

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS  
AMÉRICAS VICERRECTORÍA ACADÉMICA**

**CARRERA DE MEDICINA Y CIRUGÍA**

**DESCRIBIR LA PREVALENCIA DE  
CARDIOTOXICIDAD EN PACIENTES ONCOLOGICÓS  
MAYORES DE 18 AÑOS EN RELACIÓN CON EL USO  
DE TRASTUZUMAB Y ANTRACICLINAS EN LAS  
CLÍNICAS CARDIO ONCOLOGICAS**

**MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO  
DE LICENCIATURA EN MEDICINA Y CIRUGÍA**

**CRISTIAN FELIPE ROJAS VARGAS**

**DR. JUAN PABLO SOLÍS BARQUERO**

**DR. ENRIQUE MALCA REÁTEGUI**

**SEDE ARANJUEZ Febrero ,2019**

## AGRADECIMIENTO

Especialmente a mis padres que gracias a ellos me ayudaron en todos los sentidos a llegar a este objetivo, profundo agradecimiento a familiares que me brindaron una mano en cuanto a la revisión del trabajo.

Y a todas esas personas que de una a otra manera son parte de este proceso, de las cuales se ha aprendido con el paso del tiempo.

Agradecer al Dr. Solís y al Dr. Malca que me orientaron a la elaboración del trabajo para poder concluirlo de la mejor manera posible.

## Contenido

Capítulo I.....	9
Introducción.....	9
Planteamiento del problema. ....	9
Objetivo General.....	13
Objetivos Específicos. ....	13
Justificación.....	14
Antecedentes.....	17
Historia.....	17
Antecedentes Internacionales. ....	20
Antecedentes Nacionales. ....	22
CAPITULO II .....	23
Marco Referencial .....	23
Definición de cardiotoxicidad.....	23
Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia.....	24
Mecanismos fisiopatológicos generales y específicos en los medicamentos. ....	25
Otros Agentes Cardiotóxicos. ....	28
Fisiopatología de la cardiotoxicidad pertinente a la vigilancia ecocardiográfica.....	30
Efectos cardiotóxicos de la terapia basada en antraciclina.....	32
Manifestaciones Clínicas en Relación con la Cardiotoxicidad.....	38
Profilaxis - Seguimiento terapéutico y Agentes Cardioprotectores.....	39
Péptidos Natriuréticos.....	43
Estrategia de Marcadores Múltiples para Tratar la Toxicidad Cardíaca.....	44
Estrategias cardioprotectoras y de preservación cardiaca .....	45
Resonancia Magnética Cardíaca.....	51
Isquemia cardíaca relacionada con la terapia oncológica.....	62
CAPITULO III .....	64
Marco metodológico.....	64
Criterios de inclusión.....	64
Criterios de exclusión .....	64
Fuentes de información .....	66

Categoría de análisis .....	68
Protocolo diagnóstico de la miocardiopatía secundaria a tratamientos oncológicos .....	68
Clasificación de agentes antineoplásicos con el riesgo de producir cardiotoxicidad .....	69
Uso de biomarcadores para diagnóstico precoz y seguimiento durante la terapia oncológica. .....	69
Prevención con el uso monitoreo cardiaco en relación a la cardiotoxicidad. ....	70
CAPITULO IV .....	71
Discusión. ....	71
CAPITULO V .....	83
Conclusiones y Recomendaciones.....	83
Referencias Bibliográficas.....	86

## Capítulo I

### Introducción

#### Planteamiento del problema.

A partir de las últimas décadas ha evolucionado el tratamiento oncológico, el cual proporciona una mejor ayuda a pacientes con cáncer, porque aumenta la sobrevida y disminuye la mortalidad. Esto debido al diagnóstico precoz, métodos de tamizaje y estratificación de riesgo que permite un mejor control de seguimiento al paciente oncológico. En este campo se han unificado las especialidades tanto de oncología y de hematología para resurgir una sub especialidad llamada cardio-oncología.

Según los siguientes autores:

La cardio oncología también llamada disciplina que consiste en unificar dos especialidades médicas con el objetivo de abarcar de una manera más amplia la investigación acerca de la atención cardiovascular y así integrar datos, conceptos, estadísticas acerca de la toxicidad generada por medicamentos, englobando la gran gama de consecuencias y repercusiones a futuro para dar una orientación optima del tratamiento. (Lara, Nola & Villarraga,2017,pp.583-584).

En la atención cardiovascular asociada con la oncología médica, se forma un equipo multidisciplinario que persigue una adecuada comunicación para la hora de tomar decisiones en cuanto al tratamiento, para lograr una mejor evolución clínica y terapéutica. Es importante también tener en cuenta al paciente, respetar su integridad en caso de toma de decisiones, sin embargo es imprescindible en cuanto a acontecimientos que atenten contra la vida del ser humano.

Debido a los factores de riesgo cardio vasculares más el envejecimiento ambos, se pueden enlazar ya que van de la mano uno del otro y cada vez hay más datos que indican el aumento de la prevalencia de enfermedad cardiovascular en los pacientes con diagnóstico de cáncer. En la identificación de la población de alto riesgo los pacientes deben ser estratificados para visualizar su riesgo basal de

cardiotoxicidad ya que esto ayuda al médico a la individualización del tratamiento y tener una mayor vigilancia de acuerdo con su toxicidad. (Lara,Nola & Villarraga,2017,pp.587-588).

Los eventos cardiovasculares secundarios al tratamiento oncológico pueden ocurrir días o semanas después de su administración. Algunas veces meses o años, luego de terminada la quimioterapia y puede abarcar un amplio espectro de manifestaciones que incluyen: aumento transitorio de las cifras tensionales, arritmias, isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca, vasculopatía periférica y pericardiopatía.

Cabe mencionar que es indispensable el monitoreo cardíaco durante el tratamiento oncológico para tener un mejor abordaje del paciente en cuanto a su función cardíaca para tener a mano signos vitales, estado hemodinámico, para ello es muy útil el electrocardiograma para detectar tempranamente hallazgos electrocardiográficos anómalos entre ellos cardiomiopatía, inicio de arritmias con la prolongación del segmento QT. Sin embargo, el ecocardiograma aún es más específico ya que nos permite evaluar la función sistólica y diastólica con su fracción de eyección del ventrículo izquierdo identificar lesiones a nivel valvular y pericardiaca.(Camilo, Velásquez, González, Marie, Berrouet & Jaramillo, 2015, pp.108-109).

Tomando en cuenta el término cardiotoxicidad se ha visto que muchos autores emplean diferentes conceptos, pero siempre se enfatiza que la manifestación más habitual es la disfunción sintomática o asintomática del ventrículo izquierdo que puede evolucionar a una insuficiencia cardíaca, teniendo en cuenta que la fracción de eyección es la que determina el porcentaje, el cual se menciona a una reducción de la fracción de eyección mayor al 10% del valor inicial o con un valor final menor al 50%, esto hace que se defina la toxicidad cardíaca, esa cardiotoxicidad está estrechamente relacionada con la parte farmacológica que es un proceso paulatino que con lleva a difusión del ventrículo izquierdo.

Debido a las limitaciones para valorar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo se han venido utilizando los biomarcadores, que es una herramienta útil y que nos alerta en caso de alguna manifestación cardíaca, siendo un recurso rentable para identificar la cardiotoxicidad farmacológica de forma precoz a su vez

continuar el seguimiento ya que poseen especificidad y sensibilidad, aunque la mayoría de los datos hace referencia a las troponinas sin embargo existen otros biomarcadores. En la cardio oncología se han ido implementado nuevas técnicas en cuanto a la detección y seguimiento para disminuir la cardiotoxicidad, pero con el objetivo de no disminuir la eficacia de la terapia oncológica. (Biasillo,Cardinale,Lara,Villarraga,Jordan,&Hundley,2018,pp.313-314).

Sin embargo, se ha venido observando el incremento de diferentes tipos de cáncer, que en cierto grado esta afectado a poblaciones a partir de la tercera década en adelante, por lo que se ha venido estudiando métodos para contrarrestar su incidencia, aparición, disminución de la cardiotoxicidad en relación con terapias oncológicas utilizadas, con el fin de favorecer y mitigar la prevalencia.

Sobre las terapias oncológicas que se utilizan hoy en día para combatir el cáncer, cabe mencionar que debido a su uso prologando, su forma de administración, mecanismo de acción han fomentado la cardiotoxicidad. Aparte de la radioterapia, quimioterapia que son los métodos más utilizados en la medicina oncológica, también se encuentran los fármacos de la familia llamada antraciclinas junto con los agentes alquilantes, los cuales proporcionan cardiotoxicidad en pacientes con enfermedad oncológica. (Siegel,Miller,Jemal.2015,pp.5-29).

Actualmente el cáncer que es un problema de salud pública que ha venido en ascenso, se estima que para los años 2030 a 2050 sea la principal causa de muerte sobrepasado a las enfermedades cardiovasculares. Por ende, la farmacología con el descubrimiento de nuevos medicamentos ha proporcionado, una mejor sobrevida y disminución de la morbilidad, pero a su vez genera toxicidad a corto plazo.

En relación con la toxicidad es importante obtener una estratificación de los pacientes que recibirán quimioterapia, para tener datos precisos acerca de los efectos adversos, con el objetivo de intervenir en caso que sea necesario y así ayudar al equipo oncológico a facilitar de una manera más exitosa el tratamiento, teniendo en cuenta la prevención, seguimiento y la remisión.

De acuerdo con lo investigado, surge la siguiente interrogante:

¿Cuál sería la prevalencia de cardiotoxicidad en pacientes mayores de 18 años de edad en relación con el uso de Trastuzumab y Antraciclina?

**Objetivo General.**

Conocer el riesgo de cardiotoxicidad en pacientes oncológicos mayores de 18 años en clínicas cardio oncológicas con el uso de estos medicamentos.

**Objetivos Específicos.**

Conocer los factores de riesgo más asociados a cardiotoxicidad

Describir el riesgo de cardiotoxicidad individual de las antraciclinas y transzumab.

Mencionar los diferentes tipos de cardiotoxicidad.

Saber los diferentes métodos de imagen para diagnóstico de cardiotoxicidad.

Identificar los diferentes tratamientos específicos para la cardiotoxicidad.

Determinar el porcentaje de caída de fracción de eyección a nivel cardiaco por cardiotoxicidad.

### **Justificación**

La cardiotoxicidad inducida por quimioterapia, en especial con agentes como las antraciclinas y el trastuzumab, representa un riesgo para los pacientes en la terapia oncológica. La comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad ha llevado a plantear medidas sobre la prevención, el diagnóstico y el tratamiento, que han permitido una reducción en la incidencia, con mejoría en la supervivencia de estos pacientes. La necesidad de una detección temprana que permita iniciar terapias precoces y preventivas en algunos casos, requiere la utilización de los diferentes métodos diagnósticos o modalidades adicionales a la ecocardiografía convencional, para aumentar la sensibilidad y especificidad, con el fin de lograr impacto en etapas más tempranas.

Con el advenimiento de nuevas terapias para el manejo de las neoplasias se ha alcanzado una mejoría en la supervivencia de los pacientes con cáncer, convirtiendo a esta enfermedad, en muchos casos, en una patología crónica, tal como la diabetes o la hipertensión. Y a su vez, estos avances han generado otros problemas asociados a los efectos adversos de los fármacos utilizados. Para comprender adecuadamente los mecanismos de acción de los antineoplásicos es necesario conocer cómo se desarrolla el cáncer y los factores que contribuyen a ello.

En primer lugar, es importante mencionar que las neoplasias se originan de alteraciones de uno o más genes en el organismo, éstas pueden ser hereditarias (que pasan de generación en generación) o adquiridas por el daño del material genético. Los métodos diagnósticos preferidos son el ecocardiograma y la ventriculografía radioisotópica, cada uno con ventajas y desventajas. Pero hay que recordar que la piedra angular del tratamiento es la prevención; para ello se han diseñado nuevas moléculas como el deferoxamina el cual produce el proceso de quelación del hierro e inhibe los efectos cardiovasculares de las antraciclinas.(Solón, Castellanos & Chaparro, pp:131-143)

Existen factores de riesgo dentro de los cuales se encuentran la edad, la dosis acumulada, la velocidad de infusión y la presencia de enfermedad cardiovascular previa; éstos deben ser tenidos en cuenta en el momento de decidir qué esquema de quimioterapia va a recibir el paciente. Así como los quimioterapéuticos han permitido un aumento en la esperanza de vida de muchos pacientes, las comorbilidades relacionadas con el tratamiento se han convertido en un problema para los sobrevivientes de cáncer a largo plazo.

Pero hay que recordar que la piedra angular del tratamiento es la prevención; para ello se han diseñado nuevas moléculas como el dezrazone el cual produce quelacion del hierro e inhibe los efectos cardiovasculares de las antraciclinas. Los avances en la terapia contra el cáncer han incrementado la sobrevida en relación con esta patología pero también las posibles complicaciones inherentes al tratamiento. Esto ha generado un interés creciente por los grupos de trabajo de CardioOncología.(Curigliano,Cardinale,Dent,Criscitiello,Aseyev &Lenihan,2016.pp.309-325)

La cardiotoxicidad puede aparecer a cualquier edad, sin embargo, a mayor edad la probabilidad de presentar complicaciones también asciende. Las mujeres poseen mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares con el uso de quimioterapia, y los hombres tienen mayor posibilidad de desarrollar aterosclerosis. Esto debe ser tenido en cuenta por los oncólogos, cardiólogos o médicos que valoren a estos pacientes. A medida que aparecen más agentes antineoplásicos, crece el interés sobre la detección temprana de los efectos tóxicos, entre ellos la cardiotoxicidad tanto temprana como en los sobrevivientes del cáncer. La mayoría de los métodos diagnósticos han sido evaluados con las antraciclinas y el trastuzumab.

Con este estudio se pretende brindar un tratamiento integral a los pacientes, con la intervención de un equipo multidisciplinario conformado por oncólogos y cardiólogos en el que se trate de disminuir al máximo los efectos colaterales de la terapia, se procura además de que en caso de existir cardiotoxicidad, esta se detecte oportunamente, en las primeras manifestaciones de difusión ventricular y así poder brindar un manejo adecuado al paciente.

Cabe destacar que la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas, sus repercusiones en la calidad de vida y el costo del tratamiento han hecho necesario valorar diversas líneas de investigación en relación con las distintas estrategias de cardioprotección, una de estas es la utilización de fármacos protectores como el dexrazoxane.

Es indispensable que todos los pacientes sometidos a quimioterapia deben tener una evaluación clínica cuidadosa donde se evalúen los factores de riesgo cardiovascular o las comorbilidades. El control periódico de la función cardíaca

con ecocardiograma Doppler es sugerido en pacientes que reciban especialmente antraciclina y sus derivados, o anticuerpos monoclonales. La adquisición de imágenes mediante gammagrafía miocárdica permite información de la fracción de eyección, pero su uso es limitado debido a la exposición a la radiación. (Raschi , Vasina , Ursino, Boriani & Martoni ,2010;pp.196-218)

Tomando en cuenta la evaluación que debe realizarse a cada paciente, cabe mencionar que posteriormente al manejo en relación con el tratamiento médico agresivo de aquellos pacientes que inclusivamente asintomáticos, muestran disfunción del ventrículo izquierdo en el ecocardiograma después de la terapia con antraciclina, por lo que es obligatorio especialmente, si la neoplasia podría tener una supervivencia a largo plazo, este tratamiento consiste en inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y betabloqueadores.

## **Antecedentes.**

### **Historia.**

La enfermedad primero fue llamada cáncer por el médico Griego Hipócrates (460-370 A.C.). Lo consideran el “Padre del Remedio.” Hipócrates utilizó los carcinos y el carcinoma de los términos para describir tumores de formación de úlceras y formación de la no úlcera. En Griego Esto significa un ángulo de deriva. La descripción era nombres después del ángulo de deriva porque dedo-como proyecciones que se extendían de un cáncer llamó para importar de la dimensión de una variable de un ángulo de deriva. (Keil ,1950.pp.352-77.)

El médico Romano Posterior, Celsus (28-50 A.C.) tradujo el término Griego a cáncer, la palabra Latina para el ángulo que deriva. Era Galeno (130-200 ), otro médico Romano, que utilizó los oncos del término (Griegos para hincharse) para describir tumores. Oncos es la palabra de raíz para la oncología o el estudio de cánceres. No tenemos información sobre la interpretación primitiva del cáncer o si se intentaba algún tipo de terapia, pero el estudio de la mentalidad primitiva permite suponer que, al igual que con otras manifestaciones patológicas, se atribuía estas lesiones -que aparecían sin relación con traumatismos o causas identificables- a fuerzas sobrenaturales. Se ha postulado que su rareza en la prehistoria se debería a la escasa expectativa de vida, y la mayor incidencia de enfermedades infecciosas, aunque el argumento es rebatido por la existencia de múltiples formas de cáncer juvenil, que tampoco se describen en los registros encontrados. (Keil ,1950.pp.352-77.)

En Egipto, los médicos se formaban y agrupaban en las casas de la vida, mezcla de templo y escuela, en ellas llegaron a desarrollar una cierta especialización médica con expertos para diversas dolencias que, debemos suponer, eran las más frecuentes; entre ellas, enfermedades oculares e incluso parasitarias, pero no existía un especialista en tumoraciones. Pese a ello, la literatura médica ha repetido incansablemente que en dos de los llamados papiros médicos, se reconoce el cáncer. Lo cierto es que si leemos directamente los textos queda claro que las lesiones descritas en el papiro de Edwin Smith son de lesiones ulcerosas, tórpidas pero en modo alguno asimilables a lesiones cancerosas según criterios

contemporáneos, mientras que en el papiro de Ebers, solo se hace mención a tumores de mama (por cierto, en varones) y que más parecen corresponder a lesiones ulceradas. Frente a esta evidencia, la persistencia en la distorsión se explica por la inexistencia de una entidad clínica claramente diferenciada a la que en la antigüedad se definiera como cáncer. (Minozzi , Catalano , Caldarini & Fornaciari. 2012.pp.268-83)

Los científicos del siglo XV desarrollaron la mayor comprensión de los funcionamientos del cuerpo humano y de sus procesos de la enfermedad. Las Autopsias, hechas por Harvey (1628), llevaron a una comprensión de la circulación de la sangre a través del corazón y del cuerpo. Juan Morgagni de Padua regularizó en 1761 autopsias para encontrar la causa de enfermedades. Esto dio el asiento para el estudio del cáncer.

Era el Cazador Escocés Juan el cirujano (1728–1793) que sugirió que algunos cánceres se pudieran curar por la cirugía. Un siglo más adelante la anestesia incitó la cirugía regular para los cánceres “movibles” que no se habían extendido a otros órganos. A pesar de conocer la existencia de los tumores durante mucho tiempo (el término ‘cáncer’ viene de los griegos antiguos e indica la estructura del crecimiento), únicamente hemos aprendido algo sobre las causas del cáncer a lo largo de estos últimos siglos. Una de las primeras personas en asociar una determinada causa con el cáncer fue Percivall Pott, a finales del siglo XVIII. Este cirujano inglés se dio cuenta de la existencia de una relación entre el trabajo de deshollinador y el desarrollo de varios tipos de tumores. (Fornaciri,2012.pp.268-90)

El Renacimiento, con su regreso a las fuentes originarias de la cultura griega, no significó un cambio notable en la identificación del cáncer o en su tratamiento, las enfermedades epidémicas eran las más temidas y, por tanto, el cáncer se seguía tratando con medidas generales contra el desorden humoral subyacente; y en el caso de lesiones externas con las cauterizaciones. La cirugía relegada por siglos y en manos de empíricos no tiene mucho que ofrecer en este periodo, las cauterizaciones con hierro caliente eran aplicadas por los cirujanos o los barberos, casi siempre sin resultado. ( Halperin.2004.pp.1-14)

A comienzos de siglo XIX la escasa comprensión de la naturaleza del cáncer y el paralelo auge de la cirugía y los conceptos que esta traía, como la asepsia, impulsaron un pensamiento terapéutico contra el cáncer basado en su cauterización. Muy diversos agentes fueron utilizados por los médicos como una alternativa a la escisión quirúrgica, entre ellos pastas mercuriales y arsenicales, ácidos minerales concentrados, (incluyendo el nítrico y el sulfúrico), la potasa, la cal sólida y otros más, los cuales se aplicaron sin una técnica particular a las lesiones cancerosas. Estas prácticas causaron en muchos casos, un gran sufrimiento.

En 1911 Peyton Rous aisló el sarcoma en el pollo y lo trasplantó a otros a través de un preparado filtrado carente de células iniciando así la teoría viral del origen del cáncer; mientras que Dennis Burkitt en África central encontró un linfoma que solo existía en ciertos climas y ambientes por lo que sugirió un virus transmitido por mosquitos. Años después se encontró el virus EB oncogénico de la familia de los herpes virus pero luego se descubrió que este mismo virus daba origen a diversos cánceres en otros lugares, como el carcinoma nasofaríngeo en China. (Capasso . 2005;pp:2-13

Los primeros fármacos eficaces contra el cáncer aparecieron principios a de la década de 1940, cuando los marineros de un barco se expusieron accidentalmente a la mostaza nitrogenada. Como resultado de esto, presentaron disminución del conteo leucocitario e hipoplasia del tejido linfoide. Este hallazgo fue utilizado posteriormente por Goodman y Gilman para tratar un hombre con linfoma avanzado con respuesta parcial; de ahí en adelante, han aparecido diversas moléculas que interfieren con la biología de las células tumorales.

La historia de los tratamientos del cáncer es mucho más amplia de lo que permite esta breve reseña, solo se debe mencionar que, paralelamente a los tratamientos racionales, aunque algunos de ellos de escasa efectividad, se ha generado una amplia oferta de curaciones extraordinarias, casi siempre auspiciadas por empíricos que afirman basarse en conocimientos e ingredientes secretos, lo que constituye por sí misma otra historia. Sin embargo, complicaciones cardiovasculares son un efecto ampliamente conocido de la quimioterapia desde 1967, cuando se reportaron los primeros casos de falla cardíaca en niños con

leucemia que recibían altas dosis de antraciclinas. (David, Zimmerman,2010; pp:728-33.)

### **Antecedentes Internacionales.**

España, febrero 2018 , Romero-Barzola ,Sierra-Santos presenta caso mujer de 72 años con antecedente de linfoma de Hodgkin B difuso hace 5 años, tratado con antraciclinas, con remisión completa , se le realizó estudios de imágenes de control durante 2 años sin hallazgos alguno , pero posterior a 3 años del último control presenta como hallazgo de miocardiopatía dilatada diagnóstica con imágenes (ecocardiograma). Por lo que se concluye que es importante tener presente los antecedentes personales y al mismo tiempo centrarse en una vigilancia estrecha tanto de la sintomatología como controles con estudios de imágenes, para detectar algún hallazgo o complicación de manera precoz.

Argentina febrero 2017, Avellana, Santos, Antonietti, Sampere, Pocoví, Domenichini, Lipshitz, Chacón, Tajer, investigan acerca de la se trata de una las complicaciones graves de la quimioterapia que debe enfrentar un cardiólogo, paciente de 53 años, sin factores de riesgo coronario positivos ni antecedentes cardiovasculares, portadora de metástasis en la columna lumbar de un adenocarcinoma de mama, tratada previamente con mastectomía y quimioterapia con antraciclinas.

Dicha paciente en su evolución clínica presento reiteradas veces de causa edema agudo de pulmón, por lo que se le dio abordaje terapéutico con diuréticos y vasodilatadores, pero debido a las circunstancias presento refractariedad al tratamiento por lo que se le realizó biopsia cardiaca, no se observó miocarditis ni toxicidad antraciclinas. La particularidad de este caso es la evidencia de una rara forma de toxicidad aguda, en la que incluso por biopsia, no se detectó lesión miocárdica, pero que muestra un grave compromiso de la función diastólica que llevó a la paciente a una situación cercana a la muerte. En este caso se resalta la complejidad fisiopatológica, en esta circunstancia con predominio de una disfunción diastólica aguda grave. sin embargo, el mayor desafío (y misterio) de esta afectación está en las formas subaguda y crónicas.

Estados Unidos mayo 2017, Fundamentos de las unidades de cardio-oncología, En el estudio se divide en 3 partes y se describen: 1-el impacto significativo de las terapias anticancerosas en la salud cardiovascular de los pacientes con cáncer y los supervivientes a este; 2- la ventaja de un equipo multidisciplinario para abordar estas complicaciones cardiovasculares, y 3- la prestación de atención clínica a los pacientes con cáncer y enfermedad cardíaca, con el objetivo de diseñar estrategias innovadoras para diagnosticar y prevenir la cardiotoxicidad y la elaboración de guías basadas en la evidencia, es decir, estandarizar el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de la cardiotoxicidad., por lo que se concluye que se están realizando nuevos trabajos para esclarecer cuáles son las intervenciones preventivas más eficaces para el paciente cardio-oncológico. Se están desarrollando programas multidisciplinarios de cardio-oncología para mejorar la asistencia de los pacientes y sus resultados. (Lara . Nhola y Villarraga.pp.583-585)

California, 2016, Biomarkers as Predictors of Cardiac Toxicity From Targeted Cancer Therapies. Dicha revisión consiste en el uso de biomarcadores con respecto al control de la toxicidad cardíaca en relación con el trastuzumab. Se analizaron estudios sobre los ensayos de biomarcadores utilizados, la sensibilidad de los ensayos y las definiciones de resultados anormales.

En general, la troponina I predice eventos cardíacos tempranos, pero no tardíos, cuando el trastuzumab se administra después de antraciclinas, pero los aumentos de troponina probablemente reflejan una lesión de antraciclina en lugar de lesión por trastuzumab. Por lo que la troponina I puede servir como un marcador de susceptibilidad a la toxicidad cardíaca durante el temprano tratamiento en pacientes que han recibido antraciclinas recientes. NT-proBNP puede servir como un marcador útil de toxicidad cardíaca en pacientes tratados con inhibidores de la tirosina cinasa.( Witteles.pp.459-461).

New York, 2016, Echocardiographic Assessment of Cardiotoxic Effects of Cancer Therapy, la revisión consiste Este artículo abordará las secuelas comunes de los cardiotoxícos regímenes de tratamiento y recomendaciones de la oferta para ecocardiográfico

vigilancia. Recomiendan ecocardiografía, preferiblemente imágenes tridimensionales y de deformación, para vigilar los efectos cardiotóxicos del miocardio antes, durante, y después de la quimioterapia con regímenes de medicamentos cardiotóxicos, particularmente derivados de antraciclina. Brindar vigilancia constantemente por medio del uso de la ecocardiografía para el seguimiento de la cardiotoxicidad y en relación con la enfermedad valvular, pericárdica. ( Bottinor, Migliore, Carrie, Lenneman, Marcus & Stoddard.pp.7-11)

Australia, 2013, Role of cardioprotective therapy for prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: A systematic review and meta-analysis el objetivo de este estudio es reunir la evidencia clínica de que las intervenciones farmacológicas profilácticas podrían prevenir la disfunción ventricular izquierda (LV) y la insuficiencia cardíaca en pacientes sometidos a quimioterapia. Por lo que hicieron revisión sistémica basándose en la evidencia de ensayos aleatorizados y observacionales.

Estudios donde se comparó una intervención profiláctica con un control en pacientes con una fracción de eyección normal y sin antecedentes de insuficiencia cardíaca. En si el estudio consiste de 12 ensayos y 2 observación con el fin de ver que medicamentos disminuían la cardiotoxicidad de las antraciclinas. Dentro de los agentes profilácticos incluyeron dexrazoxano, estatinas, betabloqueadores y antagonistas de la angiotensina. Pretendían conocer cual de esos fármacos tenía mayor eficacia en disminuir la cardiotoxicidad. En lo que se concluye es que dichos fármacos tienen casi la misma similitud en disminuir el grado de cardiotoxicidad.( Kalam, Thomas, Marwick.pp.2900-2907)

### **Antecedentes Nacionales.**

Hasta el momento no se obtuvieron, estudios o trabajos en relación con el tema de investigación.

## CAPITULO II

### Marco Referencial

#### Definición de cardiotoxicidad.

La cardiotoxicidad es un término general usado para describir una toxicidad que afecta al corazón de forma directa o indirecta; de forma directa mediante un daño a la estructura del corazón e indirecta a través de los estados trombogénicos y las alteraciones hemodinámicas del flujo sanguíneo. A pesar del auge en la investigación en este campo, hasta el momento no se ha logrado encontrar una definición. (Santis,Lin,Mariotto,Siegel,Stein, Kramer,2014,pp.252-71.)

Para solucionar la ausencia de una definición, el Comité de Evaluación y Revisión Cardíaca (Cardiac Review and Evaluation Committee) ha definido la cardiotoxicidad como la presencia de una o más de las siguientes condiciones en pacientes que han recibido tratamientos oncológicos.

- 1- La cardiomiopatía caracterizada por la disminución en la función ventricular izquierda (FVI) que sea global o más severa hacia el septum.
- 2- Los síntomas de la falla cardíaca.
- 3- Los signos asociados con la falla cardíaca, incluyendo la presencia de S3, taquicardia o ambos.
- 4- La disminución de al menos el 5% de la fracción de eyección (FE) con valores menores al 55% con signos o síntomas de la falla cardíaca, o una disminución de al menos el 10% en la FE con valores menores del 55% sin la presencia de signos o síntomas.

La cardiotoxicidad se puede presentar de forma temprana durante el tratamiento, hasta 40 años después de finalizada la terapia. Tomando en cuenta la variable tiempo, el daño miocárdico se clasifica en:

1. Agudo o subagudo: cuando se desarrolla desde el inicio del tratamiento hasta dos semanas después de terminado.
2. Crónico: cuando la toxicidad aparece posterior a un año de completar la terapia. A su vez la cardiotoxicidad crónica se divide en dos estados durante el primer año posterior a la terapia, se denominan temprana y las que ocurren años después a la finalización de la terapia, se denominan tardías. (Siegel,Miller,Jemal.2015,pp.5-29).

### **Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia.**

El objetivo de la quimioterapia es la inhibición de la división celular; para lograr esto se debe recurrir a diversos grupos de medicamentos citotóxicos, agentes hormonales, inhibidores de la proteína kinasa y los anticuerpos monoclonales, sin embargo, su efecto clínico no es selectivo, porque afecta las células no cancerígenas propias del organismo y genera toxicidad. Los efectos tóxicos de los agentes quimioterapéuticos sobre el sistema cardiovascular son diversos, siendo el más común la falla cardíaca con disfunción sistólica ventricular.

A su vez, la toxicidad se puede manifestar como: la hipertensión arterial, la enfermedad tromboembólica, el compromiso pericárdico, las arritmias y la isquemia miocárdica. Estas manifestaciones se presentan cuando hay alteraciones en la estabilidad de la membrana y la función contráctil o al generarse disfunción de las organelas y el estrés oxidativo. Alteraciones en la homeostasis del calcio, la oxidación mitocondrial, la síntesis de proteínas contráctiles, la expresión de genes, la apoptosis, la activación neurohormonal y la generación de especies libres de oxígeno, son los principales mecanismos responsables del daño miocárdico. (Santis,Lin , Mariotto,Siegel,Stein,Kramer,2014,pp.252-71).

Dentro de los agentes antineoplásicos, los medicamentos que tienen el riesgo de producir la cardiotoxicidad, se clasifican en dos tipos:

1. Tipo I: la cardiotoxicidad con mecanismo similar a las antraciclinas. Su toxicidad cardíaca es dosis dependiente y es productora de un daño cardíaco irreversible.

2. Tipo II: la cardiotoxicidad con mecanismo similar al trastuzumab, relacionado con un daño cardíaco reversible que permite una recuperación de la funcionalidad y un reinicio del régimen si está indicado. Esto se logra, debido a que no hay cambios ultra estructurales en los miocitos.

Anteriormente, la principal asociación entre la cardiotoxicidad y los quimioterapéuticos fue con las antraciclinas, específicamente con dosis acumuladas  $> 550$  mg/m<sup>2</sup>. La administración repetida de estos medicamentos se asociaba a daño celular e intersticial permanente. Con los nuevos medicamentos, también se amplió el espectro de los cardiotoxícos. Ciertos medicamentos que actúan sobre los receptores de tirosin kinasa o el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico presentan efectos clínicos no deseados sobre el sistema cardiovascular que a diferencia de las antraciclinas, no se asocia al uso de dosis acumuladas.

La cantidad y variedad de opciones de tratamiento para pacientes con cáncer han aumentado significativamente en los últimos años. Los enfoques de tratamiento más específicos son posible gracias a los nuevos agentes dirigidos, Sin embargo, los efectos secundarios como la cardiotoxicidad pueden restringir el uso de algunas terapias. Se hace una distinción entre cardiotoxicidades agudas, como la arritmia cardíaca durante las infusiones de antraciclina, y las cardiotoxicidades crónicas, tales como función de la bomba del ventrículo izquierdo con síntomas clínicos, de insuficiencia cardíaca incluso décadas después del final de tratamiento. (Schlitt , Jordan , Vordermark , Schwamborn , Langer , Thomssen,2014.pp.161–8.)

### **Mecanismos fisiopatológicos generales y específicos en los medicamentos.**

#### *Antraciclina.*

Ese tipo de medicamentos son empleados en el tratamiento de las neoplasias como: el cáncer de mama, los sarcomas, las leucemias y los linfomas. Su presentación puede ser aguda o crónica, el efecto agudo es dosis independiente y transitorio relacionado con la hipersensibilidad tipo 1, mientras que su efecto crónico es dependiente de la dosis acumulativa. Entre los factores de riesgo para la cardiotoxicidad se encuentran: el género femenino, la administración en bolos

intravenosos, el uso de dosis acumuladas, la enfermedad cardiovascular previa, las alteraciones electrolíticas, la radiación mediastinal y las alteraciones genéticas. (Adao , Keulenaer,Moreira , Silva.2013,pp.395-409).

Su mecanismo se relaciona con el daño producido por los radicales libres. Esto se debe a que la reducción del grupo qui-nona en el anillo B de los antracíclicos produce la formación de un radical semiquinona el cual se oxida y genera radicales libres como el superóxido con la formación del peróxido de hidrógeno, el cual interactúa con el miocardio y provoca ambiente de desequilibrio entre los mecanismos antioxidantes y las sustancias proinflamatorias. Esta situación origina un daño por la reducción del glutatión peroxidasa que pertenece a sus mecanismos antioxidantes y se afecta con el uso de estos medicamentos.

A su vez, las citoquinas inflamatorias inducen la liberación de histamina, factor de la necrosis tumoral alfa y la interleuquina 2, estas citoquinas inducen la cardiomiopatía dilatada y la disfunción betaadrenérgica. Estos cambios se han asociado a un aumento en la apoptosis, estrés oxidativo, por lo que el efecto tóxico de las antraciclina se manifiesta dependiendo del agente involucrado y su dosis respectiva. La valrubicina y la epirubicina son dos medicamentos que han demostrado disminución en la cardiotoxicidad por su efecto local y su biotransformación en el hígado, respectivamente. (Schlitt, Jordan , Vordermark, Schwamborn, Langer,Thomssen.. 2014,pp.161-8.)

### *Trastuzumab.*

Uno de los principales agentes biológicos asociados a la cardiotoxicidad es el trastuzumab, utilizado en el tratamiento del cáncer de mama. Este actúa uniéndose al dominio extracelular del factor de crecimiento epidérmico internalizándolo, llamado por sus siglas HER2 pero en el corazón se asocia con la neuregulina que al unirse con HER4 permite la fosforilación y activación de varias vías de señalización que aumentan: el contacto celular, el acoplamiento mecánico y promueven la supervivencia y la función contráctil, los cuales son necesarios para el desarrollo y la supervivencia de los miocitos cardiacos.(Serrano, Cortés, De Mattos-Arruda, Bellet,Gómez, Saura,.2012,pp.897-902.)

La exposición al trastuzumab causa un efecto antiproliferativo en aquellas células en las que se expresan, entre ellas encontramos los miocitos cardiacos los cuales al expresar este receptor previenen la apoptosis, y una vez inhibido, aceleran la apoptosis y disminuyen la recuperación funcional. Esto origina una disfunción cardiaca y posteriormente la falla cardiaca. La terapia combinada con agentes de tipo I y II se asocia con una incidencia mayor de la cardiotoxicidad; esta incidencia es del 27% comparada con un 3-7% cuando se utilizan agentes individuales como el trastuzumab, lo que representa una limitante a la hora de elegir la terapia antineoplásica especialmente, en aquellos pacientes con: edad avanzada (> 80 años) enfermedad coronaria e hipertensión, en estos casos el trastuzumab se ha relacionado con mayor incidencia de la falla cardiaca.

Trastuzumab, un anticuerpo, se desarrolló como un inhibidor del receptor HER2 asociado a la tirosina quinasa. El primer ensayo para demostrar la eficacia clínica de trastuzumab, fue el ensayo de fase II de 1996 realizado por Baselga. Desde entonces, trastuzumab, se ha convertido en una terapia establecida para Cáncer de mama HER2 positivo. Sin embargo, la licencia de Ensayo de trastuzumab en pacientes con mama metastásica. (Serrano, Cortés, De Mattos-Arruda, Bellet, Gómez, Saura, 2012. pp.897-902.)

El cáncer encontró una tasa inaceptablemente alta de eventos cardiacos (NYHA [New York Heart Association] Clase III e insuficiencia cardíaca IV) para la combinación misma de trastuzumab y una antraciclina que fue la más efectiva, estos ocurrieron en el 27% de los casos, frente al 8% de la combinación Incluyendo paclitaxel. La cardiotoxicidad de trastuzumab y antraciclina terapias de combinación, en el ensayo alemán HERCULES investigó el tratamiento con epirubicina (un menos cardiotóxico) epímero de doxorubicina), ciclofosfamida y trastuzumab.

El riesgo de eventos cardíacos graves, aumenta entre tres y cinco veces (hasta 4%), afectan particularmente a pacientes con cardiopatías preexistentes de riesgo. En contraste con la cardiomiopatía inducida por antraciclina, que aparece la cardiomiopatía inducida por trastuzumab, ser reversible y no hay más aumento en

el riesgo después de terminado el tratamiento. (Serrano, Cortés, De Mattos-Arruda, Bellet, Gómez, Saura, 2012, pp.897-902.)

En vista de las altas tasas de supervivencia del cáncer de mama, en el futuro será importante probar las indicaciones de antraciclinas con y sin trastuzumab, contra otras terapias combinadas que pueden ser menos cardiovascularmente tóxicas, para determinar los factores que predicen la respuesta a las antraciclinas potenciales cardiotoxicidades, y para utilizar esta información para componer más tratamientos a medida en relación entre ellos.

### **Otros Agentes Cardiotóxicos.**

Dentro del arsenal terapéutico oncológico, la ciclofosfamida, un agente alquilante, que se caracteriza por su capacidad de daño al ADN y que se utiliza en el manejo de algunas leucemias y en trasplantes, induce la cardiotoxicidad aguda que se manifiesta desde las alteraciones electrocardiográficas sutiles hasta la cardiomiopatía que puede ser fatal; su efecto es dosis dependiente y es más común a dosis superiores a 200 mg/kg. Los derivados pirimidínicos como el 5-Fluoruracil (5-FU), actúan como antimetabolitos impidiendo la síntesis de DNA y RNA.

Dentro de las manifestaciones de cardiotoxicidad están: las arritmias, la isquemia, la falla cardiaca y la muerte súbita. (Figueredo, Chemical, 2011, pp.480-8.)

El inhibidor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el bevacizumab se asocia a: la disfunción miocárdica, la hipertensión y los eventos arteriales tromboembólicos coincidencia de 1.6%, debido a una disminución en la producción del óxido nítrico. Los inhibidores multiquinasa, sunitinib y sorafenib, al inhibir el receptor VEGF, se asocian a: la angina pectoris, la disminución en la fracción de eyección ventricular izquierda, la disfunción contráctil y las alteraciones en el electrocardiograma respectivamente.

Los interferones alfa 2a y alfa 2b indicados en neoplasias como: el melanoma, la leucemia mieloide crónica, el cáncer de células renales y el linfoma no Hodgkin, pueden causar arritmias que van desde una fibrilación atrial hasta una fibrilación ventricular en el 20% de los pacientes; y el uso crónico puede llevar a la

cardiomiopatía dilatada. (Curigliano, Cardinale, Suter, Plataniotis, Azambuja, Sandri, 2012, pp.55-66.)

El tratamiento con 5-fluorouracilo en dosis altas también demuestra qué tan peligrosos pueden ser estos efectos secundarios. El mecanismo preciso de la cardiotoxicidad ha sido más a fondo investigado en el caso de las antraciclinas. La base molecular de esto es la unión a topoisomerasa 2 $\beta$ . Terapias de combinación (por ejemplo, antraciclina + trastuzumab) puede aumentar la cardiotoxicidad. Los factores genéticos parecen aumentar la probabilidad de los efectos secundarios cardiotóxicos.

En la práctica clínica diaria, todos los pacientes deben ser monitoreado por complicaciones potencialmente cardiotóxicas con exámenes médicos de rutina incluso años y décadas después del tratamiento oncológico; de lejos el más significativo de la complicación es la manifestación de insuficiencia cardíaca posterior del tratamiento con antraciclina, con síntomas. Tales como rendimiento reducido, disnea o edemas. Las antraciclinas como la doxorubicina y la epirubicina son Agentes de uso frecuente, altamente efectivos en el tratamiento de enfermedades malignas. (Schlitt, Jordan, Vordermark, Schwamborn, Langer, Thomssen, 2014, pp.161-8.)

La mitoxantrona, un agente de antracendiona, se usa para el tratamiento de algunas formas de leucemia, cáncer de próstata refractario y esclerosis múltiple. Al igual que las antraciclinas, la mitoxantrona se asocia con cardiotoxicidad relacionada con la dosis acumulativa, y demuestra cardiotoxicidad primaria porque puede destruir directamente miocitos. Los miocitos expuestos a mitoxantrona muestran alteraciones microscópicas electrónicas similares a las observadas con antraciclinas.

También se debe considerar la limitación de la dosis y otras estrategias de prevención primaria utilizadas para tratar la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. Tanto la mitoxantrona como las antraciclinas inducen efectos cardiotóxicos similares, el cruce de una a otra no ofrece protección contra la disfunción cardíaca. Un paciente que ha recibido la mitad de la dosis umbral de una antraciclina probablemente toleraría solo la mitad de la dosis acumulativa

máxima recomendada de mitoxantrona, que generalmente se considera que es de 140 mg / m<sup>2</sup>. . (Schlitt , Jordan , Vordermark , Schwamborn , Langer , Thomssen,2014.pp.161–8.)

La ciclofosfamida es un agente quimioterapéutico alquilante que causa una forma aguda de cardiomiopatía no asociada con la dosis acumulativa, pero que se observa con mayor frecuencia cuando se administran dosis únicas más altas del agente. La insuficiencia cardíaca generalmente ocurre dentro de las 3 semanas de la administración y puede causar la muerte. También se ha informado una miopericarditis hemorrágica. La reducción de la dosis de este agente reduce en gran medida la incidencia de estos eventos adversos.

### **Fisiopatología de la cardiotoxicidad pertinente a la vigilancia ecocardiográfica.**

El objetivo de los cardio-oncólogos es aparentemente predecir con precisión efectos cardiovasculares perjudiciales del tratamiento tan pronto como posible, ya que un mayor riesgo podría ser utilizado para modificar el tratamiento y mejorar la calidad de vida, tanto ahora como en el futuro. La clínica es capaces de reunir información sobre la Estructura y función del corazón que no estaba disponible, previamente con tal conocimiento de la fisiopatología. El corazón experimenta cambios regionales o globales en función.

El cáncer y su tratamiento pueden jugar en ese proceso. Por ejemplo, antraciclina y otros miembros de su familia, como doxorubicina y daunorubicina, son algunos de los más efectivos tratamientos contra el cáncer en el arsenal de oncólogos. Sin embargo, sus principales toxicidades son las cardíacas, por su inhibición de topoisomerasa-II $\beta$ , inhibición del receptor de rianodina (RYR) en el retículo sarcoplásmico cardíaco. (Evangelista, Galuppo, Mendez, 2016.pp.376–82.)

Los cambios en la función miocárdica se visualizan fácilmente mediante ecocardiografía. Incluyendo miocardiopatía takotsubo (estrés), y anomalías del movimiento de la pared regional. Si bien no es un comúnmente, se han reportado efectos secundarios de regímenes quimioterapéuticos, Miocardiopatía de Takotsubo después de la administración de 5-fluorouracilo. La toxicidad directa del miocardio a nivel regional es detectable, antes del desarrollo de LV diastólica y sistólica con disfunción global.

Los avances en la obtención de imágenes han permitido a los clínicos dilucidar deterioro en la función mejor que en tiempos anteriores, y como De este modo, el campo de la ecocardiografía está preparado para abordar Los desafíos únicos de la cardio-oncología mejor que antes. Muchos pacientes con cáncer, debido a la naturaleza de la enfermedad, probablemente tienen factores de riesgo que se correlacionan con el riesgo cardiovascular conocido, factores, como la diabetes mellitus, que podrían deberse a los esteroides. Tratamiento o estado autoinmune, aterosclerosis acelerada. (Evangelista, Galuppo, Mendez, 2016.pp.376–82.)

Debido a la desregulación metabólica, o tener exposiciones previas, a las terapias quimioterapéuticas o de radiación. Cuantificando Estos factores de riesgo le permiten al médico avanzar en una posición más adecuada para resultados beneficiosos para el paciente. Los factores de riesgo asociados al paciente incluyen el riesgo tradicional factores de enfermedad cardíaca como diabetes mellitus, hipertensión, hiperlipidemia, tabaquismo y antecedentes de enfermedad del corazón. Factores de riesgo adicionales incluyen extremos de Edad, sexo femenino, estado postmenopáusico, historia familiar de las enfermedades del corazón, y la obesidad.

En general, los planes de tratamiento Incluyendo antraciclinas, trastuzumab y ciclofosfamida, se cree que con llevan un mayor riesgo. Sin embargo, relacionado con el agente los factores de riesgo son altamente complejos ya menudo específicos, no solo por clase sino también por agente particular. La tasa de dosis y el horario también son factores importantes, como la cardiotoxicidad parece estar relacionada con el pico de fármaco en plasma concentración. (Evangelista, Galuppo, Mendez, 2016.pp.376–82.)

Género femenino, radiación mediastínica e historia. de la enfermedad cardíaca son factores de riesgo del paciente fuertemente asociados con cardiotoxicidad relacionada con antraciclina. El riesgo de cardiotoxicidad con agentes alquilantes tales como la ciclofosfamida y la mitomicina también dependen del total dosis, dosis diaria, tratamiento previo de antraciclina o mitoxantrona, y la radiación mediastínica. Preocupaciones específicas del agente para la ciclofosfamidas incluyen una alta incidencia de miocarditis.

Mientras que la cardiotoxicidad relacionada con trastuzumab está asociada, con exposición a antraciclinas, edad avanzada y reducción de la función de los riñones. Hemos generado un modelo estandarizado de evaluación de riesgos. Utilizando la literatura actual y nuestras experiencias clínicas. Las recomendaciones de cribado y vigilancia, utilizando ecocardiografía y otras modalidades de imagen son basadas en el riesgo clínico de cardiotoxicidad según lo descrito. (Onitilo, Engel & Stankowski, 2014, pp.154–66.)

### **Efectos cardiotóxicos de la terapia basada en antraciclina.**

La población de sobrevivientes de cáncer de mama se está expandiendo en todo el mundo, y actualmente se estima en más de 3,5 millones de personas solo en EE. UU. Supervivencia relativa las tasas de pacientes con cáncer de mama en estadio temprano son altas, con 89% de supervivencia a 5 años, 83% de supervivencia a 10 años y 78% 15 años de supervivencia. Como resultado, se presta mayor atención a mejoras en la atención de seguimiento posterior al tratamiento y calidad de vida relacionada con la salud. De hecho, abordando efectos a largo plazo y tardíos relacionados con el tratamiento, junto con detección de recurrencias y segundas neoplasias malignas.

Promoción y prevención de la salud, bienestar psicológico comunicación (entre proveedores), y atención coordinada, son algunos de los pilares de cuidado de supervivencia. La cardiotoxicidad puede ser un efecto secundario de la doxorubicina y otras antraciclinas, radioterapia al seno y trastuzumab. A pesar de la controversia que rodea si omitir o no antraciclinas de la quimioterapia regímenes, muchas mujeres, tanto ahora como en el futuro previsible, seguirá recibiendo antraciclinas. Como parte del adyuvante preoperatorio o postoperatorio, regímenes de quimioterapia, detección precoz, prevención y manejo de la cardiotoxicidad relacionada con el tratamiento. (Valachis, Nilsson, Cardiac.2015, pp.21–35.)

Aunque los efectos cardiotóxicos de las antraciclinas han sido conocidas durante al menos 40 años, no existen directrices basadas en la evidencia para el tratamiento posterior vigilancia y prevención de la cardiotoxicidad relacionada con el tratamiento. Sobrevivientes en un dilema

sobre qué enfoque es mejor para mujeres asintomáticas con exposición previa al total dosis acumuladas de doxorubicina de 240 a 300 mg / m<sup>2</sup> (denominadas dosis limitadas en este documento de la serie), o la dosis cardiotoxicas equivalentes de epirubicina (300–400 mg / m<sup>2</sup>). El grupo que recibe dosis limitadas de antraciclina, constituye la mayor población de mujeres con etapa temprana de cáncer de mama, la mayoría de los cuales será a largo plazo sobrevivientes y no morirán de cáncer de mama.

Se examina la evidencia con imágenes cardíacas y biomarcadores cardíacos, permite la detección temprana de disfunción cardíaca después de antraciclina o antraciclina seguida de regímenes a base de trastuzumab, revisar los ensayos clínicos investigando estrategias para mitigar la disfunción cardíaca. Usando inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los receptores de la angiotensina, bloqueadores  $\beta$ , estatinas, o diuréticos en mujeres asintomáticas con estadio temprano cáncer de mama con exposición previa limitada a antraciclina; y explorar los daños potenciales o consecuencias involuntarias de daño cardíaco intenso. La vigilancia en mujeres asintomáticas con dosis limitadas de exposición a Antraciclina o trastuzumab. (Valachis, Nilsson, Cardiac.2015.pp.21–35.)

Detección precoz de la cardiotoxicidad inducida por el tratamiento. parece tener un efecto sustancial en la reversibilidad de lesión miocárdica (cardiopatía tipo 2 relacionada con el tratamiento disfunción), o en la limitación de la lesión cardíaca irreversible (tipo 1) . Por lo tanto, la identificación del mejor método para detección precoz de la cardiotoxicidad durante y después. Las antraciclina son de gran interés en relación a los ensayos publicados tienen diferentes técnicas para cuantificar la FEVI, incluyendo Ecocardiografía 2D o 3D, imagen Doppler tisular o resonancia magnética cardíaca. Puntos finales sustitutos, como global deformación longitudinal, son dependientes de factores derivados, incluyendo los asociados con el fabricante del dispositivo.

Otros puntos finales incluyen biomarcadores cardíacos transmitidos por la sangre con diferentes sensibilidades, especificidades, y Valores predictivos positivos y negativos. El abordaje más utilizado de cardiopatía, sería la monitorización que es la medición de la FEVI mediante eco cardiografía 2D LVEF basal baja (50–55%)

dentro de la Rango normal y disminución asintomática de la FEVI. durante el tratamiento con antraciclina aumentar el riesgo de Insuficiencia cardiaca posterior. Sin embargo, la eco cardiografía 2D presenta poca sensibilidad en la detección de lesión miocárdica. La RM cardíaca se considera el estándar de oro para la evaluación de la función cardíaca sistólica y diastólica y permite obtener imágenes directas del miocardio. Desafortunadamente, su alto costo y limitada disponibilidad restringen su uso rutinario. Del mismo modo, ecocardiografía 3D en tiempo real, parece tener ventajas sobre los convencionales. (Valachis, Nilsson, Cardiac.2015.pp.21–35.)

Sin embargo, la ecocardiografía 3D también ha aumentado los costos y la disponibilidad limitada, y requiere Técnicos capacitados para su uso. Inducido por antraciclina e inducido por trastuzumab la lesión cardíaca puede ocurrir antes de una disminución detectable en FEVI. Nuevas estrategias para el cribado cardíaco incluyendo doppler tisular, deformación miocárdica Imágenes (tensión y tasa de tensión), y suero cardíaco todos los biomarcadores reportan la identificación temprana de cardiopatía temprana.

La Sociedad Americana de Ecocardiografía y la Europea La Asociación de Imágenes Cardiovasculares reporta un cambio en tensión longitudinal global superior al 15% desde la línea de base. Ser el predictor óptimo de ventrículo izquierdo anormal función. Por el contrario, un documento de posición 2016 del La Sociedad Italiana de Cardiología concluye que los datos disponibles son insuficientes para justificar un cambio en la práctica a nivel global. Uso de la tensión longitudinal para la vigilancia del paciente, en el base de que los datos no fueron aleatorios y no muestran que la identificación de la disfunción subclínica cambiará resultados de los pacientes. La estandarización de las mediciones de deformación por diferentes vendedores ecocardiográficos fue una limitación potencial de uso de la deformación longitudinal global. (Christenson, James, Agrawal & Park,2015.pp.35-223).

Además, aunque la deformación longitudinal global podría tener sensibilidad aumentada para detectar cardiotoxicidad temprana, la evidencia disponible sugiere que “el tratamiento del cáncer debería no debe interrumpirse, ni reducirse la dosis en función de una nueva reducción de la

deformación longitudinal global sola. También existen preguntas sobre el valor de la línea de base Ecocardiografía 2D. En un estudio de 220 mujeres con cáncer de mama en estadio temprano (edad media 52 años) con varios factores de riesgo cardíaco, los resultados de una pre-quimioterapia. ecocardiograma 2D basal solo cambió la decisión utilizar antraciclinas en tres (1%) mujeres. Ciclos de ciclofosfamida y doxorubicina de dosis densa. (dosis acumulada total de doxorubicina de 240 mg / m<sup>2</sup>). Del mismo modo, no se registraron cambios significativos en la FEVI, a los 6 meses mientras las mujeres recibían semanalmente paclitaxel con trastuzumab, lapatinib o bevacizumab.

La troponina I es un marcador de suero que detecta daños de miofibrillas y cardiomiocitos. Eso Identifica lesiones agudas por isquemia y también por drogas que inducen muerte celular cardíaca, como las antraciclinas. Las pruebas de troponina I para identificar individuos que están recibiendo quimioterapia de altas dosis, soporte de médula ósea y tienen un alto riesgo de experimentar acontecimientos cardiacos. Por el contrario, la troponina no fue una de las primeras predictor de disfunción cardíaca en mujeres con HER2- Cáncer de mama en estadio temprano positivo que recibe dosis limitadas. (Christenson, James, Agrawal & Park,2015.pp.35-223).

Se necesitan ensayos prospectivos grandes para establecer la utilidad de los biomarcadores cardíacos para predecir difusión miocárdica precoz en mujeres con exposición limitada a antraciclinas. Hasta el momento, no hay estudios con estos biomarcadores cardiacos que cumplen los criterios y recomendaciones de informes ampliamente aceptadas para estudios de pronóstico de marcadores tumorales (REMARK), que detallar los métodos que se deben utilizar para presentar una evaluación rigurosa de un biomarcador.

La eficacia de la terapia cardioprotectora profiláctica, algunos ensayos clínicos han evaluado la efectividad de fármacos cardioprotectores en la prevención de la antraciclina inducida a cardiotoxicidad. Un meta análisis de los efectos cardioprotectores de los bloqueadores  $\beta$ , y los bloqueadores del receptor de angiotensina en cardiotoxicidad inducida por antraciclina de inicio temprano en adultos. Incluyó seis ensayos en los que el punto final primario fue cambio en la FEVI medido 6-12 meses después de la finalización de quimioterapia y eventos

cardíacos (es decir, muerte súbita, la insuficiencia cardíaca y la arritmia fueron criterios de valoración secundarios. El estudio encontró una preservación significativa en la FEVI para pacientes asignados aleatoriamente a fármacos cardíacos versus placebo o control pero sin prevención significativa de eventos cardíacos. (Christenson, James, Agrawal & Park,2015.pp.35-223).

Las intervenciones farmacológicas podrían estar justificadas cuando los individuos recibir dosis de antraciclina acumuladas más altas que las típico de regímenes limitados basados en antraciclina para mujeres con cáncer de mama tratadas en neoadyuvantes o configuraciones postadyuvantes. Las intervenciones incluyen bloqueadores  $\beta$ , convertidores de angiotensina inhibidores de la enzima, bloqueadores del receptor de angiotensina, las estatinas, los diuréticos y el fármaco quelante del hierro dexrazoxano. La combinación de enalapril y el bloqueador  $\beta$ , el carvedilol también se evaluó en una etiqueta abierta, aleatorizada ensayo en 90 individuos con neoplasias hematológicas recibiendo altas dosis de quimioterapia con autólogas.

El uso de fármacos cardioprotectores podría ser beneficioso para las personas que se someten a altas dosis quimioterapia, pero no tiene relevancia para la población de mujeres con cáncer de mama con exposición limitada a antraciclinas. La Sociedad Americana de Oncología Clínica menciona las pautas de supervivencia del cáncer de mama mención cardiotoxicidad pero las recomendaciones son bastante limitadas, afirmando que es importante educar al paciente con cáncer de mama. Sobrevivientes sobre modificaciones en el estilo de vida, incluyendo Cesación de fumar, dieta y ejercicio que puedan reducir el riesgo o gravedad de la cardiotoxicidad o enfermedades cardiovasculares en general. . (Christenson, James, Agrawal & Park,2015.pp.35-223).

Se debe aconsejar a los pacientes que estén al tanto de potencial de cardiotoxicidad y reportar síntomas como dificultad para respirar o fatiga (sin un efecto causa identificable) a su proveedor de atención médica. Sin embargo, Examen de rutina o pruebas para la enfermedad cardiovascular. Las directrices de la Red Integral del Cáncer avalan monitorización cardíaca con imágenes, biomarcadores cardíacos o uso de fármacos cardíacos durante o después de la quimioterapia. Las organizaciones ven la misma evidencia como suficiente robusto para soportar evaluaciones periódicas de la FEVI, uso de biomarcadores, uso de puntos finales sustitutos, y en

algunos casos de tratamiento con medicamentos cardíacos para asintomáticos. individuos con exposición previa a antraciclinas a prevenir la insuficiencia cardíaca posterior o la muerte cardíaca.

Directrices de la Sociedad Europea de Oncología Médica también Proponer monitorización cardíaca a largo plazo, con un evaluación de la función del corazón 10 años después de la finalización de terapia basada en antraciclina. Incertidumbres cruciales sobre los métodos adecuados de cardiopatía. La vigilancia y los beneficios a largo plazo de los medicamentos cardíacos. Las imágenes cardiovasculares se basan en la cardiología, con recomendaciones de guía pueden ser grandiosas constituyentes con interpretaciones de resultados de ensayos clínicos, calidad y nivel, de la evidencia vista de manera diferente desde la perspectiva de practicantes de especialidad. (Petek, Greenman, Herrmann, Ewer, Jones,2015.pp.66-259)

Por lo tanto, en ausencia de alto nivel pruebas de ensayos clínicos, los médicos tienden a basar en el tratamiento. La circunscripción a médico especialista pertenece a (es decir, una cardiología perspectiva) podría influir en su evaluación de Evidencia, especialmente en situaciones aún en espera de alta calidad. evidencia. Enfoques sugeridos para la prevención, a mujeres asintomáticas que van a recibir antraciclinas a dosis limitada o seguidas de taxane o trastuzumab , Si la historia clínica de un paciente revela cardiopatía previa conocida. Enfermedad, edad avanzada, larga o mal controlada hipertensión, hiperlipidemia, mal controlada, diabetes, obesidad o tabaquismo actual, todos los cuales son factores de riesgo para enfermedad cardíaca o aumento Cardiotoxicidad de antraciclina y trastuzumab.

Los médicos deben obtener un ecocardiograma de referencia, es importante destacar que el tratamiento con un antraciclina. El régimen debe ser considerado seriamente, Docetaxel y ciclofosfamida, ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo, y para los cánceres de mama HER2 positivos docetaxel neoadyuvante, carboplatino, trastuzumab y pertuzumab, o paclitaxel y trastuzumab (para riesgo bajo mujeres), son alternativas razonables desprovistas de cardiotoxicidad. Para mujeres sin factores de riesgo cardíaco preexistentes recibiendo dosis limitadas de antraciclinas, no cardíacas, las imágenes,

biomarcadores o intervenciones farmacológicas son necesario. (Petek, Greenman, Herrmann, Ewer, Jones, 2015, pp.66-259)

Para mujeres que reciben dosis limitadas antraciclina seguida de un régimen a base de trastuzumab, la FEVI debe medirse periódicamente, aunque recientemente la frecuencia de monitorización cardíaca ha sido en cuestión, si hay síntomas como disnea, menor edema de extremidades, o fatiga excesiva inexplicable. Ocurren durante o después de la quimioterapia, un examen cardíaco debe seguir un resumen del tratamiento, detallando el tratamiento recibido, es requerido por el Colegio Americano de Comisión de Cirujanos sobre el Cáncer para el mantenimiento acreditación para cada individuo tratado con curativo intención para el cáncer, tratamiento es para el sobreviviente y proveedor de atención primaria y debe ayudar a concienciar sobre el potencial del nuevo inicio. Sistemas cardiorrespiratorios como posiblemente relacionados con anteriores exposición a las antraciclinas.

### **Manifestaciones Clínicas en Relación con la Cardiotoxicidad.**

La miocardiopatía secundaria a tratamientos antitumorales, se basa en cuantificaciones seriadas de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la disfunción ventricular secundaria a los tratamientos del cáncer como una caída de la FEVI superior al 10% con respecto a la basal. Esta disminución de la FEVI debe ser confirmada en un segundo estudio ecocardiográfico a las 2-3 semanas del primero, ya que en ocasiones se pueden producir variaciones transitorias de la FEVI. Sin embargo la observación en pacientes oncológicos con una FEVI < 55% triplica el riesgo de eventos cardiovasculares en relación con tratamientos cardiotóxicos. (Suter, Ewer. 2013, pp.1102-11.)

Los parámetros de deformación ventricular y los biomarcadores de daño miocárdico son elementos clave para predecir el desarrollo de disfunción ventricular. No hay establecido un punto de corte a partir del cual considerar significativamente elevada la troponina o el NT-proBNP como predictores pronósticos y/o diagnósticos, por lo que se utiliza el valor normal de cada laboratorio como referencia. Los eventos cardiovasculares producidos en los pacientes es importante, continuar con el seguimiento cardiaco intensivo y de una manera eficaz para mejorar la sobrevida.

Los pacientes que presentan durante el tratamiento una FEVI menor del 53% deben iniciar tratamiento habitual para la insuficiencia cardíaca. El tratamiento de insuficiencia cardíaca en pacientes que desarrollan una caída significativa del strain global longitudinal o elevación de biomarcadores permite completar el tratamiento oncológico sin modificaciones y sin eventos en la mayoría de los casos, aunque hacen falta más estudios. (Suter , Ewer. 2013.pp.1102-11.)

Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y sus cascadas de señal probablemente desempeñan un papel importante en respuesta miocárdica a las isquemias agudas y crónicas. Para bevacizumab, un anticuerpo monoclonal anti-VEGF, que describe la disfunción miocárdica, además de la hipertensión arterial y tromboembólica arterial. Suceden eventos, en aproximadamente el 1,6% de los casos. En un estudio con 74 pacientes que recibieron sorafenib o sunitinib, se observó un evento cardíaco en el 34% de los pacientes y síntomas clínicos (angina de pecho, disnea), en el 18% y en un 12% de los pacientes, la ecocardiografía reveló una reducción significativa en la eyección del ventrículo izquierdo fracción (FEVI) o disfunción contráctil regional.

### **Profilaxis - Seguimiento terapéutico y Agentes Cardioprotectores.**

En la literatura, el estrés oxidativo fue visto como la causa más probable de cardiomiopatía inducida por antraciclina. Sin embargo, los antioxidantes y los interceptores de radicales libres. no se tenía claro su función en pro ayuda de evitar el estrés oxidativo. El dexrazoxano se discute como una posible opción, el cual es un fármaco quelante de hierro intracelular que a su vez está autorizado para su uso. El cual ayuda a la prevención de la miocardiopatía inducida por antraciclina en pacientes con cáncer de mama. Uno de sus potenciales efectos secundarios son arritmias cardíacas como la taquicardia.

En el 2011, El análisis de Cochrane mostró que en los ensayos aleatorios, el dexrazoxano es adecuado para la prevención de la cardiotoxicidad, en adultos con cáncer de mama o sarcoma de tejidos blandos. Reducción del riesgo, sin evidencia de una menor eficacia del tratamiento o mayor riesgo de tumores secundarios, Un artículo de revisión adicional mostró un aumento de tres veces en la incidencia de neoplasia, mielosupresión severa, e infecciones en adultos después del tratamiento

con dexrazoxano según las características de su producto. (Schlitt, Jordan, Vordermark, Schwamborn, Langer, Thomssen,2014.pp.161–8.)

Si un paciente sufre el tipo más grave de cardiotoxicidad, insuficiencia cardíaca sistólica ventricular izquierda sintomática, por lo que el tratamiento oncológico debe ajustarse y el uso de regímenes de tratamiento menos cardiotoxicos (por ejemplo, antraciclinas liposomales o regímenes sin antraciclina) aunque deben ser discutido debido a su combinación. Los pacientes deben ser tratados en con las normas generales para el tratamiento del corazón de acuerdo a sus requerimientos farmacológicos.

Inhibidores de la ECA (bloqueadores de los receptores de angiotensina si estos no son tolerados) y los bloqueadores beta son los tratamientos farmacológicos más importantes para el control a nivel cardiaco. El objetivo es para lograr una presión arterial inferior a 140/90 mm Hg. y la frecuencia cardíaca inferior a 70 b.p.m. con un aumento de la dosis máxima tolerada en caso que amerite. La opción con el uso del bloqueador del receptor de angiotensina llamado telmisartán, logro la reversibilidad de la disfunción miocárdica de manera adecuada. (Schlitt , Jordan , Vordermark , Schwamborn , Langer , Thomssen,2014.pp.161–8.)

También se pueden usar los siguientes agentes: antagonistas de aldosterona, glucósidos digitales, diuréticos e ivabradina. Las medidas generales de tratamiento establecidas en las directrices incluyen restricción de líquidos (aprox. 1.5 l / día), actividad física, una dieta saludable (por ejemplo, una ingesta restringida de sal), y otros. Otras causas que conducen a la restricción del ventrículo izquierdo fracción de eyección, como en la enfermedad coronaria o Miocarditis, también puedes ser considerada durante el diagnóstico diferencial. Si es necesario, deben ser incluidos en el Procedimiento diagnóstico (cateterismo cardíaco izquierdo, cardiaco MRI).

En la actualidad, la detección de la toxicidad cardíaca depende de la valoración regular y periódica de la FEVI mediante ecocardiografía, aunque este método presenta ciertas limitaciones, su sensibilidad es relativamente baja, ya que no se produce ningún cambio importante en la FEVI hasta que existe un daño miocárdico considerable. Además la calidad de la imagen depende de las ventanas

acústicas, y existe una gran variabilidad en cuanto al interobservador.(Truong, Yan,Cramarossa, 2014,pp.869-78).

Se dispone de otras modalidades de imagen, aunque la angiogramagrafía solo detecta cambios importantes de la función cardíaca y con lleva la exposición del paciente a la radiactividad. La RM cardíaca es la técnica de referencia para valorar Los volúmenes y la función del VI, aunque no Se encuentra ampliamente disponible, su costo es El tiempo de procesamiento es prolongado. Además la RM cardíaca no se puede practicar en pacientes con cáncer portadores de implantes de silicona o metal.

Las limitaciones existentes para valorar la FEVI han conducido a la búsqueda de nuevas técnicas. Entre ellas, el uso de biomarcadores, un recurso diagnóstico rentable para identificar la Cardiotoxicidad por fármacos de forma temprana y en tiempo real, así como para realizar su seguimiento. En comparación con las técnicas descritas, este método ofrece una mayor sensibilidad y especificidad, elimina la variabilidad intraobservador e Interobservador, así como las exigencias y los riesgos para el paciente, con un bajo costo y una amplia disponibilidad. (Truong, Yan , 2014,pp.869-78).

Casi todos los datos disponibles acerca del uso de biomarcadores cardíacos se encuentran a las troponinas, que reflejan directamente la Integridad de los miocardiocitos, y los péptidos natriuréticos, que son liberados por el corazón como respuesta una expansión de volumen y un aumento de la tensión parietal. El complejo de la troponina, que participa en la la interacción entre la acción y la miosina en los miocardiocitos, y por tanto en la contracción y relajación cardíacas, está compuesto por 3 subunidades: troponina C, troponina T y troponina I. Se localiza principalmente en los sarcómeros de las células miocárdicas y, en menor medida, en el citoplasma.

En un principio, las comunicaciones se postularon como marcadores. con gran utilidad para el diagnóstico y la estratificación del riesgo de pacientes con síndrome Coronario agudo sospechado o comprobado. Sin embargo, su uso se ha ampliado a la detección de daño cardíaco en otras situaciones clínicas, como la hipertrofia cardíaca, la insuficiencia cardíaca, la embolia pulmonar aguda, los traumatismos cerrados, la sepsis, el ictus y la insuficiencia renal. Además en las

dos últimas tendencias, las Tnc se han estudiado En situaciones oncológicas, concretamente para detectar. La toxicidad cardíaca asociada a los fármacos antineoplásicos.(Truong, Yan,Cramarossa, 2014,pp.869-78).

La función de las Tnc como indicadores de toxicidad por antraciclinas se estudió por primera vez en modelos en animales. La elevación de la TnTc se correlacionaba con la dosis del fármaco administrado y con el grado de daño cardíaco, demostrado mediante el estudio histológico.La determinación de la troponina no solo es útil para determinar la toxicidad cardíaca inducida por quimioterapia a dosis elevadas, sino también para predecir y vigilar el daño cardíaco inducido por la quimioterapia a dosis convencionales.

Asimismo, se han observado aumentos de las Tnc en pacientes tratados con nuevos antineoplásicos como trastuzumab. A pesar de ello, es discutible si esto se debe al propio trastuzumab o a la interacción y el desenmascaramiento de una lesión miocárdica inducida por un tratamiento previo con quimioterapia, ya que es habitual en la práctica clínica la administración secuencial de estos fármacos. Esto es corroborado por el hecho de que la mayoría de las elevaciones se detectan antes de la quimioterapia o al administrar el primer ciclo. (Chowdhury, Kehl, Choudhary,2013,pp.15-372.)

Curiosamente, las Tnc también proporcionan información importante en ausencia de unos niveles detectables, lo que ayuda a identificar a los pacientes con bajo riesgo; de hecho, el valor predictivo negativo de las Tnc supera el 90%. La TnIc también permite determinar qué pacientes tienen menos. De cualquier modo, incluso en estos pacientes tratados con nuevos tratamientos antineoplásicos dirigidos, la elevación de las Tnc predice el desarrollo de una disfunción cardíaca tardía y la aparición de episodios cardíacos probabilidades de reponerse de la toxicidad a pesar de tratar la insuficiencia cardíaca.

La repetición de la determinación de los niveles de Tnc 1 mes después de terminar la quimioterapia permite volver a estratificar el riesgo de los pacientes que mostraron una elevación de las Tnc durante el tratamiento antineoplásico: los que presenten una elevación mantenida constituyen el grupo de mayor riesgo, mientras que los pacientes que muestran una normalización de los niveles de Tnc en un mes tienen un riesgo intermedio. Las Tnc ocupan un lugar central en las

recomendaciones de la European Society for Medical Oncology (ESMO) sobre la vigilancia de pacientes que reciben quimioterapia con fármacos cardiotoxicos. (Chowdhury, Kehl, Choudhary, 2013, pp.15-372.)

En la actualidad, parece que es eficaz determinar los niveles de troponinas solo inmediatamente antes e inmediatamente después de cada ciclo, lo que es fácilmente trasladable de la investigación a la práctica clínica. Las determinaciones repetidas de troponinas y la instauración temprana de tratamiento con cardioprotectores en pacientes que muestren unos niveles elevados es un método sumamente eficaz de prevenir la disfunción cardíaca y los acontecimientos adversos asociados.

Algunos estudios no han logrado detectar cambios en las troponinas durante los tratamientos antineoplásicos o después de administrarlos. Esto podría deberse a diversos factores: la variedad de protocolos antineoplásicos utilizados, el distinto momento de obtención de muestras en función de la pauta, de administración de los diferentes fármacos, la ausencia de estandarización de los distintos métodos analíticos, la definición de los criterios de valoración cardíacos y la duración del seguimiento, así como la imprecisión al estimar la FEVI. (Chowdhury, Kehl, Choudhary, 2013, pp.15-372.)

Así, los pacientes con cáncer pueden presentar una elevación de las Tnc debido a isquemia miocárdica o a embolia pulmonar, o se pueden producir las denominadas falsas elevaciones debidas al deterioro de la función hepática. También hay que tener en cuenta la posibilidad de que se produzcan elevaciones de las Tnc no asociadas a lesión miocárdica por la quimioterapia, sino por otros factores. Sigue siendo objeto de debate si es necesario obtener ambos parámetros en la práctica clínica habitual. Además, es necesario estandarizar la valoración de las Tnc; ambas cuestiones constituyen áreas importantes para la investigación futura.

### **Péptidos Natriuréticos.**

Los péptidos natriuréticos (ANP, BNP y sus fragmentos NT) son hormonas producidas por los miocardiocitos que se liberan a la circulación como respuesta a la deformación parietal.

Participan en el mantenimiento de la homeostasis cardiovascular, lo que incluye la regulación del equilibrio hidroelectrolítico, la inhibición del sistema renina-angiotensina, la regulación de la permeabilidad vascular y la inhibición del sistema nervioso simpático.

Ciertamente, el BNP es un biomarcador muy importante para el diagnóstico, pronóstico y evaluación de la eficacia del tratamiento en pacientes con insuficiencia cardíaca. De una forma intuitiva, también se ha generado un gran interés por la investigación de la función de los péptidos natriuréticos en situaciones cardiooncológicas. En las décadas posteriores, muchos investigadores observaron que, en pacientes con distintas neoplasias, edades y tratamientos antineoplásicos, la elevación de los niveles de péptidos natriuréticos se asociaba a disfunción cardíaca. (Sawaya, Sebag, Plana, 2012, pp. 596-603.)

La elevación de los péptidos natriuréticos también predice la disfunción del VI en pacientes tratados con los nuevos fármacos dirigidos. Por tanto, a pesar de los datos disponibles, aún no se pueden establecer conclusiones ni indicaciones definitivas para la práctica clínica, debido a importantes limitaciones. El tamaño reducido de los estudios realizados, los distintos protocolos antineoplásicos empleados, el uso de diferentes tipos de péptidos natriuréticos (BNP, NT-proBNP, ANP, TN-proANP).

Es necesaria la realización de nuevos estudios prospectivos multicéntricos que incluyan poblaciones grandes, que utilicen métodos estandarizados para determinar la dosis y que definan bien el momento de obtener las muestras. Los criterios de valoración cardíacos, para determinar el uso correcto de los péptidos natriuréticos en situaciones cardiooncológicas. la utilización de distintos inmunoanálisis con valores no comparables, la elección de momentos distintos para obtener las muestras y la ausencia de unos criterios de valoración cardíacos estandarizados. (Sawaya,Sebag,Plana,2012,pp.596-603.)

### ***Estrategia de Marcadores Múltiples para Tratar la Toxicidad Cardíaca***

En el complejo terreno de la cardiotoxicidad inducida por fármacos, cada vez se evalúan más biomarcadores que cubren tanto la esfera bioquímica como la de imagen. Recientemente,

distintos investigadores han propuesto estrategias de evaluación basadas en marcadores múltiples. Su objetivo es mejorar el valor predictivo positivo, así como ofrecer una percepción novedosa de los mecanismos subyacentes a la toxicidad cardíaca por fármacos. La estrategia de marcadores múltiples será de gran ayuda tanto para estratificar el riesgo como para identificar estrategias de cardioprotección más eficientes.

Algunos estudios han observado un aumento de la MPO en pacientes tratados con antineoplásicos, en concreto con antraciclinas y trastuzumab. También el factor de crecimiento placentario (PIGF) y el factor de diferenciación del crecimiento (GDF-15) han generado cierto interés. Ambos pertenecen a la misma familia de factores de crecimiento y son liberados por distintos tipos celulares como respuesta al estrés isquémico, oxidativo y mecánico. (Fallah, Walker, Wassef, 2011, pp.2263-70.)

Debido al elevado número de mitocondrias presentes en los miocardiocitos y a la estrecha relación existente entre el metabolismo oxidativo, y la viabilidad del miocardio, se considera que la disfunción mitocondrial expresa la presencia de cardiotoxicidad. Se ha propuesto otros biomarcadores en el contexto de la cardiooncología, como la mieloperoxidasa (MPO), una enzima secretada por los leucocitos polimorfonucleares que es indicativa de estrés oxidativo. Por tanto, se podrían estudiar marcadores relacionados con la disfunción mitocondrial para valorar la aparición y la extensión del daño cardíaco. De hecho, podría investigarse su utilización en la prevención de los efectos cardiotóxicos mitocondriales de los fármacos antineoplásicos.

### **Estrategias cardioprotectoras y de preservación cardíaca**

Los estudios extensos de biopsias endomiocárdicas han demostrado que las infusiones prolongadas de doxorubicina pueden disminuir el nivel plasmático máximo y por lo tanto protegen contra el daño cardíaco inducido por antraciclina. Se ha evaluado la infusión de doxorubicina durante 48, 72 y 96 h. Las infusiones administradas durante un período de 96 h permiten aproximadamente el doble de ciclos de doxorubicina que la administración convencional, pero con niveles similares de cardiotoxicidad.

Las infusiones de más de 96 h están limitadas por úlceras bucales cada vez más problemáticas, pero las infusiones de 72 h son generalmente bien toleradas y proporcionan una protección considerable. Aunque estos protocolos de infusión prolongados todavía se usan en situaciones en las que se anticipan dosis acumulativas inusualmente altas, las preocupaciones con respecto a los Las bombas de infusión y el riesgo de infección, así como la disponibilidad de regímenes alternativos, han dado lugar a una disminución en este enfoque. (Vejpongsa, Yeh,2014.pp.936–945.)

El uso de regímenes de infusión continua en la población pediátrica sigue sin comprobarse y se ha abandonado en gran medida. Los sistemas de administración liposomal para la administración de doxorubicina están aprobados en los EE. UU. El grado de cardioprotección ejercido por estos sistemas de administración liposomal parece ser de una magnitud similar a las infusiones prolongadas, lo que permite administrar hasta el doble de ciclos que la preparación nativa, con niveles comparables de eventos cardíacos.

Además de estos métodos de administración de fármacos, los compuestos diseñados alterando la estructura molecular del compuesto original también se han desarrollado para reducir los efectos cardíacos de las antraciclinas, La epirubicina, el epímero 4 de la doxorubicina, es una molécula alterada estructuralmente que se ha demostrado que tiene una cardiotoxicidad reducida cuando se administran dosis mielosupresoras equivalentes. (Hall, Harshman, Srinivas. & Witteles,2013,pp.72–78.)

Se ha demostrado que el dexrazozano, un derivado cíclico del ácido etilendiaminotetraacético, protege selectivamente al corazón de los efectos de la antraciclina. El compuesto se sintetizó inicialmente como un agente antitumoral, pero su perfil oncológico desfavorable no respaldó su desarrollo en esa capacidad. Inicialmente, se pensó que el dexrazozano ejercía su cardioprotección al eliminar los radicales libres; sin embargo, una nueva perspectiva sugiere que el compuesto es un inhibidor de la topoisomerasa-2 $\beta$ , un mediador clave de la cardiotoxicidad de antraciclina.

Este mecanismo de prevención explica por qué el dexrazozane es cardioprotector mientras que otros antioxidantes no lo son. En la actualidad, mientras que el

dexrazozane es de uso frecuente en la población pediátrica, está infrautilizado en pacientes mayores. Actualmente se están llevando a cabo nuevas iniciativas para evaluar su verdadero beneficio cardioprotector. Varios ensayos pequeños han explorado el uso de los bloqueadores  $\beta$  y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) para la prevención primaria de la cardiomiopatía por antraciclina. (Hall, Harshman, Srinivas. & Witteles, 2013, pp. 72–78.)

Un metanálisis de un pequeño número de ensayos encontró una reducción relativa en el riesgo de corazón, fracaso o disminución de la FEVI de aproximadamente el 70% para los bloqueadores  $\beta$  y el 90% para los inhibidores de la ECA. Estos datos respaldan el concepto de que optimizar la hemodinámica y proporcionar un medio neurohormonal favorable antes del insulto anticipado a la antraciclina mitigará, al menos en parte, la lesión del miocito mientras se permite el tratamiento a la mayor brevedad posible.

Se esperan con entusiasmo los estudios confirmatorios; sin embargo, dado el bajo costo y el perfil de seguridad favorable de estos medicamentos, estos agentes ya se están incorporando a la práctica clínica. Con la introducción de nuevos agentes quimioterapéuticos, el uso de antraciclinas en particular para pacientes con cáncer de mama ha disminuido. En otros entornos, especialmente en el caso de linfoma, sarcoma, tumores líquidos y en el tratamiento del cáncer pediátrico, las antraciclinas siguen siendo de importancia crítica. La cardioprotección contra la toxicidad inducida por antraciclina sigue siendo un tema muy relevante y oportuno. (Vejpongsa, Yeh, 2014, pp. 936–945.)

Los efectos cardiotóxicos de la radioterapia y estrategias para reducirlos en pacientes con cáncer de mama, Con el enorme progreso que se ha hecho en la reducción de la morbilidad y la mortalidad de una variedad de tumores malignos, un gran número de los sobrevivientes de cáncer están ahora en riesgo de ambas enfermedades cardíaca y recidiva de cáncer. El principal opciones terapéuticas para pacientes con cáncer incluir una combinación de procedimientos quirúrgicos, radioterapia (RT) y quimioterapia (CHT). Excepto en la cirugía, estos tratamientos anticancerígenos tienen varios efectos cardíacos adversos potenciales.

Hasta hace poco, el corazón ha sido visto como un radio resistente órgano que no se vería afectado por las dosis de RT inferiores 30 Gy. Sin embargo, durante la

última década, algunos nuevos ha surgido evidencia, según la cual, la enfermedad cardíaca inducida por radiación (RIHD) puede ocurrir, después de dosis de radiación aún más bajas (por ejemplo, media dosis cardíacas de 3 a 17 Gy en pacientes con cáncer de mama tratado con RT postmastectomía). Enfermedades (ECV) o factores de riesgo CV tradicionales, a dosis más bajas de RT (por debajo de 30 Gy), la latencia habitual. El período es más largo (más de una década) y los síntomas. a menudo son inespecíficas. El espectro de RIHD Incluye enfermedad coronaria (cardiopatía coronaria), pericárdica. (Martinou, Gaya.2013.pp.85-178)

Enfermedad (pericarditis aguda, pericarditis tardía, derrame pericárdico y pericarditis constrictiva), Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), corazón valvular enfermedad, cardiomiopatía y arritmias. Por oncólogos y cardiólogos, que participan en el manejo de tales pacientes, es crítico limitar los efectos cardiotóxicos de los antineoplásicos. Sin embargo, hay relativamente pocas pautas clínicas establecidas diseñadas para facilitar el cuidado cardíaco de los pacientes oncológicos. Se ha documentado que la RT, utilizada en el tratamiento de diferentes tumores malignos, incluyendo cáncer de mama puede causar ECV, incluidos el pericardio, el miocardio, las válvulas cardíacas y CHD.

Por otra parte, la incidencia de RIHD fue mayor en pacientes, que recibieron altas dosis de RT, o en aquellos, que fueron tratados con RT y CHT concurrente a base de antraciclina. Eso Cabe destacar que los pacientes con CC preexistente tienen ha sido particularmente vulnerable al daño cardíaco inducido por RT, involucrando células endoteliales. Aunque una incidencia precisa de la aterosclerosis inducida por RT es difícil de determinar. Las lesiones arteriales han sido documentadas en pacientes sin diagnóstico de CC o factores de riesgo CV convencionales. Lesión vascular y el daño miocárdico por RT puede ser silencioso, y en aproximadamente la mitad de los pacientes asintomáticos, nueva perfusión miocárdica, los defectos pueden desarrollarse. (Martinou, Gaya.2013.pp.85-178)

Las manifestaciones clínicas de RIHD incluyen síntomas como dolor en el pecho (angina de pecho), falta de respiración (disnea de esfuerzo y ortopnea), edema del pedal, Fatiga y ritmo cardíaco irregular. Además, ha sido sugirió que la muerte súbita cardíaca que podría ocurrir en los pacientes tratados con RT podrían haber sido causados por hiperplasia de la íntima, en todas

las arterias coronarias, o por una izquierda significativa estenosis de la arteria coronaria principal. Enfermedades pericárdicas, valvulares y miocárdicas relacionadas con la radiación son menos comunes hoy que en el pasado, debido a modificaciones en Técnicas de RT, resultando en dosis de radiación más bajas aplicadas a la corazón.

Los problemas de CV que pueden surgir de la RT se presentan a continuación CHD de daño relacionado con la radiación tiene un vascular similar patología de la cardiopatía coronaria por aterosclerosis. La cardiopatía isquémica puede manifestarse clínicamente como estable angina de pecho, angina inestable, infarto de miocardio o cardiopatía isquémica crónica. Cabe destacar que la RT torácica ahora se ha establecido como un factor de riesgo para CHD. La presencia de factores de riesgo convencionales para la EC, en general la CHD relacionada con la RT se ha manejado con farmacoterapia, no farmacológico (por ejemplo, modificación de estilo de vida como nutrición y actividad física). (Martinou, Gaya.2013.pp.85-178)

Enfoques, control de factores de riesgo, y procedimientos de revascularización, incluyendo Intervenciones coronarias percutáneas, o arteria coronaria. Injerto de bypass (CABG), de acuerdo con las indicaciones de un especialista en cardiología-equipo de cardiocirugía. Los pacientes aún pueden presentar síntomas de tórax pleurítico dolor, taquicardia, fiebre, frotamiento pericárdico, y con características. Anormalidades electrocardiográficas (ECG), dentro de unas pocas semanas después de la irradiación cardíaca. Estos signos y síntomas. Son transitorios y generalmente se resuelven con el tratamiento con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

La fibrosis miocárdica consiste en una proliferación de bandas de colágeno, separando y reemplazando los miocitos, en la pared anterior del ventrículo izquierdo (LV). Esto puede, en algunos casos, conducir a cardiopatías e isquemia, y en ocasiones hasta CHF. Radiación relacionada con el miocardio la fibrosis a menudo permanece asintomática y se puede descubrir. Incidentalmente en ecocardiografía (ECHO), más de 10 años después, La disfunción ventricular clínicamente significativa. La cardiomiopatía es infrecuente; sin embargo, puede ocurrir, especialmente en el contexto de la combinación de altas dosis de RT (por encima de 30 Gy) aplicado a grandes volúmenes del corazón, especialmente con el uso concurrente de antraciclina. (Martinou, Gaya.2013.pp.85-178)

La prevención de complicaciones cardíacas de la radioterapia en pacientes con cáncer de mama, Se debe enfatizar que se debe hacer todo lo posible para haga que la exposición cardíaca a la radiación sea lo más baja posible. Una Presente, dosis cardíacas entregadas por las modernas técnicas de RT. Los tratamientos para el cáncer de mamá son inferiores a los entregados. En el pasado, y por lo tanto, el riesgo CV también se ha reducido. Sin embargo, todavía existen complicaciones cardíacas inducidas por RT yc, tienen varios significados y factores de riesgo CV de cada paciente. Para ayudar a los médicos a proporcionar una atención segura e integral a pacientes con cáncer de mama. Es importante tener en cuenta que la dosis-volumen Las restricciones y los parámetros orientación y mejor juicio clínico de una cardio-oncología. El equipo de tratamiento debe ser adecuado para cada caso.

Las técnicas disponibles de RT han sido en el examen físico (palpación) del tejido mamario y hitos anatómicos de la pared torácica. Una diferencia de Las IMRT y 3DCRT requieren un objetivo basado en el volumen para crear una distribución de dosis conforme. En la actualidad, las técnicas de RT, usualmente incluye planificación de tratamiento 3D con dosis-volumen histograma (DVH) para un volumen y una dosis del corazón preciso cálculo. La ubicación de los límites en el tejido mamario y la linfa, un comité de consenso dentro de la terapia de radiación. El Grupo de Oncología (RTOG) ha desarrollado directrices (el RTOG) atlas de mama) para la definición de volúmenes diana clínicos y Estructuras normales en CT para planificación de RT. (Jaworski, Mariani, Wheeler, Kaye.2013.pp.28-61)

Los efectos cardiotóxicos asociados con la RT en pacientes con cáncer de mama y Esbozar las principales estrategias de gestión para evaluar, monitorear, reducir, o posiblemente prevenir la cardiotoxicidad inducida por RT. Los pacientes oncológicos, la cardiotoxicidad inducida por RT debe minimizarse utilizando procedimientos modernos de RT, además de considerar las estimadas dosis cardíacas de radiación, junto con el antitumoral RT dosis, y los factores de riesgo CV del paciente en el proceso de toma de decisiones terapéuticas. Es importante el seguimiento regular a largo plazo de dichos pacientes, por equipos de oncología y oncología estrechamente cooperantes y vigilantes. Especialistas en cardiología, es esencial para la mejora de la resultados de los pacientes. Tales esfuerzos deberían proporcionar una base para el futuro Guías de práctica clínica para disminuir el impacto negativo de RIHD en la supervivencia del paciente.

## Resonancia Magnética Cardíaca

Los tratamientos contra el cáncer pueden producir cardiotoxicidad de tipo I y II que provocan disfunción sistólica y diastólica del VI, reducción de la masa del VI y aumento de la rigidez aórtica. La cardiotoxicidad de tipo I, que clásicamente se ha asociado al tratamiento con antraciclinas, consiste en un trastorno dependiente de la dosis que se asocia a la lesión irreversible de los miocitos, mientras que la cardiotoxicidad de tipo II (asociada tradicionalmente al trastuzumab) no depende de la dosis y es a menudo reversible.

La RMC es una técnica de imagen que permite valorar el ventrículo izquierdo (volúmenes, fracción de eyección, masa, contractilidad), las características del tejido miocárdico y la velocidad de la onda del pulso aórtico o la distensibilidad de la aorta (medidas de la rigidez aórtica) en una sola sesión sin exponer al paciente a radiación ionizante. Este método está contraindicado en pacientes con implantes o fragmentos ferromagnéticos, marcapasos y desfibriladores implantables, ciertos expansores mamarios o claustrofobia reconocida. (Neilan, Coelho-Filho, Shah, 2013. pp.111-717.)

Además, es conveniente realizar un cribado de disfunción renal en los pacientes que vayan a someterse a exploraciones que utilicen gadolinio (Gd) como medio de contraste (que deben evitarse, debido al riesgo de fibrosis sistémica nefrótica, en pacientes en diálisis, pacientes que sin estar en diálisis presenten una tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, y en pacientes hospitalizados con una TFGe <40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). La FEVI es el marcador por imagen no invasiva más utilizado para detectar la disfunción sistólica asociada a la cardiotoxicidad de tipo I y II.

Para valorar la FEVI suelen emplearse la ventriculogramografía (VGG), la ecocardiografía 2D y 3D y la RMC. Para cuantificar la FEVI se utilizan secuencias de cine-RMC del ventrículo izquierdo (SSFP, steady-state free-precession) obtenidas en múltiples planos no solapados del eje corto, que cubren la cavidad del VI desde el plano mitral hasta la punta del corazón. Tras identificar los volúmenes telesistólico y telediastólico al rodear el contorno endocárdico del VI en cada corte, se suman sus valores por el método de Simpson para obtener los volúmenes

cavitaros que se aplicarán al cálculo de la FEVI. (Neilan, Coelho-Filho, Shah,2013.pp.111-717.)

El control seriado de la FEVI mediante RMC es especialmente útil debido a su elevada resolución, reproducibilidad y precisión, en comparación con la ecocardiografía, La RMC permite identificar la reducción subclínica temprana de la FEVI que se produce tras recibir el tratamiento antineoplásico. Es importante destacar que se ha observado una disminución de la FEVI 6 meses después del tratamiento con antraciclina, y que fue independiente de la dosis acumulada. Hacen falta más estudios para determinar la importancia relativa y la causa de estos cambios precoces en la FEVI, así como si estos cambios iniciales se relacionan con las mediciones de la FEVI a largo plazo en los pacientes que han padecido un cáncer.

La FEVI se determina a partir del cálculo del VTD y del VTS, un descenso en la FEVI del 60 al 52% puede atribuirse a una reducción del VTD o a un aumento del VTS. La identificación de cambios en estos volúmenes (y en sus índices correspondientes, normalizados en función de la superficie corporal) ayuda a tomar decisiones clínicas relativas a la interrupción de un medicamento debido a un descenso de la FEVI. Una reducción del VTD puede ser indicativa de una hipovolemia por una ingesta oral reducida, que puede ser secundaria a las náuseas que experimentan muchos pacientes sometidos a quimioterapia, o a una disfunción diastólica inicial. Los efectos cardiotóxicos sobre la contractilidad de los miocitos y sobre la función sistólica del VI pueden manifestarse como un aumento del VTS. (Neilan, Coelho-Filho, Shah,2013.pp.111-717.)

La masa del VI determinada por RMC puede ofrecer información importante sobre la pérdida de miocitos y la disminución de su tamaño que aparecen con muchos tratamientos para el cáncer y que originan una pérdida de masa del VI. En concreto, la muerte miocelular por doxorubicina está mediada por la topoisomerasa II $\beta$ , que da lugar a un estrés oxidativo o apoptosis a través de la vía mitocondrial mediante la producción de especies reactivas del oxígeno, daño oxidativo del ADN y regulación a la baja de la expresión miocelular.

Aunque varios estudios han observado aumentos transitorios iniciales en el índice de masa del VI, la disminución de la masa del VI puede producirse mucho después del tratamiento antineoplásico, cuando la mayor parte de los pacientes

cardiooncológicos han completado el seguimiento CV convencional. Hay que destacar que la disminución de la masa del VI se asocia a un mayor riesgo de futuros episodios cardíacos, con independencia de la dosis acumulada de antraciclinas. (Sandhu, Spoon, Herrmann,2014,pp.63-199).

La deformación del miocardio es una medida funcional de la contractilidad del tejido miocárdico. Los estudios de deformación por RMC habitualmente se realizan mediante un código de desplazamiento por RMC con estimulación de ecos o mediante la modulación espacial de la magnetización para medir la deformación circunferencial euleriana. Varios estudios han observado cambios significativos en la deformación miocárdica 3 meses después del tratamiento con doxorubicina. Además, en pacientes tratados con dosis bajas o moderadas de antraciclinas, se observó un aumento significativo en la deformación circunferencial (pérdida de contractilidad) durante un período en el que no se detectaron descensos en la FEVI o en el que estos descensos eran de carácter subclínico.

La RMC de contraste de fase (RMC-CF) se puede utilizar para medir la velocidad de la onda del pulso aórtico y la elasticidad y distensibilidad de la aorta, todas ellas medidas de la rigidez aórtica. Con la edad, la aorta va ganando rigidez, reduciéndose su elasticidad y distensibilidad, con un aumento de la velocidad de la onda del pulso de la sangre expulsada del VI. Una mayor rigidez aórtica se correlaciona con futuros episodios CV. Las determinaciones mediante RMC de la velocidad de la onda del pulso y de la distensibilidad aórtica han demostrado que aparecen alteraciones entre 1 y 6 meses después de iniciar la quimioterapia posiblemente cardiotoxica. (Sandhu, Spoon, Herrmann,2014,pp.63-199).

En la actualidad se desconoce la importancia de los resultados obtenidos en estos estudios, relativamente pequeños. Sin embargo, dada la asociación independiente entre una rigidez aórtica anómala y episodios CV en otros procesos patológicos, es necesaria la realización de grandes estudios multicéntricos, que determinen si estas observaciones son reproducibles, reversibles o se asocian a episodios adversos CV en pacientes que reciben tratamiento para el cáncer. La caracterización del tejido miocárdico tras recibir un tratamiento de quimioterapia con

antraciclina, se produce un edema miocárdico intracelular y extracelular de inicio precoz asociado a la lesión de los miocitos.

Este rasgo histopatológico es característico de la cardiotoxicidad. Si la lesión continúa, se produce la muerte miocelular seguida de un mayor depósito de colágeno, un menor rendimiento de la contractilidad y el remodelado del VI, todo lo cual deriva en la reducción de la FEVI. A pesar de que la ecocardiografía y la VGG son capaces de detectar cambios en la FEVI después de recibir una quimioterapia potencialmente cardiotoxica, estas modalidades no permiten detectar las manifestaciones iniciales y reversibles de la lesión miocárdica asociada al edema intra- y extracelular con el consiguiente desarrollo de fibrosis miocárdica. (Sandhu, Spoon, Herrmann,2014,pp.63-199).

Las modalidades de RMC basadas en la observación del comportamiento de los protones de hidrógeno dentro de un campo magnético poseen la capacidad de caracterizar el tejido miocárdico tras recibir una quimioterapia potencialmente cardiotoxica. Junto con las mediciones estructurales y funcionales, estas técnicas de caracterización tisular aumentan las posibilidades de identificar las manifestaciones cardiotoxicas de los tratamientos contra el cáncer. La identificación de las características del tejido miocárdico mediante RMC depende de la medición de las propiedades tisulares intrínsecas del VI, que consisten en los tiempos de relajación T1 y T2.

La primera constante, el tiempo de relajación T1, mide la recuperación longitudinal de la magnetización en el tejido hasta el estado de equilibrio tras haber aplicado un pulso de radiofrecuencia, mientras que la segunda constante, el tiempo de relajación T2, mide el descenso transversal de la magnetización en el tejido. El predominio de T1 en el miocardio detectado mediante una serie de técnicas de imagen por RMC o espectroscopia se ha asociado a edema, inflamación, vacuolización intracelular y fibrosis de la matriz extracelular secundarias al tratamiento antineoplásico en estudios con pequeños animales y con humanos en un solo centro. (Sandhu, Spoon, Herrmann,2014,pp.63-199).

En las imágenes ponderadas en T1 con contraste, la intensidad de la señal relativa del miocardio aumentó tras la quimioterapia con antraciclina, y se observó que un aumento mayor

de 5 veces en la intensidad de la señal relativa predecía un descenso del 16% en el FEVI. El realce tardío con gadolinio (RTG) es un término que se refiere a la aparición de los efectos de un contraste extracelular, el Gd, varios minutos después de ser administrado en imágenes de eco de gradiente por inversión-recuperación. Tras su administración, el Gd se difunde por todo el cuerpo. En las zonas que contienen tejidos sanos, el Gd es eliminado del espacio extracelular mediante la excreción renal.

En el corazón, el Gd se acumula en las zonas con membranas celulares alteradas por la lesión o destrucción de los miocitos, así como en las regiones en las que la fibrosis sustituye al tejido previo. En ambas situaciones, la acumulación de Gd reduce el tiempo de relajación T1. Se ha descrito la presencia de RTG en pacientes tratados con antraciclinas, trastuzumab y/o RT. A pesar de que la mayoría de los estudios no describen datos cualitativos sobre el RTG focal, algunas series de casos y estudios piloto han identificado un RTG mesomiocárdico (intensidad de la señal  $>2$  desviaciones estándar mayor que la del miocardio sano situado en localizaciones distantes). (Sandhu, Spoon, Herrmann, 2014, pp.63-199).

Sobre todo en la pared lateral e inferolateral, después de recibir quimioterapia adyuvante con antraciclinas o trastuzumab. No obstante, es importante destacar que existen contradicciones entre la incidencia descrita (6-30%). No se han definido los motivos de esta contradicción, aunque entre las posibles explicaciones se encuentran: (a) la heterogeneidad de las poblaciones de pacientes estudiadas, (b) la presencia de factores de riesgo cardiovascular de confusión en las poblaciones respectivas, (c) la imposibilidad de excluir otras causas de RTG en los pacientes con cáncer (p. ej., miocarditis) o (d) la adquisición de las imágenes de RTG presenta limitaciones inherentes relacionadas con factores que afectan a la eliminación del contraste.

En los 6 últimos años han aparecido nuevas técnicas cuantitativas de mapeo por RMC que representan vóxel a vóxel las medidas de los valores de relajación magnética (T1 y T2). Gracias a esta nueva tecnología, los valores de T1/T2 se pueden comparar directamente en distintas máquinas y es posible realizar un seguimiento temporal longitudinal en un paciente concreto, con independencia de las variaciones en el aclaramiento renal del Gd. El mapeo miocárdico en T1 permite identificar cambios tisulares intracelulares y extracelulares, como

inflamación, edema y fibrosis local y difusa. (Stromp, Leung, Andres,2015.pp.17-90.)

Sin necesidad de un tejido de referencia sano, como sí requieren las secuencias cualitativas ponderadas en T1. El mapeo T2 de las pacientes con cáncer de mama HER2+ tratadas con antraciclina y trastuzumab de forma secuencial identificó un subconjunto de pacientes con cardiotoxicidad aguda, definida por un empeoramiento de la FEVI y por edema miocárdico (múltiples segmentos con valores de T2 en el mapa >59 ms). Una de las consecuencias de la lesión de los miocitos es el desarrollo de fibrosis sustitutiva del tejido en el espacio extracelular del miocardio.

Gracias a la evaluación de los mapas T1 realizados antes y después de administrar Gd, es posible cuantificar de un modo más preciso el volumen del espacio extracelular y, en el corazón, estimar el grado de fibrosis extracelular sustitutiva. Esta técnica recibe el nombre de mapeo VEC (volumen extracelular). En el mapeo VEC se adquieren mapas T1 antes y después de administrar el contraste y se ajustan en función de los valores del hematocrito para eliminar la dependencia del contraste y así calcular el VEC del miocardio. (Stromp, Leung, Andres,2015.pp.17-90.)

Aunque hacen falta más estudios longitudinales prospectivos para determinar por completo la utilidad de las nuevas técnicas cuantitativas de mapeo T1, T2 y VEC en cardiooncología, los estudios preliminares han demostrado que la caracterización del tejido miocárdico por RMC permite identificar los cambios relacionados con los avances tecnológicos que han tenido lugar en la RMC, han posibilitado la obtención de medida fisiopatología producida por los tratamientos antineoplásicos en pacientes cardiooncológicos.

Los avances tecnológicos que han tenido lugar en la RMC han posibilitado la obtención de medidas precisas y altamente reproducibles de la estructura y la función cardiovascular, como las de los volúmenes, la masa, la FE y la deformación del VI, así como de la rigidez aórtica (contraste de fase y distensibilidad). También han aparecido técnicas de caracterización tisular (mapeo T1, T2, VEC) que permiten identificar las variaciones subyacentes en el miocardio

y que pueden adquirirse en un solo protocolo de exploración integral por RMC. (Stromp, Leung, Andres,2015.pp.17-90.)

Aparte de las manifestaciones de la cardiotoxicidad que se comentan en este capítulo, los tratamientos antineoplásicos también pueden lesionar la microcirculación del corazón o la función energética mitocondrial de los miocitos. Los futuros estudios que se realicen con RMC podrían determinar la utilidad de cuantificar la perfusión o el fósforo (metabolitos del trifosfato de adenosina) para valorar la microcirculación y la función energética mitocondrial en los pacientes tratados con antineoplásicos.

Además de los nuevos avances tecnológicos en la RMC que facilitan una mejor comprensión de los mecanismos de la lesión cardíaca tras el tratamiento contra el cáncer, se están llevando a cabo otros estudios centrados en la utilidad clínica de la RMC para vigilar a los pacientes tratados con quimioterapia potencialmente cardiotoxica. Se está estudiando la forma de reducir el protocolo habitual de RMC en cardiooncología, en un 75% para así adquirir con mayor rapidez los biomarcadores de cardiotoxicidad más útiles y controlar y vigilar de forma óptima a los pacientes cardiooncológicos. (Lancellotti, Nkomo, Badano.2013.pp.26-32.)

Este avance podría reducir los costes asociados al uso de la RMC en la práctica clínica. También se están realizando estudios para determinar un algoritmo adecuado con el fin de seleccionar las pruebas de imagen y los biomarcadores plasmáticos que permitan identificar más fácilmente a los pacientes con riesgo de experimentar acontecimientos CV tras ser tratados con quimioterapia potencialmente cardiotoxica. Manejo de la cardiomiopatía inducida por quimioterapia se han emprendido varias iniciativas con el objetivo de brindar consistencia en las definiciones de disfunción cardíaca y umbrales para la toma de decisiones clínicas.

Se han definido los valores de contractilidad y relajación del miocardio, además de los intervalos de monitoreo, las reglas de retención y detención, los umbrales para iniciar la intervención y la vigilancia durante y después de la finalización de la terapia. Sin embargo, estas recomendaciones no se basan en datos de estudios prospectivos, y debe ser considerado como una opinión actual o consenso en lugar de directrices basadas en datos. La evaluación cardíaca de referencia para identificar y tratar afecciones cardíacas preexistentes es importante, especialmente

para los pacientes que tienen afecciones identificables que pueden tratarse fácilmente o que pueden requerir una vigilancia más cautelosa durante el tratamiento. (Kalam,Marwick,2013.pp.2900–2909)

La evaluación previa al tratamiento implica una estimación de la FEVI de referencia junto con la evaluación clínica del estado cardíaco general y los riesgos específicos para el tratamiento previsto. Como una disminución en la función sistólica o alteraciones en la imagen de la cepa pueden tener diferentes implicaciones a largo plazo, dependiendo de las reservas cardíacas de referencia y del agente contra el cáncer específico o combinación de agentes utilizados, los pacientes requieren estrategias de tratamiento individualizadas. Estos enfoques constituyen un foco importante del campo en expansión de la onco-cardiología.

El tratamiento para la cardiomiopatía relacionada con la quimioterapia debe seguir las pautas basadas en la evidencia para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca sistólica debida a cualquier otra etiología. Existen escasos datos para la evaluación específica del tratamiento de la insuficiencia cardíaca en el contexto de la cardiomiopatía relacionada con la quimioterapia, pero una vía fisiopatológica, común se asume para todas las causas de insuficiencia cardíaca sistólica. En el caso de la recuperación de la función de LV con tratamiento después de la exposición a agentes quimioterapéuticos tipo II o tipo I y tipo II secuenciales. (Kalam,Marwick,2013.pp.2900–2909)

Se desconoce la duración óptima del tratamiento. Debido a la falta de estudios que aborden esta cuestión, se requiere un enfoque caso por caso, teniendo en cuenta la solidez de la recuperación de la función del ventrículo izquierdo, la presencia de otros factores de riesgo cardíaco, la tolerabilidad del régimen de tratamiento. Un escenario clínico común involucra a pacientes con una carga preexistente de enfermedad cardiovascular que requieren un tratamiento de cáncer potencialmente cardiotoxico.

Aunque tales casos requieren terapia individualizada, deben tenerse en cuenta algunas consideraciones generales. Los riesgos potenciales de cardiotoxicidad son más altos con los regímenes basados en antraciclina. El estado cardíaco basal debe medirse prospectivamente. Si existe disfunción sistólica del VI preexistente, deben considerarse agentes quimioterapéuticos distintos de las antraciclinas. Si las

antraciclina se consideran esenciales, deben considerarse las medidas de preservación cardíaca descritas anteriormente y debe realizarse un análisis cuidadoso de riesgo-beneficio. (Yancy,2013,pp.1810–1852.)

Los pacientes deben ser informados del aumento del riesgo y esas discusiones deben documentarse adecuadamente. El aporte tanto del oncólogo como del cardiólogo es extremadamente importante. Se debe iniciar un tratamiento médico adecuado para la disfunción del ventrículo izquierdo (IECA y los Beta Bloqueadores) y controlar la hipertensión antes de la administración de antraciclina. Siempre que sea posible, deben tratarse otros factores estresantes hemodinámicos, como la enfermedad activa de las arterias coronarias, la taquiarritmia no controlada o la sobrecarga de volumen. Una vigilancia cuidadosa y cuidadosa también podría ser apropiada para pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes.

Los efectos de la radiación en el corazón, la radiación al tórax puede dañar el corazón de manera dependiente de la dosis. La disfunción cardíaca posterior a la radiación que puede progresar a insuficiencia cardíaca puede atribuirse a una lesión en el endotelio y la microvasculatura; Sin embargo, los mecanismos son complejos. La disfunción cardíaca a menudo es global e insidiosa, y se presume que es el resultado de una enfermedad de pequeños vasos. La lesión inducida por radiación se desarrolla durante un período prolongado de tiempo, lo que dificulta el diagnóstico y la capacidad del corazón para compensar inicialmente puede retrasar aún más el reconocimiento de la lesión durante muchos años. (Suter,Ewer,2013,pp.102–111)

Además, los vasos coronarios mayores están involucrados y se ha informado que el infarto de miocardio fatal ocurre 1.5 a 3.0 veces más frecuente en pacientes irradiados que en poblaciones no irradiadas similares. La isquemia inducida por estrés se observa con frecuencia en pacientes asintomáticos, lo que sugiere que un índice más alto La sospecha de enfermedad coronaria podría ser prudente para los pacientes que han estado expuestos a la radiación. Además, la radiación da como resultado una calcificación valvular prematura. La regurgitación valvular y las lesiones de la válvula estenótica pueden coexistir con la perfusión alterada y pueden complicar tanto la evaluación clínica como la intervención quirúrgica.

Se postula que los mecanismos para la lesión por radiación de las válvulas son diferentes de los del miocardio, debido a la naturaleza avascular de las válvulas.<sup>88</sup> La radiación causa lesiones en las cúspides o valvas, lo que produce un engrosamiento y calcificación. Daños en la válvula aórtica es más frecuente en pacientes tratados con radiación mediastínica, y el daño a la válvula tricúspide ocurre con mayor frecuencia en pacientes tratados con irradiación espinal, lo que refleja su proximidad con el objetivo de radiación. La intervención quirúrgica puede ser especialmente desafiante y precaria en pacientes post-irradiados, y el equipo quirúrgico debe ser plenamente consciente de la magnitud de la lesión por radiación potencial. (Suter,Ewer,2013.pp.102–111)

La pericarditis se observa con frecuencia después de la irradiación y generalmente es un proceso transitorio que se resuelve después de completar la radioterapia. Anti-esteroides Los agentes inflamatorios y la colchicina siguen siendo los tratamientos de elección; sin embargo, los casos refractarios pueden requerir corticosteroides. La pericarditis puede progresar hacia un derrame pericárdico persistente o constricción pericárdica. Es posible que se requiera una pericardiectomía o extirpación del pericardio; el procedimiento se asocia con una considerable morbilidad y mortalidad.

Las técnicas de radiación modernas han reducido la incidencia de isquemia postradiación y disfunción contráctil, pero los numerosos pacientes tratados con irradiación de tórax en el pasado seguirán siendo un desafío constante para los médicos responsables de su tratamiento a largo plazo. Las arritmias cardíacas relacionadas con la terapia en pacientes con cáncer pueden ser causada por una enfermedad cardíaca subyacente, por los efectos directos del tumor o por el tratamiento del cáncer. La propensión subyacente al desarrollo de la arritmia se ve incrementada por las tensiones relacionadas con el cáncer o sus tratamientos. (Shah,Khattar, Senior,2013.pp.1323–1336)

Estas tensiones pueden estar relacionadas con lesiones orgánicas previas, inflamación sistémica, electrolitos o anomalías endocrinas, alteración de la oxigenación o alteraciones metabólicas. El tratamiento de quimioterapia puede influir en muchos de estos factores y, por lo tanto, también puede promover los efectos proarrítmicos del tratamiento del cáncer. Estas causas

secundarias de arritmia son frecuentes y se manejan mejor controlando o corrigiendo la anomalía subyacente o controlando la alteración del ritmo farmacológicamente. Numerosos agentes anticancerígenos pueden influir en las secuencias electrofisiológicas que inician o propagan los impulsos eléctricos a lo largo del sistema de conducción.

Dichas influencias pueden impedir o acelerar la despolarización inicial, dando lugar a bradicardia o taquicardia, o pueden generar ectopia ventricular o supraventricular. En un estudio de 26 pacientes que recibieron docetaxel, un agente quimioterapéutico antimetabólico, solo un paciente experimentó toxicidad de grado III limitante de la dosis. Se ha prestado mucha atención a los agentes que pueden prolongar la despolarización ventricular y el tiempo de repolarización (es decir, el intervalo QT). (Shah, Khattar, Senior, 2013, pp. 1323–1336)

La prolongación del intervalo QT se asocia con torsades de pointes, una forma de taquicardia ventricular polimórfica que puede progresar a fibrilación ventricular y muerte cardíaca súbita. La prolongación del intervalo QT no se ha asociado con arritmia maligna frecuente; sin embargo, la administración de trióxido de arsénico ha dado lugar a casos raros de muerte súbita que se presume que están relacionados con la prolongación del intervalo QT y las torsades de pointes.

Se sabe que varios agentes comúnmente utilizados en la atención de apoyo de pacientes con cáncer prolongan el intervalo QT y se utilizan a menudo en combinación, incluidos los antibióticos (especialmente macrólidos y fluoroquinolonas), antieméticos, antipsicóticos y antivirales.

Además, la medición del intervalo QT es a menudo imprecisa debido a una definición deficiente de la terminación de la onda T; Todos estos factores hacen que la evaluación del verdadero impacto de la prolongación QT sea problemática. Es imperativo monitorear el intervalo QT y los niveles de potasio, así como eliminar otros agentes que se sabe que prolongan el intervalo QT en pacientes que están siendo tratados con trióxido de arsénico. El manejo clínico para pacientes que reciben otros agentes no está claramente definido. (Shah, Khattar, Senior, 2013, pp. 1323–1336)

### **Isquemia cardíaca relacionada con la terapia oncológica.**

El desarrollo de isquemia cardíaca se ha atribuido al uso de 5-fluorouracilo y su profármaco oral, capecitabina. Se cree que el mecanismo subyacente al desarrollo de isquemia involucra el vasoespasmio y la enfermedad coronaria subyacente parece aumentar este riesgo. La incidencia de isquemia cardíaca debida a 5-fluorouracilo varía dentro de la literatura, pero generalmente es <10%. La presentación de cardiotoxicidad inducida por 5-fluorouracilo incluye angina, cambios en el electrocardiograma, infarto de miocardio (tanto la elevación del segmento ST como la no Elevación del segmento ST), arritmia ventricular y muerte.

La isquemia relacionada con el 5-fluorouracilo es más frecuente al inicio del tratamiento y es más común cuando el medicamento se inyecta en lugar de un bolus. Cuando está presente, la cardiotoxicidad secundaria al 5-fluorouracilo se asocia con un 8% de mortalidad. Después del desarrollo de la isquemia se debe abordar con extrema precaución, ya que se ha informado que la tasa de recurrencia de los síntomas de cardiotoxicidad es del 47%, con una mortalidad asociada del 13%. El tratamiento para la cardiotoxicidad por 5-fluorouracilo incluye medicamentos antianginosos y, cuando sea necesario, revascularización percutánea. (Groarke,2014,pp.612–623.)

Sin embargo, el tratamiento profiláctico con medicamentos antianginosos no ha mostrado un beneficio consistente. Bevacizumab, un anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento endotelial vascular, se asocia con eventos tromboticos arteriales, incluido el infarto de miocardio. La incidencia de eventos tromboticos arteriales es aproximadamente del 5%, que es el doble de la incidencia observada en pacientes con la misma enfermedad tratados con otros agentes. Se ha observado infarto de miocardio en el 0,6-1,5% de los pacientes tratados con bevacizumab.

Factores de riesgo del bevacizumab la cardiotoxicidad inducida incluye la vejez y un historial de eventos tromboticos arteriales. El mecanismo subyacente a la cardiotoxicidad inducida por bevacizumab no se conoce, pero se ha planteado la hipótesis de que implica disfunción endotelial o aumento de la agregación plaquetaria; La hipertensión también podría tener un papel causal en algunos

pacientes. Se cree que el mecanismo subyacente al desarrollo de la isquemia involucra vasoespasmo, y la enfermedad coronaria subyacente parece aumentar este riesgo. (Groarke,2014,pp.612–623.)

## **CAPITULO III**

### **Marco metodológico**

Con respecto al siguiente estudio se seleccionaron un total de 15 artículos, nueve en español y los demás en el idioma inglés. Fueron obtenidos de Pubmed , Scielo , Elsevier, The Lancet , Binass. Los artículos comprenden desde el 2013 hasta 2018, aunque también se incluyeron algunos más antiguos. Las investigaciones fueron realizadas en varios países entre ellos: Colombia, Canadá, Alemania, Italia, Estados Unidos, España.

### **Criterios de inclusión**

Tipos de estudios: estudios de casos, retrospectivos, descriptivos, observacionales, prospectivos.

Artículos científicos, de medicina basada en evidencia.

Artículos novedosos, de los últimos 5 años, incluye el 2013 hasta el 2018.

Idioma de los artículos: español, inglés.

### **Criterios de exclusión**

Artículos desactualizados, con más de 6 años desde su fecha de publicación.

Artículos en otros idiomas, aparte del inglés, el español.

Artículos fuera del rango del grupo etario elaborado por la investigación.

Se tomó en cuenta una población de pacientes tanto hombres como mujeres, con grupo etario de la tercera década en adelante. Se encontraron artículos en relación con fármacos: a su mecanismo de acción y del porqué producen cardiotoxicidad. Se establecieron sus familias con base en terapia oncológica. Se hizo referencia a la terapia para contrarrestar la cardiotoxicidad con el fin de disminuirla.

Las temáticas de los artículos resaltan la importancia del tratamiento preventivo, en caso de que el paciente presentara comorbilidades antes de ser diagnosticado o en proceso de la terapia oncológica. Se enfatiza también acerca de pruebas diagnósticas que se realizan a pacientes, para tener un mejor abordaje en la parte diagnóstica de manera temprana.

Se encontraron también artículos acerca de los biomarcadores, que son muy útiles, se obtienen de una manera rápida y sirven sustancialmente en la parte clínica tanto diagnóstica como de evolución. Otros hablan acerca de protocolo diagnóstico de la miocardiopatía secundaria a tratamientos oncológicos, subrayando la monitorización con biomarcadores y técnica de imágenes durante la fase activa del tratamiento.

Dichos artículos orientaron acerca de la prevalencia de la cardiotoxicidad, tomando en cuenta la gran problemática del uso de tratamiento oncológico en pacientes con cáncer, también hacen mención al daño cardíaco producido en pacientes ya con alteraciones cardíacas previamente.

Se enfatiza también en relación a la terapia farmacológica que ayuda a disminuir la cardiotoxicidad, debido a su mecanismo de acción que logra contra restar el daño del miocito cardíaco, con la función de prevenir la producción de radicales libres que estos a su vez generan inestabilidad en la membrana celular y posteriormente la apoptosis.

A lo largo del periodo de la investigación, se recolectaron múltiples artículos relacionados con el tema de investigación, de la cardiotoxicidad generada por terapia oncológica, dichos artículos se basaron en los siguientes criterios de inclusión y de exclusión.

### Fuentes de información

<p>2010-Cardiac Toxicity From Systemic Cancer Therapy: A Comprehensive Review, La toxicidad cardíaca asociada con las terapias contra el cáncer puede variar desde anomalías subclínicas asintomáticas, incluidos cambios electrocardiográficos y disminución temporal de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, a eventos potencialmente mortales como congestión insuficiencia cardíaca o síndromes coronarios agudos. Giuseppe Curigliano, Mayerb, Bursteinb. Winerb, Goldhirscha(Italia)</p>	<p>Investigación para evaluar y gestionar la seguridad cardiovascular de los pacientes tratados con agentes anticancerosos, comenzando con una dinámica asociación entre oncólogos y cardiólogos y el desarrollo de una nueva generación de "cardiooncológicos" investigadores. Una gestión de riesgos generado por una colaboración organizada entre oncólogos, cardiólogos y agencias reguladoras pueden apoyar programas de desarrollo esenciales para el cáncera gentes con preocupaciones de seguridad cardíaca.</p>
<p>2010-Role of Biomarkers in Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity, propone la troponina como un marcador estándar de criterio para la evaluación del riesgo cardíaco de ambos y nuevos tratamientos antineoplásicos, y su evaluación debe incluirse entre los criterios utilizado para definir la cardiotoxicidad, Cardinalea, Sandri(Italia )</p>	<p>La estandarización del uso de biomarcadores de rutina en el entorno clínico es una necesidad actual, y la investigación futura debería aclarar, dada la variabilidad de los esquemas de CT utilizados y la posible cinética de liberación diferente de diversos biomarcadores, ya sea un enfoque multimarcador. Permitir una mejor estratificación del riesgo cardíaco en el cáncer con pacientes tratados con CT.</p>
<p>2014-Cardiotoxicity and Oncological Treatments, Cardiotoxicidad y otros efectos secundarios limitan la utilidad de los tratamientos para el cáncer..Schlitt,DirkVordermark, Schwamborn,ThorstenLanger, Thomssen.(Alemania )</p>	<p>Los estudios prospectivos han demostrado que algunos tratamientos para el cáncer son cardiotoxico. El daño al corazón que causan puede manifestarse como arritmia, hipertensión arterial, tromboembolismo, angina de pecho, infarto de miocardio, o insuficiencia cardíaca</p>
<p>2015- Anthracyclines/trastuzumab: new aspects of cardiotoxicity and molecular mechanisms , Rochette, Guenancia, Aure, Gudjoncik, Hache, Zeller, Cottin, and Vergely(Francia)</p>	<p>Analiza tanto bioquímicamente como molecular las interacciones de ambos fármacos y comparar sus mecanismos de acción a nivel molecular</p>
<p>2015-Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. Velásquez, González, Marie. Berrouetc &amp; Nicolás Jaramillo,(Colombia)</p>	<p>Se realiza un análisis de los efectos adversos de la quimioterapia en el sistema cardiaco, desde sus bases moleculares hasta sus implicaciones clínicas. Revisión de los efectos adversos de la quimioterapia en el sistema cardiaco, desde sus bases moleculares hasta sus implicaciones clínicas</p>

2015-Cardiotoxicity of anticancer treatments, Michael S. Ewer and M. Ewer, (estados unidos)	Los pacientes con cáncer pueden experimentar eventos cardiovasculares adversos secundarios al proceso maligno o a su tratamiento
2015-First-Line Aldoxorubicin vs Doxorubicin in Metastatic or Locally Advanced Unresectable Soft-Tissue Sarcoma Phase Randomized Clinical Trial , Chawla,; Zsuzsanna Papai,; Guzel Mukhametshina,; Kamalesh Sankhala, ;Leonid Vasylyev, Fedenko,; Khamly,; Ganjoo, Rajnish Nagarkar, Scott Wieland, ; Levitt,(estados unidos)	Esta fue una fase prospectiva, aleatorizada, abierta, fase 2b. Entre el 21 de diciembre de 2012 y el 1 de agosto de 2013, los pacientes fueron inscrito en 31 sitios en Australia, Hungría, India, Rumania, Rusia, Ucrania y los Estados Unidos. Los pacientes eran aleatorizado 2: 1 para recibiraldoxorubicina (350 mg / m2; dosis equivalente a 260 mg / m2 de doxorubicina) o doxorubicina (75mg / m2). Se seleccionó un esquema de aleatorización 2: 1 para ampliar Información de seguridad para aldoxorubicina; porque la seguridad y la eficacia de la doxorubicina está bien documentada, la doxorubicina sirvió para demostrar las respuestas del paciente a la droga similar a los evaluados en otros estudios.
2016-Echocardiographic Assessment of Cardiotoxic Effects of Cancer Therapy. Bottinor & K. Migliore & A. Lenneman & F. Stoddard(new york)	Este artículo abordará las secuelas comunes de los cardiotoxícos regímenes de tratamiento y recomendaciones de la oferta para ecocardiográfico vigilancia. Se recomienda ecocardiografía, preferiblemente imágenes tridimensionales y de deformación, para vigilar los efectos cardiotoxícos del miocardio antes, durante, y después de la quimioterapia con regímenes de medicamentos cardiotoxícos, particularmente derivados de antraciclina
2016-Cardiovascular risk assessment in oncological clinical trials: is there a role for centralized events adjudication? .Vaduganathan Vinay Prasad (estados unidos)	Lo subjetivo de estos eventos y la gran variabilidad del interinvestigador son las principales barreras para informar con precisión los eventos adversos. Como tal, las tasas específicas de cardiotoxicidad emergente del tratamiento varían.
2017-cáncer y cardiotoxicidad en la mujer Solón Navarrete(Colombia)	La estrategia principal es la estratificación del riesgo de las pacientes que recibirán quimioterapia, prevenir su aparición e intervenir, con el propósito de obtener un control adecuado de las posibles complicaciones y de esta forma facilitar al grupo de oncología completar exitosamente el tratamiento establecido

2017-Fundamentos de las unidades de cardio-oncología , Lara F. Nholá, Villarraga,. (estados unidos).	el impacto significativo de las terapias a) 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-Incidence and risk of cardiotoxicity in cancer patients treated with targeted therapies, Santoni , Guerra, Conti , Lucarelli a, Silvia Rinaldi , Belvederesi Capucci, Berardi(Italia)	El propósito del estudio fue evaluar la incidencia y el riesgo relativo (RR) de desarrollar cardiotoxicidad de alto grado en pacientes con tumores sólidos que reciben agentes dirigidos a través de un metanálisis de ensayos clínicos disponibles
2017-Nuevas técnicas de imagen cardíaca en la detección precoz de cardiotoxicidad secundaria a tratamientos oncológicos. Lopez-Fernandez & Paaladinesh ,Thavendiranathanb(Canada)	En esta revisión, se esbozan las modalidades existentes de imágenes cardíacas para detectar cambios en el miocardio en pacientes sometidos a tratamiento de cáncer y en sobrevivientes, y sus fortalezas y limitaciones
2017-Protocolo diagnóstico de la miocardiopatía secundaria a tratamientos oncológicos, López-Fernández, Canales Albendeab, Buño Sotoc, Feliud, Rodríguez, Moreno Yangüelaa & López Sendóna(España)	Implementar un protocolo de prevención y diagnóstico precoz de la miocardiopatía secundaria a tratamientos oncológicos de la unidad de Cardio-Oncología del Hospital Universitario La Paz
2018-Pruebas diagnósticas en cardiooncología, Biasillo, Cardinale; Lara . Nholá, Villarraga, H. Jordan, & W. Hundley(Italia)	Estrategia de marcadores múltiples para tratar la toxicidad cardíaca, complementado con estudio de imágenes,

### Categoría de análisis

#### **Protocolo diagnóstico de la miocardiopatía secundaria a tratamientos oncológicos.**

Según la Real Academia Española [RAE] el concepto de protocolo: Serie ordenada de escrituras matrices y otros documentos que un notario o escribano autoriza y custodia con ciertas formalidades. Acta o cuaderno de actas relativas a un acuerdo, conferencia congreso diplomático.

Por lo que dicho protocolo engloba factores de riesgo cardiovascular, enfatiza dieta saludable, ejercicio físico moderado, realizar ECG al año, 2 años y 5 años postratamiento, efectuar interconsulta a cardio-oncología y ECO a los 5 años. En pacientes de alto riesgo se combina la monitorización con biomarcadores y

técnicas de imagen durante la fase de tratamiento activo. El protocolo de la unidad está adaptado a partir de las recomendaciones actuales de las sociedades científicas y pretende cubrir unos mínimos necesarios para evitar complicaciones graves en relación con la administración de tratamientos (López-Fernández, Canales, Albendeab, Buño, Soto, Feliud, Rodríguez, Moreno, Yangüela & López Sendóna. 2017. pp. 2593-2595)

### **Clasificación de agentes antineoplásicos con el riesgo de producir cardiotoxicidad.**

En relación con la clasificación de los antineoplásicos, que se comentó anteriormente, cabe mencionar que nos ayuda a obtener el tipo de familia de cada fármaco como también su mecanismo de acción diferente. Presenta subdivisiones de las cuales se mencionan agentes alquilantes, antimetabolitos, antraciclinas y derivados de plantas. Se enfoca la investigación en el análisis del subgrupo antraciclinas y anticuerpos monoclonales ANTI EGF llamado trastuzumab. Por lo que se obtiene que dicha clasificación define que las antraciclinas poseen toxicidad cardíaca, son dosis dependiente y son productoras de un daño cardíaco irreversible, mientras que el trastuzumab, relacionado con un daño cardíaco reversible permite una recuperación de la funcionalidad y un reinicio del régimen si está indicado (A. Velásquez, González, Berrouet & Jaramillo. 2015. pp. 3-4)

### **Uso de biomarcadores para diagnóstico precoz y seguimiento durante la terapia oncológica.**

Anteriormente, en el capítulo segundo se comentó acerca de la importancia del uso de biomarcadores a nivel cardíaco. Ellos se pueden utilizar de una manera rápida, con una especificidad y sensibilidad que puede variar según el biomarcador. La medición de biomarcadores cardio-específicos puede ser una herramienta de diagnóstico válida para la identificación temprana, evaluación y el control de la cardiotoxicidad. Este enfoque es mínimamente invasivo, menos costoso que la ecocardiografía y, particularmente las técnicas nucleares, pueden ser fácilmente usadas de manera reiterada sin causar radiación al paciente. Por otra parte, la interpretación de los resultados no depende de la experiencia del operador,

evitando así la posibilidad de variabilidad interobservador.(Cardinalea, Sandri.2010.pp.122-125.)

### **Prevención con el uso monitoreo cardiaco en relación a la cardiotoxicidad.**

Según la Real Academia Española (RAE) la prevención, se define así preparación y disposición que se hace anticipadamente para evitar un riesgo o ejecutar algo, por lo que al aplicarse es de gran ayuda para el paciente, sobre todo en el diagnóstico precoz que permitiría un adecuado seguimiento a los pacientes, como también estratificar el riesgo cardiovascular y así tener una mayor vigilancia, más aún en pacientes con alto grado de enfermedad cardiovascular de fondo. Aunque también es de suma importancia aplicar. La técnica de imágenes, por ejemplo la gammagrafía miocárdica permite información de la fracción de eyección, pero su uso es limitado debido a la exposición a la radiación. El uso de la resonancia magnética para evaluar la función del miocardio, la perfusión miocárdica y la caracterización de los tejidos, actualmente, no es una prueba de primera línea, pero puede tener potencial en el futuro. (Navarrete, Hurtado, Castellanos Mejía, Chaparro Sanabria.2011.pp.139-149)

## CAPITULO IV

### Discusión.

Los estudios prospectivos han demostrado que algunos tratamientos para el cáncer son cardiotoxícos. El daño al corazón que causan puede manifestarse como arritmia, hipertensión arterial, tromboembolismo, angina de pecho, infarto de miocardio, o insuficiencia cardíaca. Se ha observado que complicaciones potencialmente letales. Puede surgir hasta 40 años después del tratamiento del cáncer original.

La doxorubicina, un fármaco antraciclínico, administrado en una dosis de 500 mg / m<sup>2</sup> de superficie corporal área, se ha encontrado que causa complicaciones cardíacas en 4 a 36% de los pacientes tratado con ello. El trastuzumab y la epirubicina causan eventos cardíacos limitantes de la dosis en 1,7 a 5% de los pacientes, dependiendo de la dosis. La radioterapia, una forma de tratamiento practicada en décadas anteriores, puede causar complicaciones cardíacas 20 años después del evento. La oportunidad de prevenir. . (Hall, Harshman, Srinivas. & Witteles,2013,pp.72–78.)

Las complicaciones cardíacas de los fármacos antraciclina con dexrazoxano son decididamente limitados, pero los estudios iniciales han demostrado que el tratamiento con bloqueadores beta y los inhibidores de la ECA disminuyen la probabilidad de efectos secundarios cardiotoxícos. Surgen complicaciones cardíacas, las reglas generalmente aplicables para el tratamiento debe seguir cada tipo de problema cardíaco. El protocolo se debe ajustar o cambiar a uno que sea menos perjudicial para el corazón.

Mucho esfuerzo actual en el ámbito de la cardioprotección, se relaciona con el reconocimiento temprano de la insuficiencia LV. Se estiman los métodos de detección de cardiotoxicidad de ser anormal entre 20% y 75% a nivel cardíaco. Los biomarcadores han demostrado ser un diagnóstico fiable, ser la herramienta para la detección precoz de lesiones miocárdicas. Hay una fuerte relación entre la liberación de troponina después de altas dosis. (Vejpongsa, Yeh,2014,pp.936–945.)

Si la troponina sérica permanece elevada, la estrategia sería el reconocimiento temprano que permita una intervención, en los cambios en la quimioterapia, o utilizando un agente cardioactivo para revertir este efecto. El beneficio potencial de este enfoque es que un paciente sin disfunción, que no esté comprometido con el tratamiento. Esto minimiza el riesgo de efectos adversos como mareos y fatiga, que pueden aumentarse debido al agotamiento del volumen intravascular, causada por anorexia, náuseas y vómitos durante quimioterapia.

Sin embargo, hay varias desventajas, por ejemplo el requisito para el cribado intensivo y frecuente de identificar a los pacientes en riesgo, es debido a cardiotoxicidad avanzada que no responderá al tratamiento. En estudios observacionales, parece haber una relación directa entre el momento del diagnóstico y el resultado clínico entre pacientes con cardiotoxicidad relacionada con la quimioterapia. Pacientes con poca respuesta al tratamiento de insuficiencia cardíaca después de un retraso de 6 meses desde el diagnóstico. (Santis,Lin,Mariotto,Siegel,Kramer,2014.pp.252-71.)

Así, que los pacientes con diagnóstico tardío el tratamiento tiene un peor resultado incluso en el corazón con falla cardíaca, sin embargo, el beneficio solo se identificó en el período de tratamiento temprano. El problema con este enfoque es que no todos los pacientes se van recuperar completamente, originando un problema potencial que algunos de los pacientes desarrollarán cardiotoxicidad tardía después de la antraciclina quimioterapéutica y por su naturaleza silenciosa, no son conscientes de los síntomas.

Cuando uno de esos grupos de pacientes con cardiotoxicidad subclínica fueron tratado con enalapril, no hubo beneficio en fracciones de acortamiento (FS), de tensión sistólica de la pared lateral del ventrículo izquierdo e índice cardíaco máximo (MCI). Los radicales libres han surgido como importantes reguladores de muchos procesos fisiológicos y patológicos a través de la Proceso redox. Altos niveles de producción de radicales libres que los sistemas antioxidantes de defensa celular pueden dañar biomoléculas y vías de señalización desreguladas. (Santis,Lin,Mariotto,Siegel,Kramer,2014.pp.252-71.)

Los radicales libres se pueden definir como moléculas o compuestos. que contiene uno o más electrones no apareados que confieren un gran grado de reactividad a los radicales libres. Radicales derivados a partir de oxígeno (ROS) y nitrógeno (RNS: derivado de nítrico óxido: NO) son la clase más grande de radicales libres generados en los sistemas vivos. Los RNS son productos del metabolismo celular. y tienen efectos beneficiosos o perjudiciales dependiendo, sobre la concentración alcanzada en el área de las células.

Dependiendo de la dosis, la farmacocinética y el tipo de de antraciclinas (ANTHs) hay, pérdida de células miocárdicas o daño funcional que puede ocurrir, con cambios morfológicos en el miocardio. El tratamiento ANTHs incluye la pérdida de células miocárdicas por necrosis o apoptosis, la pérdida tanto de miofibrillas como retículo sarcoplasmico e hinchazón mitocondrial. La cardiotoxicidad inducida por doxorubicina (DOX) se puede dividir en aguda, formas subagudas y tardías. (Adao , Keulenaer,Moreira , Silva.2013,pp.395-409).

Incrementos en los niveles de troponinas, soy indicativo de lesión de cardiomiocitos, cerebro péptido natri diurético (BNP) y prohormona N-terminal del BNP podría reflejar un aumento del estrés miocárdico. La cardiotoxicidad inducida por DOX ocurre hasta el 30% de los pacientes, esta cardiotoxicidad comienza a las 24 h de la infusión e incluye anomalías en el ECG, como cambios atípicos de ST, voltajes QRS reducidos, taquicardias supraventricular y latidos prematuros. La toxicidad temprana se desarrolla meses después de la última dosis de quimioterapia y típicamente se presenta como nueva.

La insuficiencia cardíaca de inicio con disfunción sistólica ventricular izquierda tiene una prevalencia de disfunción contráctil ventricular izquierda. En pacientes con una dosis de DOX acumulada de 430–600 mg / m<sup>2</sup> es aproximadamente 50–60%, en quienes, se observa una incidencia significativa de enfermedades cardíacas. La incidencia de insuficiencia cardíaca es de casi el 2% con un acumulado de dosis 300 mg / m<sup>2</sup>, pero aumenta rápidamente hasta el 20% a dosis acumuladas superiores a 550 mg / m<sup>2</sup>. (Adao , Keulenaer,Moreira , Silva.2013,pp.395-409).

El efecto secundario de DOX en cuanto a cardiotoxicidad dependiente de la dosis, en la sub aguda la cardiotoxicidad es bastante rara, y aparece varias semanas o meses (hasta 30 meses) después de la última dosis de ANTHs. La enfermedad más frecuente observada en pacientes es pericarditis, que es una condición que la cubierta que forma el saco, alrededor del corazón (pericardio) se inflama, además los pacientes tratados a una edad más temprana parecen ser más vulnerable a la cardiotoxicidad inducida por ANTHs.

Una edad menor a 4 años en el momento de la exposición se asocia con un significativo riesgo de disfunción cardíaca. La forma crónica puede no ser evidente hasta 4-20 años después de la última administración de DOX, y está asociada con disfunción miocárdica progresiva (miocardiopatía dilatada) y la insuficiencia cardíaca congestiva). Se ven reacciones tardías años después de la presentación de la miocardiopatía de inicio temprano, por lo que es importante recordar que el grado y la progresión de la toxicidad relacionada con ANTHs difieren entre los individuos, con los que sugiere que la predisposición genética y los factores de riesgo son involucrados. (Madamanchi,Runge,2013,pp.473–501.)

La radioterapia se usa frecuentemente en combinación, con quimioterapia y puede empeorar los efectos cardiotóxicos de ANTHs. Las lesiones oxidativas inducidas por irradiación y DOX podrían representar uno de los factores patógenos de disfunción del miocardio. Los quelantes de hierro como agentes quimioterapéuticos pueden proporcionar algo de beneficio en cuanto a la cardiotoxicidad. Los tumores poseen alteración de la homeostasis del hierro, que es mediada, por la expresión perturbada de proteínas relacionadas con el hierro. Las células cancerosas tienen una mayor absorción y utilización de hierro por la virtud de poseer niveles significativamente más altos de transferrina receptor 1 que las células sanas.

Los quelantes de hierro también se han estudiado como agentes anticancerígenos, en el cáncer, ya que las células cancerígenas tienen un mayor requerimiento de hierro que las células sanas, debido a su rápida tasa de proliferación. La quelación de hierro durante mucho tiempo ha sido considerada una estrategia prometedora para limitar la acumulación, que a nivel tóxico depende de la dosis efectuada ya sea mediante la restauración. La homeostasis del hierro celular o la eliminación

del hierro redox activo, puede promover el estrés oxidativo inducido por ANTHs. (Madamanchi,Runge,2013.pp.473–501.)

El desarrollo de varias nuevas generaciones de cardioprotectores quelantes de hierro constituye la intervención farmacológica a la cardiotoxicidad por DOX. Se define como un hierro quelante (dexrazoxano ), con actividad inhibidora de TOP, la cual daña el ADN celular. Un quelante de hierro que siempre ha demostrado ser cardioprotector con capacidad en sistemas de prueba in vitro e in vivo, es dexrazoxano que es el único fármaco aprobado para la prevención de la miocardiopatía efectuada por las ANTHs.

El dexrazoxane es una bisdioxopiperazina que es oralmente activo como un profármaco. El mecanismo de acción de esta droga es la cardioprotección cuyo relativo compuesto no polar es captado por cardiomiocitos. Luego se convierte en su producto de hidrólisis de anillo abierto. Varios quelantes de hierro establecidos e investigativos, tales como los derivados de tiosemicarbazona inhiben TOPs. 3-Aminopiridina-2-carboxialdehído tiosemicarbazona (3- AP o triapina) reduce la actividad TOP1. (Bystrom, 2014.pp.1917–1924)

Estudios recientes muestran que la inhibición de HO-1 indujo la sensibilización de células de carcinoma humano a DOX. La inhibición de HO-1 podría ser una estrategia para mejorar la respuesta del carcinoma a los fármacos quimioterapéuticos. Los dos Mecanismos sobresalientes serían los niveles de metabolismo del hierro elevados y la expresión de TOPs puede funcionar completamente independientemente de obtener el objetivo convergente de la detención del crecimiento y la muerte celular.

En la miocardiopatía aguda y crónica desencadenada por DOX, está la atenuación fuertemente asociada con la reducción de la inflamación y niveles agonistas endógenos de TLR2 reducidos. En contraste, la inactivación de TLR4 agravó la difusión cardiaca por DOX, lesión y disfunción que se relacionó con un aumento en la inflamación. Este estudio proporcionó evidencia directa de los efectos diferenciales de TLR2 o Inhibición de TLR4 en la miocardiopatía aguda y crónica inducida por DOX. (Bystrom, 2014.pp.1917–1924)

La obesidad se asocia con un mal resultado en el cáncer de mama en pacientes tratados con quimioterapia basada en DOX. El mecanismo por el cual los organismos obesos se ven mejorados aún no está demostrado. La sensibilidad a la toxicidad mediada por DOX es desconocida. La desregulación de las hormonas derivadas de los adipocitos y adipocitocinas promueve el desarrollo de diversas formas de obesidad. Los niveles de adiponectina en plasma disminuyen en sujetos obesos. Los adipocitos reprogramados producen promotores de crecimiento de citocinas y proporcionan lípidos y otros metabolitos a células cancerosas, promoviendo el crecimiento incontrolado de tumores.

El tratamiento con DOX afecta el metabolismo de los lípidos y la glucosa, aumenta el colesterol total sérico, los triglicéridos, las LDL y los niveles de colesterol. DOX inhibe la adipogénesis dependiente de la dosis habitual y regula a la baja la expresión del receptor activado por el proliferador de peroxisoma, PPARg, que conduce a la prevención del aumento de peso corporal a través de la inhibición de la adipogénesis. La activación de (PPARg) en conjunto con la utilización de un agonista de PPARg, puede ser útil para controlar el peso corporal. (Lam,2013.pp.482–495)

En cuanto a los métodos de imagen para diagnóstico de cardiotoxicidad, la técnica diagnóstica por imagen utilizada, para la monitorización debe basarse en la experiencia local de cada centro, cada vez se utiliza más la ecocardiografía bidimensional (2DE) debido a su amplia disponibilidad y su seguridad. Esta técnica de imagen permite obtener una caracterización de la función sistólica y diastólica, las presiones pulmonares, la función valvular, la función ventricular derecha y el pericardio.

Sin embargo, como consecuencia de diversos factores (experiencia del evaluador, presunciones geométricas o definición insuficiente del borde endocardio), la FEVI-2DE tiene una sensibilidad baja para la detección de pequeños cambios de la función del VI. La ecocardiografía tridimensional (3DE) es una alternativa concluyente con múltiples ventajas, similares a las de la cardi resonancia magnética (CRM), en la que aumenta la capacidad de detectar cambios menores de

la FEVI, con una reproducibilidad mayor que la de la 2DE utilizando la CRM como comparación. (Salazar, Ferranti, Lorenzoni,2016.pp.119–131.)

Las mediciones volumétricas en la 3DE son independientes de las presunciones geométricas o del acortamiento apical del VI. La menor variabilidad test-retest del observador en la 3DE es atribuible, al menos en parte, al trazado endocardio automático. La ASE, la EACVI, la Sociedad Europea de Cardiología y la Canadian Cardiovascular Consensus Statement recomiendan realizar una cuantificación seriada de la FEVI con el mejor método disponible en el laboratorio de ecocardiografía.

Actualmente, la 3DE es la técnica preferida para la monitorización longitudinal de la FEVI de los pacientes con cáncer. Un programa informático totalmente automático reduce la variabilidad de las mediciones de la FEVI-3DE, ahorra tiempo y facilita la integración de la 3DE en la práctica clínica. El conocimiento experto del operador, los abordajes estandarizados y las iniciativas de mejora de la calidad en el laboratorio de ecocardiografía son elementos necesarios para alcanzar la superioridad de la FEVI- 3DE. (Salazar, Ferranti, Lorenzoni,2016.pp.119–131.)

Esto es importante, ya que suele haber cambios en tan solo un 10% en la FEVI para definir la disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer (DCRTC) e iniciar así los tratamientos de cardioprotección. La adquisición de imágenes en la 3DE es similar a la de la 2DE, con un tiempo de adquisición de 1–2 min desde la posición apical. Se recomienda adquirir de 2 a 3 volúmenes de datos para realizar el análisis con el mejor de ellos y la resolución temporal debe ser > 20 volúmenes por segundo.

### **Deformación Miocárdica.**

Imágenes de deformación frente a FEVI. La mayor parte de las medidas aplicadas para reducir la cardiotoxicidad se centran en el diagnóstico y el tratamiento temprano de la disfunción del VI. Sin embargo, la FEVI es una medida poco sensible de la disfunción miocárdica temprana. Cuando un paciente sufre una disfunción del VI, en especial con el empleo de antraciclina, la lesión miocárdica

está ya establecida, y la probabilidad de recuperación, incluso con un tratamiento médico óptimo, se reduce con el paso del tiempo.(Wang,Tan, Halpern,2015.pp.442–446.)

Están apareciendo datos que indican que los biomarcadores cardiacos y las nuevas técnicas de ecocardiografía pueden ser más sensibles para la detección precoz de la cardiotoxicidad. El corazón tiene una estructura helicoidal formada por 3 capas de fibras miocárdicas, dentro de sus funciones, por ejemplo, la sistólica del VI. Que es una acción coordinada de varios aspectos entre ellos (contracción longitudinal, acortamiento circular y engrosamiento radial) y la fracción de eyección evalúan predominantemente la función radial.

Técnicas como el speckle tracking (STE) han mejorado la evaluación no invasiva de la deformación miocárdica respecto a la 2DE convencional y aportan una información exacta en las fases iniciales de enfermedades del miocardio. La determinación de la deformación se denomina strain (deformación) miocárdico. El strain longitudinal global (GLS), es el parámetro más comúnmente estudiado para detectar la enfermedad preclínica, que resulta muy evidente, cuando lo evalúa un operador capacitado (variabilidad interobservadores e intraobservador < 4%), pero los intervalos de valores normales dependen del proveedor y del programa informático utilizado. (Thavendiranathan, Poulin, Lim, Plana, Marwick, 2014.pp.2751–2768.)

Cada vez hay más publicaciones que respaldan el uso del strain miocárdico en los pacientes que reciben tratamientos oncológicos. Este uso facilita la evaluación basal, la monitorización del tratamiento y el seguimiento de los que sobreviven al cáncer. Varios estudios han puesto de manifiesto la utilidad del strain determinado mediante STE como predictor de la evolución de los pacientes con IC. En los pacientes con cáncer, se ha demostrado que el GLS es superior a la FEVI en lo que respecta a la predicción de la cardiotoxicidad. El GLS, previo a la quimioterapia, se asoció de manera independiente a eventos cardiacos tras una mediana de seguimiento de 4 años.

Se ha demostrado también que el GLS, previo a la quimioterapia, es un instrumento eficaz para estratificar el riesgo de cardiotoxicidad de los pacientes con una FEVI basal entre el 50 y el 59%. Recientemente, se ha demostrado que el

(strain) circunferencial global tiene también un alto valor predictivo de la DCRTC. Estos estudios abren nuevas líneas de investigación para identificar, de manera no invasiva a los pacientes con alto riesgo de insuficiencia cardiaca (IC) sintomática antes del tratamiento del cáncer. (Thavendiranathan, Poulin, Lim, Plana, Marwick, 2014.pp.2751–2768.)

Supervisión durante el tratamiento del cáncer en los pacientes tratados con quimioterapia. El GLS detecta la disfunción miocárdica temprana y predice la DCRTC. Aunque todavía se dispone información respecto a su capacidad de predicción de la DCRTC a largo plazo. Varios estudios han demostrado su utilidad a corto plazo. El grado de cambio del GLS, que predijo la posterior aparición de cardiotoxicidad oscilo entre el 10 y el 15% en diferentes estudios. En un estudio inicial relacionado con 45 mujeres con cáncer de mama tratadas con trastuzumab / antraciclinas, se demostró que una reducción relativa del GLS del 10% a los 3 meses, predecía la aparición de cardiotoxicidad (definida como una FEVI < 50% a los 6 meses).

Indicaciones para optimizar la medición del strain miocárdico: Calidad de la imagen bidimensional, resolución temporal > 50 Hz y el aumento del enfoque visual. La definición del borde endocardio durante la totalidad del ciclo cardiaco en conjunto con el seguimiento del ECG y el borde del endocardio. La detección de los puntos de referencia para el análisis con el programa informático, sería el cierre de la válvula aortica: segmentación del ciclo cardiaco para asegurar la medición del strain sistólico máximo. (Negishi, Kurosawa,2015.pp.489–492.)

Ajuste de la región de interés, se compone de la localización apropiada del ápex, para evitar la inclusión del músculo papilar y la localización del anillo mitral. Se requiere prestar una atención cuidadosa para evitar una aparente reducción del strain regional, relacionado con el análisis del tejido auricular. La región de interés no debe incluir el tracto de salida del ventrículo izquierdo. El grosor adecuado de la región de interés incluye el miocardio, pero no el pericardio, la abertura de la región de interés es demasiado estrecha, por lo que la sobrestimación del GLS en la región de interés, si es demasiado ancha hace que se reduzca la deformación miocárdica.

Para evitar un diagnóstico falsamente positivo de DCRTC, el valor anormal debe confirmarse con un nuevo examen realizado de 2 a 3 semanas después. No hay evidencia sólida que indique cuál es el tratamiento clínico más apropiado cuando

la única anomalía es una disminución aislada del strain. Los datos preliminares respaldan el uso de bloqueadores beta para prevenir la DCRTC en los pacientes con cáncer que presentan una disminución significativa del GLS durante el tratamiento, sin embargo, será preciso demostrarlo de manera prospectiva. (Negishi ,Kurosawa,2015.pp.489–492.)

Si se demuestra que un abordaje basado en el strain afecta a los resultados clínicos, esto podría cambiar en el futuro el modo de dar seguimiento a los pacientes que reciben tratamientos oncológicos potencialmente cardiotoxicos, dado que este enfoque tiene una relación de coste efectividad favorable. El GLS es una medida sensible y sólida para detectar la disfunción miocárdica subclínica; sin embargo, no hay directrices estandarizadas para realizar la medición, lo que podría contribuir a incrementar la variabilidad de los estudios. La experiencia y la formación influyen en la precisión y la validez de las mediciones del GLS.

Dado que los intervalos de valores normales de las diversas técnicas no son intercambiables, debe usarse el mismo método para determinar el GLS durante el seguimiento. Es recomendable la grabación digital de las imágenes para facilitar una comparación visual en los casos dudosos. Las aplicaciones de la CRM en cardio-oncología incluyen la determinación exacta de la FEVI y la caracterización del tejido miocárdico. Sin embargo, se considera la CRM el patrón de referencia para la medición de los volúmenes ventriculares y de la fracción de eyección, esto se debe a su exactitud y sus mejores características de variabilidad interobservador, intraobservadores y test-retest. (Plana,Galderisi,Barac.2014. pp.911–939)

La detección de estos pequeños cambios puede ser un marcador temprano de lesión miocárdica, sin embargo, esta teoría no se ha evaluado prospectivamente. La aplicación práctica actual de la medición de la FEVI medida con CRM en cardio-oncología incluye: a) determinación de la FEVI cuando hay una discrepancia entre su cuantificación y los síntomas clínicos o cuando no hay concordancia entre otras técnicas de diagnóstico por imagen, y b) identificación de la micardiopatía subclínica en los pacientes que han sobrevivido a un cáncer.

Además de la determinación exacta de la FEVI, la CRM tiene también la capacidad única de detectar y cuantificar las alteraciones miocárdicas patológicas

de manera no invasiva, lo cual la convierte en un instrumento de inestimable valor en el diagnóstico de las miocardiopatías. Las técnicas de CRM para la caracterización del tejido miocárdico incluyen el contraste temprano con gadolinio, las imágenes o mapas potenciados en T2 y T1 y las imágenes con contraste tardío de gadolinio. (Plana, Galderisi, Barac.2014.pp.911–939.)

También son escasos los datos que apuntan a que con las antraciclinas se produce un aumento precoz de la captación temprana de gadolinio, el cual permite identificar a los pacientes que sufrirán después una reducción de la FEVI. Diversos estudios han revelado también que los cambios del tejido miocárdico en los pacientes que han sobrevivido a un cáncer. Han puesto de manifiesto un aumento del VEC miocárdico, indicador de una fibrosis difusa. A pesar del interés de estos datos, no está bien definida la trascendencia clínica de estas alteraciones del tejido miocárdico durante el tratamiento del cáncer y en los pacientes que sobreviven aun al cáncer.

La caracterización del tejido miocárdico es una posible aplicación única de la CRM, en especial para entender las alteraciones fisiopatológicas que aparecen en el miocardio antes de las alteraciones funcionales observadas durante y después del tratamiento del cáncer. Actualmente están en marcha varios estudios para explorar la utilidad clínica de la caracterización del tejido miocárdico en los pacientes que reciben tratamiento para el cáncer. La CRM es la modalidad de elección para una medición exacta de los volúmenes y la función del VI. Su aplicación sistemática en la práctica clínica para el seguimiento de los pacientes a los que se le administra un tratamiento para el cáncer, no es viable actualmente. (Plana, Galderisi, Barac.2014.pp.911–939.)

Son escasos los datos sobre el uso de la tomografía computarizada (TC) cardiaca en la evaluación y el tratamiento de los pacientes que reciben una terapia oncológica citotóxica. Su principal aplicación es para detectar o descartar una artropatía coronaria o enfermedad pericárdica. La TC puede tener utilidad en la evaluación del riesgo antes del tratamiento, mediante la identificación de la calcificación coronaria con el objetivo de detectar una enfermedad coronaria subclínica en pacientes con altos factores de riesgo establecidos. La identificación de estos factores de riesgo puede fomentar el uso de tratamientos basados en la evidencia, como estatinas, antes del inicio de un tratamiento oncológico cardiotóxico.

Determinados fármacos de quimioterapia, como los antimetabolitos, los agentes antimicrotúbulos y los inhibidores de la tirosinasa, se han asociado a la aparición de coronariopatías e isquemia coronaria. De hecho, varios estudios indican que la angio-TC puede ser una técnica ideal para la detección precoz de la enfermedad coronaria inducida por radiación en los pacientes que han sobrevivido a un cáncer. La TC cardiaca aporta una detallada evaluación del derrame o el engrosamiento del pericardio, así como de las calcificaciones pericárdicas. (Virani, Dent, Brezden-Masley,2016.pp.831–841.)

## CAPITULO V

### **Conclusiones y Recomendaciones.**

#### Conclusiones

Se concluye que las estrategias de cardioprotección se están empleando cada vez más y las herramientas para evaluar los factores de riesgo asociados a cardiotoxicidad, con el objetivo de retrasar el daño a futuro a través de una intervención temprana, están a su vez con mayor disponibilidad.

Se demuestra el gran impacto que tienen las antraciclinas en causar riesgo cardiotoxicico, el cual produce un daño irreversible hacia el corazón. Estos son fármacos con mayor índice de generar cardiotoxicidad según los estudios mencionados, aunque también al administrar los ciclos de quimioterapia con ambos fármacos el trastuzumab y las antraciclinas al ser administrados se genera incertidumbre en saber cual genera la mayor prevalencia, por lo que se necesitaría un mayor análisis farmacológico inicial en conjunto con la clínica del paciente y los resultados de laboratorio.

La onco-cardiología trata de disminuir la aparición de los diferentes tipos de cardiotoxicidad, prolongando así la supervivencia significativa y proporcionando atención cardiovascular de apoyo al paciente con cáncer, mientras se esfuerza por lograr una atención óptima del cáncer. conociendo los tipos de cardiotoxicidad, el tipo I genera más daño cardiaco y a su vez es dosis dependiente. Al administrarlo de manera acumulada, produce un mayor daño al miosito cardiaco, el cual es irreversible. Esto es provocado por las antraciclinas. Por su parte, el trastuzumab está relacionado con un daño cardiaco reversible que permite una recuperación de la funcionalidad y un reinicio del régimen si está indicado.

Se argumenta que las técnicas de imagen brindan excelente apoyo para diagnóstico así también como para seguimiento, por lo que la técnica de diagnóstico por imagen utilizada para la monitorización debe basarse en la experiencia local de cada centro, cada vez se utiliza más la ecocardiografía bidimensional (2DE) debido a su amplia disponibilidad y su seguridad. La ecocardiografía tridimensional (3DE) es una alternativa concluyente con múltiples ventajas, similares a las de la cardioponancia magnética (CRM). Aumenta la capacidad de detectar cambios menores de la FEVI, con una reproducibilidad mayor que la de la 2DE utilizando la CRM como comparación. El strain longitudinal global (GLS), es el parámetro más comúnmente estudiado para detectar la enfermedad preclínica. Se ha demostrado también que el GLS previo a la quimioterapia es un instrumento eficaz para estratificar el riesgo de cardiotoxicidad de los pacientes con una FEVI basal entre el 50 y el 59%. Se considera la CRM el patrón de referencia para la medición de los volúmenes ventriculares y la fracción de eyección. Esto se debe a su exactitud y sus mejores características de variabilidad interobservador, intraobservadores y test-retest.

Se menciona la gran importancia del monitoreo cardíaco antes durante y después de los esquemas quimioterapéuticos aplicados y que es el pilar más importante en cuanto a la prevención y seguimiento del paciente, dando un abordaje terapéutico específico, en conjunto con los biomarcadores cardioespecíficos. Es transcendental que los médicos tratantes deben estar bien familiarizados con los efectos cardiotóxicos de los medicamentos contra el cáncer para que se puedan diagnosticar de manera temprana y evitar poner en peligro el éxito general del tratamiento. Abarcando los tratamientos específicos cabe resaltar el uso de IECAS, Betabloqueadores antes de la administración de la quimioterapia, ya que ayuda de manera significativa a prevenir la cardiotoxicidad, sin embargo, el uso de tratamientos con mecanismos de acción de quelación también proporciona una cardioprotección muy favorable.

Se determina que la caída del % de la fracción de eyección enfatiza que la manifestación más habitual es la disfunción sintomática o asintomática del ventrículo izquierdo que puede evolucionar a una insuficiencia cardíaca, teniendo en cuenta que la fracción de eyección es la que determina el porcentaje, el cual se menciona a una reducción de la fracción de eyección mayor al 10% del valor inicial o con un valor final menor al 50%, esto hace que se defina la toxicidad cardíaca

## Recomendaciones

1. Estudiar la relación de los esquemas quimioterapéuticos en pacientes con patologías cardiacas para evitar o disminuir los factores de riesgo asociados a cardiotoxicidad.
2. Desarrollar o implementar esquemas quimioterapéuticos con un efecto antitumoral adecuado que disminuya el riesgo de complicaciones a corto plazo
3. Efectuar la administración de tratamiento cardioprotector con el fin de mitigar la cardiotoxicidad en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.
4. Incentivar el diagnóstico de imágenes en cuanto a la ecocardiografía para obtener una cobertura global con el fin de proporcionar un abordaje tanto de detección como de seguimiento.
5. Insistir en el cumplimiento del monitoreo cardiaco en pacientes identificados con cardiotoxicidad.
6. Desarrollar o implementar esquemas quimioterapéuticos con un efecto antitumoral adecuado que disminuya el riesgo de complicaciones a corto plazo.
7. Mantener un adecuado control de la fracción de eyección en pacientes que van a ser sometidos a algún esquema oncológico para obtener mayor información clínica, ya que en caso de ser necesario interrumpir el esquema oncológico o fraccionarlo para no generar cardiotoxicidad.

## Referencias Bibliográficas

- Agboola SO, Ju W, Elfiky A, et al. The effect of technology-based interventions on pain, depression, and quality of life in patients with cancer: a systematic review of randomized controlled trials. *J Med Internet Res*. 2015;17(3), e65.
- Capasso LL. Antiquity of cancer. *Int J Cancer*. 2005;113(1):2-13
- 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.
- David AR, Zimmerman MR. Cancer: an old disease, a new disease or something in between? *Nat Rev Cancer*. 2010;10(10):728-33.
- Eur Heart J*. 2013;34(15):1102-11
- Ewer, M. S. & Ewer, S. M. *Nat. Rev. Cardiol.* 12, 547–558 (2015); published online 12 May 2015; corrected online 20 August 2015; doi:10.1038/nrcardio.2015.65
- Fact Sheets: soft tissue including heart cancer. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/soft.html>.
- Halperin EC. Paleo-oncology: the role of ancient remains in the study of cancer. *Perspect Biol Med*. 2004;47(1):1-14.
- Herbst RS, Bajorin DF, Bleiberg H, et al: Clinical cancer advances 2005: major research advances in cancer treatment, prevention, and screening. A report from the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2006;24:190-205.
- Hipocrates. *Aforismos. Tratados Hipocráticos Vol I*. Madrid: Ed. Gredos; 1983.
- López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Montero Luis Á, García Sanz R, Mazón Ramos P, et al. Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(6):474-86.
- MacGregor AB. The search for a chemical cure for cancer. *Med Hist*. 1966;10(4):374-85

Minozzi S, Catalano P, Caldarini C, Fornaciari G. Palaeopathology of human remains from the R Virchow R. Editorial.

National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. SEER Stat

Pérez C, Agustí MA, Tornos P. Cardiotoxicidad tardía inducida por antraciclinas. *Med Clin (Barc)*. 2009; 133 (8): 311-3.

Pott P. *Chirurgical observations*. Vol 3. London: L Hawes, W Clark, R Collins; 1775. p. 177-83.

Santos D, Chacón R. Efectos adversos de la quimioterapia. En: Doval H, Tajer C. *Evidencias en Cardiología IV*. Ediciones GEDIC; 2005. p. 97-129.

Shahzad MA, Ishtiaq R, Zahid U, Anwer F. Successful recovery and allogeneic stem cell transplant following chemotherapy-induced severe cardiomyopathy: literature review of management and prognostic factors. *BMJ Case Rep [Internet]*. 2016 [citado 18 de Julio de 2017]; 2016. doi:10.1136/bcr-2016-217210

Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management.

Van Dalen EC, van der Pal HJ, Caron HN, Kremer LC. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracycline chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD005008.

Virchows *Arch Pathol Anat Physiol Klin Med*. 1855;3:23oman Imperial Age. *Pathobiology*. 2012;79(5):268-83.

