes con inflamación miocárdica de bajo grado pudo continuar con IPCI sin terapia inmunosupresora[14]. Una característica de la mIPCI es la intensa tinción de PDL1 de las células inflamatorias y de los cardiomiocitos en los focos inflamatorios[14].

TRATAMIENTO

El tratamiento de la toxicidad cardiovascular relacionada con IPCI requiere una serie de consideraciones: identificar el tipo y la gravedad de la cardiotoxicidad, determinar la seguridad de mantener o reanudar la terapia, iniciar precozmente tratamiento con esteroides y/o inmunomoduladores, y manejar las complicaciones cardiovasculares según su tratamiento convencional.

En caso de elevación aislada de troponina, se recomienda retirar la terapia con IPCI y repetir la determinación a las 48 horas; si éste se normaliza o si, tras una adecuada evaluación, la elevación no parece estar relacionada con la terapia IPCI, se pueden reanudar el tratamiento con IPCI[15].

El tratamiento de la miocarditis confirmada debe realizarse en el entorno hospitalario, e iniciarse precozmente con dosis altas de esteroides, concretamente un bolo intravenoso de 500 a 1.000 mg de metilprednisolona una vez al día durante 3 días.

Es obligada una estrecha vigilancia clínica, así como de biomarcadores, ECG y ecocardiografía. La posterior desescalada de la dosis de esteroides no está estrictamente definida. Se recomienda paso a vía oral con prednisona (1 mg/kg) y una reducción semanal progresiva de acuerdo con la evolución del proceso[6].

Se considera miocarditis resistente a los esteroides si hay progresión o no se objetiva mejoría dentro de los 3 días posteriores a su administración [6]. La estrategia de segunda línea, aunque no completamente estandarizada, incluye agentes inmunomoduladores, como abatacept, ruxolitinib, alemtuzumab, tocilizumab, infliximab, micofenolato, globulina antitimocítica, inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis [1].

Reintroducción de la terapia

La reintroducción del tratamiento con IPCI tras un episodio de miocarditis es un aspecto debatido, y debería ser discutida de forma individualizada por un equipo multidisciplinar, evaluando la gravedad y la recuperación del daño cardíaco, las alternativas terapéuticas y el pronóstico oncológico. Se recomienda considerarla en pacientes seleccionados con antecedentes miocarditis no complicada relacionada con IPCI, aunque siempre bajo estrecha vigilancia clínica y analítica [16].

Vigilancia preclínica

Las directrices de cardiooncología de la Sociedad Europea de Cardiología publicadas en 2022 proponen una estrategia general para la evaluación del riesgo de toxicidad cardiovascular por IPCI que se debe establecer en el momento del diagnóstico del cáncer y antes de cualquier esquema de tratamiento cardiotóxico [6]. Esta valoración es importante para permitir al oncólogo asumir el riesgo cardiovascular al planificar la terapia, las estrategias de seguimiento, e identificar pacientes de alto riesgo para ser discutidos en unidades de cardiooncología.

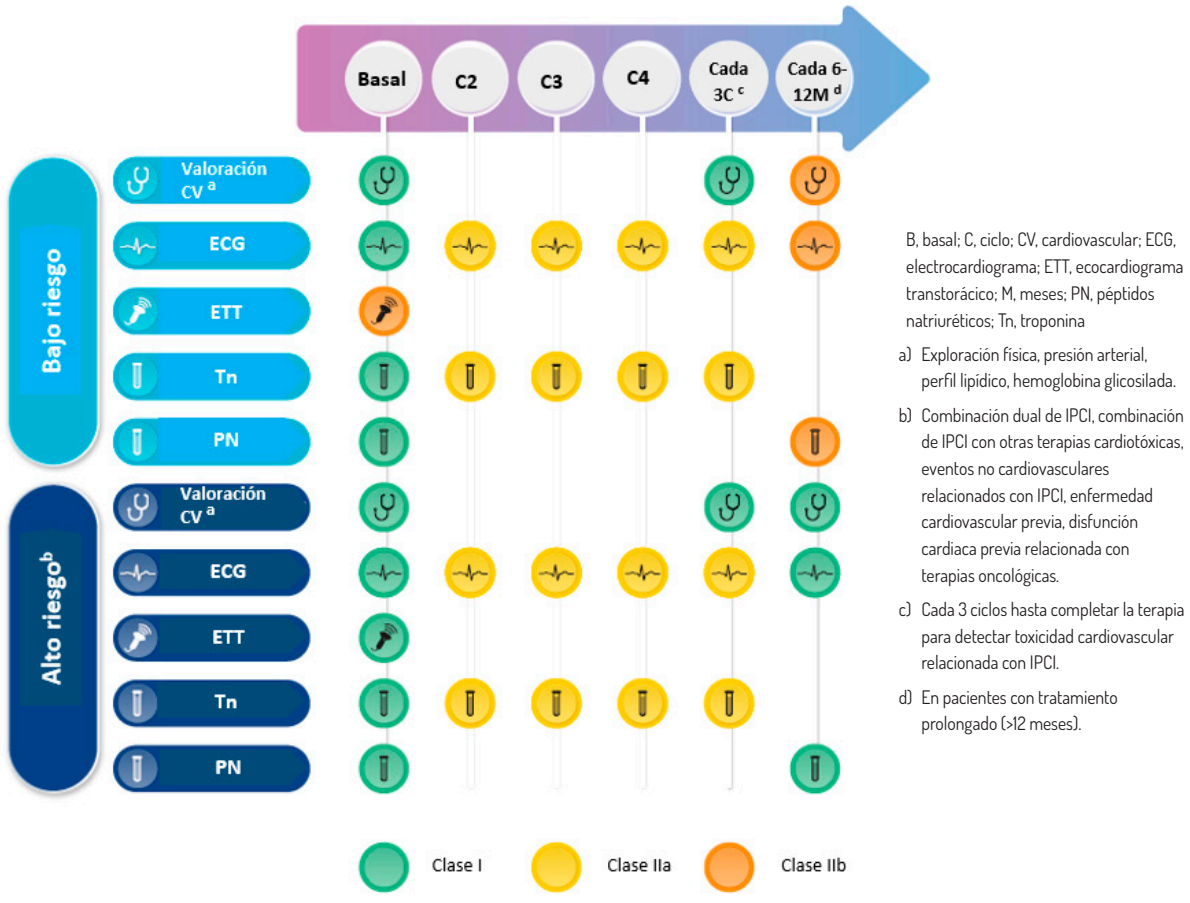


Figura 4: Protocolo de vigilancia de complicaciones cardiovasculares en pacientes que reciben IPCI

La elección de las pruebas cardíacas (imagen, ECG y/o biomarcadores) debe adaptarse al paciente a través de la consideración del riesgo individual y las potenciales complicaciones relacionadas con IPCI (**figura 4**)[6].

Aunque es aconsejable estimar el riesgo cardiovascular basal, en el caso de mIPCI ninguna variable puede establecer de manera precisa un riesgo definido antes del inicio de la terapia, con la excepción de pacientes con trasplante cardiaco en los que, al contrarrestar la inmunosupresión, los IPCI aumentan significativamente la probabilidad de rechazo del injerto.

La detección de un importante riesgo cardiovascular no necesariamente contraindica la terapia con IPCI si es esperable el control de la enfermedad neoplásica. Incluso podría ser admisible un cierto grado de disfunción cardíaca asintomática o tratable/controlable, siempre que se intensifique la vigilancia coordinada entre cardiología y oncología (toxicidad permisiva).

BIBLIOGRAFÍA

1. Raschi E, Rossi S, De Giglio A, Fusaroli M, Burgazzi F, Rinaldi R, et al. Cardiovascular Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors: A Guide for Clinicians. Vol. 46, Drug Safety. Adis; 2023. p. 819–33.
2. Abitbol J, Vallet A, Routier E, Smaali S, Robert C. Immune checkpoint inhibitors-associated myocarditis without cardiovascular symptoms. Vol. 194, European Journal of Cancer. Elsevier Ltd; 2023.
3. Waliany S, Neal JW, Reddy S, Wakelee H, Shah SA, Srinivas S, et al. Myocarditis surveillance with High-Sensitivity Troponin I During Cancer Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. JACC CardioOncol. 2021 Mar 1;3(1):137–9.
4. Hu Y, Liu C, Jin S, Yi Z, Wang C, Pan X, et al. A case of subclinical immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis in non-small cell lung cancer. BMC Pulm Med. 2023 Dec 1;23(1).
5. Wang C, Zhao G, Zhang Z, Yang L, Liu S, Li G, et al. Immune checkpoint inhibitor–associated myocarditis: a systematic analysis of case reports. Front Immunol. 2023;14.
6. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klei J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J. 2022 Nov 1;43(41):4229–361.
7. Delombaerde D, Vervloet D, Franssen C, Croes L, Gremonprez F, Prenen H, et al. Clinical implications of isolated troponinemia following immune checkpoint inhibitor therapy. Vol. 6, ESMO Open. Elsevier B.V.; 2021.
8. Vasbinder A, Ismail A, Salem JE, Hayek SS. Role of Biomarkers in the Management of Immune-Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis. Vol. 25, Current Cardiology Reports. Springer; 2023. p. 959–67.
9. Song W, Zheng Y, Dong M, Zhong L, Bazoukis G, Perone F, et al. Electrocardiographic Features of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. Vol. 48, Current Problems in Cardiology. Elsevier Inc.; 2023.
10. Kadowaki H, Akazawa H. Sick Sinus Syndrome: More Than a Needle-in-a-haystack Manifestation of Immune Checkpoint Inhibitor-associated Myocarditis. Vol. 61, Internal Medicine. Japanese Society of Internal Medicine; 2022. p. 2101–2.
11. Awadalla M, Mahmood SS, Groarke JD, Hassan MZO, Nohria A, Rokicki A, et al. Global Longitudinal Strain and Cardiac Events in Patients With Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis. J Am Coll Cardiol. 2020 Feb 11;75(5):467–78.
12. Quinaglia T, Gongora C, Awadalla M, Hassan MZO, Zafar A, Drobni ZD, et al. Global Circumferential and Radial Strain Among Patients With Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis. JACC Cardiovasc Imaging. 2022 Nov 1;15(11):1883–96.
13. Kondapalli L, Medina T, Groves DW. Practical cardiovascular imaging approach to diagnose immune checkpoint inhibitor myocarditis. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2021 Apr 1;22(4):372–4.
14. Palaskas NL, Segura A, Lelenwa L, Siddiqui BA, Subudhi SK, Lopez-Mattei J, et al. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: elucidating the spectrum of disease through endomyocardial biopsy. Eur J Heart Fail. 2021 Oct 1;23(10):1725–35.
15. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, Lacchetti C, Adkins ; Sherry, Anadkat M, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2021;39:4073–126.
16. Peleg Hasson S, Salwen B, Sivan A, Shamai S, Geva R, Merimsky O, et al. Re-introducing immunotherapy in patients surviving immune checkpoint inhibitors-mediated myocarditis. Clinical Research in Cardiology. 2021 Jan 1;110(1):50–60.

SOCIEDAD VALENCIANA DE CARDIOLOGÍA

4. Insuficiencia cardiaca y disfunción cardiaca relacionada con tratamientos del cáncer. Más allá de antraciclinas e inhibidores de HER2

Victor Ortiz

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

Departamento de Medicina y Cirugía, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Cardenal Herrera-CEU, CEU Universities

INTRODUCCIÓN

Una de las preguntas que más frecuentemente se hacen los cardiólogos en relación a los pacientes con cáncer que atienden por insuficiencia cardiaca (IC) es: ¿este tratamiento justifica la disfunción ventricular de mi paciente, o este tratamiento justifica el cuadro de IC? Pocas dudas tenemos cuando el paciente ha recibido o recibe antraciclinas o fármacos antiHER2, hoy en día los tratamientos que con más frecuencia producen toxicidad miocárdica, pero la cuestión es más compleja con otros fármacos, en parte por el gran arsenal de tratamientos de que disponen oncólogos y hematólogos a día de hoy y también por las lagunas en la evidencia sobre la potencial cardiotoxicidad de algunos de ellos. Por ello en este artículo de revisión queremos describir los tratamientos del cáncer excluidos antraciclinas y antiHER2 que potencialmente pueden producir disfunción ventricular e IC.

En los años previos se habían propuesto varias terminologías y definiciones para describir el espectro de cardiotoxicidad, lo que genera inconsistencias en el diagnóstico y el manejo. En 2022 se publicaron las primeras guías de cardio-oncología de la Sociedad Europea de Cardiología que unificaron estos criterios[1]. Para el daño miocárdico, miocardiopatía e IC se recomienda el término descriptivo de disfunción cardiaca relacionada con el tratamiento del cáncer (DC-RTC), ya que incluye todo el espectro de presentaciones y tiene en consideración el vínculo etiológico con la amplia variedad de tratamientos oncológicos, incluida la quimioterapia, agentes dirigidos a dianas específicas, inmunoterapia y radioterapia.

Esta nueva terminología y definición distingue por un lado la DC-RTC sintomática, cuando aparece síntomas y signos de IC y la asintomática, a su vez graduada en:

- Grave: Nueva reducción de fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) a <40%
- Moderada: Nueva reducción de FEVI en ≥10 puntos de porcentaje hasta FEVI de 40–49% ó nueva reducción de la FEVI en 15 % con respecto al valor inicial o nuevo aumento de los biomarcadores cardiacos.
- Leve: FEVI ≥ 50% Y nueva disminución relativa en el strain longitudinal global (SGL) en >15 % con respecto al valor inicial y/o nuevo aumento de los biomarcadores cardiacos.

Dada la inclusión reciente de la situación de DC-RTC asintomática y leve que se incluye en algunos estudios, fundamentalmente de su descripción en el registro español CARDIOTOX[2], esta entidad quedó excluida en la gran mayoría de estudios a los que vamos a hacer referencia, en los que solo se consideraba la aparición de IC sintomática o de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

TRATAMIENTOS RELACIONADOS CON LA APARICIÓN DE DISFUNCIÓN SISTÓLICA O INSUFICIENCIA CARDIACA:

1. FLUOROPIRIMIDINAS:

Las fluoropirimidinas son fármacos antimetabolitos e incluyen el 5-fluorouracilo (5-FU), que se aplica en forma de infusión intravenosa continua o en bolo, y el profármaco oral capecitabina. Son una piedra angular importante de muchos tumores sólidos que afectan la cabeza, el cuello, el tracto gastrointestinal, la vejiga y también el cáncer de mama avanzado, así como un tratamiento estándar del cáncer colorrectal avanzado. Sin embargo, las fluoropirimidinas son los segundos agentes más comunes que causan toxicidad cardiovascular relacionada con la terapia contra el cáncer (CTR-CVT), después de las antraciclinas (más frecuente toxicidad vascular que IC)[3].

La presentación clínica predominante más común incluye dolor torácico agudo, infarto de miocardio, miocardiopatía aguda con IC o arritmias ventriculares y, con menor frecuencia, shock cardiogénico o muerte súbita. En un registro en pacientes con cáncer colorectal que recogía más de cuatro mil pacientes, los eventos isquémicos ocurrieron en un 3,5% y 0,4% tuvieron IC[4].

Los mecanismos de CTR-CVT inducido por 5-FU son multifactoriales, especialmente toxicidad vascular con vasoespasmo coronario y disfunción endotelial coronaria, pero también toxicidad miocárdica directa o respuesta inflamatoria con miocarditis y miocardiopatía de Takotsubo. La alteración de la vasodilatación del músculo liso vascular puede ser generada por una lesión endotelial y conducir a un estado procoagulante.

2. AGENTES ANTIANGIOGÉNICOS:

Los agentes antiangiogénicos (medicamentos sistémicos que inhiben la angiogénesis) se utilizan como terapia en el cáncer porque la angiogénesis es necesaria para el crecimiento del tumor. Se encuentran disponibles varias clases de agentes antiangiogénicos que bloquean la vía del factor de crecimiento endotelial (VEGF), incluyendo:

- Inhibidores de ligandos: se unen e inhiben la unión del ligando al receptor de VEGF, evitando así la activación del receptor. Los ejemplos incluyen bevacizumab, ramucirumab y aflibercept.
- Inhibidores del receptor de tirosina quinasa (TKI): bloquean la actividad enzimática del dominio intracelular del receptor de VEGF (VEGFR). Los ejemplos incluyen sunitinib, sorafenib, pazopanib, vandetanib, cabozantinib, axitinib, ponatinib, lenvatinib, regorafenib, tivozanib y fruquintinib.

Las toxicidades cardiovasculares de los agentes de angiogénesis parecen ser generadas por efectos negativos en múltiples niveles, incluidas las células del miocardio, las células endoteliales y los pericitos[6]. En modelos animales, sunitinib aumenta la vasoconstricción mediada por endotelinas, resultando en hipertensión y aumento de la poscarga cardíaca. La reducción de la perfusión miocárdica de este y otros inhibidores de VEGF puede reducir la contractilidad del miocardio y provocar isquemia e IC.

Además puede potencialmente comprometer el metabolismo energético del miocardio al interferir en la glucólisis y reducción de la fosforilación oxidativa[7]. Sorafenib induce necrosis de miocitos, con miocitos supervivientes que desarrollan hipertrofia. Además, la inhibición de células madre KIT+ por sorafenib exacerba el daño al disminuir la reparación cardíaca.

FÁRMACOS	INCIDENCIA DE IC	REDUCCIÓN DE FEVI
TKI (nilotinib, bosutinib, dasatinib, ponatinib)	1,6% 9-11% con ponatinib	✔
TKI EGFR (osimertinib, mobocertinib)	3-5%	✔
TKI PDGFR Y VEGFR2 (ripretinib)	1,2-3,4%	✔
Bruton TKI (ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib)	3,7-7% con ibrutinib	✖
Inhibidores MEK + BRAF Cobimetinib, trametinib, binimetinib	7-11%	✔
AntiVEGF (bevacizumab, sunitinib, sorafenib, pazopanib, cabozantinib, regorafenib)	2-3,5% Hasta 7-20% con sunitib y pazopanib	✔
FLUOROPIRIDINAS (5-FU, capecitabina)	< 1% de IC. Principalmente eventos insquémicos	✖
TAXANOS (placlitaxel, docetaxel)	Potencian toxicidad de antraciclinas	✖
ALQUILANTES (ciclofosfamida)	1,2-8% dosis-dependiente	✔ (dosis altas)
INHIBIDORES PROTEASOMA (bortezomib, carfilzomib)	3,8-7% mayor riesgo con carfilzomib	✔

Los efectos cardiovasculares más frecuentes son hipertensión arterial y fenómenos embólicos venosos y arteriales. Tras ellos encontramos IC y disfunción ventricular:

En una revisión sistemática y un metanálisis que incluye 77 ensayos de fase III, los inhibidores de la angiogénesis se asociaron con un mayor riesgo de isquemia cardíaca (OR 2,83, IC 95% 1,72-4,65) y disfunción cardíaca (OR 1,35; IC del 95 %: 1,06-1,70), pero los análisis de subgrupos no revela diferencias entre los inhibidores del ligando de VEGF y los agentes de molécula pequeña[8].

En un metaanálisis que incluyó un total de 29.252 pacientes de 71 ensayos controlados aleatorios de VEGFR-TKI, la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo aumentó en los pacientes tratados con TKI-VEGFR (RR 2,53; IC del 95 %: 1,79-3,57), observándose los mayores riesgos para sunitinib y para aquellos pacientes con cáncer hepatocelular.[9]

En otro metanálisis se incluyeron un total de 10.553 pacientes de 36 ensayos clínicos de TKI-VEGF, que reportaron una incidencia general de todos los grados y de alto grado IC congestiva del 3,2% (IC del 95 %: 1,8-5,8%) y del 1,4 % (IC del 95%: 0,9-2,3%), respectivamente[10].

Bevacizumab: se ha reportado esporádicamente IC asociada con bevacizumab, en varios ensayos en que fue administrado junto con antraciclinas o paclitaxel en mujeres con cáncer de mama metastásico. A diferencia de la IC, los eventos cardíacos isquémicos aumentan en pacientes tratados con bevacizumab. En un metaanálisis de 5 ensayos clínicos el riesgo relativo de isquemia miocárdica de alto grado en pacientes que recibieron bevacizumab fue 2,14 (IC del 95 %: 1,12-4,08) y la incidencia general fue del 1,5 por ciento (IC del 95%: 1-2,1 por ciento)[11].

Pazopanib: en ensayos con pazopanib, se ha observado disfunción cardíaca (disminución de la FEVI y síntomas clínicos de IC). Como ejemplo, en un ensayo en sarcoma de partes blandas, disfunción miocárdica (sintomática o disminución absoluta ≥15% de la FEVI en comparación con el valor inicial, o disminución de la FEVI a ≥5% por debajo del límite inferior de normal) se observó en el 6,7% de los pacientes tratados con pazopanib en comparación con 2,4% de los pacientes tratados con placebo[12].

Sunitinib: En series retrospectivas y ensayos clínicos, sunitinib se ha asociado con una disminución de la FEVI en hasta un 28 % de los pacientes tratados y la IC clínica en el 3 al 15%[13-15]. En el ensayo pivotal que condujo a la aprobación de sunitinib para el tratamiento de cáncer renal avanzado, el 21% de los pacientes experimentó una disminución en la FEVI, siendo sintomático en el 10%[14]. Todos los casos fueron reversibles. En un estudio inicial de pacientes que recibieron sunitinib para un tumor gastrointestinal estromal (GIST), la disfunción ventricular izquierda se desarrolló en el 10 frente al 3% de los pacientes tratados con sunitinib y placebo, respectivamente[15].

En un metanálisis de la literatura publicada que incluyó a 6936 pacientes que recibieron sunitinib para una variedad de indicaciones oncológicas en los que se monitorizó regularmente la función cardiaca, la incidencia resumida de todos los grados de IC fue del 4,1% (95% IC 1,5-10,6%)[16]. Sin embargo, estos datos de ensayos clínicos probablemente subestiman el riesgo de disminución de la FEVI e IC clínica. Actualmente se cree que la gran mayoría de los pacientes tratados con sunitinib (29 de 36 en un análisis)[13] experimentan una caída de la FEVI durante terapia, que aproximadamente uno de cada cinco tiene reducciones de la FEVI del 15% o más y que el 11% de los pacientes que reciben ciclos repetidos de sunitinib sufren un evento cardiovascular, principalmenteIC . La hipertensión y la enfermedad de las arterias coronarias preexistentes son factores de riesgo de toxicidad cardíaca. Los pacientes que han tenido un evento cardiovascular (p. ej., infarto de miocardio, angina grave/inestable, bypass aortocoronario, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, o embolia pulmonar) dentro de los 12 meses anteriores a la administración de sunitinib han sido excluidos de los estudios con sunitinib.

Sorafenib: Hay menos datos disponibles sobre cardiotoxicidad con sorafenib, pero el riesgo parece ser menor que con sunitinib. En un ensayo de fase III de pacientes tratados por cáncer de células renales avanzado, el 2,9% de los pacientes que recibieron sorafenib desarrollaron isquemia o infarto de miocardio en comparación con el 0,4% de los pacientes que recibieron placebo[17]. Un problema importante a la hora de definir la tasa precisa de cardiotoxicidad asociada con ambos, sunitinib y sorafenib y su reversibilidad es que los ensayos de fase III no han incluido eventos cardíacos de valoración y la identificación de efectos secundarios cardíacos con ambos fármacos se ha basado predominantemente en la aparición de síntomas clínicos.

3.AGENTES ANTIMICROTÚBULO:

Alcaloides de la vinca: Vincristina, Vinblastina, Vinorelbina. Hipertensión arterial, isquemia miocárdica y otros trastornos vasculares, sin clara toxicidad miocárdica descrite.

Taxanos:

Paclitaxel: Bradicardia y bloqueo AV como principal manifestación de toxicidad cardiaca. Se ha reportado miocardiopatía cuando paclitaxel se combina con doxorrubicina. Se ha observado IC hasta en el 20% de los pacientes tratados con paclitaxel más doxorrubicina, aunque no se observó una mayor incidencia de cardiotoxicidad en todos los estudios. El desarrollo de IC puede ocurrir con dosis acumulativas de doxorrubicina que son mucho más bajas de lo que se esperaría con doxorrubicina sola[18].

Docetaxel: Como paclitaxel, docetaxel parece potenciar la cardiotoxicidad de las antraciclinas. Esto quedó ilustrado por un ensayo en el que 50 mujeres con cáncer de mama en estadio III recién diagnosticado fueron tratadas con docetaxel más doxorrubicina. La IC se desarrolló en el 8%, con una disminución media en la FEVI del 20%. La dosis total de doxorrubicina fue <400 mg/m en todos estos pacientes[19].

4. AGENTES ALQUILANTES

Ciclofosfamida: puede causar una miocardiopatía aguda que se asocia con protocolos de dosis altas, se desarrolla temprano y no está relacionada con la dosis acumulativa. La cardiotoxicidad es un factor limitante para el tratamiento con dosis altas de Cy, pero las dosis reducidas han disminuido la incidencia de complicaciones agudas en las últimas décadas.

Cy en dosis altas para acondicionamiento: En una serie de 811 pacientes que recibieron una dosis total de Cy>100 mg/kg como terapia de acondicionamiento para el trasplante alogénico de células hematopoyéticas, el 1,5% desarrolló IC mortal, una mediana de cuatro días después de la primera administración. La incidencia de IC dependió de la dosis; Se produjo IC en el 8.5, 1.2 y 0 % de los pacientes que recibieron una dosis total de Cy de 200, 120 y 100 mg/kg, respectivamente[20].

La Cy postrasplante (PTCy; p. ej., 50 mg/kg en los días +3 y +4) ha surgido como un agente importante para la profilaxis de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) en pacientes sometidos a TCH alogénico haploidéntico. En un estudio de 585 pacientes sometidos a TCH alogénico con PTCy, la incidencia de cardiotoxicidad post-TCH (arritmias, IC, derrame pericárdico y/o isquemia) fue del 6,5% (38 pacientes). Las tasas de cardiotoxicidad fueron ligeramente más altas en aquellos que recibieron PTCy en comparación con aquellos que no lo recibieron (7,4 versus 5,8%), y el desarrollo de cardiotoxicidad se asoció con una peor supervivencia general al año y una mayor mortalidad sin recaída[21].

Ifosfamida: Se ha asociado con arritmias, cambios en las ondas ST-T e IC de manera relacionada con la dosis. Estas complicaciones cardíacas, cuando son sintomáticas, generalmente son reversibles con tratamiento médico. Existe controversia sobre si existe una mayor cardiotoxicidad cuando se usa ifosfamida en combinación con antraciclinas[22].

Cisplatino: La cardiotoxicidad por cisplatino puede manifestarse por taquicardia supraventricular, bradicardia, cambios en la onda ST-T, bloqueo de rama izquierda, eventos isquémicos agudos, infarto de miocardio y miocardiopatía isquémica. Esta toxicidad puede estar relacionada con anomalías electrolíticas secundarias a la nefrotoxicidad inducida por cisplatino[23].

5. INHIBIDORES PROTEÍN QUINASA (TKI):

Inhibidores de la proteína quinasa de activación mitogénica (MEK): Cobimetinib, trametinib, and binimetinib:

Se utilizan, junto con un inhibidor de BRAF, para el tratamiento de enfermedades avanzadas, metastásicas o irresecables, de melanoma. Existe un mayor riesgo de miocardiopatía en pacientes que reciben terapia dual con cobimetinib y vemurafenib o binimetinib y encorafenib en comparación con un inhibidor de BRAF como agente único.

En ensayos clínicos con trametinib en pacientes con melanoma metastásico, se ha observado disfunción del ventrículo izquierdo hasta en el 11% de los pacientes tratados:

En un ensayo de fase II en el que los 97 pacientes se sometieron a una evaluación de la FEVI al inicio del estudio, en la semana 4 y posteriormente cada 12 semanas, tres pacientes (3%) desarrollaron una reducción de la FEVI de grado 3 asintomática y reversible[24].

En un ensayo de fase III que compara trametinib versus quimioterapia con dacarbazina o paclitaxel, 14 de los 211 pacientes que recibieron al menos una dosis de trametinib desarrollaron toxicidad cardíaca (7%), 11 desarrollaron un descenso de la FEVI, que los otros tres descendió <50%[25].

En el ensayo PHAROS, la disminución de la FEVI por debajo del límite inferior de la normalidad, con una disminución absoluta de la FEVI ≥10 por ciento, ocurrió en el 11% de los pacientes que recibieron Binimetinib y encorafenib[26].

TKI multitarget de segunda generación: Nilotinib, dasatinib, and bosutinib: Tienen su utilidad fundamentalmente en leucemia mieloide. Bloquean el lugar de unión de ATP a BCR:ABL-1 y PDGFR (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas). Aunque no se ha establecido una relación causal definitiva, dasatinib se ha asociado con dolor torácico, derrame pericárdico, disfunción ventricular e IC. La información de prescripción de Estados Unidos establece que el 1,6% de 258 pacientes que tomaron dasatinib desarrollaron miocardiopatía, IC, disfunción diastólica, infarto de miocardio mortal y/o disfunción ventricular izquierda[27].

TKI multitarget de tercera generación: Ponatinib. Bloquea BCR:ABL-1 y el receptor VEGF2. Indicado en distintas leucemias. Ponatinib se asocia con una mayor toxicidad cardiovascular que las generaciones anteriores de BCR::ABL1 TKI. Las toxicidades cardíacas incluyen IC, cardiopatía isquémica debida a eventos oclusivos arteriales, arritmias cardíacas, prolongación del QTc y eventos vasculares periféricos, tanto arteriales como venosos.

En el estudio OPTIC, de los 94 pacientes tratados inicialmente con 45 mg al día, el 12% desarrollaron IC, que fue grave en el 1,1%[28]. En el ensayo PACE, de 449 pacientes tratados con ponatinib, el 9% desarrollaron IC, el 7% de grado 3 o mayor[29].

Los mecanismos de la cardiotoxicidad asociada con ponatinib no se conocen plenamente. Ponatinib puede ejercer sus efectos cardiotóxicos mediante la inhibición de las vías de señalización del crecimiento celular que se sabe que regulan la supervivencia de los cardiomiocitos y mantienen la homeostasis cardíaca.

Asciminib: TKI que afecta al BCR:ABL1 mediante inhibición de STAMP (Specifically Targeting the ABL1 Myristoyl Pocket).

La toxicidad cardiovascular (incluidos eventos isquémicos cardiacos, neurológicos y tromboembólicas arteriales) e IC se produjeron en 46 (13%) y 8 (2,2%) de 356 pacientes que recibieron el medicamento, respectivamente. Se produjeron arritmias, incluida la prolongación del intervalo QTc, en 23 pacientes (7%)[30].

TKI EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico): Osimertinib, mobocertinib:

Utilizados fundamentalmente en cáncer de pulmón no-de células pequeñas. En tratamiento con osimertinib, se observaron disminuciones en la FEVI de ≥10% desde el inicio hasta un nivel <50% en 3 a 5% de los pacientes tratados en dos ensayos y en el 3,9% de los pacientes en una población agrupada de otros estudios[31-33]. Sin embargo, la mayoría de los eventos fueron asintomáticos y se resolvieron sin tratamiento del evento o la interrupción de osimertinib. Aunque la causalidad sigue siendo incierta, se recomienda la monitorización cardíaca con evaluación de la FEVI al inicio y durante el tratamiento.

Mobocertinib, igual que osimertinib se ha relacionado con reducción de la FEVI y prolongación del QT. En una población agrupada de distintos estudios, de 250 pacientes, se produjo IC en siete (2,7%), tres casos fueron de grado 3 o 4 y hubo una muerte[34].

TKI PDGFR Y VEGFR2, Ripretinib. Utilizado fundamentalmente en tumores GIST.

En el ensayo fase III INVICTUS, apareció IC en 1,2% de los 85 pacientes en tratamiento con ripretinib. De los 77 a los que se hizo ecocardiograma basal, se apreció reducción de la FEVI en el 2,6%[35]. En una

población seleccionada para análisis de seguridad de 351 pacientes, apareció IC en 1,7% de los pacientes. De igual forma, en los que tenían control ecocardiográfico respecto al basal, hubo descenso de la FEVI en el 3,4%.

INHIBIDORES TIROSIN QUINASA DE BRUTON:

Ibrutinib BTKi de primera generación, acalabrutinib y zanubrutinib de segunda generación y el posterior pirtobrutinib, son fármacos con extensa utilización en leucemia linfática crónica y otras neoplasias B. Sus toxicidades cardiovasculares más frecuentes son hipertensión arterial y fibrilación auricular, pudiendo aparecer también IC, sin clara toxicidad miocárdica ni reducción de la FEVI, probablemente mediada por fenómenos de hipertensión y arritmias. Más rara es la aparación de taquicardias ventriculares sin prolongación de QT. Estos efectos cardiovasculares se producen con menor frecuencia con los nuevos BTKi que con ibrutinib.

En una serie multicéntrica de 562 pacientes consecutivos tratados con Ibrutinib para neoplasias malignas de células B, más del 40% de los usuarios de ibrutinib desarrollaron hipertensión nueva o empeoró durante el tratamiento, y el desarrollo de hipertensión se asoció con un riesgo dos veces mayor de otros eventos cardiovasculares adversos importantes. La fibrilación auricular fue la complicación cardiovascular más común, ocurriendo en el 13%; a esto le siguieron nueva aparición de IC (3,7%) y arritmias ventriculares o muerte cardíaca súbita (1,1%)[37].

Otro estudio de cohorte poblacional de 778 pares de pacientes con leucemia linfocítica crónica tratados y no expuestos a ibrutinib reveló una mayor incidencia a tres años de fibrilación auricular (23 frente a 12%) e IC (7,7 frente a 3,6%) con ibrutinib[38].

6.INHIBIDORES DEL PROTEASOMA.

Bortezomib, primera y carfilzomib, segunda generación, son utilizados en el tratamiento del mieloma múltiple. En ensayos clínicos de carfilzomib, se ha reportado en aproximadamente el 7% de los pacientes la aparición o el empeoramiento de una IC preexistente con disminución de la función ventricular izquierda, y se han producido muertes debido a una parada cardiaca dentro del primer día de la administración del fármaco. Además, se ha informado hipertensión arterial pulmonar en el 2% de los pacientes tratados con carfilzomib[39]. En un ensayo de fase II de 266 pacientes tratados con carfilzomib en monoterapia para el mieloma recidivante, 10 experimentaron IC (3,8%), 4 tuvieron una parada cardiaca (1,5%) y 2 sufrieron un infarto de miocardio durante el estudio (0,8%)[40]. No obstante, la magnitud del riesgo atribuible a carfilzomib de dichos eventos no está plenamente aclarada.

La cardiotoxicidad podría representar un efecto de clase, ya que también se han descrito episodios de IC (edema agudo de pulmón, IC, shock cardiogénico) en pacientes tratados con bortezomib. Sin embargo, la causalidad sigue sin estar clara y el riesgo parece menor que con carfilzomib: En el ensayo multicéntrico PROTECT (Prospective Observation of Cardiac Safety with Proteasome Inhibitor), realizado en pacientes tratados por mieloma múltiple recidivante, se produjeron eventos adversos cardiovasculares en el 51% de los 65 pacientes tratados con carfilzomib y el 17% de los 30 pacientes tratados con bortezomib. En ambos grupos, el 86% de los eventos adversos cardiovasculares ocurrieron dentro de los primeros tres meses. Los niveles elevados de péptidos natriuréticos (BNP o NT-proBNP) que se produjeron a mitad del primer ciclo de tratamiento con carfilzomib se asociaron con un riesgo sustancialmente mayor de eventos cardiovasculares adversos (odds ratio 36)[41].

7. INHIBIDORES DEL PUNTO DE CONTROL INMUNITARIO.

Incluyen los anticuerpos monoclonales que bloquean los frenos o reguladores inmunitarios, el antígeno 4 asociado con linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) (ipilimumab, tremelimumab), la muerte programada (PD-1) (nivolumab, cemiplimab, pembrolizumab) y el ligando de muerte programada 1 (PD-L1) (atezolizumab, avelumab, durvalumab) expresados en las células cancerosas, provocando una respuesta inmunitaria citotóxica subsecuente.

Serán tratados con mayor profundidad en otro apartado de este monográfico, sobretodo por su toxicidad cardiovascular más frecuente y grave, la miocarditis. No obstante, también se ha observado un aumento del riesgo de IC no inflamatoria. En un metaanálisis para evaluar seguridad, que incluye 32518 pacientes de más de 60 ensayos, se apreció una incidencia del 0,8% de episodios de IC no mediados por miocarditis, mayor que en pacientes control, con una Odds Ratio de 1,98 para el tratamiento con ICI[42].

CONCLUSIONES:

Una de las principales toxicidades de los tratamientos del cáncer es a nivel cardiovascular y la responsable de una gran parte de retiradas del tratamiento más óptimo para los pacientes. Entre ellas destaca la aparición de IC y en muchos casos deterioro de la FEVI. Por desgracia, la mayor parte de la evidencia disponible proviene de estudios de eficacia contra el cáncer, no diseñados para evaluar seguridad y menos aún eventos de IC.

Después de antraciclinas e inhibidores del receptor HER2, que son los tratamientos con mayor riesgo de desarrollo de IC y disfunción cardiaca, debemos destacar los fármacos ITK fundamentalmente dasatinib y ponatinib, TKI frente a EGFR, fundamentalmente osimertinib, los inhibidores VEGF y bevacizumab, la combinación de inhibidores MEK e inhibidores RAF y los inhibidores del proteasoma. Precisamente para los pacientes que reciben estos fármacos y son estratificados como riesgo alto o muy alto de desarrollo de TC-RTC, la guía europea de cardio-oncología recomienda el tratamiento profiláctico con IECA-ARA2 y betabloqueantes para evitar el desarrollo de IC (indicación IIa).

La implementación de los protocolos de seguimiento, clínico, analítico y ecocardiográfico para los pacientes que reciben estos fármacos es de vital importancia para detectar de forma precoz y antes de la aparición de sintomatología, de daño miocárdico incipiente, por la aparición de elevación de biomarcadores, deterioro del Strain Longitudinal Global o en fases más avanzadas de la FEVI.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J. 2022;43:4229-61.
2. López-Sendón J, Álverez-Ortega C, Zamora P et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. European Heart Journal (2020) 41, 1720–1729
3. Osterlund P, Kinos S, Pfeiffer P, et al. Continuation of fluoropyrimidine treatment with S-1 after cardiotoxicity on capecitabine- or 5-fluorouracil-based therapy in patients with solid tumours: a multicentre retrospective observational cohort study. ESMO Open. 2022;7:100427.
4. Kwakman J, Simkens L, Mol l et al. Incidence of capecitabine-related cardiotoxicity in different treatment schedules of metastatic colorectal cancer: A retrospective analysis of the CAIRO studies of the Dutch Colorectal Cancer Group. Eur J Cancer. 2017 May:76:93-99.

5. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. Eur Heart J. 2022;43:280-99.
6. Herrmann J, Yang EH, Iliescu CA, et al. Vascular Toxicities of Cancer Therapies: The Old and the New--An Evolving Avenue. Circulation 2016; 133:1272.
7. Kappers MH, de Beer VJ, Zhou Z, et al. Sunitinib-induced systemic vasoconstriction in swine is endothelin mediated and does not involve nitric oxide or oxidative stress. Hypertension 2012; 59:151.
8. Abdel-Qadir H, Ethier JL, Lee DS, et al. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev 2017; 53:120.
9. Totzeck M, Mincu RI, Mrotzek S, et al. Cardiovascular diseases in patients receiving small molecules with anti-vascular endothelial growth factor activity: A meta-analysis of approximately 29,000 cancer patients. Eur J Prev Cardiol 2018; 25:482.
10. Qi WX, Shen Z, Tang LN, Yao Y. Congestive heart failure risk in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis of 36 clinical trials. Br J Clin Pharmacol 2014; 78:748.
11. Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Oncol 2010; 49:287.
12. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma(PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2012; 379:1879.
13. Di Lorenzo G, Autorino R, Bruni G, et al. Cardiovascular toxicity following sunitinibtherapy in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter analysis. Ann Oncol 2009; 20:1535.
14. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356:115.
15. Rock EP, Goodman V, Jiang JX, et al. Food and Drug Administration drug approval summary: Sunitinib malate for the treatment of gastrointestinal stromal tumor and advanced renal cell carcinoma. Oncologist 2007; 12:107.
16. Richards CJ, Je Y, Schutz FA, et al. Incidence and risk of congestive heart failure inpatients with renal and nonrenal cell carcinoma treated with sunitinib. J Clin Oncol 2011;29:3450.
17. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356:125.
18. Gehl J, Boesgaard M, Paaske T, et al. Combined doxorubicin and paclitaxel in advancedbreast cancer: effective and cardiotoxic. Ann Oncol 1996; 7:687.
19. Malhotra V, Dorr VJ, Lyss AP, et al. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy withdoxorubicin and docetaxel in locally advanced breast cancer. Clin Breast Cancer 2004;5:377.
20. Ishida S, Doki N, Shingai N, et al. The clinical features of fatal cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in a conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem celltransplantation (allo-HSCT). Ann Hematol 2016; 95:1145.
21. Yeh J, Whited L, Saliba RM, et al. Cardiac toxicity after matched allogeneic hematopoieticcell transplant in the post-transplant cyclophosphamide era. Blood Adv 2021; 5:5599.
22. Antman K, Crowley J, Balcerzak SP, et al. An intergroup phase III randomized study ofdoxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced softtissue and bone sarcomas. J Clin Oncol 1993; 11:1276.
23. Mortimer JE, Crowley J, Eyre H, et al. A phase II randomized study comparing sequentialand combined intraarterial cisplatin and radiation therapy in primary brain tumors. ASouthwest Oncology Group study. Cancer 1992; 69:1220.
24. Kim KB, Kefford R, Pavlick AC, et al. Phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitorTrametinib in patients with metastatic BRAF-mutant cutaneous melanoma previouslytreated with or without a BRAF inhibitor. J Clin Oncol 2013; 31:482.
25. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med 2012; 367:107.
26. Riely G et al. Phase II, Open-Label Study of Encorafenib Plus Binimetinib in Patients With BRAFV600-Mutant Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 41:3700-3711.
27. Dasatinib tablets. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021986s7s8lbl.pdf.
28. Cortes J, Apperley J, Lomaia E, et al. Ponatinib dose-ranging study in chronic-phasechronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial. Blood 2021;138:2042.

29. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphiachromosome-positive leukemias. N Engl J Med 2013; 369:1783.

30. US prescribing infomation for asciminib available online at https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215358s0000rig1lbl.pdf

31. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. N Engl J Med 2017; 376:629.

32. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall Survival with Osimertinib inUntreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med 2020; 382:41.

33. Ewer MS, Tekumalla SH, Walding A, Atuah KN. Cardiac Safety of Osimertinib: A Review ofData. J Clin Oncol 2021; 39:328.

34. EXKIVITY (mobocertinib) capsules, for oral use. United States Prescribing Information. US Food and Drug Administration. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/215310s003lbl.pdf

35. von Mehren M, Serrano C, Bauer S, et al. INVICTUS: A phase III, interventional, double-blind, placebo-controlled study to assess the safety and efficacy of ripretinib as ≥ 4th-line therapy in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) who have received treatment with prior anticancer therapies (NCT03353753). Ann Oncol 2019;30S: ESMO.

36. Ripretinib tablets. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213973s000lbl.pdf.

37. Dickerson T, Wiczer T, Waller A, et al. Hypertension and incident cardiovascular eventsfollowing ibrutinib initiation. Blood 2019; 134:1919.

38. Abdel-Qadir H, Sabrie N, Leong D, et al. Cardiovascular Risk Associated With IbrutinibUse in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Population-Based Cohort Study. J Clin Oncol2021; 39:3453.

39. Carfilzomib for injection. United States Prescribing Information. US National Library ofMedicine.http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202714lbl.pdf?et_cid=29661884&et_rid=463638624&linkid=http%3a%2f%2fwww.accessdata.fda.gov%2fdrugsatfda_docs%2flabel%2f2012%2f202714lbl.pdf.

40. Siegel DS, Martin T, Wang M, et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. Blood. 2012;120(14):2817.

41. Cornell RF, Ky B, Weiss BM, et al. Prospective Study of Cardiac Events DuringProteasome Inhibitor Therapy for Relapsed Multiple Myeloma. J Clin Oncol 2019;37:1946.

42. Dolladille C, Akroun J, Morice P-M et al. Cardiovascular immunotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a safety meta-analysis. Eur Heart J 2021;42:4964–4977.

SOCIEDAD VALENCIANA DE CARDIOLOGÍA

5. Evaluación del riesgo tromboembólico y manejo de la anticoagulación en el paciente con fibrilación auricular y cáncer

Enrique Santas Olmeda

Unidad de Cardio-Oncología. Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Universitat de València. Valencia (España).

Contacto:

Enrique Santas Olmeda.

Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario
Avda. Blasco Ibáñez 17. 46010 Valencia-España. Tel: +34652856689. Fax: +34963862658
e-mail: ensantas@gmail.com.

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia sostenida más frecuente en población general, siendo su incidencia incluso mayor en pacientes con cáncer.[1,2] En un registro poblacional en Dinamarca la incidencia de FA fue de 17,4 por 1000 personas-año en pacientes con diagnóstico de cáncer en comparación a 3,7 por 1000 personas-año en pacientes sin cáncer.[3] Los mecanismos fisiopatológicos implicados en el riesgo de FA son diversos, siendo su origen multifactorial en la gran mayoría de casos. En el contexto del cáncer, la FA puede aparecer como complicación derivada de los tratamientos oncológicos, de la cirugía, o menos frecuentemente como extensión directa del tumor o metástasis cardiaca. Pero otros fenómenos como la inflamación sistémica, las alteraciones del sistema nervioso autónomo, la edad, los factores de riesgo cardiovascular (CV) y las comorbilidades asociadas también están implicados en la fisiopatología de la FA en el cáncer.[4] Además, no todas las neoplasias se asocian al mismo riesgo de FA, siendo mayor en el mieloma múltiple y en los tumores hematológicos como los linfomas y las leucemias. De los tumores sólidos, las neoplasias intratorácicas, como las de pulmón o esófago son las que se asocian a un mayor riesgo de FA, siendo el riesgo más bajo el de los tumores gástricos.[5] Un aspecto de la máxima actualidad es la asociación entre algunos tratamientos de neoplasias oncohematológicas con un mayor riesgo de FA. La incidencia de FA asociada a los tratamientos dirigidos al cáncer oscila del 2 al 16%, siendo mayor en pacientes con episodios previos de FA, de edad avanzada y enfermedad CV previa.[6] Muchos tratamientos se han asociado con la inducción de FA.[1,2,6] Es un listado en constante actualización dado el vertiginoso avance en el desarrollo de los tratamientos farmacológicos contra el cáncer. Clásicamente el grupo de fármacos asociados a un mayor riesgo de FA son los inhibidores de la tirosina cinasa (ITK) de Bruton, en particular ibrutinib, fármaco que ha sido ampliamente utilizado para el tratamiento de neoplasias hematológicas, con una incidencia de FA que ha llegado en series hasta el 15-20%.[7] Otros ITK de segunda generación acalabrutinib o zanubrutinib. muestran hasta ahora una incidencia menor de esta complicación CV.[8] Los mecanismos fisiopatológicos asociados al riesgo de FA como consecuencia de los fármacos son complejos, y puede ampliarse en revisiones sobre este aspecto, pero parecen generar un efecto directo arritmogénico en el miocardio y remodelado tanto eléctrico como estructural auricular.[9,10] La FA tiene un impacto significativo en el pronóstico de los pacientes con cáncer, aumentando por 2 el riesgo de un presentar un evento tromboembólico y por 6 veces el riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca.[2]

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente varón de 71 años con antecedentes de hipertensión arterial y dislipemia. Sin antecedentes de enfermedad CV. Hace 15 meses fue diagnosticado de una leucemia linfocítica crónica, por lo que inició tratamiento de primera línea con ibrutinib 420 mg al dia. A los 4 meses de iniciar el tratamiento presentó un episodio menor de hematuria, que se resolvió espontáneamente. Sin otras complicaciones durante el seguimiento. El paciente es remitido a la unidad de cardio-onco-hematologia (COH) tras registrarse pulso arrítmico en una visita programada en atención primaria. Se realiza ECG de 12 derivaciones que confirma la presencia de una FA con respuesta ventricular controlada. Se inicia un betabloqueante a dosis bajas y una heparina de bajo peso molecular (HBPM). A nuestra valoración su frecuencia cardiaca es de 81 lpm, su presión arterial en consulta es de 142/76 mmHg y la exploración física no muestra signos de insuficiencia cardiaca. El paciente no refiere aparente sintomatología relacionada con la arritmia cardica. Se realiza un ecocardiograma en consulta que descarta la presencia de cardiopatía estructural, a excepción de una ligera dilatación de la cavidad auricular izquierda. ¿Cuál es el riesgo de eventos tromboembólicos o hemorrágicos del paciente? ¿Qué tratamiento iniciar? ¿Se debe suspender el tratamiento con ibrutinib?

Riesgo tromboembólico y hemorrágico asociado a la FA en el cáncer

La aparición de FA en el paciente con cáncer supone en muchas ocasiones un desafío clínico, sobre todo en presencia de cáncer activo. La consideración probablemente más importante es la estratificación de riesgo isquémico-hemorrágico y la decisión sobre el inicio y el tipo de tratamiento anticoagulante. En el paciente con cáncer son decisiones complejas, dado el delicado balance entre el riesgo de eventos tromboembólicos y hemorrágicos, además de consideraciones como el tipo de cáncer y su estadío, el tratamiento que recibe el paciente, las posibles interacciones farmacológicas o la presencia de anemia y/o trombopenia u otras comorbilidades. Las guias de práctica clínica proponen el acrónimo TBIP como esquema inicial de valoración de la necesidad de anticoagulación en el paciente con cáncer (del inglés: T:Thrombotic risk, B: Bleeding risk; I:Interacciones farmacológicas; y P: Preferencias del paciente).[11]

Por un lado, el cáncer es un estado protrombótico, que puede ser de mayor o menor grado en función del tipo de cáncer, la presencia o no de síndromes paraneoplásicos o de los diferentes tratamientos recibidos. Pese a ello, no existen escalas específicas de estratificación del riesgo de eventos tromboembólicos asociados a la FA en el paciente con cáncer. Las guias de práctica clínica en cardio-oncología de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) recomendaron, al igual que en población general, emplear la escala CHA_2DS_2-VASc *(Congestive heart failure, Hypertension, Age≥75 years [2 puntos], Diabetes mellitus, Stroke [2 puntos]—Vascular disease, Age 65–74 years, Sex category [female])* para evaluar el riesgo de eventos tromboembólicos.[11] Sin embargo, las recientemente publicadas guías de práctica clínica para el manejo de la FA de la ESC han modificado esta escala, recomendando la escala CHA_2DS_2-VA, lo que implica suprimir el sexo femenino como factor de riesgo independiente para el riesgo de ictus o embolia sistémica.[1] Por tanto, en la actualidad la escala que se debería emplear también en el paciente oncológico es la CHA_2DS_2-VA. En ausencia de contraindicaciones absolutas, se recomienda el tratamiento anticoagulante si una puntuación CHA_2DS_2-VA ≥2 y se debería considerar si CHA_2DS_2-VA de 1. Sin embargo, hay que tener en cuenta que esta escala no ha sido validada específicamente en los pacientes con FA y cáncer, sobre todo en presencia de cáncer activo. Por ejemplo, se ha descrito que la escala CHA_2DS_2-VASc podía in-

fraestimar el riesgo de eventos tromboembólicos, lo cual puede tener importancia en pacientes con puntuaciones bajas en la escala. En dos amplios estudios observacionales retrospectivos, la incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes con cáncer y CHA_2DS_2-VASc≤ 2 fue más elevada que en pacientes sin diagnóstico de cáncer, siendo estas diferencias especialmente significativas en el subgrupo de pacientes con una puntuación de 1, lo cual podría tener implicaciones de cara a la toma de decisiones sobre el inicio de tratamiento anticoagulante en estos pacientes.[12,13] Las guias de cardio-oncología recomiendan valorar incluso la posibilidad de anticoagulación en el paciente con cáncer incluso si CHA_2DS_2-VASc de 0 en hombres o 1 en mujeres, con una clase de recomendación IIb nivel de evidencia C.[11]

En la otra cara de la moneda, la presencia de cáncer también se asocia con un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas. Este riesgo es superior al de los pacientes sin cáncer y puede ser especialmente elevado en algunos tipos concretos de tumores, como los hematológicos, los metastásicos o del tracto digestivo o hepáticos.[14,15] Se puede considerar aplicar la puntuación HAS-BLED, que aunque no refleja la complejidad de la valoración del riesgo hemorrágico del paciente con cáncer se ha descrito que tiene un valor predictivo aceptable para evaluar el riesgo hemorrágico en esta población.[15] De todas formas, las recientes Guías de Práctica Clínica sobre el manejo de la FA recomiendan no emplear ninguna escala de riesgo hemorrágico en concreto en la toma de decisiones clínicas, sino identificar los factores potencialmente asociados al riesgo de sangrado y modificar o corregir todos los posibles.[1]

Una complicación relativamente frecuente en el contexto del cáncer activo es la presencia de trombocitopenia. No existe evidencia concreta en este perfil de paciente y la presencia de trombocitopenia ha sido criterio de exclusión en los ensayos clínicos pivotales con anticoagulantes de acción directa (ACOD) en FA no valvular. La recomendación más habitual es iniciar y/o mantener la anticoagulación a dosis plenas si cifras de plaquetas >$50x10^9$/L. Por debajo de esa cifra se puede valorar el uso de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) a dosis reducidas (por ej al 50% de la dosis terapéutica) de forma individualizada y consensuada tras valoración multidisciplinar junto a hematología o retirar la terapia anticoagulante, sobre todo si cifras <$25x10^9$/L.[2,16]

Otro aspecto clave son las interacciones farmacológicas. El listado de posibles interacciones es muy extenso y el desarrollo de nuevos fármacos e innovación en onco-hematología es vertiginoso. En el año 2022 la American Heart Association publicó un documento muy completo sobre interacciones farmacológicas en cardio-oncologia, que sirve como referencia sobre las interacciones más comunes con los fármacos cardiovasculares.[17] Se puede consultar además actualizaciones sobre interacciones en recursos online como las páginas web de RxList, Electronic Medicines Compendium o centro de información de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.[18-20] El grupo de trabajo de trombosis cardiovascular de la SEC elaboró una app para ayudar en el conocimiento de interacciones y la elección de tratamiento anticoagulante (InterAApp).[21] Sin embargo, siempre se recomienda consultar la ficha técnica de los fármacos, dado que la actualización y el desarrollo constante de nuevos fármacos en onco-hematología suele superar a la capacidad de actualización de los recursos online disponibles, que no suelen estar plenamente actualizados

Por tanto, el paciente oncológico con FA tiene mayor riesgo tromboembólico, pero también mayor riesgo de sangrado. La especial complejidad en la evaluación y toma de decisiones en el paciente con cáncer se refleja en un manejo subóptimo de la anticoagulación. En un estudio observacional retrospectivo en Estados Unidos, el 44,3% de los pacientes con diagnóstico de cáncer, FA y alto ries-

go embólico no recibían tratamiento anticoagulante.[22] Por tanto, hay mucho margen de mejora en práctica clínica en la evaluación y tratamiento de los pacientes con FA y cáncer. En este sentido, la introducción de los ACOD ha sido un importante avance, dado que ha permitido que se incremente el porcentaje de pacientes con FA y cáncer que reciben anticoagulación.[23] Además, la valoración multidisciplinar en las unidades de COH también se asocia a un aumento en el porcentaje de pacientes con FA y cáncer que reciben una correcta anticoagulación.[24]

Elección del tratamiento anticoagulante en el paciente con FA y cáncer

El delicado balance entre riesgo isquémico y hemorrágico, el tipo de cáncer y su estadio, los tratamientos activos que recibe el paciente y sus potenciales interacciones, o las comorbilidades hacen que la decisión acerca del tipo de tratamiento anticoagulante sea compleja y tenga que ser individualizada (**Figura 1**). Como se mencionaba en el apartado anterior, en práctica clínica el manejo de la anticoagulación es subóptimo, con un porcentaje importante de pacientes que no reciben tratamiento anticoagulante o que reciben HBPM de forma prolongada.[22,25] Por suerte, los avances terapéuticos en anticoagulación han optimizado el manejo de la anticoagulación en esta población.

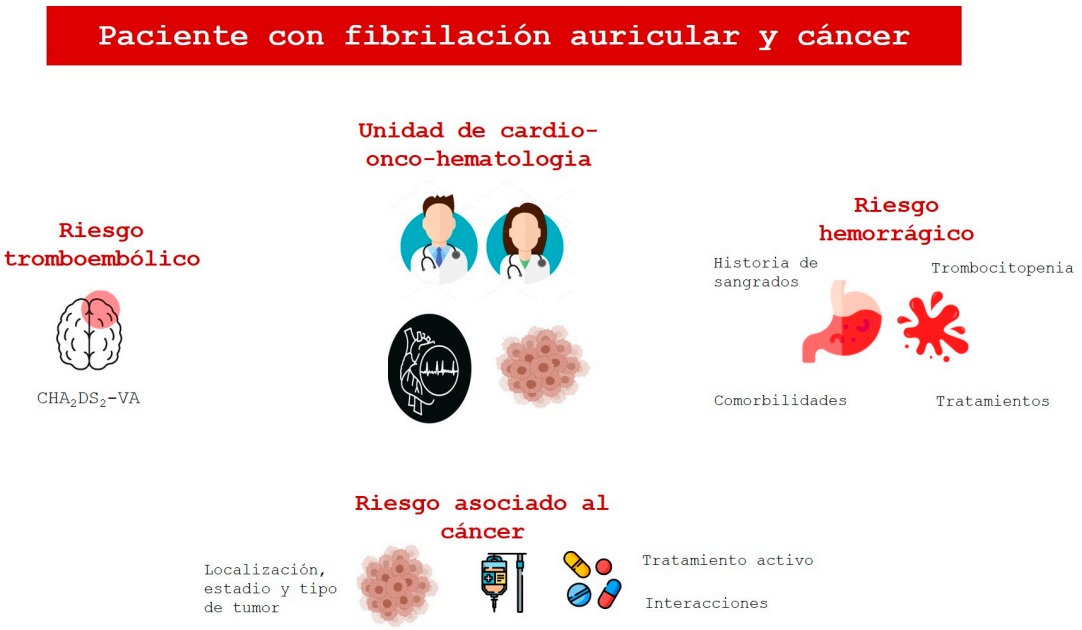


Figura 1: Aspectos a considerar en la evaluación de los pacientes con fibrilación auricular y cáncer.

Antagonistas de la vitamina K

El acenocumarol o la warfarina son fármacos de muy difícil manejo en el paciente con cáncer activo, debido a su amplio potencial de interacciones y su estrecho margen terapeútico. En el paciente bajo tratamiento activo oncológico, el tiempo en rango terapéutico bajo antagonistas de la vitamina K (AVK) es considerablemente inferior, lo que tiene consecuencias clínicas en aumento del riesgo de eventos tromboembólicos y hemorrágicos.[26] Por tanto, el tratamiento con AVK no suele ser una opción terapéutica viable para la mayoría de los pacientes bajo tratamiento activo, salvo en aquellos pacientes en los que no quede otra alternativa terapéutica, como es el caso de los pacientes con FA valvular (prótesis mecánica o estenosis mitral reumática moderada o severa) en los que se pueda mantener un rango óptimo de INR y no tengan interacciones farmacológicas significativas.

Heparinas de bajo peso molecular

Pese a que no hay ningún ensayo clínico que avale la eficacia y seguridad de las HBPM en pacientes con FA, su uso es amplio en práctica clínica, especialmente en pacientes con cáncer y tratamiento activo. Sin embargo, son fármacos costosos que precisan de inyecciones subcutáneas repetidas, con las implicaciones que ello tiene en la calidad de vida de los pacientes, y no están extensos de complicaciones hemorrágicas o isquémicas, dado que además el ajuste de dosis suele ser impreciso en práctica clínica diaria. Son una alternativa en momentos concretos dentro del curso de evolutivo del paciente con cáncer y FA (hospitalizaciones, eventos hemorrágicos recientes, interacciones con otros tratamientos, tratamientos quimioterápicos potentes de inducción, etc..) pero no deberían ser un tratamiento de destino dado las alternativas terapéuticas actuales.[2,11]

	Características del estudio	Eficacia	Seguridad
Ording et al[36]	Registro prospectivo poblacional en Dinamarca (n=68.119 pacientes, 11,855 de ellos con diagnóstico de cáncer)	Eficacia similar de ACOD en cáncer con respecto a no cáncer (ictus/ES; HR=0,8; IC 95% 0,61-1,1)	Seguridad similar de ACOD en cáncer con respecto a no cáncer (sangrado mayor; HR=1,2; IC 95% 0,92-1,7)
Shah et al[37]	Registro retrospectivo de 16.096 pacientes con cáncer, 6075 con tratamiento con ACOD, seguimiento 12 meses	Ictus isquémico: - Rivaroxabán frente a AVK: HR = 0,74 (IC 95% 0,40-1,39) - Dabigatrán frente a AVK: HR = 0,89 (IC 95% 0,56-1,42) - Apixabán frente a AVK: HR = 0,71 (IC 0,19-2,60)	Hemorragias mayores: - Rivaroxabán frente a AVK: HR = 1,09 (IC 95% 0,79-1,39) - Dabigatrán frente a AVK: HR = 0,96 (IC 95% 0,72-1,27) - Apixabán frente a AVK: HR = 0,37 (IC 95% 0,17-0,79)
Kim et al[38]	Registro retrospectivo de FA y cáncer de reciente diagnóstico, 2.568 pacientes comparación mediante *propensity score* entre ACOD y AVK	Tasa de ACV/ES en warfarina frente a ACOD: el 5,9% frente al 1,3%/año	- Hemorragia mayor warfarina frente a ACOD: el 5,1% frente al 1,2%/año - Hemorragia digestiva warfarina frente a ACOD: el 3,5% frente al 1,0%/año - HIC warfarina frente a ACOD: el 1,1% frente al 0,2%/año
Chan et al[39]	Registro poblacional retrospectivo en Taiwan, 6.274 pacientes con ACOD (49% rivaroxabán) y 1.681 con Warfarina. 13% con tratamiento activo oncológico.	ACOD menos riesgo de MACE que AVK HR= 0,63 [IC 95%, 0,50–0,80]; *P*=0,0001	ACOD menor riesgo de sangrado mayor que AVK HR= 0,73 [IC 95%, 0,56–0,94]; *P*=0,0171)
Potter et al[40]	Registro unicéntrico retrospectivo de 1.133 pacientes con cáncer activo, análisis mediante *propensity score* 1133 pacientes (74,3% con ACOD)	ACOD frente a AVK eficacia comparable en prevención de ictus HR=0,74; IC95% : 0,33-1,63)	ACOD frente a AVK similar similar HIC o sangrado gastrointestinal (HR: 0,29; IC95%: 0,03-2,71 y HR: 1,82; IC95%: 0,77-4,28, respectivamente)
Deitelzweig S[41]	Análisis retrospectivo del registro ARISTOPHANES (40.271 pacientes en Estados Unidos), análisis de ACOD frente a AVK mediante *propensity score*	- Apixabán frente a AVK menor riesgo de ictus/ES (HR=0,59; IC 95% 0,45-0,78) - Dabigatrán y rivaroxaban riesgo similar frente a AVK (HR=0,88; IC95% 0,54.1,41 y HR=0,82; IC95% 0,62-1,08, respectivamente)	- Apixabán frente a AVK menor riesgo de sangrado mayor (HR=0,58; IC 95% 0,50-0,68) - Dabigatrán y rivaroxaban riesgo similar frente a AVK (HR=0,76; IC95% 0,57-1,01 y HR=0,95; IC95% 0,85-1,06, respectivamente)
Mehta et al[42]	Análisis retrospectivo en Estados Unidos de 7.675 pacientes con diagnóstico de FA y cáncer, 4.244 (55,3%) con ACOD y 3.431 (44,7%) con warfarina	- ACOD eficacia similar frente a AVK en ictus isquemico HR=1,41 [IC95%, 0,92–2,14] - ACOD reducción de riesgo de mortalidad frente a AVK (HR= 0,81; IC95% 0,69-0,94)	- ACOD riesgo similar de sangrado mayor frente a AVK (HR=0,90; IC95% 0,70–1,17)
Wu et al[29]	Registro poblacional Taiwan a lo largo de 8 años, análisis mediante *propensity score*, 336 pacientes con ACOD vs. 336 pacientes con AVK	ACOD reducción significativa de ictus/ES frente a AVK (HR=0,45, IC95%=0,25-0,82), sin diferencias en mortalidad	ACOD reducción de sangrado mayor frente a AVK (HR=0,21, IC95%=0,05-0,96), sin diferencias en sangrado digestivo

Abreviaturas: ACOD. Anticoagulantes de acción directa; ACV: accidente cerebrovascular; AVK: antivitamina K; HIC: hemorragia intracraneal; HR: *hazard ratio*; ES: embolia sistémica; FA: fibrilación auricular; MACE: *major cardioavscular events*;

Anticoagulantes orales de acción directa

Los ACOD son actualmente los fármacos anticoagulantes de elección para la gran mayoría de pacientes con FA no valvular, con un excelente perfil de seguridad y eficacia en los ensayos clínicos pivotales frente a warfarina.[1] Además, múltiples estudios observacionales han confirmado su eficacia y seguridad en condiciones de práctica clínica diaria (**Tabla 1**).[27-29] En el campo de la cardio-oncología, estos fármacos muestran interesantes ventajas potenciales frente a la anticoagulación con AVK o HPBM. Tienen ya una amplia experiencia de uso, un inicio y cese de acción muy rápido, una farmacocinética predecible, con menor número de interacciones farmacológicas e incluso con disponibilidad de agentes de reversión si fuera necesario.[1] No ha habido ensayos clínicos realizados en el ámbito concreto del paciente con FA y cáncer, pero en los últimos años se han publicado tanto subanálisis de los ensayos clínicos pivotales con ACOD en FA no valvular, como estudios observacionales. Todos estos estudios muestran que es seguro y eficaz el uso de ACOD en esta población, siempre que no haya contraindicaciones para ello.

En los subanálisis de los pacientes con cáncer o antecedentes de neoplasias en los ensayos clínicos pivotales, los ACOD muestran un óptimo perfil de seguridad y eficacia con respecto a los AVK en el paciente con cáncer. Sin embargo, una limitación para la validez externa de estos ensayos a los pacientes onco-hematológicos eran sus criterios de exclusión. Por ejemplo, en RE-LY se excluían pacientes con neoplasia reciente o antecedentes de radioterapia en los últimos 6 meses, y en ENGAGE AF-TIMI 58 a los pacientes con un diagnóstico de cáncer en los últimos 5 años.[30,31] En cambio, en el ensayo ROCKET AF o en ARISTOTLE el diagnóstico de cáncer activo no era criterio de exclusión, pero sí la presencia de anemia (Hb<10 gr/dl) o trombocitopenia (<100.000), condiciones que no son excepcionales en el paciente con cáncer, sobre todo bajo tratamiento activo.[32,33] Por ejemplo, en el ensayo ROCKET AF que comparó a rivaroxabán vs placebo en pacientes con FA no valvular, el 4,5% de los pacientes incluidos tenían un diagnóstico previo de cáncer, 50 de ellos con cáncer activo. La eficacia y seguridad de rivaroxabán frente a warfarina en los pacientes con diagnóstico previo de cáncer fue comparable a la de los pacientes sin neoplasias (p para la interacción=0,21), sin diferencias significativas en el riesgo de ictus (HR=0,52; IC95% 0,22-1,21) o sangrado mayor (HR=1,09; IC95% 0,82-1,44).[34] En el ensayo ENGAGE AF-TIMI 58, 1153 pacientes tras ser incluidos en el mismo fueron diagnosticados de cáncer. Edoxabán fue comparable a la warfarina en la prevención del ictus con un perfil de seguridad comparable, pero reduciendo un 46% el riesgo de un objetivo compuesto de ictus isquémico, embolia sistémica o infarto agudo de miocardio.[35] Un metaanálisis de inhibidores del factor X activado (incluyendo los resultados de ENGAGE AF-TIMI 48, ROCKET-AF y ARISTOTLE) en pacientes con historia de cáncer mostró una eficacia y seguridad comparable de los anti-XA con respecto a AVK en prevención de ictus (OR= 0,70; IC95% 0,45-1,09) y de sangrado mayor (OR=0,71; IC95% 0,31-1,64).[27]

En los últimos años se han publicado diversos estudios observacionales que muestran un perfil de eficacia y seguridad de los ACOD comparable o incluso superior al tratamiento con AVK. Además, permite observar como en los estudios más recientes los pacientes con FA y cáncer se tratan ya preferiblemente con ACOD en práctica clínica diaria.[29,36-42] El resumen de los principales estudios publicados se muestra en la Tabla 1. Un metaanálisis incluyendo pacientes de los ensayos pivotales y estudios observacionales de ACOD vs AVK mostró que los ACOD reducen de forma significativa el riesgo de ictus isquémico (RR 0.84; 95% CI 0.74–0.95; p 0.007), ictus hemorrágico (RR 0.61; 95% CI 0.52–0.71; p<0.00001) o sangrado mayor (RR 0.68; 95% CI 0.50–0.92; p 0.01) con respecto a los AVK.[28]

Aunque fuera del ámbito de la FA, a esta evidencia hay que sumar la evidencia que aportan los ensayos clínicos recientes en enfermedad tromboembólica venosa. En ellos, los ACOD han demostrado tener un perfil de eficacia no inferior a HPBM en reducir el riesgo de recurrencia de tromboembolismo venoso, con un riesgo comparable de sangrado mayor, aunque las heparinas se asociaron con un menor riesgo de sangrado digestivo no mayor, fundamentalmente en los pacientes con neoplasias del tracto digestivo.[43] Las guías de práctica clínica recomiendan por tanto el uso de rivaroxabán apixabán o edoxabán como alternativa a las HPBM para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa con una clase I nivel de evidencia A, siempre que no haya contraindicaciones para su uso y con precaución en su uso pacientes con neoplastias no intervenidas del tracto digestivo o genitourinario, sobre todo si factores de riesgo adicionales de sangrado.[11]

En resumen, los ACOD son en la actualidad el tratamiento anticoagulante de elección para la mayoría de pacientes con FA y cáncer, pero hay que tener en cuenta las particularidades del paciente oncológico. En primer lugar, hay que tener cierta precaución en su uso en pacientes con tumores gastrointestinales o geniturinarios no resecados, sobre todo si antecedentes previos de sangrado. En este escenario puede ser preferible el uso temporal de HBPM hasta el tratamiento del tumor. Si el riesgo hemorrágico es prohibitivo, no hay posibilidad de resección quirúrgica o los sangrados son recurrentes se deberá valorar las opciones por un equipo multidisciplinar, pudiendo plantearse como alternativa el cierre percutáneo de orejuela o el abandono de la anticoagulación. En segundo lugar, hay que descartar la presencia de interacciones farmacológicas. El potencial de interacciones con ACOD es mucho menor que con AVK y solo los inhibidores o inductores potentes de la glicoproteína-P o del CYP3A4 pueden tener relevancia clínica, pero hay que tener en cuenta el impacto de menores grados de interacción. Por ejemplo, en pacientes en tratamiento con ibrutinib se recomienda el uso de inhibidores del factor XA por encima de dabigatrán.[17] En este escenario es importante la valoración por las unidades de anticoagulación, incluso valorar el control de niveles farmacológicos de ACOD en algún paciente concreto. En tercer lugar, la trombocitopenia es una complicación relativamente frecuente en pacientes bajo tratamiento oncológico activo. Pese a que no hay extensa evidencia científica al respecto se recomienda mantener la anticoagulación oral si plaquetas >50x10^9/L. En pacientes con trombocitopenia grave (<50x 10^9/L) se recomienda generalmente suspender la anticoagulación oral. Estos pacientes se deben valorar de forma individualizada por el equipo multidisciplinar de COH. Por último, los ACOD tienen un excelente perfil de seguridad y eficacia en pacientes con enfermedad renal crónica, pudiendo mantenerse el tratamiento con rivaroxabán, edoxabán o apixabán hasta un filtrado glomerular renal de 15 ml/min. En pacientes con enfermedad renal terminal la evidencia es muy limitada,

En conclusión, en base a esta evidencia científica y las consideraciones prácticas referidas, las guias de práctica clínica recomiendan el uso preferencial de ACOD sobre AVK en pacientes con FA y cáncer, con una recomendación IIA nivel de evidencia B, siempre que no exista un elevado riesgo de sangrado, interacciones farmacológicas significativas o enfermedad renal terminal.[11]

Cierre percutáneo de orejuela izquierda

Los dispositivos de oclusión percutánea de orejuela izquierda están siendo cada vez más utilizados en práctica clínica diaria en pacientes con contraindicaciones para la anticoagulación oral, complicaciones hemorrágicas graves o alto riesgo de sangrado potencialmente letal.[1] Es un procedimiento bastante seguro, con la ventaja de minimizar el tratamiento antitrombótico, pudiendo retirarse la anticoagulación a largo plazo. La evidencia científica sin embargo es todavía escasa, y se precisa

un periodo de tratamiento antitrombótico tras el implante (habitualmente antiagregación), pero es una opción para plantear en pacientes seleccionados, por ejemplo, pacientes con sangrados mayores recurrentes incoercibles, antecedentes de hemorragia cerebral y/o tumores potencialmente sangrantes del sistema nervioso central, o trombocitopenia grave recurrente. Las guías de práctica clínica recomiendan esta alternativa terapéutica con una clase IIb nivel de evidencia C si existe contraindicación para la anticoagulación. En una experiencia inicial en 55 pacientes en la Clínica Mayo el procedimiento fue seguro sin diferencias en eventos isquémicos o hemorrágicos en el seguimiento con respecto a los pacientes sin cáncer.[44] Sin embargo, es necesaria una mayor evidencia en el contexto de pacientes con FA y cáncer.

En la **figura 2** se muestra un algoritmo de recomendaciones de tratamiento anticoagulante en pacientes con FA, cáncer y escala CHA_2DS_2-VA≥1.En pacientes CHA_2DS_2-VA=0 como norma no está indicada la anticoagulación, salvo en casos individualizados.

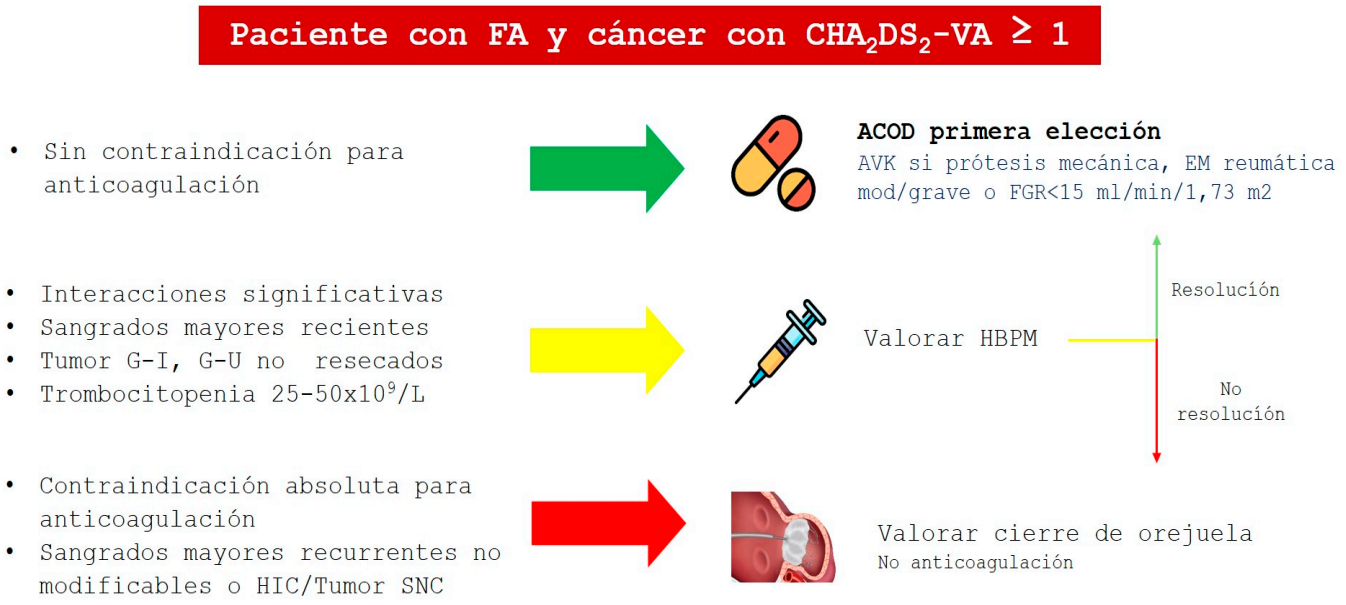


Figura 2: Propuesta de algoritmo de selección de tratamiento anticoagulante en el paciente con fibrilación auricular, cancer y escala CHA2DS2-VA≥1. ACOD: anticoagulantes de acción directa; AVK: antivitamina K: HBPM: heparinas de bajo peso molecular; HIC: hemorragia intracranial; FA. Fibrilación auricular; FGR. Filtrado glomerular renal; G-I: gastrointestinal; G-U: genitourinario, SNC: Sistema nervioso central.

CONTINUACIÓN DEL CASO

La herramienta actualmente recomendada para la evaluación del riesgo de eventos tromboembólicos es la escala CHA_2DS_2-VA. Nuestro paciente tiene una puntuación de 3, con lo que está claramente recomendada la anticoagulación oral crónica. Como se ha mencionado previamente hay que considerar los factores potencialmente asociados al riesgo de eventos hemorrágicos. En este caso el paciente ya ha presentado un episodio de sangrado menor y está en tratamiento con ibrutinib, un fármaco que genera cierto efecto inhibidor de la agregación plaquetaria y por tanto incrementa el riesgo hemorrágico.[7] Por tanto, se debe seleccionar un tratamiento anticoagulante que ofrezca un óptimo perfil de eficacia y seguridad. Otro aspecto a considerar son las interacciones farmacológicas. Las guias de práctica clínica recomiendan el uso preferencial de los ACOD. En este caso concreto

además los AVK no se recomiendan dado su potencial interacción con el CYP3A4, su estrecho margen terapéutico y un mayor riesgo de sangrado intracraneal. También se recomienda evitar el uso de dabigatrán dado su potencial interacción con la glicoproteína-P. Por tanto el tratamiento de elección son los inhibidores del factor Xa. Se decidió iniciar rivaroxabán 20 mg/dia. Algunos expertos recomiendan iniciar dosis bajas de ACOD en pacientes con riesgo hemorrágico alto para luego titular a la dosis objetivo si no se observan complicaciones hemorrágicas (o reducir la dosis de ibrutinib),[45] pero en nuestra experiencia no hemos tenido eventos de sangrado con las dosis habituales de ACOD en estos pacientes, por lo que iniciamos la dosis plena con normalidad.

Se decidió realizar una cardioversión eléctrica dado el corto tiempo de evolución de la FA y para valorar si existía mejoría clínica con la vuelta al ritmo sinusal, pero el paciente recurrió de forma precoz sin traducción clínica, por lo que se decidió estrategia de control de frecuencia cardiaca. En pacientes tratados con ibrutinib si no se suspende el tratamiento la recurrencia tras cardioversión es prácticamente la norma, por lo que si se hubiera decidido estrategia definitiva de control de ritmo el tratamiento debería haberse retirado o modificado. En nuestro paciente, aunque se decidió estrategia de control de frecuencia, se decidió también cambio a acalabrutinib. Los ITK de segunda generación presentan un mejor perfil de cardiotoxicidad, pero también se asocian a un potencial mayor riesgo de secundarismos CV, con lo que sigue siendo fundamental el seguimiento de estos pacientes en las unidades multidisciplinares en las unidades de COH.

CONCLUSIONES

La FA es una complicación cardiovascular relativamente frecuente en los pacientes con cáncer. Es necesario valorar de forma individualizada el riesgo tromboembólico y hemorrágico, pero además conocer las particularidades de cada tipo concreto de cáncer y las terapias que los pacientes están recibiendo. Los ACOD son de elección en muchos escenarios clínicos pero las comorbilidades, complicaciones e interacciones farmacológicas pueden suponer un desafío para los clínicos en la toma de decisiones. La valoración multidisciplinar y las unidades de COH deben ser el marco de referencia para la evaluación y el seguimiento de los pacientes con FA y cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. 2024 Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic. Eur Heart J 2024;00:1-101.
2. López-Fernández T, Martín-García A, Roldán I, et al. Abordaje de la fibrilación auricular en pacientes con cáncer activo. Documento de consenso de expertos y recomendaciones. Rev Esp Cardiol 2019; 72: 749-759.
3. Jakobsen CB, Lamberts M, Cadson N, et al. Incidence of atrial fibrillation in different major cáncer subtypes: a nationwide population-based 12 years follow-up study. BMC Cancer 2019, 19.1105.
4. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into cardio-oncology. Atrial fibrillation in cáncer. J Am Coll Cardiol 2014, 63:945-953,
5 Yun JP, Choi EK, Han KD, et al. Risk of atrial fibrillation according to cáncer type: A nationwide popolation-based study. J Am Coll Cardiol CardioOnc 2021;2:221-232
6. Alexandre J, Boismoreau L, Morice PM, et al. Atrial fibrillation incidence associated with exposure to anticancer drugs used as monotherapy in clinical trials. J Am Coll Cardiol CardioOnc 2023;5:216-226.
7. Genatra S, Sharma A, Shah S , et al. Ibrutinib associated atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol EP 2018. 4.1491-1500.

8. Seymour JF,Byrd JC, Ghia P, et al. Detailed safety profile of acalabrutinib vs ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia in the ELEVATE-RR trial Blood 2023;142:687-699.
9. Xiao L, Salem JE, Clauss J, et al. Ibrutinib-Mediated Atrial Fibrillation Attributable to Inhibition of C-Terminal Src Kinase. Circulation 2020;142:2443-2455.
10. Leiva O, AdelHameid D, Connors JM, et al. Common pathophysiology in cancer, atrial fibrillation, atherosclerosis, and thrombosis. J Am Coll Cardiol CardioOnc 2021;3:619-634.
11. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines in cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society of Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2022; 41:4229-4361.
12. D'Souza M, Carlson N, Fosbøl E, et al. CHA2DS2-VASC score and risk of thromboembolism and bleeding in patients with atrial fibrillation and recent cancer. Eur J Prev Cardiol. 2018;25(6): 651–658.
13. Leader A, Cohen NM, Afek S, et al. Arterial thromboembolism in patients with AF and CHADS-VASc score 0-2 with and without cancer. J Am Coll Cardiol CardioOnc 2023, 5:174-185.
14. Aspberg S, Yu L, Gigante B, et al. Risk of ischemic stroke and major bleeding in patients with atrial fibrillation and cancer. J Stroke Cerebrovasc Dis 2020;29:104560.
15. Pastori D, Marang A, Bisson A, et al. Thromboembolism, mortality, and bleeding in 2,435,541 atrial fibrillation patients with and without cancer: A nationwide cohort study. Cancer 2021,127:2122-2129.
16. Delluc, T.F. Wang, E.S. Yap, et al., Anticoagulation of cancer patients with nonvalvular atrial fibrillation receiving chemotherapy: guidance from the SSC of the ISTH, J. Thromb. Haemostasis 17 (2019) 1247–1252
17. Beavers CJ, Rodgers JE, Bagnola AJ, et al. Cardio-oncology drug interactions: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2022; 45:e811-e838.
18. RxList. Disponible en: https://www.rxlist.com/script/main/hp.asp.
19. Electronic Medicines Compendium. Disponible en: https://www.medicines.org.uk/emc.
20. Centro de informacio´n online de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html.
21. Sociedad Española de Cardiología. InterAApp. Disponible en: https://secardiologia.es/publicaciones/apps/11508-interaapp.
22. Fradley MG, Ellenberg K, Alomar M et al. Pattern of anticoagulation use in patients with cancer with atrial fibrillation and/or atrial flutter. J Am Coll Cardiol CardioOnc 2020; 2:742-754.
23. Atterman A, Asplund K , Friberg L , et al. Use of oral anticoagulants after ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation and cancer, J. Intern. Med. 2020; 288:457–468
24. Gulizia MM, Turazza FM, Ameri P, et al. Characteristics and management of patients with cancer and atrial fibriullation; the BLITZ-AF cancer registry. JACC Adv 2024;24;(7):100991.
25. Malavasi VL, Fantecchi E, Gianolio L, et al. Atrial fibrillation in patients with active malignancy and use of anticoagulants: under-prescription but no adverse impact on all-cause mortality. Eur J Intern Med 2018,
26 . Ambrus DV, Reisman JI, Rose JA. The impact of new-onset cancer among veterans who are receiving warfarin for atrial fibrillation and venous thromboembolism, Thromb. Res. 2016; 144: 21–26.
27. Cavallari I, Verolino G, Romano S, et al . Efficacy and safety of nonvitamin k oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and cancer: a study-level meta-analysis. Thromb Haemost.2020;120:314–321.
28. Mariani MV, Magnocavallo M, Straito M et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation and cancer: a meta-analysis. J Thromb Thrombolysis 2021;51:419-429.
29. Wu V, Wang CL, Huang YT, et al. Novel oral anticoagulant versus warfarin in cancer patients with atrial fibrillation: an 8-year population-based cohort study. J Cancer 2020;11:92-99.
30. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Chil D, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-1151.
31. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2013;369:2093-2104.

32. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883-891.
33. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:981-992.
34. Chen ST, Hellkamp AS, Becker RC, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban vs warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and a history of cancer: observations from ROCKET AF. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2019;5:145-152.
35. Fanola CL, Ruff CT, Murohy SA, et al. Efficacy and safety of edoxaban in patients with active malignancy and atrial fibrillation: analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. J Am Heart Assoc. 2018;7:e008987.
36. Ording AG, Horvath-Pho E, Adelborg K, et al. Thromboembolic and bleeding complications during oral anticoagulation therapy in cancer patients with atrial fibrillation: a Danish nationwide population-based cohort study. Cancer med 2017;6:1165-1172.
37. Shah S, Norby FL, Datta YH, et al. Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation. Blood adv 2018;2:200-209.
38. Kim K, Lee YJ, Kim TH, et al. Effect of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with newly diagnosed cancer. Korean Circ J 2018;48:406-417.
39. Chan YH, Chao TF, Lee HF, et al. Clinical outcomes in atrial fibrillation patients with a history of cancer treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a nationwide study. Stroke 2021;52:3132-3141.
40. Potter AS, Patel A, Khawaja M, et al. Outcomes by class anticoagulant use for nonvalvular atrial fibrillation in patients with active cancer. J Am Coll Cardiol CardioOnc 2022;4:341-350.
41. Deitelzweig S, Keshishian AV, Zhang Y, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants among nonvalvular atrial fibrillation patients with active cancer. J Am Coll Cardiol CardioOnc. 2021;3: 411–424.
42. Mehta HB, An H, Ardeshirrouhanifard S, et al. Comparative effectiveness and safety of direct oral anticoagulants versus warfarin among adults with cancer and atrial fibrillation. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2022;15:e008951
43. Sabatino J, De Rosa S, Polimeni A, Sorrentino S, et al. Direct oral anticoagulants in patients with active cancer: a systematic review and meta-analysis. JACC CardioOncol 2022; 6:428-440.
44. Shabtale SA, Tan NY, Ward RC. Left atrial appendage occlusion in patients with atrial fibrillation and cancer. J Am Coll Cardiol CardioOnc 2023;5:203-212.
45. Essa H, Lodhi T, Dobson R et al. How to manage atrial fibrillation secondary to ibrutinib. J Am Coll Cardiol CardioOnc 2021; 3:140-144

6. Disfunción ventricular por antraciclinas y cardiotoxicidad permisiva: a propósito de un caso.

Vicente Miró Palau.

Servicio de Cardiología. Fundación Instituto Valenciano de Oncología.
Datos de contacto: vmiro@fivo.org

ABREVIATURAS:
3D: Tres dimensiones
AC: Antraciclinas
AD: Aurícula derecha
ARA II: Antagonistas de los receptores de angiotensina II
ARM: Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides
BCR-ABL: Locus del oncogén de la región del clúster de puntos de interrupción Abelson
CMM: Cáncer de mama metastásico
CO: Cardio-oncología
CTOX: Cardiotoxicidad
CP: Cardiotoxicidad permisiva
CV: Cardiovascular
DLP: Doxorrubicina liposomal pegilada
E: Velocidad diastólica temprana del flujo de entrada mitral obtenida por Doppler pulsado
e' : Velocidad diastólica temprana del anillo mitral obtenida por Doppler tisular
ECV: Enfermedad cardiovascular
ESC: Sociedad europea de cardiología
FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
HER2 Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
IC: Insuficiencia cardíaca
IECA: Inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina
iSGLT2: Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2
MEK: Cinasa regulada por señal extracelular activada por mitógeno
NT-pro-BNP: Fragmento N-terminal del propéptido natriurético cerebral
QT: Quimioterapia
RAF: Fibrosarcoma de crecimiento acelerado
SGL: Strain global longitudinal
VD: Ventrículo derecho
VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular
VI: Ventrículo izquierdo

RESUMEN

Las antraciclinas son el paradigma de la terapia eficaz contra el cáncer, siendo una de las clases de agentes antineoplásicos más comúnmente utilizadas y eje central del tratamiento de cánceres como el de mama, linfomas y sarcomas, siendo su beneficio contrarrestado por su bien conocida cardiotoxicidad. La insuficiencia cardíaca sintomática ocurre en 2% a 5% de los pacientes tratados con antraciclinas y puede ser más alta en pacientes mayores o con factores de riesgo cardiovascular. La identificación de los pacientes con mayor riesgo de cardiotoxicidad es muy importante para establecer estrategias de seguimiento, para la prevención y diagnóstico precoz de esta complica-

ción, que permitan la utilización de medidas cardioprotectoras que consigan mitigar la aparición de toxicidad cardiovascular, o implantar de forma precoz el mejor tratamiento para el control de la enfermedad y conseguir incluso su reversibilidad. La cardiotoxicidad, es la razón más común para la interrupción prematura del tratamiento con antraciclinas, lo cual se asocia con un aumento de la mortalidad. En este contexto se ha desarrollado la estrategia de cardiotoxicidad permisiva, que, con el objeto de evitar la interrupción del mejor tratamiento oncológico, permite compatibilizar cierto grado de cardiotoxicidad controlada junto con el mantenimiento de la terapia oncológica que la produce, para mejorar el control de la enfermedad y la supervivencia de los pacientes con cáncer.

Palabras clave: Antraciclinas, Cardiotoxicidad, Cardiotoxicidad permisiva.

INTRODUCCIÓN

El cáncer y las enfermedades cardiovasculares (ECV) son las 2 causas más frecuentes de enfermedad en el mundo occidental, y ambas comparten múltiples factores de riesgo[1]. Con el envejecimiento de la población, la mejora de las opciones terapéuticas y el aumento de la supervivencia global, se produce un gran solapamiento entre ambas entidades, que va a continuar en aumento.

La toxicidad cardiovascular (CV) asociada al tratamiento antitumoral en pacientes con cáncer, en particular la disfunción ventricular, está bien establecida con la utilización de antraciclinas (AC) [2], anticuerpos contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2)[3,4], agentes contra el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)[5,6], inhibidores de la tirosin-kinasa[7,9], inhibidores de proteosoma, inhibidores de los puntos de control inmunitario [10] y antimetabolitos [11]. Debido a ello, en las guías de práctica clínica de la sociedad europea de cardiología (ESC) sobre cardio-oncología (CO) se ha propuesto una estratificación del riesgo del desarrollo de cardiotoxicidad (CTOX), (**Tabla 1**) que permita un seguimiento adecuado de estos pacientes con vistas a la prevención y detección precoz de la CTOX [12].

Tabla 1: Puntuación riesgo basal toxicidad por antraciclinas (HFA-ICOS)

Muy alto:	- Insuficiencia cardíaca/miocardiopatía/DC-RTC
Alto:	- Valvulopatía severa, - Infarto de miocardio o Revascularización coronaria - Angina estable - FEVI < 50% - Tratamiento previo con antraciclinas - Edad ≥ 80 años - Radioterapia torácica izquierda o mediastínica
Moderado 2 puntos:	- FEVI: 50-54% - Edad 65-79 años
Moderado 1 punto:	- Troponina basal elevada - Péptido natriurético basal elevado - Hipertensión arterial - Enfermedad renal crónica - Diabetes mellitus - Quimioterapia no antraciclínica - Tabaco - Obesidad

Basado en Heart Failure Association-International Cardio-Oncology Society. Nivel de riesgo: Riesgo bajo = sin factores de riesgo O un factor de riesgo moderado 1; riesgo moderado = factores de riesgo moderado con 2-4 puntos totales (Moderado 1, 1 punto; Moderado 2, 2 puntos); riesgo alto = factores de riesgo moderado con ≥5 puntos totales O cualquier factor de riesgo alto; riesgo muy alto = cualquier factor de riesgo muy alto.

La quimioterapia (QT) basada en AC constituye la base del tratamiento de diferentes tipos de cáncer como el de mama, linfoma y sarcoma, estando bien establecido su uso con la aparición de CTOX, que suele manifestarse en forma de reducción de la función cardíaca que puede llevar al desarrollo de insuficiencia cardíaca (IC), habiendo sido reportada en hasta el 10-15% de estos pacientes [13].

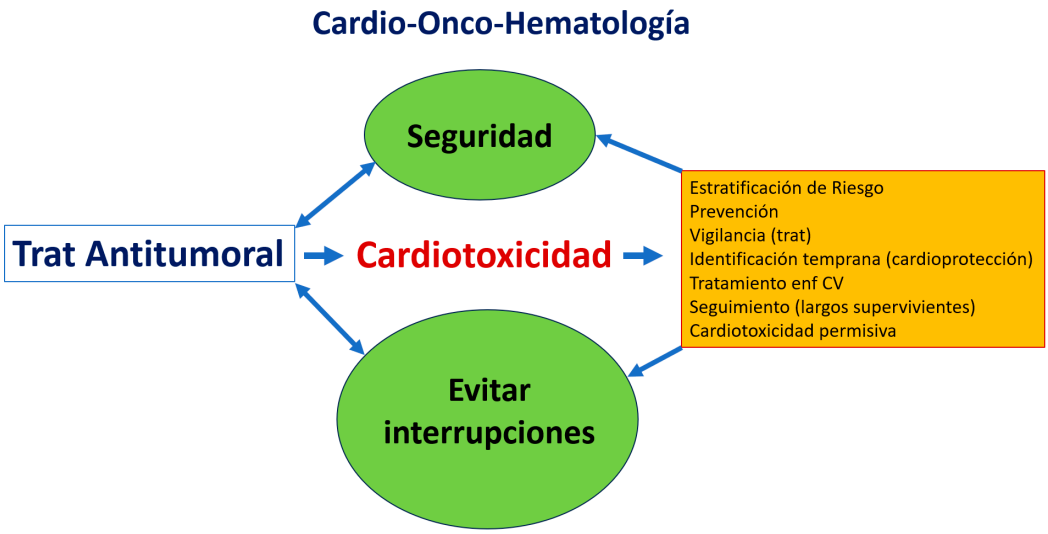


Figura 1: El objetivo del proceso cardio-onco-hematología con respecto a la cardiotoxicidad es la seguridad de la administración del tratamiento antitumoral, pero sobre todo evitar la interrupción del tratamiento oncológico, implementando estrategias de estratificación del riesgo, prevención, vigilancia durante tratamiento, detección precoz implementando medidas de cardioprotección si son necesarias, tratamiento adecuado de las enfermedades cardiovasculares, seguimiento de largos supervivientes y estrategias de cardiotoxicidad permisiva.

La CO surge como una especialidad dentro de la cardiología, que pretende una atención cardiológica integral del paciente con cáncer, en particular centrada en la prevención, detección precoz, diagnóstico y tratamiento de la CTOX y sobre todo en evitar la suspensión del tratamiento antitumoral (**Figura 1**).

El punto crítico en la práctica clínica de la CO es el equilibrio entre la terapia eficaz dirigida contra el cáncer y el riesgo de desarrollar ECV irreversible. En este contexto surge el concepto de cardiotoxicidad permisiva (CP) como un término novedoso que representa un concepto esencial en el que se enfatiza, una actitud proactiva más que reactiva, frente a la aparición de CTOX, pretendiendo la continuación de las terapias contra el cáncer que salvan vidas con el fin de lograr el mejor resultado oncológico y al mismo tiempo mitigar cardiotoxicidades asociadas y potencialmente no deseadas[14].

A continuación, se presenta un caso clínico, en el que una estrategia de CP, permite continuar con un tratamiento oncológico esencial para el control de la enfermedad de la paciente, habiendo aparecido signos de cardiotoxicidad relacionados con el mismo, pero en los que el tratamiento médico ha permitido una estabilidad clínica y funcional desde el punto de vista cardiológico.

CASO CLÍNICO

Mujer de 69 años con cáncer de mama en estadio 4, con metástasis pulmonares y hepáticas, que es remitida en junio de 2023 a la consulta de CO para valoración en el inicio de tratamiento con antraciclinas (doxorrubicina liposomal pegilada (DLP). La paciente presenta factores de riesgo CV siendo hipertensa, dislipémica y con diabetes mellitus tipo 2, en tratamiento con olmesartán, empagliflozina+metformina 5/1000, glimepirida, atorvastatina 40, omeprazol e hidroferol.

Su historia oncológica (**Tabla 2**), hasta la valoración actual por cardiología, se inicia en noviembre de 1997 cuando se diagnostica de neoplasia de mama izquierda, con receptores hormonales positivos, HER2 negativo, T2N1M0 y recibe tratamiento con mastectomía radical y QT, recibiendo 6 ciclos de FAC (5 fluoruracilo +adriamicina +ciclofosfamida), junto con tamoxifeno durante 5 años.

Sigue controles periódicos permaneciendo libre de enfermedad (20 años), hasta noviembre de 2017 en que se identifican metástasis pulmonares, en ese momento se incluye en ensayo clínico con palbociclib y fulvestrant, hasta mayo de 2020 que se suspende palbociclib por infecciones respiratorias de repetición, quedando sólo con fulvestrant hasta junio de 2022 en que se objetiva aumento de una de las dos metástasis pulmonares y crecimiento de una lesión subcapsular subfrénica en segmento 8 del hígado, que había pasado desapercibida previamente por ser milimétrica, por lo que se inicia de nuevo tratamiento con palbociclib, en el TAC de control de octubre de 2022 se evidencia estabilidad, incluso mínima reducción de una de las dos metástasis pulmonares, y crecimiento de la metástasis hepática, se solicita PET-TAC que en noviembre de 2022 identifica remisión completa metabólica a nivel pulmonar y lesión hipermetabólica en cúpula hepática, por lo que se inicia tratamiento con everolimus y exemestano. Con este tratamiento permanece estable hasta abril de 2023 en que por presentar epigastralgia, mucositis y astenia que no mejoran con el descanso de everolimus, se cambia a DLP, con pauta de un ciclo mensual, administrando el primer ciclo en mayo de 2023.

Tabla 2: Itinerario del tratamiento oncológico del caso clínico.

1997: Cáncer de mama T2N1M0, RH+, HER2- Mastectomía radical, QT (FAC x 6 ciclos), Tamoxifeno 5 años.
2017: Metástasis pulmonares: Noviembre 2017-Mayo 2020: Palbociclib+Fulvestrant Junio 2020-Junio 2022: Fulvestrant
2022: Metástasis hepáticas y pulmonares: Julio 2022-Noviembre 2022: Palbociclib+Fulvestrant Diciembre 2022-Abril 2023: Everolimus+Exemestano(Ex) Mayo 2023-Octubre 2023: Doxorrubicina liposomal pegilada (DLP)+Ex Noviembre 2023-Enero 2024: Stop DLP (FEVI 40%), TMO, Ex Noviembre 2023-Diciembre 2023: TMO, Capecitabina (stop intolerancia)+Ex Enero 2024-Actualidad: (FEVI 60%) TMO, DLP (7 ciclos hasta julio 2024)+Ex

Ex: exemestano, RH: receptores hormonales, TMO: tratamiento médico óptimo insuficiencia cardíaca, otras abreviaturas en el texto.

En la consulta de cardiología (junio de 2023) se realiza ecocardiografía que no presenta alteraciones significativas con buena función sistólica biventricular, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) del 57% (3D), E/e´de 6.4 y gradiente VD-AD de 24 mmHg, los biomarcadores cardíacos presentaban valores de troponina T de 6,2 ng/l, y NT-proBNP de 312 pg/ml. Se considera a la paciente como de muy alto riesgo de CTOX (**Tabla 2**) por lo que se cita para revisión en dos meses. En la valoración en septiembre de 2023 la paciente se encuentra asintomática desde el punto de vista cardiológico, se evidencia FEVI del 53%, con troponina T de 14.8 ng/l y NT-proBNP de 545 pg/ml). Se cita para seguimiento en un mes, y en octubre de 2023, presenta disnea a moderados esfuerzos, con FEVI del 40%, troponina T de 24.9 ng/l, y NT-proBNP de 1109 pg/ml, ante estos hallazgos se indica que se detenga el tratamiento con DLP, se mantiene exemestano y se inicia tratamiento para IC con función sistólica deprimida, sustituyendo olmesartán por sacubitrilo+valsartán 24/26x2, se añade espironolactona 12.5 mg al día y bisoprolol 2.5 al día y se mantiene metformina+empagliflozina.

En noviembre de 2023, la paciente presenta mejoría clínica sin disnea de esfuerzo, en la ecocardiografía la FEVI es del 45%, y la troponina T y NT-proBNP presentan valores de 19 ng/l y 855 pg/ml respectivamente, se aconseja buscar una alternativa a AC, en caso de no existir, esperar a ver evolución cardiológica. En este contexto se inicia tratamiento con capecitabina que es mal tolerado por la paciente, por lo que en enero de 2024 se plantea la reintroducción de DLP. En este momento, se encuentra sin incidencias clínicas significativas desde el punto de vista cardiológico, la ecocardiografía muestra una FEVI del 60%, y los biomarcadores valores de 18.1 ng/l y 307 pg/ml de troponina T y NT-proBNP respectivamente, por lo que bajo una estrategia de CP se decide iniciar de nuevo el tratamiento con DLP, iniciando primer ciclo en ese mismo mes. La paciente ha seguido controles cardiológicos periódicos inicialmente mensuales y posteriormente cada dos meses, habiendo recibido hasta julio de 2024, 7 ciclos de DLP, con estabilidad clínica, valores de FEVI todos por encima del 53%

y biomarcadores sin cambios significativos. En la revisión de julio de 2024, la FEVI es del 59% (3D), troponina T de 21.1 ng/l, NT-proBNP de 278 pg/ml, función renal e iones normales, bajo tratamiento con sacubitrilo+valsartán 49/51 mg x2, bisoprolol 2.5 mg x2, espironolactona 12.5 mgx1, empagliflozina+metformina 5/1000 mg x2, atorvastatina+ ezetimiba 40/10 mg x1

DISCUSIÓN

El tratamiento de los pacientes con cáncer de mama metastásico (CMM) que han progresado a una o varias líneas de tratamiento quimioterápico previo y que se encuentran con buen estado general, representa un reto para el médico. Las AC y los taxanos son una de las drogas más activas en CMM; sin embargo, la mayoría de pacientes con CMM han sido expuestos a regímenes basados en AC y taxanos ya sea en el contexto (neo)adyuvante o metastásico. En esta situación el re-tratamiento con AC se ve limitado por la CTOX, pese al largo intervalo de tiempo libre desde el tratamiento inicial con AC que presentan la mayoría de los pacientes [15].

Cáncer de mama y cardiotoxicidad

Más de 150000 mujeres son supervivientes de cáncer de mama en España, y gracias a los avances en la detección y tratamiento de la enfermedad, la supervivencia a 5 años es de 82,8% de forma global, y supera el 99% en las pacientes diagnosticadas con enfermedad exclusivamente en la mama[16]. Aunque las mujeres viven más tiempo, corren un mayor riesgo de desarrollar y morir a causa de ECV en comparación con la población general, en parte debido a los efectos tardíos de los tratamientos cardiotóxicos [17,21]. La ECV incidente puede ocurrir poco después del tratamiento del cáncer con fármacos potencialmente cardiotóxicos, lo que ha llevado al desarrollo de guías clínicas para la vigilancia CV y el tratamiento de ECV en pacientes bajo tratamiento antitumoral [12,22,23]. Las guías clínicas actuales recomiendan la vigilancia de la función cardíaca entre los pacientes que reciben QT basada en AC, antes de la administración de la terapia, regularmente durante el tratamiento y 1-2 años después de finalizar el tratamiento [12,22,24,25].

Cardiotoxicidad por antraciclinas

La CTOX asociada a AC puede incluir el desarrollo de una miocardiopatía, arritmias, alteraciones electrocardiográficas y miocarditis-pericarditis, sin embargo, su manifestación más frecuente y clínicamente significativa es la aparición de disfunción ventricular izquierda con una presentación clínica que varía desde la disfunción subclínica asintomática del VI hasta estadios avanzados de miocardiopatía dilatada con IC. Según el momento de aparición se puede diferenciar en:

- CTOX aguda por AC: ocurre durante o inmediatamente después de una dosis única de AC y ocurre en <1% de los pacientes [26]. Puede manifestarse como disfunción ventricular, anomalías del ECG, arritmias y síndrome de pericarditis-miocarditis. La mayoría de estos eventos son transitorios y normalmente se resuelven en una semana y no están relacionados con la dosis.
- CTOX crónica progresiva por AC de inicio precoz: generalmente se presenta temprano, ya sea durante el tratamiento o dentro de un año después de la finalización del tratamiento, y ocurre en 1,6-2,1%. [26]
- CTOX crónica progresiva por AC de aparición tardía: se presenta a partir del año después de finalizar el tratamiento y que puede aparecer hasta décadas después de la primera dosis, y aparece en el 1,6% al 5% de los pacientes [26].

La CTOX crónica se manifiesta como reducción de la FEVI asintomática, miocardiopatía o IC sintomática.[26] y está relacionada con la dosis y el riesgo se puede minimizar asegurando que no se exceda la dosis acumulada total de por vida de una AC administrada a un paciente.

El papel de los diferentes factores que pueden influir en la aparición de CTOX se destaca en una revisión sistemática y un metaanálisis de 55 ensayos controlados aleatorios publicados para aclarar el riesgo de CTOX temprana y tardía en pacientes tratados con AC[27]. Esta revisión reveló que la mayoría de las mujeres con cáncer de mama avanzado tenían un riesgo significativamente mayor de aparición clínica de cardiotoxicidad con tratamiento basados con AC en comparación con regímenes sin AC [OR 5,43; Intervalo de confianza (IC) del 95%: 2,34-12,62], siendo el riesgo de CTOX clínica menor con epirrubicina versus doxorrubicina (OR 0,39; IC del 95%: 0,20-0,78), doxorrubicina liposomal versus no liposomal (OR 0,18; IC 95%: 0,08-0,38), y con un tratamiento concomitante cardioprotector (OR 0,21; IC 95%: 0,13-0,33)[27].

La miocardiopatía debida a AC puede ser reversible[28]. La eficacia de los inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (IECA) y los betabloqueantes se evaluó prospectivamente en 201 pacientes con miocardiopatía asociada a AC, Se descubrió una asociación inversa entre el intervalo de tiempo entre el final de la QT y el inicio del tratamiento de la IC en términos de mejora de la FEVI[29], de forma que esta reversibilidad depende de un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno, enfatizando la importancia de una monitorización estrecha que puede resultar muchos casos en la normalización de la FEVI, con una disminución concurrente de los eventos cardíacos.Se observó una mayor mejora en la función cardíaca en pacientes que recibieron una combinación de IECA y betabloqueantes que en aquellos que recibieron cualquiera de los tratamientos solos, destacando este estudio, la importancia de considerar e intentar siempre un tratamiento basado en la combinación de estos dos tipos de medicamentos en todos los pacientes que desarrollan CTOX por AC[29,30].

Recientemente, las nuevas Guías de CO de la ESC establecieron que los pacientes con disfunción cardíaca asociada a AC, sintomática y asintomática deben ser tratados de acuerdo con las guías de IC de la misma manera que la población general con IC[12,31,32].

Disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del Cáncer

En 2021, la Sociedad Internacional de CO (ICOS) emitió nuevas definiciones de cardiotoxicidad, en lo que respecta a la disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer (DC-RTC)[33] y que fueron incorporadas a las guías ESC de CO publicadas en 2022[12]. Se diferenció en DC-RTC sintomática y asintomática. La DC-RTC sintomática representa la IC, un síndrome clínico que consiste en síntomas cardinales (p. ej., disnea, edema de tobillos y fatiga) que pueden ir acompañados de signos (p. ej., presión venosa yugular elevada, crepitantes pulmonares y edema periférico) y que se ha dividido tradicionalmente en distintos fenotipos según el valor de FEVI: ≤40%=IC con FEVI reducida; 41–49%= IC con FEVI levemente reducida ; ≥50% = IC con FEVI conservada, y en cualquiera de ellos puede ir desde leve a muy grave, en función de que no sea necesario intensificar el tratamiento, hasta el otro extremo en que puede ser necesario apoyo inotrópico, asistencia mecánica circulatoria o consideración de trasplante.

Por otra parte la DC-RTC asintomática se clasifica en:

1. Disfunción leve: FEVI ≥50 % y nueva disminución relativa en el strain global longitudinal (SGL) en >15 % con respecto al valor inicial y/o nuevo aumento de los biomarcadores cardíacos.
2. Disfunción moderada: nueva caída de la FEVI ≥10% a 40%-49%, o nueva reducción de la FEVI en <10 puntos de porcentaje hasta FEVI de 40–49% y nueva disminución relativa en el SGL en >15 % con respecto al valor inicial y/o nuevo aumento de los biomarcadores cardiacos.
3. Disfunción grave: nueva reducción de la FEVI a <40%.

Estratificación del riesgo de cardiotoxicidad

El riesgo de toxicidad CV es una variable dinámica que cambia durante el proceso del cáncer y está influenciada por varias condiciones modificables y no modificables (incluyendo edad, sexo, factores genéticos, cáncer previo y terapias contra el cáncer, y factores de riesgo CV preexistentes y ECV), así como por el tipo, duración e intensidad de las terapias contra el cáncer. Por lo tanto, una evaluación inicial integral del riesgo de toxicidad CV es fundamental para tomar decisiones adecuadas sobre el tratamiento del cáncer, organizar estrategias preventivas personalizadas y monitorear la terapia.

La asociación de insuficiencia cardíaca (HFA de sus siglas en ingles) y la sociedad internacional de CO (ICOS)[34] establecieron una puntuación de estratificación de riesgo inicial que ha sido incorporada a las guías de CO de la ESC con una recomendación de clase IIa, nivel de evidencia C[12]. La puntuación HFA-ICOS se desarrolló, después de un análisis sistemático de la literatura, para siete clases de terapias contra el cáncer potencialmente cardiotóxicas (QT con AC, terapias dirigidas a HER2, inhibidores del VEGF, inhibidores BCR-ABL de segunda y tercera generación), inhibidores del proteasoma, inhibidores de RAF y MEK, y terapias de privación de andrógenos para el cáncer de próstata[12]. En la Tabla 1 se presenta la puntuación para la estratificación del riesgo en el tratamiento con AC.

Prevención de la toxicidad cardiovascular relacionada con las antraciclinas

La optimización de la salud CV y la prevención de la toxicidad CV relacionada con la terapia del cáncer (TCV-RTC) es fundamental para ofrecer a los pacientes la mejor terapia contra el cáncer con la menor CTOX posible. Las guías de la ESC de CO recomiendan la determinación del riesgo de TCV-RTC (bajo, moderado, alto o muy alto) para una variedad de terapias contra el cáncer (por ejemplo, agentes citotóxicos, inmunoterapias, radiación y terapias hormonales)[12].

Las AC siguen siendo un componente importante de la terapia contra el cáncer tanto para neoplasias malignas sólidas como hematológicas; sin embargo, se asocian con un mayor riesgo de disfunción ventricular izquierda e IC según una dosis acumulada (>250 mg/m2) y la presencia de factores de riesgo y/o ECV[35]. Se han recomendado varias estrategias para disminuir la CTOX relacionada con las AC, incluidos tiempos de infusión más prolongados, formulaciones liposomales y dexrazoxano. La consideración de AC liposomales en pacientes adultos con riesgo alto y muy alto de TCV-RTC cuando está indicada la quimioterapia con AC es un enfoque razonable según lo recomendado por las guías de CO de la ESC (clase IIa, nivel de evidencia B)[12]. El dexrazoxano se ha estudiado como agente cardioprotector tanto en la población con cáncer pediátrico como en adultos para TCV-RTC inducido por AC[36].

Varios estudios han explorado la eficacia cardioprotectora de estrategias neurohormonales con IECA, antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA II) y betabloqueantes, principalmente en pacientes con cáncer de mama que reciben regímenes que contienen AC +/- trastuzumab. En un metanálisis reciente que incluyó pacientes con cáncer tratados con quimioterapia con AC y terapias dirigidas a HER2, se observó un beneficio significativo en el uso de la terapia neurohormonal con la prevención de la reducción de la FEVI. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticas en la incidencia de IC manifiesta ni en los resultados clínicos[37].

Los estudios realizados, implican pocos pacientes, relativamente jóvenes y sanos (principalmente cáncer de mama) con pocas comorbilidades, diferentes definiciones de CTOX, diferentes medicamentos cardíacos y una corta duración del seguimiento, que pueden explicar los pequeños beneficios informados en la literatura[38]. Con base en la literatura, las guías de la ESC sobre CO[12], recomiendan que se deben considerar los IECA, ARAII y betabloqueantes en pacientes que reciben AC y/o terapias anti-HER2 con riesgo alto y muy alto de toxicidad CV (clase IIa; nivel de evidencia B). así como para aquellos que reciben otras terapias contra el cáncer que pueden causar IC (clase IIa; nivel

de evidencia C)[12]. Se necesitan ensayos adicionales a gran escala antes de que estos agentes se recomienden como estándar de atención para pacientes de menor riesgo expuestos a una terapia contra el cáncer potencialmente cardiotóxica.

Se ha demostrado que los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM), como la espironolactona, además de los IECA, ARAII o betabloqueantes, reducen la mortalidad CV en pacientes con IC y FEVI reducida. Actualmente se están explorando ARM para reducir la CTOX inducida por AC[39]. Las estatinas son otra clase de fármaco que se está explorando por su función cardioprotectora en pacientes con cáncer expuestos a agentes cardiotóxicos y actualmente están recomendadas por las guías de CO de la ESC para la prevención primaria en pacientes con cáncer con riesgo alto y muy alto de TCV-RTC (clase IIa; nivel de evidencia B)[12].

Si bien el impacto de las estrategias de prevención farmacológica actuales continúa evolucionando, es importante considerar el beneficio de las modificaciones en el estilo de vida. Un diagnóstico de cáncer, especialmente en las etapas avanzadas, puede provocar depresión, comportamiento sedentario, pérdida de capacidad funcional y aumento de peso, todo lo cual puede aumentar el riesgo de que un individuo experimente un evento cardíaco, especialmente mientras está en terapia activa contra el cáncer. Los estudios, principalmente en la población con cáncer de mama, han demostrado menos eventos cardiovasculares en pacientes con cáncer que hacen ejercicio de forma regular[40]. La American Heart Association recomienda un modelo integral (CORE) para identificar pacientes con alto riesgo de TCV-RTC y el uso de un enfoque multimodal (ejercicio más asesoramiento nutricional y evaluación del riesgo CV) para prevenir o mitigar eventos cardiovasculares[41].

Cardiotoxicidad permisiva

La estrategia de CP es un compromiso dinámico que reconoce que no todas las complicaciones CV son irreversibles y que un cierto grado de CTOX, bajo control médico, puede ser una opción aceptable en compensación con el beneficio conseguido por terapias altamente efectivas dirigidas contra el cáncer.

En el subconjunto de pacientes con cáncer con patología CV preexistente la CP se considera, como una optimización del tratamiento y seguimiento del paciente, para lograr el mejor resultado oncológico sin eventos CV adversos importantes letales o debilitantes. En última instancia, la CP tiene como objetivo uno de los más importantes de la CO, que es evitar interrumpir el tratamiento antitumoral

La interrupción del tratamiento contra el cáncer debido a la CTOX se ha asociado con peores resultados en pacientes con cáncer de mama HER2[42,43]. Puede ser razonable extrapolar estos hallazgos a otros tratamientos anticancerígenos, aunque los datos son limitados. En un estudio retrospectivo, las reducciones y retrasos en las dosis de antraciclina se asoció con un riesgo de mortalidad tres veces mayor (HR: 3,17; IC del 95%: 1,7–5,9; P < 0,001) en pacientes con cáncer de mama localizado[44].

Existe una evidencia creciente que la continuación del tratamiento antitumoral potencialmente cardiotóxico, en pacientes que desarrollan CTOX leve a moderada, y el inicio del mismo en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca, se puede lograr de manera segura, en series de pacientes tratados con trastuzumab y AC[45,46].

Los puntos clave en los que se basa una estrategia de CP son[14]:

1. Plan de seguimiento claro
2. Acceso rápido al especialista en CO
3. Toma de decisiones compartida
4. Seguimiento periódico de efectos secundarios frecuentes
5. Reconocimiento temprano de CTOX subclínica
6. Optimización de terapias existentes
7. Manejo oportuno de enfermedades cardiotóxicas.

Lo que se pretende con el paradigma de la permisividad, es cambiar la mentalidad ante la CTOX de forma que la pregunta que tradicionalmente se realizaba que era: "¿Debería suspenderse esta terapia?" pase a: "¿Cómo podemos continuar esta terapia de forma segura?". Su aplicación está guiada por la comprensión del tratamiento del cáncer, las alternativas y el pronóstico de los pacientes, y puede incluir el inicio de medidas cardioprotectoras, procedimientos cardíacos intervencionistas, manejo de comorbilidades o un cese temporal en el tratamiento del cáncer.

CONCLUSIÓN

En el presente artículo se ha presentado un caso de CMM, en el que el mejor tratamiento eran las AC. La paciente presentaba un riesgo de CTOX muy alto, en función de sus antecedentes de tratamiento oncológico y factores de riesgo CV. En esta situación se procedió a un seguimiento estrecho, estando ya bajo tratamiento con medidas cardioprotectoras como ARAII, estatinas e inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2). En la evolución se observa la aparición de sintomatología leve a moderada junto con deterioro de la función ventricular, constituyendo un caso de DC-RTC severo, que obligó a la interrupción del tratamiento con AC. Se instauraron medidas de tratamiento para IC con FEVI reducida de acuerdo a las guías europeas de IC, consiguiendo una mejoría de la sintomatología. La intervención precoz permitió la reversibilidad de las alteraciones de los biomarcadores cardíacos y la recuperación de la función ventricular. En este contexto y después de haber fallado otras líneas de tratamiento, y con una estrategia de CP, se reinició de nuevo el tratamiento con AC concomitante con el tratamiento médico óptimo de la IC, permitiendo una estabilidad clínica de la paciente desde el punto de vista cardiológico y un control de la enfermedad oncológica desde la reinstauración de las AC hasta la actualidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. Circulation. 2016 Mar 15;133(11):1104-14.
2. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. Cancer. 2003 Jun 1;97(11):2869-79.
3. 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 15;344(11):783-92.
4. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer CE Jr, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. J Clin Oncol. 2011 Sep 1;29(25):3366-73.
5. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. N Engl J Med. 2003 Jul 31;349(5):427-34.
6. Maitland ML, Kasza KE, Karrison T, Moshier K, Sit L, Black HR, et al. Ambulatory monitoring detects sorafenib-induced blood pressure elevations on the first day of treatment. Clin Cancer Res. 2009 Oct 1;15(19):6250-7.:
7. Yuen A, Crandall B. Cardiovascular Effects of Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma at the VA San Diego Healthcare System. Fed Pract. 2019 May;36(Suppl 3):S18-S24.
8. Manouchehri A, Kanu E, Mauro MJ, Aday AW, Lindner JR, Moslehi J. Tyrosine Kinase Inhibitors in Leukemia and Cardiovascular Events: From Mechanism to Patient Care. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2020 Feb;40(2):301-308.
9. Ganatra S, Sharma A, Shah S, Chaudhry GM, Martin DT, Neilan TG, et al. Ibrutinib-Associated Atrial Fibrillation. JACC Clin Electrophysiol. 2018 Dec;4(12):1491-1500.

10. Palaskas N, Lopez-Mattei J, Durand JB, Iliescu C, Deswal A. Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis: Pathophysiological Characteristics, Diagnosis, and Treatment. J Am Heart Assoc. 2020 Jan 21;9(2):e013757.
11. Polk A, Vistisen K, Vaage-Nilsen M, Nielsen DL. A systematic review of the pathophysiology of 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. BMC Pharmacol Toxicol. 2014 Sep 4;15:47.
12. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J. 2022 Nov 1;43(41):4229-4361.
13. Larsen CM, Garcia Arango M, Dasari H, Arciniegas Calle M, Adjei E, et al. Association of Anthracycline With Heart Failure in Patients Treated for Breast Cancer or Lymphoma, 1985-2010. JAMA Netw Open. 2023 Feb 1;6(2):e2254669. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.54669. Erratum in: JAMA Netw Open. 2023 Mar 1;6(3):e234015.
14. Porter C, Azam TU, Mohananey D, Kumar R, Chu J, Lenihan D, et al. Permissive Cardiotoxicity: The Clinical Crucible of Cardio-Oncology. JACC CardioOncol. 2022 Sep 20;4(3):302-312.
15. Al-Batran SE, Bischoff J, von Minckwitz G, Atmaca A, Kleeberg U, Meuthen I, et al. The clinical benefit of pegylated liposomal doxorubicin in patients with metastatic breast cancer previously treated with conventional anthracyclines: a multicentre phase II trial. Br J Cancer. 2006 Jun 5;94(11):1615-20.
16. AECC (2024). Pronóstico del cáncer de mama: mortalidad y esperanza de vida. Observatorio del cáncer AECC. Disponible en: https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama/evolucion-cancer-mama
17. Strongman H, Gadd S, Matthews A, Mansfield KE, Stanway S, Lyon AR, et al. Medium and long-term risks of specific cardiovascular diseases in survivors of 20 adult cancers: a population-based cohort study using multiple linked UK electronic health records databases. Lancet. 2019 Sep 21;394(10203):1041-1054.
18. Riihimäki M, Thomsen H, Brandt A, Sundquist J, Hemminki K. Death causes in breast cancer patients. Ann Oncol. 2012 Mar;23(3):604-610.
19. Bradshaw PT, Stevens J, Khankari N, Teitelbaum SL, Neugut AI, Gammon MD. Cardiovascular Disease Mortality Among Breast Cancer Survivors. Epidemiology. 2016 Jan;27(1):6-13
20. 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 14;368(11):987-98.
21. Ramin C, Schaeffer ML, Zheng Z, et al. All-cause and cardiovascular disease mortality among breast cancer survivors in CLUE II, a long-standing community-based cohort. JNCI J Natl Cancer Inst. 2021;113(2):137-145.
22. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American society of clinical oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2017;35(8):893-911.
23. Mehta LS, Karol Watson CE, Barac A, et al.; American Heart Association Cardiovascular Disease in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Cardiovascular disease and breast cancer: where these entities intersect: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2018;137(8):e30-e66.
24. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines: Survivorship v2.20).2020. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/survivorship.pdf. Accessed January 2, 2024.
25. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al.; ESMO Guidelines Committee; Electronic address: Clinicalguidelines@esmo.org. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. Ann Oncol. 2020;31(2):171-190.
26. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, et al; ESMO Guidelines Working Group. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii155-66.
27. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMC Cancer. 2010 Jun 29;10:337.
28. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of Anthracyclines. Front Cardiovasc Med. 2020 Mar 18;7:26.
29. 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 19;55(3):213-20.
30. 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 2;131(22):1981-8.

31. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726.
32. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2023 Oct 1;44(37):3627-3639.
33. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. Eur Heart J. 2022 Jan 31;43(4):280-299.
34. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. Eur J Heart Fail. 2020 Nov;22(11):1945-1960.
35. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2017 Mar 10;35(8):893-911.
36. Macedo AVS, Hajjar LA, Lyon AR, Nascimento BR, Putzu A, Rossi L, et al. Efficacy of Dexrazoxane in Preventing Anthracycline Cardiotoxicity in Breast Cancer. JACC CardioOncol. 2019 Sep 24;1(1):68-79.
37. Vaduganathan M, Hirji SA, Qamar A, Bajaj N, Gupta A, Zaha V, et al. Efficacy of Neurohormonal Therapies in Preventing Cardiotoxicity in Patients with Cancer Undergoing Chemotherapy. JACC CardioOncol. 2019 Sep;1(1):54-65.
38. Kikuchi R, Shah NP, Dent SF. Strategies to Prevent Cardiovascular Toxicity in Breast Cancer: Is It Ready for Primetime? J Clin Med. 2020 Mar 25;9(4):896.
39. 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.
40. Jones LW, Habel LA, Weltzien E, Castillo A, Gupta D, Kroenke CH, et al. Exercise and Risk of Cardiovascular Events in Women With Nonmetastatic Breast Cancer. J Clin Oncol. 2016 Aug 10;34(23):2743-9.
41. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, Alfano CM, Franklin BA, Jones LW, et al; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Secondary Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Peripheral Vascular Disease. Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2019 May 21;139(21):e997-e1012.
42. Sardesai S, Sukumar J, Kassem M, Palettas M, Stephens J, Morgan E, et al. Clinical impact of interruption in adjuvant Trastuzumab therapy in patients with operable HER-2 positive breast cancer. Cardiooncology. 2020 Nov 5;6(1):26.
43. Gong IY, Verma S, Yan AT, Ko DT, Earle CC, Tomlinson GA, et al. Long-term cardiovascular outcomes and overall survival of early-stage breast cancer patients with early discontinuation of trastuzumab: a population-based study. Breast Cancer Res Treat. 2016 Jun;157(3):535-44.
44. Liutkauskiene S, Grizas S, Jureniene K, Suipyte J, Statnickaite A, Juozaityte E. Retrospective analysis of the impact of anthracycline dose reduction and chemotherapy delays on the outcomes of early breast cancer molecular subtypes. BMC Cancer. 2018 Apr 20;18(1):453.
45. Nowsheen S, Aziz K, Park JY, Lerman A, Villarraga HR, Ruddy KJ, et al. Trastuzumab in Female Breast Cancer Patients With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. J Am Heart Assoc. 2018 Aug 7;7(15):e008637.
46. Leong DP, Cosman T, Alhussein MM, Kumar Tyagi N, Karampatos S, Barron CC, et al. Safety of Continuing Trastuzumab Despite Mild Cardiotoxicity: A Phase I Trial. JACC CardioOncol. 2019 Jul 17;1(1):1-10.



Número monográfico de Latido realizado con la colaboración
no condicionada de Bayer Hispania

