

Artículo de revisión

Fundamentos de las unidades de cardio-oncología



Lara F. Nhola y Hector R. Villarraga*

Department of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, Estados Unidos

Historia del artículo:

On-line el 22 de mayo de 2017

Palabras clave:

Unidades de cardio-oncología

Cardiotoxicidad

Paciente con cáncer

Superviviente al cáncer

RESUMEN

Con el número cada vez mayor de supervivientes al cáncer, a menudo con enfermedades cardiovasculares o factores de riesgo preexistentes o nuevos, ha surgido la necesidad de una nueva especialidad en el ámbito de la atención cardiovascular que pueda evaluar y tratar a estos pacientes, conjuntamente con nuestros colegas de hematología y oncología. De la misma manera, todos los proveedores de atención médica que participan en el cuidado de pacientes con cáncer y enfermedad cardíaca deben ser plenamente conscientes del impacto adverso de la enfermedad cardiovascular en la supervivencia de estos pacientes. La colaboración es necesaria para mitigar el efecto de la toxicidad cardiovascular asociada con estas terapias anticancerosas que salvan vidas. Los cardio-oncólogos tienen un papel fundamental en la unión entre las dos especialidades creando un plan integral para abordar las comorbilidades y proporcionando orientación para la elección del tratamiento óptimo. En esta revisión de 3 partes se describen: a) el impacto significativo de las terapias anticancerosas en la salud cardiovascular de los pacientes con cáncer y los supervivientes a este; b) la ventaja de un equipo multidisciplinario para abordar estas complicaciones cardiovasculares, y c) la prestación de atención clínica a los pacientes con cáncer y enfermedad cardíaca.

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Rationale for Cardio-Oncology Units

ABSTRACT

With the rapidly rising number of patients surviving cancer, often in the setting of new or pre-existing cardiovascular disease and risk factors, a need has arisen for a specialty within the realm of cardiovascular care that can evaluate and manage these patients along with our colleagues in oncology and hematology. By the same token, all health care providers involved in the care of cancer patients with heart disease must be fully aware of the impact of adverse cardiovascular effects on the survival of these patients. Collaboration is required to mitigate the effect of cardiovascular toxicity associated with these necessary life-saving cancer therapies. The cardio-oncologist plays a pivotal role in bridging the 2 specialties, by creating a comprehensive plan to address the comorbidities as well as to provide guidance on the optimal choice of therapy. In this 3-part review, we will outline: a) the significant impact of cancer therapies on the cardiovascular health of patients with cancer and cancer survivors, b) the advantage of a multidisciplinary team in addressing these cardiovascular complications, and c) the delivery of clinical care to patients with cancer and heart disease.

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Cardio-oncology units

Cardiotoxicity

Cancer patients

Cancer survival

Abreviaturas

CV: cardiovascular

DCRTC: disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer

ECV: enfermedad cardiovascular

IC: insuficiencia cardíaca

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular

VI: ventrículo izquierdo

INTRODUCCIÓN

El cáncer y las enfermedades cardiovasculares (ECV) pueden coexistir en un mismo paciente debido a la presencia de factores de riesgo comunes y por el envejecimiento¹; además, cada vez hay más datos que indican una mayor prevalencia de las ECV en los pacientes a los que se diagnostica un cáncer². Además, las terapias oncológicas pueden tener multitud de efectos en el sistema cardiovascular (CV), según cuál sea el tipo de tratamiento aplicado. Por otro lado, para un paciente con cáncer y una ECV preexistente al que se aplica un tratamiento oncológico, aumenta el riesgo de aparición de cardiotoxicidad³. Se ha descrito que las complicaciones CV tienen profundas repercusiones en la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes con cáncer^{4,5}, lo cual implica que su identificación y tratamiento temprano deben pasar a ser un elemento importante de la asistencia general prestada a los pacientes con cáncer⁶⁻⁸.

* Autor para correspondencia: Division of Cardiovascular Diseases, Mayo Clinic, 200 First Street SW, Gonda 5-368, Rochester, 55905 Minnesota, Estados Unidos.
Correo electrónico: villarraga.hector@mayo.edu (H.R. Villarraga).

Esto ha llevado al surgimiento de una nueva disciplina denominada «cardio-oncología», que aborda las necesidades CV de los pacientes con cáncer y optimiza su asistencia con un enfoque multidisciplinario. Este nuevo campo tiene como objetivo controlar de manera óptima los efectos CV adversos del tratamiento del cáncer, así como facilitar la asistencia general de los pacientes con cáncer desde la evaluación inicial hasta la supervivencia⁶.

En esta revisión se recogen las repercusiones importantes que tienen los tratamientos oncológicos en la salud CV de los pacientes con cáncer y los pacientes que han sobrevivido a un cáncer, así como las ventajas de un servicio integral de cardio-oncología para abordar la toxicidad CV y prestar la asistencia clínica a los pacientes con cáncer y cardiopatías.

DEFINICIÓN DEL RIESGO

En las últimas 2 décadas se han producido mejoras importantes en la asistencia de los pacientes con cáncer. La combinación de un diagnóstico precoz del cáncer, el uso de los nuevos tratamientos dirigidos, la radioterapia y las técnicas quirúrgicas más radicales ha llevado a una disminución de la mortalidad asociada al cáncer^{9,10}. Se estima que en Estados Unidos hay 14,5 millones de personas que han sobrevivido a largo plazo a un cáncer pediátrico o del adulto, y se prevé que esta cifra alcance los 19 millones en 2024^{9,11,12}. Sin embargo, los tratamientos eficaces del cáncer pueden conllevar complicaciones CV a corto y a largo plazo que pueden comprometer los beneficios clínicos obtenidos al influir en la calidad de vida y la supervivencia^{5,6,9,10} (figura 1)⁵. De hecho, el riesgo de muerte CV con algunos grupos de tumores puede superar el de la recaída del tumor en muchos tipos de cáncer^{13,14}.

La totalidad del sistema CV puede verse afectada por los tratamientos oncológicos, si bien la cardiotoxicidad se define principalmente en función de los cambios en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (VI)^{10,15}. El espectro de los efectos CV adversos de los tratamientos oncológicos incluye la disfunción del VI y la insuficiencia cardiaca (IC), los síndromes coronarios agudos, la hipertensión, las alteraciones del ritmo, los episodios tromboembólicos, las valvulopatías y la enfermedad pericárdica (figura 2)¹⁶.

La disfunción del VI y la IC son las manifestaciones más frecuentes. La incidencia de disfunción del VI e IC oscila entre el 5 y el 25% de los pacientes tratados con antraciclinas^{17,18}; entre el 2 y el 33% con un tratamiento dirigido al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)^{16,19}, y entre los pacientes tratados con terapias dirigidas al receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2), el de la IC es de alrededor de un 2,5% y el de la disfunción VI,

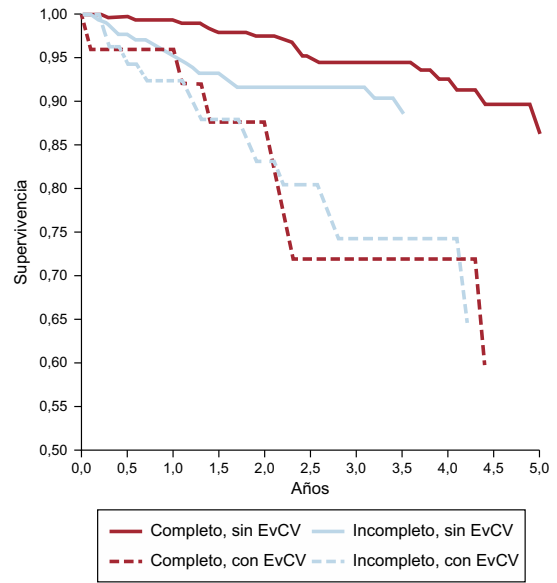


Figura 1. Eventos cardiovasculares (EvCV) en pacientes que reciben un tratamiento completo o incompleto con trastuzumab. Se observa que los pacientes con EvCV tienen una peor supervivencia, tanto si se completa el tratamiento con trastuzumab como si no. Reproducido de Wang et al.⁵ con permiso.

del 11,2%²⁰. La miocardiopatía inducida por antraciclinas con frecuencia es irreversible si no se identifica pronto, puesto que el inicio temprano de un tratamiento estándar para la IC es uno de los factores cruciales para su recuperación^{16,17,21}. Puede conducir a una IC terminal progresiva con un pronóstico peor que el de las miocardiopatías isquémica o dilatada, y posiblemente peor incluso que el de la recaída del cáncer^{6,22,23}.

La hipertensión sistémica (de nuevo inicio o agravamiento de la ya existente) se ha identificado como un efecto adverso frecuente asociado a los inhibidores del VEGF. La incidencia de hipertensión oscila entre el 19,1 y el 44,4%; la más baja es la observada en los pacientes tratados con sorafenib y la más alta, la que se da con regorafenib²⁴. Se ha descrito que la hipertensión de grado alto (grado 3 o 4) secundaria al tratamiento con axitinib se asocia con una morbilidad significativa y podría conducir a la necesidad de reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con este fármaco²⁵.

Las arritmias, especialmente las bradiarritmias, son la toxicidad observada con mayor frecuencia a causa de los inhibidores de microtúbulos, como el docetaxel y el paclitaxel²⁶. Se ha observado

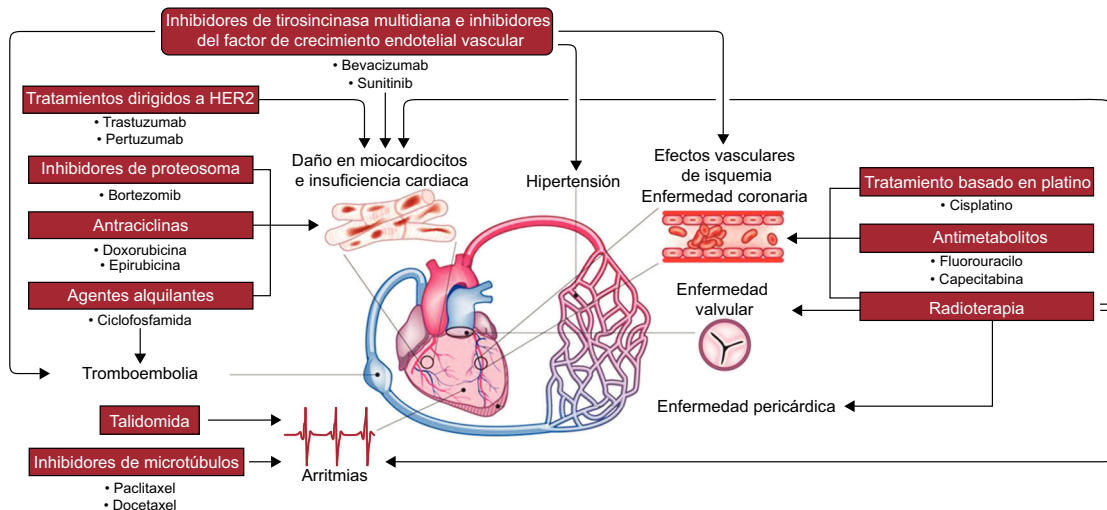


Figura 2. Esquema general de los efectos adversos cardiovasculares de la quimioterapia y la radioterapia. HER2: receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2. Reproducido de Lenneman et al.¹⁶ con permiso.

una bradicardia asintomática y autolimitada en hasta un 29% de los pacientes²⁶. En comparación, las arritmias graves, como las taquiarritmias supraventricular y ventricular, son muy poco frecuentes (incidencias del 0,24 y el 0,26% respectivamente) y además suelen ser autolimitadas^{16,26-28}. El riesgo de prolongación del QT varía con los distintos fármacos; el que tiene un efecto más importante es el trióxido de arsénico. Este fármaco prolonga el intervalo QT en un 26-93% de los pacientes, y no es infrecuente que se registren arritmias letales como la *torsade de pointes*²⁹. De entre los demás tratamientos oncológicos, los inhibidores de la tirosinasa, y concretamente el vandetanib, ocupan el segundo lugar en cuanto a la incidencia de prolongación del QT³⁰⁻³².

El síndrome coronario agudo puede incluir la totalidad del espectro que va de la angina inestable al infarto agudo de miocardio e incluso la muerte súbita cardiaca. Se trata de un efecto adverso de algunos tratamientos oncológicos muy poco frecuente, pero que puede ser grave²⁴. El síndrome coronario agudo prematuro es una de las consecuencias tardías más preocupantes de la quimioterapia basada en cisplatino, y se da en un 5,6-6,7% de los pacientes, con un riesgo relativo 3 veces superior al de los individuos de control de la misma edad^{16,33}. En cambio, la isquemia cardiaca es una complicación a corto plazo que se asocia con el antimetabolito 5-fluorouracilo, así como los inhibidores de VEGF, con una incidencia que va del 1,5 al 2%³⁴⁻³⁶.

El riesgo de complicaciones CV que los tratamientos oncológicos implican se ve potenciado por otros factores propios del paciente y del tratamiento, como las enfermedades CV subyacentes, el tratamiento combinado y la radioterapia previa⁶. Por ejemplo, Armstrong et al.³⁷ indicaron que los factores de riesgo CV, y en especial la hipertensión, aumentaban significativamente el riesgo de enfermedad coronaria (riesgo relativo [RR] = 6,1), IC (RR = 19,4), valvulopatía (RR = 13,6) y arritmia (RR = 6,0) de los pacientes supervivientes a un cáncer que habían recibido tratamiento de radioterapia torácica o quimioterapia con antraciclina. Además, el riesgo de cada evento cardiaco aumentaba con el incremento en el número de factores de riesgo CV.

Considerados en conjunto, estos datos indican que las complicaciones CV son frecuentes y tienen trascendencia clínica. Esto justifica que los oncólogos/hematólogos y los cardiólogos estén pendientes de los posibles riesgos cardiacos del tratamiento oncológico, sobre todo en los pacientes en los que se han identificado factores de riesgo, así como de la necesidad de un diagnóstico temprano y un tratamiento inmediato de los factores de riesgo CV o de las complicaciones, para evitar o minimizar el riesgo de eventos cardiacos que pueden ser graves en los pacientes con cáncer o que han sobrevivido a él.

PROGRAMA MULTIDISCIPLINARIO DE CARDIO-ONCOLOGÍA

La comunidad médica es cada vez más consciente de los posibles problemas CV en los pacientes con cáncer y los que han sobrevivido a él, tal como se ha resaltado recientemente en una encuesta nacional³⁸ y una encuesta internacional³⁹ sobre cardio-oncología. Sin embargo, la encuesta internacional señaló también la existencia de grandes diferencias en la práctica clínica entre los cardiólogos y los oncólogos por lo que respecta al diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes oncológicos con riesgo de complicaciones CV, así como en el tratamiento clínico adecuado de los pacientes oncológicos que presentan una disfunción cardiaca relacionada con el tratamiento del cáncer (DCRTC). Por ejemplo, en un caso de DCRTC inducida por trastuzumab, los oncólogos mostraron una mayor probabilidad de «interrumpir el tratamiento con trastuzumab y reanudar si la fracción de eyección se normaliza», mientras que los cardiólogos mostraron una mayor tendencia a «interrumpir el tratamiento con trastuzumab definitivamente», con lo que se priva a estos pacientes de un tratamiento que puede salvarles la vida³⁹. Además, en la

práctica clínica habitual con pacientes que han sobrevivido a un cáncer, es bajo el cumplimiento de la vigilancia cardiaca y el tratamiento de la IC según lo recomendado por las guías. Lamentablemente, la disfunción cardiaca se suele diagnosticar tardíamente en el contexto de los signos y síntomas de la IC y se trata de manera inapropiada⁴⁰. Por consiguiente, un abordaje multidisciplinario que combine el conocimiento experto de cardiología y oncología en un trabajo de colaboración es crucial para optimizar la evolución clínica de los pacientes^{8,41-44}.

Efectos beneficiosos aportados por la asistencia multidisciplinaria en cardio-oncología

Los equipos multidisciplinarios deberán mejorar la coordinación, la comunicación y la toma de decisiones acordadas por los miembros del equipo cardiaco y los pacientes, y ayudarán a mejorar su evolución⁴⁵. El proceso de derivación del paciente por parte de los profesionales de la salud de primera línea puede verse facilitado a través de un punto de acceso común, como la historia clínica electrónica. Esto, junto con la facilidad de la derivación, deberá acelerar la evaluación del paciente, así como la vigilancia cardiaca, y mejorará su satisfacción con la asistencia⁴⁶. Las reuniones de grupo con participantes expertos en múltiples campos de interés para la cardio-oncología permitirían reducir las lagunas existentes en el conocimiento y mejorar la homogeneidad de la asistencia prestada a los pacientes^{46,47}. Esto resulta especialmente importante, puesto que actualmente se carece de guías para el tratamiento CV de los pacientes con cáncer, antecedentes de cáncer y tratamiento de las complicaciones CV del tratamiento del cáncer. Solo existe un documento de consenso de un grupo de expertos de la *American Society of Echocardiography* y la *European Association of Cardiovascular Imaging*¹⁵, y en 2016 la *Canadian Cardiovascular Society* acaba de publicar su guía para la evaluación y el tratamiento de las complicaciones CV del tratamiento del cáncer³¹. Además, la evidencia existente indica que la asistencia interdisciplinaria de los pacientes, incluida la consulta de cardiología en el tratamiento de los pacientes con DCRTC⁴⁰ así como en otras poblaciones de IC^{48,49}, mejora los resultados clínicos. La asistencia cardiológica se asoció a mayores tasas de tratamiento de la IC según lo recomendado en las guías^{40,48,49} y una mejor supervivencia^{40,48} en comparación con lo observado con la asistencia prestada por médicos de otras especialidades. También hay evidencia reciente de que la derivación a una consulta de cardio-oncología se asocia con altas tasas de pacientes que completan el tratamiento del cáncer, lo que podría mejorar su evolución clínica al aumentar la probabilidad de remisión del cáncer^{46,50}.

Objetivos

La cardio-oncología es una subespecialidad médica orientada a prestar una asistencia CV integral a los pacientes con cáncer desde su diagnóstico hasta la supervivencia posterior. El centro de interés principal consiste en prestar apoyo a los pacientes con cáncer mediante la estratificación del riesgo CV, la supervisión CV durante y después del tratamiento del cáncer y el tratamiento de la enfermedad CV preexistente y de nuevo diagnóstico. El elemento clave en los pacientes con alto riesgo son las medidas preventivas, en función de cuáles sean los factores de riesgo asociados, con objeto de preservar la salud CV. Para los pacientes con una cardiopatía, el abordaje multidisciplinario de la elección del tratamiento oncológico sería la conducta más apropiada para minimizar la cardiotoxicidad^{31,38,46} (figura 3)³⁸. Las estrategias de prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad serán importantes para que se pueda aplicar un tratamiento óptimo del cáncer al tiempo que se protege la salud CV, y para mejorar, por lo tanto, los resultados cardiológicos y oncológicos^{1,8,38,46}.

Otros objetivos que debe explicar la cardio-oncología son el diseño de estrategias innovadoras para diagnosticar y prevenir la

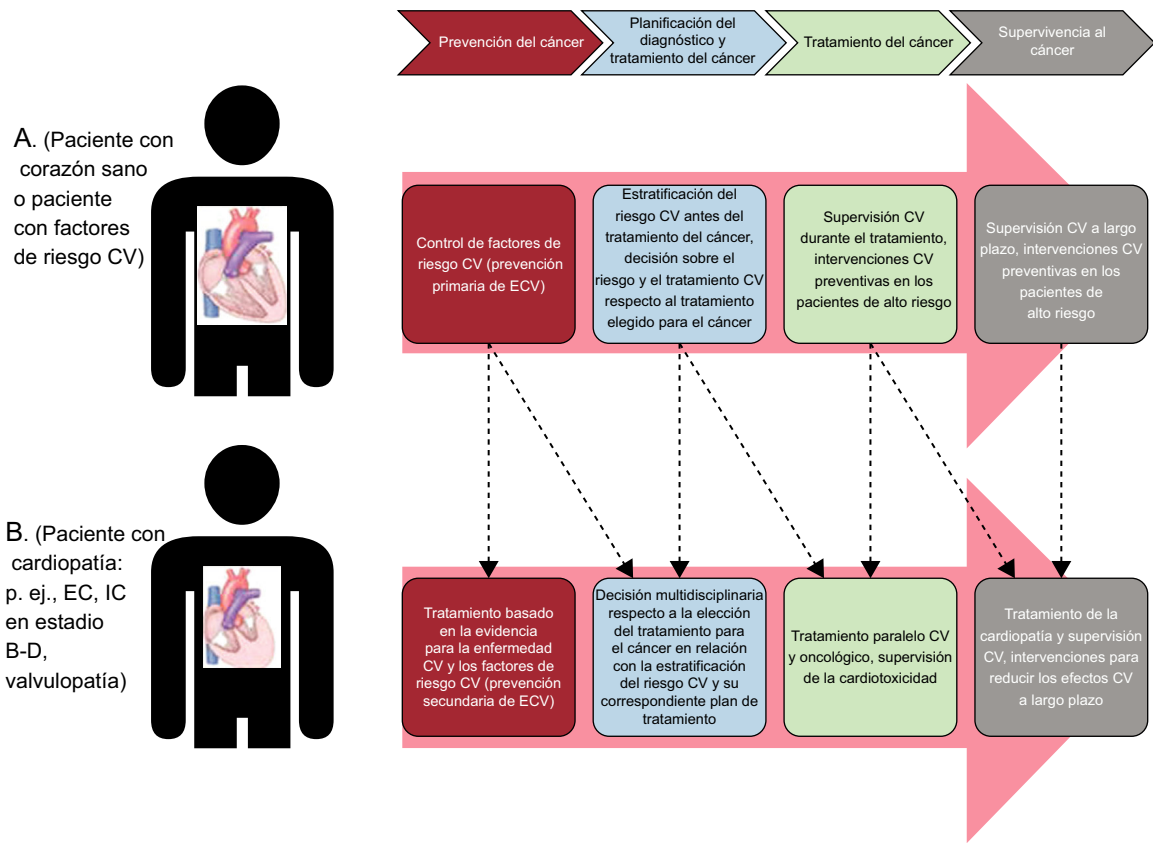


Figura 3. Ejemplo del espectro continuo de la asistencia cardiovascular en la cronología del diagnóstico del cáncer, su tratamiento y la supervivencia al cáncer. El paciente A representa a un paciente sin enfermedad cardiovascular existente y el paciente B, a uno con un trastorno cardiovascular preexistente. CV: cardiovascular; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; IC: insuficiencia cardíaca. Reproducido de Barac et al.³⁸ con permiso.

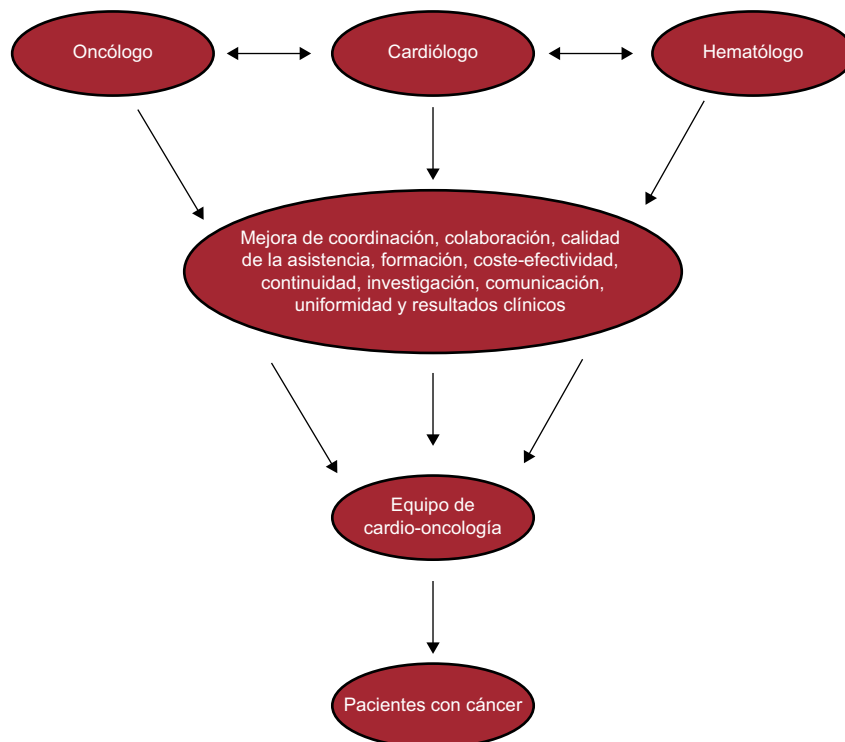


Figura 4. Equipo multidisciplinario de cardió-oncología. Reproducido de Barros-Gomes et al.⁵⁷ con permiso.

cardiotoxicidad y la elaboración de guías basadas en la evidencia, es decir, estandarizar el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de la cardiotoxicidad^{50,51}. De hecho, están en curso trabajos de investigación para elaborar instrumentos prácticos de estratificación del riesgo cardiaco, que permitan seleccionar mejor a los pacientes que pueden obtener un efecto beneficioso de una supervisión cardiaca más intensiva durante el tratamiento del cáncer y el seguimiento, identificar la mejor estrategia en la elección y tratamiento iniciales de la cardiotoxicidad para evitar secuelas a largo plazo⁵²⁻⁵⁴ e identificar las consecuencias cardiacas a largo plazo de estos tratamientos en los supervivientes al cáncer y mejorar la vigilancia cardiaca en esa población⁵⁰.

Para alcanzar este objetivo, es necesario que haya una colaboración organizada y una continua comunicación entre las diferentes partes implicadas en la asistencia de los pacientes con cáncer, con objeto de poner en común los conocimientos expertos y las responsabilidades^{8,55,56} (figura 4)⁵⁷.

Componentes del equipo, funciones y responsabilidades

Una clínica multidisciplinaria de oncología cardiaca requiere la participación de muchos tipos de profesionales de la salud, como cardiólogos, hematólogos-oncólogos, oncólogos radioterapeutas, cirujanos oncológicos y personal de apoyo clínico, como auxiliares administrativos, enfermeras y auxiliares médicos (enfermeras especialistas/asociados médicos). Según cuál sea la situación clínica, podría ser necesaria también la participación de dietistas, farmacéuticos, terapeutas psicosociales, fisiólogos del ejercicio, especialistas en cuidados paliativos y profesionales de la atención primaria^{8,46,58}.

Todos los participantes deben tener una plataforma de comunicación común, que puede ser proporcionada por la historia clínica electrónica. Mientras que el hematólogo/oncólogo será quien aporte conocimientos sobre el tratamiento más actualizado, lo ideal es que el cardiólogo tenga un conocimiento experto adicional por lo que respecta a la IC o a las técnicas de imagen CV, para tomar decisiones basadas en los antecedentes, la exploración física y las imágenes de alta calidad, para asegurar que se aporte el mejor tratamiento. Se espera de él que proporcione recomendaciones respecto a estrategias de tratamiento para asegurar una máxima seguridad cardiaca^{8,58,59}. El personal de apoyo clínico es esencial, como en cualquier otra consulta médica, para programar todas las citas necesarias, que incluyen (aunque sin limitarse a ellas) las de quimioterapia, exploraciones radiológicas, visitas psicosociales, de dietética, cardio-oncología, oncología, cirugía, etc.; la educación sanitaria y la implicación de los pacientes, y con los pacientes más estables, las enfermeras especializadas o médicos colaboradores podrían realizar el seguimiento y liberar algo de tiempo del cardio-oncólogo que incluiría en su actividad clínica a pacientes más complejos⁵⁸.

De ser posible, cada uno de los miembros del equipo debe tener contacto con el paciente en la visita inicial para identificar sus necesidades de asistencia y examinar las estrategias de tratamiento. Se debe tener en cuenta los trastornos físicos, mentales y sociales al formular la estrategia de tratamiento. Este enfoque de equipo permitirá abordar cualquier nuevo motivo de preocupación dirigiendo al paciente al miembro adecuado del equipo para su tratamiento. Este abordaje integral no solo aportará beneficio al paciente, sino que también mejorará la eficiencia del servicio de cardio-oncología⁴⁶.

Situación actual

Con la creciente necesidad de los pacientes, están surgiendo numerosos programas clínicos de cardio-oncología, sobre todo en los centros académicos, que se han añadido a los pocos programas pioneros en cardio-oncología, como los de MD Anderson Cancer Center, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Vanderbilt-Ingram

Cancer Center, University of Pennsylvania Abramson Cancer Center, Mayo Clinic y Dana-Farber Cancer Institute. En Estados Unidos, un equipo multidisciplinario presta el 27% de los servicios de cardio-oncología, según indica una reciente encuesta cardiaca de ámbito nacional; el principal motivo de la remisión a este servicio es la consulta preoperatoria (35%). En el 16% de los casos, la consulta cardiaca la proporciona un solo cardiólogo con un conocimiento experto en cardio-oncología³⁸. En una encuesta nacional de profesionales de la salud que participaban en el tratamiento de pacientes con cáncer expuestos a una terapia cardiotóxica, se observó que se disponía de una consulta especializada en cardio-oncología en el 54% de los centros académicos y en el 29% de los hospitales generales³⁹. En nuestro centro, la práctica de la cardio-oncología se inició de forma establecida en 2013 a través de consultas por medios electrónicos («e-consultas»). Estos tipos de consultas surgieron como un mecanismo para prestar una asistencia clínica eficiente y rápida a través de la historia clínica electrónica, sin necesidad de interacción personal⁵⁷. Con el aumento de la complejidad de la población oncológica, se añadieron a ello consultas personales que pasaron a ser el principal modo de asistencia. En 2014 se puso en marcha una clínica de cardio-oncología especializada que ha tenido un crecimiento significativo en los últimos 3 años.

De igual modo, es importante incorporar normas de calidad como las propuestas por la Sociedad Española de Cardiología para las clínicas de IC, que podrían aplicarse a estas unidades que se están convirtiendo cada vez más en una parte integrante de la práctica clínica actual. De este modo, los pacientes obtienen un efecto beneficioso de un abordaje del diagnóstico y el tratamiento similar entre los distintos centros de cardio-oncología, lo cual facilita el proceso de acreditación y la investigación interinstitucional que deberá aplicarse en un futuro próximo⁶⁰.

Sin duda alguna, la cardio-oncología es un campo de la medicina en rápida evolución. Esto se refleja, entre otros, en el aumento de la concienciación de la comunidad médica en cuanto a la importancia de la asistencia CV para los pacientes con cáncer, el crecimiento exponencial de las publicaciones sobre cardio-oncología, el reconocimiento de la especialidad por el *American College of Cardiology* en 2015, la aparición de revistas y revisiones de cardio-oncología y el número creciente de congresos internacionales dedicados a esta especialidad^{8,38}.

ASISTENCIA CLÍNICA CARDIOVASCULAR DE LOS PACIENTES ONCOLÓGICOS Y LOS QUE HAN SOBREVIVIDO A UN CÁNCER

Es necesario un enfoque multidisciplinario que incorpore el conocimiento experto de cardiología y de oncología para la evaluación CV de los pacientes antes, durante y después del tratamiento del cáncer.

Identificación de la población en alto riesgo

Antes del inicio del tratamiento oncológico, los pacientes deben ser estratificados respecto a su riesgo basal de cardiotoxicidad, lo cual permitirá al cardiólogo facilitar mejor a los oncólogos la individualización del tratamiento y la definición del tipo de seguimiento cardiaco que deberá aplicarse¹⁵. En los pacientes de riesgo bajo, el seguimiento cardiaco puede no ser necesario, con lo que los recursos de asistencia sanitaria podrán dedicarse a los pacientes con mayor riesgo, para los que es preciso considerar la conveniencia de una estrategia de vigilancia más agresiva³¹. En general, se considera que los pacientes con enfermedad CV establecida o factores de riesgo de sufrirla, edad avanzada y exposición a un tratamiento oncológico combinado tienen alto riesgo de sufrir cardiotoxicidad³¹. Se han utilizado varios modelos de riesgo para predecir la cardiotoxicidad del tratamiento del cáncer³¹. Nosotros propusimos una puntuación del riesgo de

cardiotoxicidad que incluye factores de riesgo relacionados con la medicación y relacionados con el paciente⁶. Elementos como la edad (< 15 o > 65 años), el sexo femenino, los antecedentes de miocardiopatía y la IC, la enfermedad coronaria, la hipertensión, la diabetes, el uso previo o simultáneo de antraciclinas y la radioterapia torácica previa o simultánea son criterios que se han utilizado para identificar a los pacientes en riesgo. Además de los antecedentes y la exploración física completos, se recomienda el empleo de pruebas diagnósticas como el electrocardiograma, la ecocardiografía con *strain* y la determinación de la troponina durante la evaluación cardíaca basal y en el seguimiento¹⁵. De ser posible, esta evaluación deberá realizarse a todos los pacientes a los que se aplican tratamientos potencialmente cardiotoxicos, o al menos los considerados en alto riesgo de cardiotoxicidad^{15,61-63}.

Detección y prevención de la cardiotoxicidad

El seguimiento de los pacientes se realiza generalmente de manera secuencial para identificar posibles signos de disfunción del VI (es decir, DCRTC definida como una disminución de la fracción de eyección del VI > 10% con un valor absoluto < 53%) o una disfunción del VI subclínica (*strain* longitudinal anormal). Aunque no se emplean habitualmente en la práctica clínica, los biomarcadores cardíacos (es decir, troponina, péptido natriurético cerebral) son un instrumento diagnóstico fiable para la identificación temprana y el seguimiento de la cardiotoxicidad^{31,64}. Los electrocardiogramas iniciales y periódicos son útiles para los tratamientos oncológicos que se asocian con aumento del riesgo de arritmia. Se recomienda vigilar la presión arterial de los pacientes tratados con inhibidores de VEGF³¹.

Actualmente existen 2 artículos de posicionamiento con recomendaciones respecto a la frecuencia y las pruebas que utilizar para el diagnóstico por imagen cardíaca de los pacientes durante y después del tratamiento del cáncer; sus protocolos de vigilancia se basan en métodos derivados de ensayos clínicos y opiniones de expertos^{15,61}. La técnica de imagen (ecocardiografía, ventriculografía radioisotópica y resonancia magnética cardíaca) para monitorizar la función del VI dependerá de la disponibilidad y el conocimiento experto locales, así como de la situación clínica; se da preferencia a la ecocardiografía con técnicas de imagen tridimensionales, dado que es transportable y de fácil acceso^{15,61}. En el caso de las antraciclinas, el consenso de expertos internacionales recomienda una evaluación ecocardiográfica basal, con un seguimiento al finalizar el tratamiento y al cabo de 6 meses. Si la dosis empleada es > 240 mg/m², se recomienda una evaluación en cada ciclo adicional de tratamiento¹⁵. La *European Society of Medical Oncology* recomienda realizar ecocardiografías en la situación basal, al finalizar el tratamiento, cada 3 meses durante los primeros 12 meses, y luego 1 vez al año⁶¹. Por lo que respecta a los inhibidores del VEGF, el consenso de expertos internacional recomienda evaluación basal con ecocardiografía y seguimiento al cabo de 1 mes y luego cada 3 meses durante el tratamiento¹⁵. Sin embargo, en el caso de los tratamientos dirigidos a HER2, parece haber consenso en evaluar la función del VI en la situación basal y luego cada 3 meses durante el tratamiento^{15,31,65}.

La vigilancia a largo plazo de los pacientes que han sobrevivido a un cáncer depende principalmente de la presencia de factores de riesgo modificadores y de usar una estrategia para la detección precoz de la disfunción del VI subclínica durante el tratamiento, según lo indicado por el consenso de expertos internacional¹⁵. Si no hay un riesgo CV concomitante ni antecedentes de radioterapia, cuando el *strain* longitudinal general es estable durante la quimioterapia y es normal 6 meses después de completado el tratamiento con antraciclinas, o cuando las troponinas se han mantenido negativas durante todo el tratamiento, no es necesario un mayor seguimiento con técnicas de imagen para detectar la DCRTC. Para los pacientes que no han sido objeto de seguimiento

con técnicas de imagen para determinar el *strain* o la concentración de troponina, se propone una evaluación clínica CV al año, para detectar posibles signos y síntomas iniciales de ECV. Para los pacientes que han recibido radioterapia concomitante, es necesario un seguimiento según el consenso de expertos publicado por la *American Society of Echocardiography* y la *European Association of Cardiovascular Imaging*⁶⁶. La *National Comprehensive Cancer Network* recomienda ecocardiografía en el plazo de 1 año tras finalizar el tratamiento oncológico. En el caso de los pacientes de edad avanzada que han sobrevivido a un cáncer, se recomienda una mayor vigilancia, especialmente en los casos de exposición a dosis altas de antraciclinas⁶¹. El seguimiento con técnicas de imagen a largo plazo de niños, adolescentes y adultos jóvenes que han sobrevivido a un cáncer depende de la edad en el momento de aplicar el tratamiento y la dosis acumulada de antraciclina, así como de la radioterapia concomitante⁶⁷.

La utilidad de la vigilancia en general no está clara^{68,69}. Una de las razones es el hecho de que no haya evidencia de que las estrategias de detección temprana de la disfunción del VI mejoran los resultados CV y generales de estos pacientes³¹. Así pues, existe una urgente necesidad de estudios de colaboración que permitan orientar el tratamiento de los pacientes. El empleo de registros prospectivos amplios permitiría elaborar modelos de riesgo para predecir los eventos CV en los pacientes que han sobrevivido a un cáncer, así como evaluar el efecto de las estrategias de vigilancia en la prevención de la cardiotoxicidad³¹.

CONCLUSIONES

En esta nueva era en el tratamiento del cáncer, los profesionales de la salud son más conscientes de todo el espectro de toxicidades CV que pueden darse durante o después del tratamiento y pueden comprometer la supervivencia total del paciente. Se están desarrollando programas multidisciplinarios de cardio-oncología para mejorar la asistencia de los pacientes y sus resultados. La colaboración es el elemento central en este campo interdisciplinario. La cardio-oncología es un campo de la medicina en rápida evolución y se están realizando nuevos trabajos para esclarecer cuáles son las intervenciones preventivas más eficaces para el paciente cardio-oncológico.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:14-25.
- Al-Kindi SG, Oliveira GH. Prevalence of preexisting cardiovascular disease in patients with different types of cancer: the unmet need for onco-cardiology. *Mayo Clin Proc.* 2016;91:81-83.
- Hershman DL, McBride RB, Eisenberger A, Tsai WY, Grann VR, Jacobson JS. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008;26:3159-3165.
- Oliveira G, Mukerji S, Hernandez AV, et al. Incidence, predictors, and impact on survival of left ventricular systolic dysfunction and recovery in advanced cancer patients. *Am J Cardiol.* 2014;113:1893-1898.
- Wang S, Long JB, Hurria A, et al. Cardiovascular events, early discontinuation of trastuzumab, and their impact on survival. *Breast Cancer Res Treat.* 2014;146:411-419.
- 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;89:1734-1739.
- Lenihan DJ, Cardinale D, Cipolla CM. The compelling need for a cardiology and oncology partnership and the birth of the international cardioncology society. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;53:88-93.
- Lenihan DJ, Hartlage G, DeCara J, et al. Cardio-oncology training: A proposal from the international cardioncology society and canadian cardiac oncology network for a new multidisciplinary specialty. *J Card Fail.* 2016;22:465-471.
- DeSantis C, Lin CC, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64:252-271.

10. Truong J, Yan AT, Cramarossa G, Chan KK. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: Detection, prevention, and management. *Can J Cardiol.* 2014;30:869–878.
11. Armstrong GT, Chen Y, Yasui Y, et al. Reduction in late mortality among 5-year survivors of childhood cancer. *N Engl J Med.* 2016;374:833–842.
12. Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA.* 2013;309:2371–2381.
13. Hanrahan EO, Gonzalez-Angulo AM, Giordano SH, et al. Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a,bN0M0 breast carcinoma. *J Clin Oncol.* 2007;25:4952–4960.
14. Patnaik JL, Byers T, DiGiuseppe C, Dabelea D, Denberg TD. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: A retrospective cohort study. *Breast Cancer Res.* 2011;13:R64.
15. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27:911–939.
16. Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-oncology: an update on cardiotoxicity of cancer-related treatment. *Circ Res.* 2016;118:1008–1020.
17. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:213–220.
18. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA.* 1991;266:1672–1677.
19. Ghatlalia P, Morgan CJ, Je Y, et al. Congestive heart failure with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;94:228–237.
20. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S, et al. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4:CD006243.
21. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation.* 2006;114:2474–2481.
22. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000;342:1077–1084.
23. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2001;3:315–322.
24. Herrmann J, Yang EH, Iliescu CA, et al. Vascular toxicities of cancer therapies: The old and the new – an evolving avenue. *Circulation.* 2016;133:1272–1289.
25. Qi WX, He AN, Shen Z, Yao Y. Incidence and risk of hypertension with a novel multi-targeted kinase inhibitor axitinib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76:348–357.
26. Rowinsky EK, Eisenhauer EA, Chaundhry V, Arbusk SG, Donehower RC. Clinical toxicities encountered with paclitaxel (Taxol). *Semin Oncol.* 1993;20:1–15.
27. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf.* 2000;22:263–302.
28. Weiss RB, Donehower RC, Wiernik PH, et al. Hypersensitivity reactions from taxol. *J Clin Oncol.* 1990;8:1263–1268.
29. Lenihan DJ, Kowey PR. Overview and management of cardiac adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors. *Oncologist.* 2013;18:900–908.
30. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin.* 2016;66:309–325.
31. Virani SA, Dent S, Brezden-Masley C, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for evaluation and management of cardiovascular complications of cancer therapy. *Can J Cardiol.* 2016;32:831–841.
32. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodríguez Muñoz D, et al.; Authors/Task Force Members. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 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.
33. Feldman DR, Schaffer WL, Steingart RM. Late cardiovascular toxicity following chemotherapy for germ cell tumors. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012;10:537–544.
34. Frickhofen N, Beck FJ, Jung B, Fuhr HG, Andrasch H, Sigmund M. Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil. *Ann Oncol.* 2002;13:797–801.
35. Lbianca R, Beretta G, Clerici M, Fraschini P, Luporini G. Cardiac toxicity of 5-fluorouracil: a study on 1083 patients. *Tumori.* 1982;31:505–510.
36. 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;49:287–297.
37. Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31:3673–3680.
38. Barac A, Murtagh G, Carver JR, et al. Council clinical perspective: cardiovascular health of patients with cancer and cancer survivors: a roadmap to the next level. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:2739–2746.
39. Sulpher J, Mathur S, Lenihan D, et al. An international survey of health care providers involved in the management of cancer patients exposed to cardiotoxic therapy. *J Oncol.* 2015;2015:391848.
40. Ammon N, Arenja N, Leibundgut G, et al. Cardiovascular management of cancer patients with chemotherapy-associated left ventricular systolic dysfunction in real-world clinical practice. *J Card Fail.* 2013;19:629–634.
41. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015;131:1981–1988.
42. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol.* 2005;23:2900–2902.
43. Lenihan DJ. Cardiac biomarkers, cardiotoxicity, and active collaboration: is this the final frontier or the wave we should catch? *J Am Coll of Cardiol.* 2014;63:817–818.
44. Yoon GJ, Telli ML, Kao DP, Matsuda KY, Carlson RW, Witteles RM. Left ventricular dysfunction in patients receiving cardiotoxic cancer therapies: are clinicians responding optimally? *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1644–1650.
45. Fleissig A, Jenkins V, Catt S, Fallowfield L. Multidisciplinary teams in cancer care: are they effective in the UK? *Lancet Oncol.* 2006;7:935–943.
46. Parent S, Pituskin E, Paterson DI. The cardio-oncology program: a multidisciplinary approach to the care of cancer patients with cardiovascular disease. *Can J Cardiol.* 2016;32:847–851.
47. Gupta T. Multidisciplinary clinics in oncology: the hidden pitfalls. *J Oncol Pract.* 2007;3:72–73.
48. Jong P, Gong Y, Liu PP, Austin PC, Lee DS, Tu JV. Care and outcomes of patients newly hospitalized for heart failure in the community treated by cardiologists compared with other specialists. *Circulation.* 2003;108:184–191.
49. Rao A, Walsh J. Impact of specialist care in patients with newly diagnosed heart failure: a randomised controlled study. *Int J Cardiol.* 2007;115:196–202.
50. Sulpher J, Mathur S, Graham N, et al. Clinical experience of patients referred to a multidisciplinary cardiac oncology clinic: an observational study. *J Oncol.* 2015;2015:671232.
51. Cardinale D, Biasillo G, Cipolla CM. Curing cancer, saving the heart: a challenge that cardiology should not miss. *Curr Cardiol Rep.* 2016;18:51.
52. Nholá LF, Mulvagh SL, Abdelmoneim SS, et al. Is there a change in myocardial mechanical function in patients on vascular endothelial growth factor axis inhibitor therapy for genitourinary and gastrointestinal cancer? [abstract]. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:B41–B42.
53. Sandhu N, Spoon J, Herrmann J, Pellikka PA, Villarraga HR. Two-dimensional speckle tracking echocardiography predicts preclinical cardiotoxicity in breast cancer patients [abstract]. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:A199.
54. Xu Y, Herrmann J, Pellikka PA, Ansell SM, Cha SS, Villarraga HR. Early changes in 2D-speckle-tracking echocardiography may predict a decrease in left ventricular ejection fraction in lymphoma patients undergoing anthracycline chemotherapy: a pilot study. *J Clin Exp Oncol.* 2015;1.
55. Konstam MA; Executive Council of the Heart Failure Society of America. Heart failure training: a call for an integrative, patient-focused approach to an emerging cardiology subspecialty. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1361–1362.
56. Young JB, Abraham WT, Bourge RC, Konstam MA, Stevenson LW; Heart Failure Society of America. Task Force 8: training in heart failure endorsed by the heart failure society of america. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:383–389.
57. Barros-Gomes S, Herrmann J, Mulvagh SL, Lerman A, Lin G, Villarraga HR. Rationale for setting up a cardio-oncology unit: our experience at Mayo Clinic. *Cardio-Oncology.* 2016;2:1–9.
58. Okwuosa TM, Barac A. Burgeoning cardio-oncology programs: challenges and opportunities for early career cardiologists/faculty directors. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:1193–1197.
59. Rodríguez-Palomares JF, García Fernández MA, Barba Cosials J. Integrating Multimodal Imaging in Clinical Practice: The Importance of a Multidisciplinary Approach. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:477–479.
60. Anguita Sánchez M, Lambert Rodríguez JL, Bover Freire R, et al. Classification and Quality Standards of Heart Failure Units: Scientific Consensus of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:940–950.
61. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. ESMO Guidelines Working Group. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012;23:155–166.
62. Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, et al. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol.* 2009;27:127–145.
63. Keefe DL. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer.* 2002;95:1592–1600.
64. Howlett JG, Chan M, Ezekowitz JA, et al. The Canadian Cardiovascular Society Heart Failure companion: Bridging Guidelines to Your Practice. *Can J Cardiol.* 2016;32:296–310.
65. Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, et al. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *Br J Cancer.* 2009;100:684–692.
66. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, et al.; European Society of Cardiology Working Groups on Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomography and Cardiovascular Magnetic Resonance; American Society of Nuclear Cardiology, Society of Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Cardiovascular Computed Tomography. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26:1013–1032.
67. Children's Oncology Group. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer. Version 4.0 – October Consultado 14 Ene 2017. 2013. Disponible en: www.survivorshipguidelines.org.
68. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, et al. International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol.* 2015;16:123–136.
69. Yeh JM, Nohria A, Diller L. Routine echocardiography screening for left-ventricular dysfunction in childhood cancer survivors: a model-based estimation of the clinical and economic impacts. *Ann Intern Med.* 2014;160:661–671.