



REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

ISSN 0034-7000

www.sac.org.ar

VOL 81 SUPLEMENTO 5
DICIEMBRE 2013

Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer



REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

ORGANO CIENTÍFICO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

COMITÉ EDITOR

Director

HERNÁN C. DOVAL
Hospital Italiano de Buenos Aires

Director Adjunto

RAÚL BORRACCI
Universidad Austral

Directores Asociados

JORGE LOWENSTEIN
Cardiodiagnóstico Investigaciones
Médicas de Buenos Aires
HORACIO POMÉS IPARRAGUIRRE
IMECC / Clínica Independencia
JORGE TRAININI
Hospital Presidente Perón
JORGE THIERER
CEMIC

Delegado por la SAC

CARLOS D. TAJER
Hospital El Cruce / Inst. Alexander Fleming

Vocales

MARIANO ALBERTAL
Instituto Cardiovascular Buenos Aires
RICARDO BEIGELMAN
Instituto de Investigaciones Cardiológicas
Taquini
ADRIÁN CHARASK
Clínica Bazterrica/Clínica Santa Isabel
DANIEL CRAGNOLINO
Instituto Cardiovascular Buenos Aires
DARIO DI TORO
Hospital Gral de Agudos
Dr. Cosme Argerich
MÓNICA DÍAZ
Hospital Pirovano
MARTÍN DONATO
Universidad de Buenos Aires
JUAN GAGLIARDI
Hospital Gral.de Agudos
Dr. Cosme Argerich
RICARDO LEVIN
Universidad de Vanderbilt / Universidad
Abierta Interamericana
JULIO MANUEL LEWKOWICZ
Sanatorio Güemes
PABLO OBERTI
Hospital Italiano de Buenos Aires
RICARDO SARMIENTO
Htal. Gral de Agudos Dr. Cosme Argerich

Secretario Científico

ANÍBAL ARIAS

Coordinación Editorial

PATRICIA LÓPEZ DOWLING

COMITÉ HONORARIO

MARCELO V. ELIZARI (ARGENTINA)
GUILLERMO KREUTZER (ARGENTINA)
JOSÉ NAVIA (ARGENTINA)

COMITÉ EDITOR INTERNACIONAL

AMBROSIO, GIUSEPPE (ITALIA) LUSCHER, THOMAS (SUIZA)
ANTZELEVITCH, CHARLES (EE.UU) MARZILLI, MARIO (ITALIA)
BADIMON, JUAN JOSÉ (EE.UU) MAURER, GERALD (AUSTRIA)
BARANCHUK, ADRIÁN (CANADÁ) MOHR, FRIEDRICH (ALEMANIA)
BAZÁN, MANUEL (CUBA) MOSS, ARTHUR (EE.UU)
BRUGADA, RAMÓN (ESPAÑA) NANDA, NAVIN (EE.UU)
CAMM, JOHN (GRAN BRETAÑA) NILSEN, DENNIS (NORUEGA)
CHACHQUES, JUAN CARLOS (FRANCIA) NOVITZKY, DIMITRI (EE.UU)
DEMARIA, ANTHONY N. (EE.UU) PALACIOS, IGOR (EE.UU)
DI CARLI, MARCELO (EE.UU) PANZA, JULIO (EE.UU)
EZEKOWITZ, MICHAEL (EE.UU) PICANO, EUGENIO (ITALIA)
FEIGENBAUM, HARVEY (EE.UU) PINSKI, SERGIO (EE.UU)
FERRARI, ROBERTO (ITALIA) RASTAN, ARDAWAN (ALEMANIA)
FERRARIO, CARLOS (EE.UU) SICOURI, SERGE (EE.UU)
FLATHER, MARCUS (GRAN BRETAÑA) STOLF, NOEDIR (BRASIL)
FUSTER, VALENTIN (ESPAÑA) THEROUX, PIERRE (CANADÁ)
HERREROS, JESÚS (ESPAÑA) TOGNONI, GIANNI (ITALIA)
JUFFÉ STEIN, ALBERTO (ESPAÑA) VENTURA, HÉCTOR (EE.UU)
KASKI, JUAN CARLOS (GRAN BRETAÑA) WIELGOSZ, ANDREAS (CANADÁ)
KHANDERIA, BIJOY (EE.UU) ZANCHETTI, ALBERTO (ITALIA)
KRUCOFF, MITCHELL W. (EE.UU) ZIPES, DOUGLAS (EE.UU)
LÓPEZ SENDÓN, JOSÉ LUIS (ESPAÑA)

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

COMISIÓN DIRECTIVA

Presidente

JORGE A. BELARDI

Vicepresidente 1°

CARLOS D. TAJER

Vicepresidente 2°

ARMANDO D. ROSALES

Secretario

JOSÉ L. NAVARRO ESTRADA

Tesorero

ALEJANDRO H. MERETTA

Prosecretario

JUAN A. GAGLIARDI

Protesorero

JOSÉ A. G. ÁLVAREZ

Vocales Titulares

CÉSAR D. BERENSTEIN
SERGIO J. BARATTA
LEONARDO E. ABDO
EDUARDO A. SAMPÓ

Vocales Suplentes

MATÍAS E. CALANDRELLI
ENRIQUE FAIRMAN
SIMÓN M. SALZBERG
S. MARINA GONZÁLEZ

Presidente Anterior

CÉSAR BELZITI

La Revista Argentina de Cardiología **agradece** a la **FUNDACIÓN COSSIO** su apoyo permanente y comprometido para la concreción de sus proyectos, como lo ha sido la distribución de la RAC al exterior, la edición de un DVD con la colección completa, entre otros, y actualmente la edición bilingüe electrónica.

Revista Argentina de Cardiología

La Revista Argentina de Cardiología es propiedad de la Sociedad Argentina de Cardiología.

ISSN 0034-7000 ISSN versión electrónica 1850-3748 - Registro de la Propiedad Intelectual N° 5006334

Full English text available. Indexada en SciELO, Scopus, Embase, LILACS, Latindex, Redalyc, Dialnet y DOAJ. Incluida en el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas del CONICET.

VOL 81 SUPLEMENTO N° 5 DICIEMBRE 2013

Dirección Científica y Administración

Azuénaga 980 - (1115) Buenos Aires / Tel.: 4961-6027/8/9 / Fax: 4961-6020 / e-mail: revista@sac.org.ar / web site: www.sac.org.ar

Atención al público de lunes a viernes de 13 a 20 horas

Administrador Néstor F. Sarría - **Secretaria** Mariela Romano - **Corrección de estilo** Leonor M. Lamas

Producción gráfica y editorial

Estudio Sigma S.R.L.: J. E. Uriburu 1252 - 8° F - (1114) Buenos Aires / Tel.: 4824-9431 / 4821-2702

e-mail: estsigma@gmail.com / web site: www.estudiosigma.com.ar

Suscripción Anual: \$ 300 - Exterior: 150 dólares



**VOL 81 SUPLEMENTO 5
DICIEMBRE 2013**

Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer

Coordinadores: Jorge Lax, Daniel Piñeiro

Área de Normatizaciones y Consensos: Mariano Falconi

Comité de Redacción

Roberto Agüero

Mario Barugel

Alejandra Bermann

Leonardo Celano

Carolina Chacon

Matías Chacon

Cecilia Cravero

Horacio Di Fonzo

Mirta Diez

Alfredo D'Ortencio

Alicia Elli

Silvia Ferrandini

Hugo Grancelli

Carlos Labadet

Daniel Lewi

Marcelo Melero

Rodolfo Pizarro

Pedro Politi

Luisa Rafailovici

Bertha Roth

Daniel Santos

María Estela Tettamanti

Jorge Thierer

Clelia Vico

Marta Zerga

Marcelo Zylberman



Sumario

5	1. INTRODUCCIÓN Y DEFINICIÓN DE CARDIOTOXICIDAD 1.1. Introducción 1.2. Definición de cardiotoxicidad BIBLIOGRAFÍA
7	2. FÁRMACOS CARDIOTÓXICOS EN ONCOLOGÍA 2.1. Antraciclinas y antraquinonas 2.2. Drogas antitubulina 2.3. Antimetabolitos 2.4. Agentes alquilantes 2.5. Agentes biológicos 2.5.1. Anticuerpos monoclonales 2.5.2. Citocinas 2.5.3. Interferones 2.6. Terapias dirigidas contra nuevos blancos moleculares: inhibidores de las quinasas celulares 2.7. Inhibidores de la histona desacetilasa 2.8. Antiangiogénicos orales 2.9. Inductores de diferenciación y/o de apoptosis 2.10. Agentes hormonales BIBLIOGRAFÍA
23	3. RADIOTERAPIA Y CARDIOTOXICIDAD 3.1. Recomendaciones para la evaluación y tratamiento de la toxicidad cardiovascular asociada con la radioterapia BIBLIOGRAFÍA
28	4. INSUFICIENCIA CARDÍACA 4.1. Incidencia y formas de presentación según las drogas 4.1.1. Antraciclinas 4.1.2. Agentes alquilantes 4.1.3. Anticuerpos monoclonales 4.1.4. Inhibidores de la tirosina quinasa 4.1.5. Agentes antimicrotúbulos 4.2. Diagnóstico 4.2.1. Imágenes 4.2.1.1. Evaluación cardiovascular antes del tratamiento antineoplásico 4.2.1.2. Recomendaciones para la evaluación cardiovascular antes del tratamiento antineoplásico 4.2.1.3. Evaluación cardiovascular durante el seguimiento de pacientes bajo tratamiento con drogas con efecto cardiotóxico tipo I (antraciclinas y similares) 4.2.1.4. Recomendaciones para la evaluación cardiovascular durante el seguimiento de pacientes bajo tratamiento con drogas con efecto cardiotóxico tipo I (antraciclinas y similares) 4.2.1.5. Evaluación cardiovascular durante el seguimiento de pacientes bajo tratamiento con drogas con efecto cardiotóxico tipo II (trastuzumab y similares) 4.2.1.6. Recomendaciones para la evaluación cardiovascular durante el seguimiento de pacientes bajo tratamiento con drogas con efecto cardiotóxico tipo II (trastuzumab y similares) 4.2.2. Biomarcadores 4.2.2.1. Troponinas 4.2.2.2. Péptidos natriuréticos 4.2.2.3. Otros biomarcadores plasmáticos 4.2.2.4. Recomendaciones para el empleo de biomarcadores 4.2.3. Biopsia endomiocárdica 4.3. Prevención 4.3.1. Recomendaciones para la prevención de la insuficiencia cardíaca 4.4. Tratamiento 4.4.1. Recomendaciones para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca BIBLIOGRAFÍA

37	5. ISQUEMIA MIOCÁRDICA 5.1. Incidencia 5.2. Fisiopatología 5.3. Prevención 5.4. Diagnóstico 5.5. Tratamiento 5.5.1. Recomendaciones para el tratamiento de pacientes con síndrome coronario agudo bajo tratamiento quimioterápico BIBLIOGRAFÍA
41	6. HIPERTENSIÓN ARTERIAL 6.1. Efectos cardiovasculares de los inhibidores de la angiogénesis 6.2. Hipertensión arterial asociada con agentes alquilantes 6.3. Evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial asociada con el tratamiento con agente antineoplásico 6.4. Recomendaciones para la evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial asociada con el tratamiento con agente antineoplásico BIBLIOGRAFÍA
44	7. TROMBOEMBOLIA VENOSA 7.1. Trombosis venosa profunda de los miembros superiores asociada con los catéteres venosos centrales para el tratamiento del cáncer 7.1.1. Prevención de la trombosis venosa profunda asociada con los catéteres venosos centrales para el tratamiento del cáncer 7.1.1.1. Recomendaciones para la prevención de la trombosis venosa profunda asociada con los catéteres venosos centrales para el tratamiento del cáncer 7.1.2. Tratamiento de la trombosis venosa profunda asociada con los catéteres venosos centrales para el tratamiento del cáncer 7.1.3. Recomendaciones para el tratamiento de la trombosis venosa profunda asociada con los catéteres venosos centrales para el tratamiento del cáncer 7.2. Prevención de la tromboembolia venosa en los pacientes ambulatorios con cáncer que reciben tratamiento antineoplásico 7.2.1. Recomendaciones para la prevención de la tromboembolia venosa en los pacientes ambulatorios con cáncer que reciben tratamiento antineoplásico 7.3. Prevención de la tromboembolia venosa en los pacientes internados con cáncer tratados con antineoplásicos 7.3.1. Recomendaciones para la prevención de la tromboembolia venosa en los pacientes internados con cáncer tratados con antineoplásicos 7.4. Diagnóstico y tratamiento de la tromboembolia venosa en los pacientes con cáncer tratados con antineoplásicos 7.4.1. Diagnóstico de la tromboembolia venosa en los pacientes con cáncer tratados con antineoplásicos 7.4.2. Tratamiento de la tromboembolia venosa en los pacientes con cáncer tratados con antineoplásicos 7.4.2.1. Recomendaciones para el tratamiento de la tromboembolia venosa en los pacientes con cáncer tratados con antineoplásicos BIBLIOGRAFÍA
56	8. TROMBOSIS ARTERIAL 8.1. Incidencia 8.2. Fisiopatología 8.3. Diagnóstico 8.4. Prevención BIBLIOGRAFÍA
59	9. ARRITMIAS E INTERVALO QT PROLONGADO 9.1. Recomendaciones para la detección y tratamiento de la prolongación del intervalo QTc y/o arritmias asociadas con el tratamiento con quimioterápicos BIBLIOGRAFÍA

1. INTRODUCCIÓN Y DEFINICIÓN DE CARDIOTOXICIDAD

1.1. Introducción

En la medida en que las estrategias de prevención y tratamiento de las enfermedades infecciosas logran sus objetivos y existe una mayor expectativa de vida, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer pasan a ser las causas principales de mortalidad. En la Argentina, el cáncer es responsable de 143 muertes/100.000 habitantes, una cifra que, en menores de 70 años, llega a 75 muertes/100.000 habitantes y 997 años potenciales de vida perdidos/100.000 habitantes. (1, 2) Al mismo tiempo ha habido un importante progreso en la oncología como diagnóstico precoz, tratamiento y mejora de la sobrevida en base al uso de tratamientos antineoplásicos combinados. Paralelamente se han incrementado los efectos adversos cardiológicos inmediatos y tardíos de dichos tratamientos, que van desde la insuficiencia cardíaca hasta el espasmo coronario, la enfermedad microvascular, la isquemia originada en arterias coronarias epicárdicas, la hipertensión arterial, las alteraciones de la coagulación con eventos tromboembólicos arteriales y venosos, el compromiso pericárdico o valvular, la prolongación del segmento QT y las arritmias. La mejora en la sobrevida de los pacientes tratados por cáncer hace que actualmente nos encontremos frente a una población que se transforma en portadora de una patología cardiológica crónica. En el pasado esto era menos evidente, ya que la expectativa de vida de los pacientes con enfermedad oncológica era lo suficientemente corta como para impedir que las complicaciones cardiovasculares de la etapa crónica fueran evidentes. Más aún, en la actualidad, el riesgo de mortalidad cardiovascular puede incluso superar al riesgo de recurrencia tumoral, (3, 4) y en niños sobrevivientes de cáncer la mortalidad de causa cardíaca puede aumentar hasta ocho veces. (5) Al mismo tiempo, la mayor edad agrega los efectos que los factores de riesgo clásicos tienen sobre esta población. Este trasfondo clínico hace que la cardiotoxicidad derivada del tratamiento oncológico (quimioterapia y radioterapia) se transforme en una de sus principales complicaciones, por lo cual una respuesta interdisciplinaria que asocie el conocimiento de los oncólogos e internistas al de los cardiólogos será cada vez más necesaria para el mejor manejo de una población crónica en crecimiento constante. Es por ello que el desarrollo de esta guía debería servir para difundir las mejores estrategias de diagnóstico y tratamiento de estos pacientes, unificar criterios y conductas, racionalizar los recursos diagnósticos y terapéuticos, enfatizar el valor de las guías como fuente de educación y promover el intercambio de información y experiencia entre la cardiología, la oncología y la medicina interna. A su vez, los criterios aquí propuestos no deben ser interpretados en forma dogmática, sino de un modo flexible, capaz de adaptarse a las condiciones actuales de la salud y a la disposición de recursos, que es distinta para cada región y estamento social de nuestro país. Por ello en determinadas circunstancias puede ser apropiado apartarse de estas guías.

Desde el punto de vista metodológico, se integró un grupo de trabajo para abarcar cada uno de los temas específicos en los que fue dividido el Consenso. Todos los integrantes tuvieron acceso a la revisión del documento, con lo cual se buscó uniformar criterios y reducir discordancias. Para determinar la clase de recomendación lograda en este Consenso se utilizó la siguiente clasificación:

- **Clase I:** condiciones para las cuales hay evidencia y/o acuerdo general en que el tratamiento o procedimiento es beneficioso, útil y efectivo. Una indicación de clase I no significa que el procedimiento sea el único aceptable.
- **Clase II:** condiciones para las cuales existe evidencia conflictiva y/o divergencias de opinión acerca de la utilidad/eficacia del procedimiento o tratamiento.
- **IIa:** el peso de la evidencia/opinión es a favor de la utilidad/eficacia.
- **IIb:** la utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión.
- **Clase III:** condiciones para las cuales existe evidencia y/o acuerdo general en que el procedimiento o tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede llegar a ser perjudicial.

En lo referente al nivel de evidencia sobre la cual se basa la recomendación consensuada, se utilizó el siguiente esquema:

- **Nivel de evidencia A:** evidencia sólida, proveniente de estudios clínicos controlados y con asignación aleatoria o metaanálisis. Implica la presencia de múltiples grupos de población en riesgo (3 a 5) analizadas. Consistencia general en la dirección y la magnitud del efecto.
- **Nivel de evidencia B:** evidencia derivada de un solo estudio clínico controlado y con asignación aleatoria o de grandes estudios sin asignación aleatoria. Los grupos de población en riesgo evaluados son más limitados (2 o 3).
- **Nivel de evidencia C:** consenso u opinión de expertos y/o estudios pequeños o retrospectivos, o bien de registros.

1.2. Definición de cardiotoxicidad

Las distintas definiciones de cardiotoxicidad derivada del tratamiento antineoplásico se basan en el grado de compromiso de la función ventricular izquierda. Así, se puede definir cardiotoxicidad en base al deterioro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo: (6)

- Grado I: reducción de la fracción de eyección del 10% al 20% con respecto a la basal.
- Grado II: reducción mayor del 20% o caída por debajo de lo normal (< 55%).
- Grado III: aparición de síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva.

Sin embargo, esta definición es limitada. Creemos que es necesario agregar a la insuficiencia cardíaca

congestiva o a la disfunción ventricular izquierda asintomática el resto de los efectos tóxicos que pueden expresarse a través de la aparición de un síndrome coronario agudo, hipertensión, fenómenos tromboembólicos, pericardiopatías, valvulopatías, arritmias y alteraciones del intervalo QT. Los mecanismos de los efectos colaterales cardiovasculares del tratamiento antineoplásico son diversos, pero en el caso de la disfunción ventricular puede subdividirse en dos tipos: (7)

- Tipo I: la cardiotoxicidad se produce por la muerte celular, por lo cual la disfunción ventricular y la insuficiencia cardíaca pueden presentarse incluso varios años después de concluido el tratamiento antineoplásico. Es dependiente de la dosis, implica peor pronóstico y el paradigma de la medicación son las antraciclinas.
- Tipo II: en este caso se produce un compromiso de la función de los miocitos, sin pérdida de estos, por lo cual la disfunción ventricular y la insuficiencia cardíaca son reversibles, sin dejar secuelas a largo plazo. El ejemplo es el tratamiento anti-HER2 con trastuzumab.

Estas diferencias en los mecanismos de los efectos adversos de las drogas implica tener en cuenta, frente a la decisión de suspender el tratamiento, el difícil balance entre una terapéutica que potencialmente va a salvar la vida del paciente con cáncer a corto y a mediano plazos y la posibilidad de padecer efectos adversos a largo plazo que puedan afectar su pronóstico de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Health situation in the Americas: basic indicators 2011. Pan American Health Organization/World Health Organization Regional Health Observatory, 2011. www.paho.org/rho
2. Primer reporte de vigilancia de enfermedades no transmisibles 2011. Grupo ad hoc de vigilancia de enfermedades no transmisibles/ Comisión de vigilancia en salud/ Mercosur.
3. Yeh ET. Cardiotoxicity induced by chemotherapy and antibody therapy. *Annu Rev Med* 2006;57:485-98.
4. Hanrahan EO, Gonzalez-Angulo AM, Giordano SH. Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a, bN0M0 breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25:4952-60.
5. Mertens AC, Yasul Y, Neglia JP. Late mortality experience in five year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2001;19:3163-72.
6. Albin A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:14-25.
7. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol* 2005;23:2900-2.

2. FÁRMACOS CARDIOTÓXICOS EN ONCOLOGÍA

Los pacientes oncológicos tienen un riesgo elevado de desarrollo de eventos cardiovasculares, ya sea por la evolución de su neoplasia, por las comorbilidades vinculadas con su estilo de vida (tabaco, alcohol, sedentarismo, obesidad y otros), o por los efectos tóxicos asociados con las terapias antineoplásicas y de soporte. La lista de los fármacos cardiotoxicos que puede recibir un paciente oncológico es muy extensa, pero la frecuencia y la relevancia clínica de los eventos adversos cardiovasculares exhiben amplia variabilidad. En esta sección se brinda un enfoque del mecanismo de los fármacos potencialmente cardiotoxicos (drogas y agentes biológicos) utilizados, tanto para tratar la neoplasia como para brindar protección o atenuación de la toxicidad (soporte) en pacientes adultos. Cabe recordar que algunos fármacos presentan múltiples mecanismos de cardiotoxicidad (no siempre bien delineados o comprendidos) y que estos no necesariamente coinciden con los mecanismos postulados como responsables de su acción antineoplásica (Tablas 2.1 y 2.2).

2.1. Antraciclina y antraquinonas

El uso clínico de las antraciclina (doxorubicina, epirubicina, daunorrubicina, idarrubicina y doxorubicina liposomal pegilada) y de antraquinonas (mitoxantrona) se asocia con un espectro de cardiotoxicidad aguda y crónica. (1) La forma aguda se presenta con taquiarritmias, miocarditis con o sin pericarditis y, raramente, muerte súbita. Puede evolucionar con insuficiencia cardíaca. La forma crónica es la más conocida, correspondiendo a una miocardiopatía dilatada (Tabla 2.3). La incidencia de cardiotoxicidad crónica depende de la dosis acumulativa de la antraciclina utilizada, que es sustancialmente menor para la formulación liposomal, (2) y del uso o no de radioterapia sobre el área cardíaca. (3) Adicionalmente, el empleo simultáneo de otras drogas antineoplásicas (paclitaxel, trastuzumab) incrementa su riesgo. Se ha estimado en un 5% el riesgo de cardiotoxicidad crónica luego de una dosis acumulativa de 400 a 450 mg/m² de doxorubicina, y luego de 900 mg/m² de daunorrubicina, o bien de 800 a 935 mg/m² de epirubicina, y de 223 mg/m² de idarrubicina. La lista de factores que incrementan el riesgo cardiotoxico incluye, además de la radioterapia mediastínica o sobre el área cardíaca, la edad (> 70 o < 15 años) y, en grado variable, la presencia de hipertensión arterial, enfermedad coronaria y patología valvular o miocárdica preexistente. Adicionalmente, el uso combinado de antraciclina en forma simultánea con los anticuerpos monoclonales trastuzumab y pertuzumab incrementa en forma prohibitiva el riesgo de disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca congestiva, por lo que se considera contraindicado el uso simultáneo de antraciclina más estos anticuerpos. Este grupo de drogas son de las más ampliamente utilizadas. La doxorubicina se indica en el tratamiento del linfoma de Hodgkin, linfoma maligno, leucemia linfocítica aguda, leucemia

mieloide aguda, cáncer de mama, vejiga, endometrio, ovario, vagina, pulmón de células pequeñas, gástrico, tiroides, timo, osteosarcoma, sarcoma de tejidos blandos, cáncer primario de origen desconocido, hepático, renal y de cabeza y cuello. La daunorrubicina se utiliza en la leucemia linfocítica aguda y en la mieloide aguda. La epirubicina, en el tratamiento adyuvante de mama y a veces en el de esófago, gástrico y sarcoma de tejidos blandos. La idarrubicina, en la leucemia mieloide aguda. En tanto que la mitoxantrona se indica para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda, el cáncer de próstata, de mama, el carcinoma hepatocelular, el linfoma de Hodgkin recidivado o refractario y algunos linfomas no Hodgkin. Los mecanismos de cardiotoxicidad de las antraciclina se vienen estudiando en las últimas cuatro décadas. La formación de radicales libres centrados en oxígeno, seguida de peroxidación lipídica, daño de membrana y macromoléculas clave y apoptosis de cardiomiocitos se considera actualmente una de las líneas de interpretación de los mecanismos con más sustento experimental. (4) Del mismo modo, los fármacos quelantes del hierro (dexrazoxano) han demostrado que reducen el riesgo de daño cardíaco acumulativo y de cardiotoxicidad crónica. La Food and Drug Administration (FDA) interpretó que el dexrazoxano podría reducir la tasa de respuestas a quimioterapia especialmente en pacientes con cáncer mamario en base a un ensayo clínico, y el prospecto actual de este quelante mantiene la recomendación de uso en adultos para luego de haber alcanzado una dosis acumulativa de 300 mg/m² de doxorubicina. La estrategia clínica más utilizada para reducir el riesgo de cardiotoxicidad crónica por antraciclina es la limitación empírica de la dosis acumulativa, restringiendo su uso a un número predeterminado de ciclos de quimioterapia (típicamente, 4 o 6 ciclos según la patología y el contexto clínico). Se ha propuesto que la administración en infusión continua o prolongada podría reducir el riesgo de cardiotoxicidad crónica, (5) pero esta modalidad requiere una vía central y un dispositivo de infusión, que a su vez debe ser controlado. La interpretación de la evidencia disponible se complica porque, salvo en la terapia del cáncer mamario metastásico, la práctica estándar es la administración de combinaciones de dos a cuatro drogas en esquemas combinados (poliquimioterapia). Las formulaciones liposomales de antraciclina (doxorubicina liposomal pegilada y daunorrubicina liposomal (esta última no disponible en el país al presente) permiten la entrega de dosis acumulativas mayores de antraciclina, con un riesgo menor de cardiotoxicidad crónica para el mismo nivel de dosis. La mitoxantrona, que difiere moderadamente de las antraciclina en su estructura antracénica (antraquinona), también se asocia con cardiotoxicidad crónica dependiente de su dosis acumulativa. La incidencia de caída de la fracción de eyección ventricular izquierda (en ≥ 10% por debajo del límite inferior normal) con mitoxantrona se ha comunicado en el rango del 2-4% de los pacientes. La exposición previa a antraciclina y la dosis acumula-

Fármacos	Mecanismos (principales)	Relevancia (cardiotoxicidad)	Interacciones (significativas)
Antraciclinas y antraquinonas			
Doxorrubicina			Radiación
Doxorrubicina liposomal			Anticuerpos monoclonales (trastuzumab, pertuzumab)
Epirubicina	Radicales libres de oxígeno	Alta	
Daunorrubicina			
Mitoxantrona	Apoptosis de cardiomiocitos		
Idarrubicina			
Mitoxantrona			
Antitubulina			
Taxanos			
Docetaxel			
Paclitaxel			
Cabazitaxel			
Alcaloides de la vinca			
Vincristina	Liberación de histamina	Moderada / Baja	
Vinblastina			
Vinorelbina	Efecto del solvente		
Vinflunina			
Epotilonas			
Ixabepilona			
Antimetabolitos			
5-fluorouracilo			
Capecitabina			
Gemcitabina		Moderada	
Citarabina		(eventos graves, raros, excepto con 5-Fluorouracilo)	
Fludarabina			
Cladribina	Desconocidos		
Clodrabina			
Metotrexato			
Alquilantes y otros fármacos que interactúan con el ADN			
Ciclofosfamida, ifosfamida	Interrupción de la función del ADN		
Busulfán	Complejos covalentes con ADN y proteínas	Alta (eventos graves, raros)	
Mitomicina C			
Bleomicina			
Cisplatino, oxaliplatino	Radicales libres (mitomicina C y bleomicina)		

Tabla 2.1. Clasificación de los mecanismos de fármacos anti-neoplásicos cardiotoxicos

Tabla 2.1. Continuación. Clasificación de los mecanismos de fármacos antineoplásicos cardiotoxicos

Fármacos	Mecanismos (principales)	Relevancia (cardiotoxicidad)	Interacciones (significativas)
Agentes biológicos: anticuerpos monoclonales			
Trastuzumab			
Pertuzumab			
Bevacizumab	Diversos	Alta	Sí
Panitumumab			
Cetuximab			
Rituximab			
Alemtuzumab			
Agentes biológicos: citoquinas			
Interleucina 2	Diversos	Alta	Sí
Agentes biológicos: interferones			
Interferones alfa 2a y 2b	Diversos	Alta	Sí
Inhibidores de quinasas celulares			
Sunitinib			
Sorafenib			
Imatinib			
Dasatinib			
Nilotinib		Alta	
Lapatinib	Diversos	(especialmente sunitinib)	
Pazopanib			
Axitinib			
Vandetanib			
Vemurafenib			
Inhibidores de histona desacetilasa			
Vorinostat			
Antiangiogénicos orales			
Talidomida	Mal comprendido	Alta	Sí
Lenalidomida	(trombogénesis)	Alta	Sí
Inductores de diferenciación y/o de apoptosis			
	Inducción de apoptosis		
Ácidos <i>cis</i> - y <i>trans</i> -retinoico	Bloqueo de la		
Trióxido de arsénico	maduración		
Bortezomib (inhibidor de proteosomas)	mieloide	Alta	
	Acción antiproliferativa		
	Inhibición de VEGF		
Agentes hormonales			
Tamoxifeno, toremifeno			
Fulvestrant			
Dietilestilbestrol			
Letrozol, anastrozol	Diversos	Moderada	Sí
Exemestano	(trombogénesis)		
Estramustina			
Megestrol			
Medroxiprogesterona			

Nota: Algunos fármacos podrían ser incorporados en más de una categoría, debido a múltiples mecanismos de acción o criterios de clasificación.

Fármacos	Mecanismos (principales)	Relevancia (cardiotoxicidad)
Factores estimulantes de colonias hemopoéticas		
Sargramostin		Alta
Molgramostin (GM-CSF)		(trombogénesis dependiente de la dosis)
Eritropoyetina y derivados	Liberación de citocinas en cascada	Alta (trombogénesis dependiente de la dosis) Incremento de la viscosidad sanguínea)
Antieméticos		
Metoclopramida		
Domperidona	Diversos	
Aprepitant	(arritmogénesis)	Moderada
Dexametasona, prednisona	prolongación QT,	
Ondansetron, granisetron, palonosetron	HTA, hipotensión)	
Analgesicos narcóticos		
Morfina	Diversos	
Fentanilo	(hipotensión dependiente de la dosis y de la velocidad de infusión)	Moderada
Oxicodona		
Tramadol		
Quelante del hierro / inhibidor de la topoisomerasa		
	Diversos	
Dexrazoxano	(hipotensión dependiente de la dosis y de la velocidad de infusión)	Moderada
Eliminador de radicales libres		
	Desconocido	
Amifostina	(hipotensión dependiente de a dosis y de la velocidad de infusión)	Moderada

GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor). HTA: Hipertensión arterial; QT: Intervalo QT.

Tabla 2.2. Agentes empleados en la terapia de "soporte" y/o protección de la toxicidad

tiva de mitoxantrona modifican el riesgo. En estudios con mitoxantrona monodroga es raro ver cardiopatía crónica antes de alcanzar 100 mg/m² acumulativos, y se recomienda (empíricamente) monitorizar la función ventricular izquierda luego de esta dosis y salvo situaciones clínicas especiales la dosis suele limitarse empíricamente a 140 mg/m² acumulativos. (6) El uso del quelante del hierro, dexrazoxano, es recomendado por un consenso de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) de hace unos años, (7) pero no se aconseja su empleo en la terapia adyuvante, la cual habitualmente entrega no más que 300-360 mg/m² de

doxorubicina (4 a 6 ciclos de antraciclina, según el esquema seleccionado). Una revisión Cochrane halló reducción del riesgo de insuficiencia cardíaca en 10 ensayos controlados con asignación aleatoria con dexrazoxano, sobre 1.600 pacientes, con un riesgo relativo de 0,29 (IC 95% 0,20-0,41). (8) Los estudios de dexrazoxano con antraciclina diferentes de la doxorubicina son limitados.

2.2. Drogas antitubulina

Las drogas antitubulina comprenden los taxanos (paclitaxel, docetaxel y cabazitaxel), los alcaloides de

Tabla 2.3. Efectos adversos cardiovasculares más frecuentes

Fármacos	Efectos adversos
Antraciclínas y antraquinonas	
Doxorrubicina	Disfunción VI, IC, hipotensión, arritmias
Doxorrubicina liposomal	
Epirubicina	
Daunorrubicina	
Mitoxantrona	
Idarrubicina	
Mitoxantrona	
Antitubulina	
Taxanos	Arritmias, TC, isquemia, hipotensión arterial, IC
Docetaxel	
Paclitaxel	
Cabazitaxel	
Alcaloides de la vinca	Isquemia, HTA
Vincristina	
Vinblastina	
Vinorelbina	
Vinflunina	
Epotilonas	Isquemia, disfunción VI, arritmias SV
Ixabepilona	
Antimetabolitos	
5-fluorouracilo	Isquemia, arritmias
Capecitabina	Isquemia, arritmias
Gemcitabina	TEVA
Citarabina	Pericarditis, taponamiento, disfunción VI
Fludarabina	Hipotensión, dolor torácico
Cladribina	
Clodrabina	
Metotrexato	Isquemia, arritmias
Alquilantes y otros fármacos que interactúan con el ADN	
Ciclofosfamida	IC, pericarditis, miocarditis, fibrosis pulmonar
Ifosfamida	IC, arritmias
Busulfán	Fibrosis miocárdica, pericárdica y pulmonar, HTA, disfunción VI
Mitomicina C	IC
Bleomicina	Isquemia, pericarditis, fibrosis pulmonar
Cisplatino	HTA, isquemia, IC, arritmias, prolongación QT
Oxaliplatino	Isquemia, IC
Agentes biológicos: anticuerpos monoclonales	
Trastuzumab	IC
Pertuzumab	Disfunción VI
Bevacizumab	HTA, TEA, IC, isquemia
Panitumumab	Hipotensión, isquemia
Cetuximab	Hipotensión, isquemia, TEP
Rituximab	HTA, hipotensión, arritmias
Alemtuzumab	HTA, IC, hipotensión

(continúa)

Fármacos	Efectos adversos
Agentes biológicos: citocinas	
Interleucina 2	Hipotensión, isquemia, arritmias, miocarditis
Agentes biológicos: interferones	
Interferones alfa 2a y 2b	Hipotensión, arritmias, isquemia, HTA, IC
Inhibidores de quinasas celulares	
Sunitinib	HTA, IC, prolongación QT
Sorafenib	HTA, IAM, TEVA, prolongación QT
Imatinib	IC, edema, pericarditis
Dasatinib	IC, prolongación QT
Nilotinib	Prolongación QT
Lapatinib	Prolongación QT, IC
Pazopanib	HTA, TEA
Axitinib	HTA
Vandetanib	HTA, IC, prolongación QT
Vemurafenib	Prolongación QT
Inhibidores de histona desacetilasa	
Vorinostat	TEV, prolongación QT
Antiangiogénicos orales	
Talidomida	TEVA, bradicardia, edema
Lenalidomida	TEVA, bradicardia, arritmias, prolongación QT
Inductores de diferenciación y/o de apoptosis	
Ácidos <i>cis</i> - y <i>trans</i> -retinoico	Síndrome del ácido retinoico, disfunción VI
Trióxido de arsénico	Prolongación QT, arritmias, síndrome del ácido retinoico
Bortezomib (inhibidor de proteosomas)	Hipotensión, IC, disfunción VI, prolongación QT
Agentes hormonales	
Tamoxifeno, toremifeno, fulvestrant	TEVA
Dietilestilbestrol	TEV, TEP
Letrozol, anastrozol	TEVA
Exemestano	Dislipidemia, isquemia, IAM
Estramustina	TEV, isquemia cerebral/cardíaca, prolongación QT
Megestrol	HTA, TEV, TEP
Medroxiprogesterona	HTA, TEV, TEP

Tabla 2.3. (Continuación) Efectos adversos cardiovasculares más frecuentes

HTA: Hipertensión arterial. IAM: Infarto agudo de miocardio. IC: Insuficiencia cardíaca. QT: Intervalo QT. SV: Supraventriculares. TC: Trastornos de conducción. TEA: Tromboembolia arterial. TEP: Tromboembolia pulmonar. TEV: Tromboembolia venosa. TEVA: Tromboembolia venosa y arterial. VI: Ventrículo izquierdo.

la vinca (vincristina, vinblastina, vinorelvina y vinflumina) y las epotilonas (ixabepilona). El paclitaxel puede considerarse como la droga quimioterápica proarritmogénica por excelencia. El trastorno más común es una bradicardia sinusal pasajera que puede observarse en hasta el 30% de los pacientes durante la infusión de la droga. Se produce porque el paclitaxel tiene un efecto cronotrópico directamente en el sistema de Purkinje. No es necesaria la monitorización continua durante la aplicación, salvo en pacientes que

puedan no tolerar las bradicardias. Raramente, en alrededor del 0,5% de los casos, pueden producirse taquiarritmias auriculares o ventriculares (se postula que sería a través de la liberación de histamina mediada por el solvente, Cremophor) y/o trastornos de la conducción que ponen en riesgo la vida del paciente. Las arritmias pueden ser agudas, durante la infusión, o bien subagudas hasta 14 días postratamiento y generalmente ocurren después de dos o tres ciclos. Se ha descrito también isquemia miocárdica

en un rango de 0,5% a 5% y trombosis. El mecanismo se desconoce y no se sabe si se debe a un efecto directo de la droga o está mediada por la liberación de histamina por el solvente. En cuanto a insuficiencia cardíaca, la frecuencia puede ser alta cuando se combina con antraciclinas o traztuzumab. Se halla indicada en el tratamiento del cáncer de mama, pulmón, ovario, sarcoma de Kaposi, cáncer de cabeza y cuello y en el adenocarcinoma de origen desconocido. El docetaxel no presenta cardiotoxicidad importante; se describe en la bibliografía hasta el 1,7% de casos de isquemia miocárdica. Se observa además una retención reversible de líquidos en casi el 60% de los pacientes. Se indica en el tratamiento del cáncer de mama (localmente avanzado, metastásico o como tratamiento adyuvante de nódulos positivos operables), pulmón, próstata, adenocarcinoma gástrico, de cabeza y cuello, de vejiga metastásico, ovario, cuello uterino, esófago y en el osteosarcoma. El cabazitaxel, la otra droga de este grupo, produce cardiotoxicidad, fundamentalmente trastornos del ritmo como fibrilación o aleteo auricular, taquicardia supraventricular, palpitaciones o bradicardia en alrededor del 5% de los pacientes, pero solo en el 1% de los casos puede ser significativa. Se utiliza para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico refractario al tratamiento hormonal. Los alcaloides de la vinca no presentan cardiotoxicidad habitual, aunque se han descrito casos de isquemia miocárdica aguda, precordialgia sin evidencia de isquemia e hipertensión. El riesgo es mayor en mujeres y el compuesto más cardiotóxico es la vinblastina. La vincristina se halla indicada en la leucemia linfocítica aguda, el linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, el tumor de Wilms, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, cáncer de cerebro, pulmón y ovario. La vinblastina se indica en el linfoma Hodgkin y no Hodgkin, el cáncer testicular, mama, ovario, la histiocitosis y el melanoma. La vinorelbina en el cáncer de pulmón, mama, ovario, mesotelioma pleural y sarcoma de tejidos blandos. Las epotilonas, específicamente la ixabepilona, comparten con el paclitaxel el mismo solvente, el Cremophor, que puede producir reacciones de hipersensibilidad por liberación de histamina. La frecuencia de toxicidad cardíaca (isquemia miocárdica y disfunción ventricular) se comunica en el 1,9% de los pacientes y las arritmias supraventriculares en solamente el 0,5%. Se recomienda discontinuar la droga si se desarrolla disminución de la función ventricular o isquemia. Se indica en el tratamiento del cáncer de mama.

2.3. Antimetabolitos

El 5-fluorouracilo es la segunda droga cardiotóxica en frecuencia, después de las antraciclinas. Pertenece al grupo de los antimetabolitos conocidos como fluoropirimidinas, cuyo efecto cardiotóxico más frecuente es la vasoconstricción coronaria con precordialgia tipo angor, taquicardia y, de manera excepcional, infarto agudo de miocardio e insuficiencia cardíaca. Puede producirse

en las primeras 12 horas de finalizado el ciclo de tratamiento y es más frecuente en el segundo ciclo. Se puede observar en el 1,6% a 8% de los casos y es mayor si existen antecedentes de enfermedad coronaria. (9, 10) También puede provocar fibrilación auricular y extrasistolia ventricular; la taquicardia ventricular y la fibrilación ventricular son excepcionales y durante la infusión en bolo. (10-12) El edema agudo de pulmón, el *shock* cardiogénico, la disfunción sistólica ventricular izquierda y la muerte súbita, si bien se han comunicado, son infrecuentes. El 5-fluorouracilo se utiliza en el tratamiento del cáncer de mama, colon, recto, páncreas, estómago, cabeza y cuello, esófago, ano, cuello uterino, vejiga, renal y cáncer primario de origen desconocido. Los mecanismos de los efectos adversos pueden ser múltiples, provocando vasoconstricción coronaria por acción directa sobre la proteinquinasa C del músculo liso vascular o bien por una reducción del óxido nítrico endotelial, activación del sistema de la coagulación o mecanismo autoinmune. (12-14) También se ha descrito un daño endotelial directo miocárdico con edema intersticial, vacuolas citoplasmáticas en los miocitos e infiltrado intersticial, lo cual sugiere un mecanismo inflamatorio o de miocardiopatía. (12) La cardiotoxicidad inducida por 5-fluorouracilo es un fenómeno reversible con la suspensión y es independiente de la dosis; puede relacionarse con la infusión continua. El reinicio del tratamiento luego de la aparición de efectos adversos debería reservarse solamente para los pacientes en quienes no haya terapia alternativa razonable y con una supervisión estrecha. (15) La capecitabina es una prodroga del 5-fluorouracilo que es convertida en las células del tumor en 5-fluorouracilo por la enzima timidina fosforilasa. Este agente está indicado en el cáncer colorrectal, mama y cabeza y cuello debido a su administración oral y a una eficacia comparable a la del 5-fluorouracilo. La cardiotoxicidad es similar a la del 5-fluorouracilo pero menos frecuente y grave, aun cuando se han descrito casos de fibrilación ventricular y muerte súbita. (16-20) La gemcitabina se utiliza como droga de primera línea en el tratamiento del cáncer de pulmón. Actúa por inhibición de la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN) y producción de apoptosis celular. La inducción de trombosis involucra diferentes mecanismos, como aumento de la actividad procoagulante, reducción de la antiagregante, activación de la agregación plaquetaria y daño endotelial. La toxicidad vascular puede provocar tromboembolia venosa, trombosis arterial aguda, isquemia digital con necrosis, vasculitis y microangiopatía trombótica. Estos efectos adversos son infrecuentes. (21-23) La fludarabina puede provocar hipotensión, dolor torácico y, en dosis elevadas, insuficiencia cardíaca. (12) Se halla indicada en el tratamiento de la leucemia linfática crónica y en los linfomas foliculares. La citarabina puede provocar pericarditis con derrame e incluso taponamiento cardíaco. (12) La cladribina se encuentra indicada para el tratamiento de la leucemia de células vellosas. Se han descrito efectos adversos cardiovasculares en escaso

número de pacientes, como insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular. La clodrabina es una droga aprobada para el tratamiento de pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica recaída o refractaria a por lo menos dos líneas de tratamiento previo y en los que no exista ninguna otra opción terapéutica con la que se prevea una respuesta duradera. Son trastornos cardíacos frecuentes el derrame pericárdico y la taquicardia. El derrame pericárdico y la pericarditis suelen ser asintomáticos y de nula o escasa significación clínica. El metotrexato es un antifolato, cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis de ADN a través de la depleción de los folatos reducidos y por la inhibición directa de las enzimas dependientes de folatos. (24) Se utiliza en el tratamiento del cáncer de mama, de cabeza y cuello, neoplasias trofoblásticas, osteosarcoma (dosis altas, con leucovorina), linfoma de Burkitt, leucemia linfocítica aguda, linfomas. También se utiliza en patologías no oncológicas como la psoriasis y la artritis reumatoidea. La toxicidad primaria del metotrexato es la mielosupresión y mucositis gastrointestinal. Si bien no se ha identificado una toxicidad cardíaca definida, se han comunicado casos de isquemia e infarto miocárdico y arritmias. (25-27)

2.4. Agentes alquilantes

La ciclofosfamida es un agente alquilante del ADN que interrumpe su función provocando muerte celular. Se utiliza en el tratamiento de tumores sólidos y en oncohematología. Con las dosis habituales no es un compuesto cardiotoxico. Sin embargo, cuando se utiliza en esquemas de dosis altas como las empleadas para preparación para trasplante de médula ósea o de células madre, la toxicidad cardíaca puede aparecer. Es importante destacar que, a diferencia de la cardiotoxicidad inducida por las antraciclinas, la dosis acumulativa no se considera importante. El factor determinante es la dosis total de un curso individual de tratamiento. También se utiliza en el tratamiento del linfoma de Hodgkin y no Hodgkin (incluyendo el linfoma de Burkitt), la leucemia linfocítica crónica, mieloides crónicas, mielocítica aguda, linfocítica aguda, el mieloma múltiple, neuroblastoma, retinoblastoma, cáncer de mama, ovario, testículo, de pulmón de células pequeñas, feocromocitoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma de Ewing y tumor de Wilms. El riesgo de toxicidad cardíaca es dependiente de la dosis ($> 150 \text{ mg/kg}$ y $1,5 \text{ g/m}^2/\text{día}$), es mayor en pacientes añosos y en los que han recibido antraciclinas o irradiación mediastínica. Ocurre dentro de los 10 días siguientes a la administración y suele resolverse en 3 a 4 semanas. La incidencia de insuficiencia cardíaca aguda por ciclofosfamida en dosis altas es del 17% al 28%. Otras manifestaciones de toxicidad cardíaca pueden ser miopericarditis hemorrágica, derrame pericárdico, taponamiento, trastornos de la conducción, taquiarritmias, disfunción ventricular izquierda asintomática y muerte. (10-12, 28) También se ha comunicado fibrosis pulmonar. (29) El mecanismo patológico es el daño endotelial directo, seguido

de extravasación de metabolitos tóxicos con lesión de los miocitos, hemorragia intersticial y edema. (3) También puede provocar isquemia por microembolia intracapilar y espasmo coronario. (3) La ifosfamida tiene un mecanismo de acción similar y puede provocar insuficiencia cardíaca, arritmias y alteraciones del segmento ST-T. Las complicaciones no se relacionan con la dosis acumulativa, pueden presentarse con una sola dosis y tienden a disminuir con el tratamiento. (12, 30) Se halla indicada en el tratamiento del cáncer testicular, de vejiga, cuello uterino, ovario, pulmón y linfoma de Hodgkin y no Hodgkin. El busulfán puede provocar fibrosis miocárdica, pericárdica y pulmonar. (29) La aparición es tardía, entre los 4 y los 9 años y se relaciona con una dosis acumulada superior a 600 mg. También se ha referido la aparición de taquicardia, hipertensión o hipotensión y disfunción ventricular izquierda, pero luego de la administración intravenosa. (31) La mitomicina C es un agente alquilante que interfiere directamente con la estructura y la función del ADN. Este fármaco se ha asociado con el desarrollo de miocardiopatía con disfunción del ventrículo izquierdo, especialmente cuando se administra al tiempo o después de las antraciclinas y depende directamente de la dosis acumulativa ($> 30 \text{ mg/m}^2$). (31) Asimismo, en estudios preclínicos se observó que la mitomicina C es capaz de potenciar la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas por incremento de la actividad de la xantina oxidasa y formación de radicales libres. (32) Se halla indicada en el tratamiento del adenocarcinoma gástrico y páncreas, carcinoma anal, de vejiga, cuello uterino (recurrente o metastásico), esófago y pulmón. Con la bleomicina se han descrito casos aislados de isquemia miocárdica, infarto, pericarditis y fibrosis pulmonar. (12, 29) Se utiliza en el tratamiento de linfomas, tumores de células germinales y de células escamosas. El cisplatino puede provocar incremento del estrés oxidativo a nivel mitocondrial y apoptosis, (33) mecanismos que han sido implicados en su cardiotoxicidad. Puede provocar arritmias (supraventricular, taquicardia y bradicardia), bloqueo de rama izquierda, isquemia e infarto que incluso puede aparecer en forma tardía hasta 10 o 20 años luego del tratamiento. (10) También puede provocar daño vascular y alteraciones de la agregación plaquetaria, mecanismos que contribuyen a la toxicidad vascular con hipertensión, fenómeno de Raynaud e isquemia cerebral. Además, el daño renal es una complicación muy frecuente que puede generar hipomagnesemia e hipopotasemia que favorecen la aparición de arritmias. (12) En pacientes añosos o con irradiación mediastínica previa o en tratamientos combinados con ciclofosfamida, bleomicina o vinblastina puede provocar insuficiencia cardíaca. (30) Se halla indicado en el cáncer de vejiga, metastásico de testículo y ovario, cabeza y cuello, mama, gástrico, esofágico, cuello uterino, pulmón, linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, neuroblastoma, sarcoma, mieloma, melanoma, mesotelioma y hepatoblastoma. El oxaliplatino es un análogo del cisplatino del cual se ha comunicado

la aparición de eventos cardíacos como angor, infarto, insuficiencia cardíaca, taquicardia ventricular. Los pacientes con enfermedad cardíaca isquémica previa parecieron presentar un riesgo creciente. (19, 20) Se halla indicado en el tratamiento del cáncer de colon, recto, esófago, estómago, hepatobiliar, linfoma no Hodgkin refractario, ovario (avanzado con tratamiento previo con cisplatino), pancreático y testicular refractario.

2.5. Agentes biológicos

2.5.1. Anticuerpos monoclonales

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal que se une en forma selectiva a los receptores del factor de crecimiento humano epidérmico (HER2) bloqueándolo. El 20% a 25% de los cánceres de mama tienen una sobreexpresión de los receptores HER2, por lo cual se halla indicado en el tratamiento del cáncer de mama metastásico que tiene sobreexpresión de dichos receptores, ya sea como agente único o en combinación con paclitaxel. En estudios iniciales en los cuales se combinó con antraciclina ya se detectó la presencia de disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca grave (CF III-IV) en el 16% de los pacientes. (19) Los criterios para disfunción ventricular izquierda están específicamente definidos como miocardiopatía con deterioro global de la fracción de eyección, síntomas y signos de insuficiencia cardíaca, reducción de la FEVI de por lo menos un 5% hasta caer por debajo del 55% con signos y síntomas de insuficiencia cardíaca o reducción del 10% hasta caer por debajo del 55% sin signos o síntomas de insuficiencia cardíaca. (34) En estudios en los cuales se combinó con paclitaxel y carboplatino se ha hallado una incidencia del 11% de caída de la FEy por encima del 20%. (35) En su asociación con antraciclina, la cardiotoxicidad se comunicó en el 2% a 13% y en combinación con paclitaxel entre el 1% y el 8%. (36) En estudios más recientes en los cuales se ajustó la selección de los pacientes, se monitorizó adecuadamente la FEVI y se evitó la combinación con antraciclina, se logró una reducción de la disfunción sistólica al 5% y de la insuficiencia cardíaca sintomática al 1%, (37) lo cual sigue representando un aumento de 5 a 10 veces de la incidencia de insuficiencia cardíaca. El desarrollo de insuficiencia cardíaca no se halla vinculado a la dosis acumulada, generalmente es leve a moderado y mejora con tratamiento médico y la suspensión de la droga en el término de 4 a 6 semanas, siendo posible la reanudación del tratamiento. (36, 38) El riesgo de presentar efectos adversos es mayor cuando hay enfermedad cardiovascular coexistente o factores de riesgo, edad mayor de 65 años, tratamientos previos con quimioterápicos cardiotoxicos o irradiación mediastínica. Este es un aspecto importante, ya que muchos pacientes han recibido previamente antraciclina, por lo cual es posible que el efecto del trastuzumab incluya la exacerbación del daño cardíaco provocado por las antraciclina, dado que los HER2 activan una vía de recuperación del estrés celular, la cual al verse

bloqueada por los anti-HER2 provoca un riesgo mayor de compromiso cardíaco. (39-41) El trastuzumab no provoca muerte celular, sino una disfunción transitoria al inducir cambios en las proteínas contráctiles. Bloquea la señal de los receptores HER2 en los miocitos, lo cual altera la función protectora celular, de activación del crecimiento y antiapoptóticas en el miocardio. También inhibe la síntesis de las citocinas Gp 130 y de las neuregulinas, que son inhibidoras de la destrucción de los miocitos. (42) Las proteínas HER2, al estar vinculadas con la hipertrofia miocítica y la respuesta celular al estrés, cumplen una función clave en la embriogénesis cardiovascular y en la patogénesis de la hipertrofia cardíaca. Se ha demostrado que la disminución de la tolerancia celular al estrés puede provocar deterioro de la función contráctil, de la función lusitropica y de la respuesta de los betaagonistas con desarrollo de una miocardiopatía dilatada. (43) El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que se administra por vía intravenosa; se une a todas las isoformas del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), generando un efecto antiangiogénico y antitumoral con indicación aprobada en el tratamiento de pacientes metastásicos con cáncer de colon, recto, mama, pulmón, cerebro y riñón. (44-48) La vida media es cercana a los 20 días y habitualmente se administra con un agente quimioterápico. (49) Entre el 22% y el 36% de los pacientes desarrollan hipertensión arterial, grave (grado 3-4) en el 5% al 18% de los casos según lo hallado en la mayoría de los estudios clínicos llevados a cabo en las diversas patologías aprobadas. Se han referido casos de crisis hipertensiva con encefalopatía y hemorragia subaracnoidea. Se ha observado una relación incremental entre la dosis empleada y la toxicidad, así como una tendencia a disminuir la hipertensión en pacientes con tratamiento prolongado (más de un año). (12) No se ha observado aumento en la frecuencia de trombosis venosa con bevacizumab, a diferencia de la trombosis arterial, que se incrementa duplicando el riesgo de accidente cerebrovascular, infarto y muerte de origen cardíaco (del 2% al 4,5% según un análisis retrospectivo con 1.745 pacientes). Entre el 2% y el 4% de los pacientes desarrollan insuficiencia cardíaca, con mayor riesgo en la población mayor a 65 años, con antecedentes trombóticos, tratamiento previo con antraciclina o irradiación mediastínica. (50) La probable fisiopatología de la insuficiencia cardíaca se relaciona con la hipertensión arterial, inhibición de la angiogénesis con reducción de la densidad capilar miocárdica y disfunción contráctil. El aumento del riesgo de eventos tromboembólicos se produce por una disminución de la capacidad de regeneración de las células endoteliales y activación de factores tisulares. El cetuximab es un anticuerpo quimérico IgG1 dirigido contra el factor de crecimiento epidérmico (HER2), inhibiendo con ello la transducción de señales intracelulares. Se administra por vía intravenosa y se utiliza habitualmente en concurrencia con radioterapia y quimioterapia. (51) Tiene una vida media de 4,7 días y se debe adminis-

trar premedicación antihistamínica para disminuir el riesgo de reacciones de hipersensibilidad. Se ha aprobado para pacientes con cáncer colorrectal avanzado KRAS no mutado y tumores epidermoides de cabeza y cuello. (52) Se considera una droga poco cardiotoxicidad; sin embargo, hay comunicaciones de hipotensión y eventos isquémicos probablemente relacionados en poblaciones tratadas con radioterapia concurrente y antecedentes cardiovasculares. En este subgrupo se recomienda vigilancia estricta. (53)

La administración parenteral de estos fármacos, al igual que los agentes quimioterápicos, debe realizarse en un ámbito de asistencia multidisciplinaria para disminuir riesgos. El panitumumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 humanizado con aprobación en pacientes con cáncer colorrectal avanzado KRAS no mutados. (54) Tiene una vida media de 7,5 días, no requiere premedicación y tiene baja inmunogenicidad e incidencia de reacciones a la infusión (3,2% grado 1-2 y 0,04% grado 3-4). (55) El perfil de toxicidad es muy similar al del cetuximab, con algunas comunicaciones de eventos mortales como infartos o tromboembolia pulmonar. La toxicidad cutánea es la más frecuente (leve en la mayoría de los casos) y al igual que los demás inhibidores del HER no se recomienda en pacientes con fibrosis pulmonar o neumonitis intersticial. (56) El rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD 20, se ha constituido en un verdadero punto de inflexión en el tratamiento de los procesos linfoproliferativos CD 20+. Inicialmente aprobado para el tratamiento del linfoma folicular recidivado, sus indicaciones se han extendido progresivamente dadas las evidencias de los grandes trabajos controlados y de asignación aleatoria, los cuales demostraron su papel en el tratamiento de primera línea de los linfomas difusos de células grandes, los linfomas foliculares y la leucemia linfática crónica, como también su papel en estrategias de mantenimiento de linfomas foliculares, tanto en primera remisión como en ulteriores. Puede inducir hipertensión en el 6% de los pacientes y arritmias o trastornos de la conducción (1%). (57) Ocasionalmente se han referido infarto, fibrilación ventricular y muerte súbita (0,04-0,07%). (12) Como la mayoría de los anticuerpos monoclonales, puede provocar reacciones alérgicas por liberación masiva de citocinas con hipotensión y *shock* anafiláctico. El alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 kappa humanizado, específico para el CD 52 (glicoproteína de la superficie linfocitaria). Se utiliza en el tratamiento de la leucemia linfática crónica de células B y en algunos procesos linfoproliferativos T en asociación con quimioterapia. Puede provocar disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca e hipertensión (10%). (30)

2.5.2. Citocinas

La interleucina 2 (IL-2) es un modificador de la actividad biológica que actúa como regulador de la respuesta inmune. Sus indicaciones actuales son el carcinoma renal metastásico, el melanoma maligno avanzado, la

leucemia aguda mieloblástica en recaída, el linfoma cutáneo de células T y el trasplante de médula ósea (autólogo y alogénico). (30) La frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas de la IL-2 son dependientes de la dosis, de la modalidad de aplicación (intravenosa o subcutánea) y del esquema de tratamiento. (12) La mayor toxicidad cardíaca se presenta con dosis altas de IL-2 y la sintomatología se asemeja al *shock* séptico con hipotensión e insuficiencia respiratoria. (58) En los pacientes con antecedentes coronarios, la IL-2 puede dañar directamente el miocardio, causando arritmias, infarto de miocardio, miocarditis y miocardiopatía. Las arritmias más frecuentes son las supraventriculares, que ocurren en el 6-21%. La creatinquinasa miocárdica (CK-MB) puede observarse elevada en un 2,5% de los pacientes tratados con dosis altas de IL-2. (11) La fisiopatología cardíaca sugerida incluye necrosis isquémica causada por trastornos en la microcirculación y necrosis citotóxica debido al contacto del linfocito activado por IL-2 con el miocito. También se encuentra descrita la muerte de la célula miocárdica por mecanismo de apoptosis. (59) El tratamiento con IL-2 puede detenerse y reiniciarse de acuerdo con las siguientes pautas: la dosis debe posponerse ante fibrilación auricular, taquicardia supraventricular o bradicardia recurrente o persistente que requiera tratamiento, hipotensión y cambios electrocardiográficos que sugieran infarto miocárdico o isquemia con o sin dolor precordial y ante la sospecha de isquemia cardíaca. (60) La IL-2 se puede reiniciar si el paciente está asintomático con recuperación completa del ritmo sinusal normal, TA sistólica > 90 mm Hg y mejorando el requerimiento de vasopresores. Ante el infarto del miocardio y miocarditis no se debe reiniciar tratamiento. (61)

2.5.3. Interferones

El mecanismo de acción del interferón alfa-2a y alfa-2b comprende efectos inmunológicos y no inmunológicos. Entre los inmunológicos, la inmunidad innata tiene un efecto estimulador de las células *natural killer* (NK) que incrementa la proliferación y secreción de interferón con actividad citolítica. (62) La inmunidad adaptativa es la activación y el incremento del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase II, que genera efectos sobre los linfocitos B, incrementando la secreción de IgG y disminuyendo la de IgE. El efecto sobre los linfocitos T se observa mediante el aumento de la actividad citolítica y la regulación de la secreción y actividad de las citocinas. (63) El efecto directo sobre el tumor incrementa la expresión del CMH clase I, aumenta la expresión de los antígenos asociados con el tumor y aumenta la expresión de moléculas de adhesión. Entre los efectos no inmunológicos se encuentran el efecto antiangiogénico y la citotoxicidad directa antitumoral. (64) Las indicaciones del tratamiento con interferón alfa son en la actualidad el melanoma (adyuvante y metastásico), el cáncer de células renales, el mieloma múltiple, el sarcoma de Kaposi vinculado con el virus de la inmunodeficiencia humana, la leucemia

mieloide crónica, el linfoma no Hodgkin (bajo grado) y la micosis fungoide. Se administra por vía intravenosa o subcutánea. El interferón puede causar hipotensión, hipertensión y arritmias, las cuales son más frecuentes dentro de las primeras 2-8 horas posadministración. (30) Las arritmias y los trastornos de la conducción, como arritmia supraventricular, ventricular, aleteo auricular, fibrilación auricular, bloqueo auriculoventricular, taquicardia ventricular o fibrilación, afectan al 20% de los pacientes. Este porcentaje es mayor en pacientes con antecedentes de angina de pecho o infarto de miocardio. (11) El riesgo de isquemia cardíaca es particularmente elevado en pacientes con enfermedad coronaria preexistente y los síntomas isquémicos se pueden exacerbar con la demanda de oxígeno producida por fiebre o síntomas pseudogripales. El interferón alfa administrado en forma crónica puede causar miocardiopatía dilatada, cuya etiopatogenia se desconoce. (65)

2.6. Terapias dirigidas contra nuevos blancos moleculares: inhibidores de las quinasas celulares

El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) cumple una función esencial en el crecimiento tumoral y la angiogénesis y es el blanco sobre el cual actúan diversas drogas. (66) La utilización de inhibidores de la tirosina quinasa del receptor de VEGF (VEGFR) representa un avance en el tratamiento del cáncer. (67) La vía del VEGFR tiene un papel trascendente en diversos procesos fisiológicos como cicatrización, homeostasis vascular y de los miocitos. (68) Estos fármacos han sido aprobados en la última década para el tratamiento del cáncer, difiriendo entre ellos tanto en la actividad antitumoral como en la toxicidad y en la potencia inhibitoria de las diversas tirosina quinasas. El impacto de la inhibición de la angiogénesis ha generado en la terapéutica oncológica una intensa necesidad de conocimiento básico, modificando la hipótesis y reconociendo en estudios retrospectivos a la hipertensión arterial como un biomarcador del efecto clínico de las drogas antiangiogénicas. (61, 69, 70) Estos fármacos han provocado efectos colaterales, algunos con riesgo de vida como la insuficiencia cardíaca, la trombosis arterial, la hipertensión y la disfunción renal. (71) Un metaanálisis reciente demostró un aumento de los eventos adversos mortales (1,5%) en 4.697 pacientes tratados con sorafenib, sunitinib y pazopanib respecto de un grupo control (0,7%). (72) Las hemorragias constituyeron la primera causa de muerte y los eventos cardíacos la segunda (isquemia e insuficiencia cardíaca). La hipertensión arterial está asociada frecuentemente con los agentes inhibidores del VEGF, tanto los que bloquean la adhesión del VEGF al receptor (bevacizumab) como los que inhiben la tirosina quinasa asociada con el VEGFR (sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib y vandetanib). (73) Desde el punto de vista fisiopatológico, la hipertensión arterial se produce cuando la inhibición del VEGF provoca la reducción de la producción de óxido nítrico y de prostaglandinas en las células endoteliales vasculares, in-

hibiendo los mecanismos de vasodilatación y aumentando la resistencia vascular periférica, lo que lleva al aumento de la presión arterial. (74) También se podría asociar con la disminución del filtrado glomerular y aumento de la retención hídrica y salina. (31) El malato de sunitinib es un inhibidor oral de la tirosina quinasa del VEGFR y de otros receptores (PDGFR, KIT, FLT-3, CSF-1R y RET). (75) Se ha aprobado para el tratamiento del cáncer de riñón metastásico, para pacientes con tumores de la estroma gastrointestinal y tumores neuroendocrinos avanzados. (76) Tiene una vida media de 40 horas y un metabolito activo. La metabolización es hepática a través de la CYP3A4 y la eliminación es por heces y renal. (77) Las toxicidades son frecuentes y relevantes en la mayoría de los pacientes; la astenia, la fatiga, la hipertensión, la diarrea y el síndrome mano-pie son los eventos que requieren reducción de la dosis, interrupción o suspensión de la medicación. La anemia y el hipotiroidismo deben considerarse como eventos frecuentes en pacientes tratados con sunitinib y su potencial influencia en la fatiga y los efectos adversos cardiovasculares. (78) La hipertensión arterial es el evento cardiovascular más frecuente, se comunica en el 15-47% de los casos y es significativa (grado 3-4) en menos del 5% de los pacientes tratados. (79) El manejo de la presión arterial en pacientes bajo sunitinib requiere monitorización estricta y tratamiento antihipertensivo basado en inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, bloqueantes de los canales del calcio, betabloqueantes y diuréticos. Se deben evitar el verapamilo y el diltiazem debido a la inhibición de la CYP3A4. (80) El objetivo del tratamiento debe ser restituir la tensión arterial a valores menores de 140/90 mm Hg, debiendo suspenderlo en el caso de presentar sistólica > 200 mm Hg o diastólica > 110 mm Hg. Entre otras toxicidades cardíacas se destacan la insuficiencia cardíaca (8-12,5%) y la disfunción ventricular izquierda (la fracción de eyección disminuye 1,5-2% con cada ciclo), probablemente relacionada con la hipertensión arterial, requiriendo evaluación específica al inicio y durante el tratamiento con sunitinib. (81, 82) El sunitinib prolonga el QT, es dependiente de la dosis, con riesgo de arritmias ventriculares y torsión de punta (> 1% de los casos). Deben considerarse como población de riesgo aquellos pacientes con historia de QT prolongado, que reciben antiarrítmicos o presentan alteraciones hidroelectrolíticas. (83) El sorafenib es un inhibidor oral de las tirosina quinasas proangiogénicas VEGFR y PDGFR, tumorigénicas FLT-3, KIT y RET y las quinasas relacionadas con la vía de la proteinquinasa RAF. Se ha aprobado para el tratamiento de los pacientes con hepatocarcinoma y carcinoma renal avanzado. (84, 85) Es una droga que se administra en forma continua (800 mg/día), se metaboliza en el hígado (CYP3A4 y UGT1A9) y genera estabilidad de la enfermedad en la mayoría de los pacientes tratados. (80) La mayoría de los eventos adversos son de grado 1-2 (diarrea, *rash*, náuseas, síndrome mano-pie, fatiga y alopecia) y se

presentan durante los 2 primeros meses de tratamiento. Entre el 17% y el 24% de los pacientes que reciben sorafenib presentan hipertensión arterial, grave en el 1% de los casos. (86) El control de la tensión arterial debe ser estricto durante las primeras 6 semanas de tratamiento y en el caso de registrarse hipertensión se debe iniciar tratamiento específico para prevenir las complicaciones cardiovasculares. Es infrecuente la discontinuación por hipertensión arterial. Se han comunicado también infarto y eventos tromboembólicos (> 2%). (81) La coadministración de inductores o inhibidores de CYP3A4 obliga a una monitorización estricta de la toxicidad. El advenimiento del imatinib para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica modificó drásticamente la evolución de los pacientes portadores de dicha patología. (87) Más recientemente se sumaron los inhibidores de segunda generación: nilotinib y dasatinib. Estos últimos fueron inicialmente utilizados para los pacientes refractarios al imatinib o aquellos que hubiesen perdido la respuesta citogenética y/o molecular. No obstante, los inhibidores de la tirosina quinasa de segunda generación tienen actualmente un papel reconocido en los tratamientos de primera línea, especialmente para el grupo de pacientes jóvenes con factores pronósticos muy desfavorables en los que se busca obtener una respuesta más profunda y más precoz. En un análisis retrospectivo de los datos de los trabajos clínicos sobre imatinib, provenientes de una sola institución, se encontró que la frecuencia estimada de insuficiencia cardíaca congestiva o de disfunción ventricular izquierda durante el tratamiento con imatinib fue del 0,5% al 1,1%, lo cual resulta superior al 0,5% a 0,6% hallado en una larga serie de pacientes ingresados a estudios clínicos. (88-90) La insuficiencia cardíaca congestiva durante el tratamiento con imatinib ocurre generalmente en pacientes añosos con problemas cardíacos preexistentes o con otras comorbilidades. Otros eventos cardíacos graves (edema y derrame pleural) se produjeron en el 8% de los pacientes. Generalmente se trata de eventos que responden al tratamiento médico y que no obligan a la discontinuación del tratamiento. (91) Por ello se recomienda que los pacientes sean controlados regularmente con determinación del peso corporal y monitorizados para detectar signos de retención de líquidos. Se ha referido una incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva del 4% en los pacientes bajo tratamiento con dasatinib en dosis de 140 mg/día (una dosis mayor que la utilizada usualmente, de 100 mg/día). El nilotinib mostró desde los estudios preclínicos su capacidad para prolongar el intervalo QT tanto en pacientes con malignidades hematológicas como en voluntarios sanos. La prolongación significativa del intervalo QT puede ocurrir cuando el nilotinib se administra junto con alimentos, dado que el aumento de la absorción de la droga favorecida por alimentos ricos en grasas puede causar picos plasmáticos impredeciblemente altos, lo cual puede incrementar el riesgo de prolongación del QT. Por ello se recomienda no consumir alimentos dos

horas antes y una hora después de cada dosis diaria de nilotinib. También se puede producir prolongación del intervalo QT cuando la droga se administra junto con potentes inhibidores del CYP3A4 (amiodarona, eritromicina, fluconazol, ketoconazol, claritromicina, voriconazol, norfloxacin, diltiazem, verapamilo) y/o con medicamentos con conocido potencial para prolongar el QT (octeotride, sotalol, levofloxacina, ofloxacina, azitromicina, roxitromicina, venlafaxina, clorpromazina, granisetron, indapamida, ciprofloxacina, amitriptilina, nortriptilina, citalopram, paroxetina, fluoxetina, sertralina). La prolongación del QT se halló especialmente cuando el nilotinib y el dasatinib se utilizaron como segunda línea de tratamiento. En cambio, no se comunicaron prolongaciones graves del QT cuando estas drogas se emplearon como fármacos de la primera línea de tratamiento. Se ha descrito una incidencia de muerte súbita del 0,6% en pacientes bajo tratamiento con nilotinib. La incidencia precoz de estas muertes a poco tiempo del inicio del tratamiento con nilotinib sugiere que dependen de anomalías en la repolarización ventricular. La prolongación del intervalo QT mayor de 30 ms respecto del basal ocurre en el 36% de los pacientes con nilotinib 400 mg dos veces por día, en el 43% de los pacientes con nilotinib 600 mg dos veces por día; una prolongación del intervalo QT mayor de 60 ms respecto del basal ocurre en el 2% y en el 4% de los pacientes con dosis de 400 mg y de 600 mg de nilotinib dos veces por día, respectivamente. Se ha informado un pequeño porcentaje de pacientes con prolongación del QT superior a los 500 ms (menos del 1% y del 2% con las dosis mencionadas de nilotinib). El lapatinib es un inhibidor de la tirosina quinasa que inhibe el HER2 y el VEGF y puede provocar prolongación del QT, (92) disfunción ventricular izquierda en el 1,4% de los casos e insuficiencia cardíaca en el 0,2%. (93) El pazopanib es un inhibidor oral de quinazinas (VEGFR y PDGFR) involucrado en la angiogénesis, la proliferación celular (KIT) y la inhibición de la apoptosis. Se encuentra aprobado para el tratamiento del cáncer de riñón metastásico y sarcomas avanzados con progresión bajo tratamiento con antraciclinas. (94) En el estudio Pivotal de tumores renales, 290 pacientes fueron tratados con pazopanib (7 meses de exposición media) y las toxicidades de grado 1-2 más frecuentes fueron diarrea (52%) e hipertensión arterial (40%). A su vez, la toxicidad grave más observada fue la hipertensión arterial (4%) y también se describió un 3% de eventos trombóticos arteriales. Presenta un perfil de toxicidad similar al del sunitinib, exceptuando que no genera mielosupresión ni síndrome mano-pie y se ha descrito toxicidad hepática. (95) El axitinib es otra molécula oral inhibidora de la tirosina quinasa del receptor 1-2-3 del VEGF, PDGFR y KIT aprobada para el cáncer de riñón metastásico. Tiene un perfil de toxicidad general y cardiovascular similar al del sunitinib (hipertensión arterial en más del 40% de los pacientes). (96) El vandetanib es el primero y único agente aprobado para el tratamiento del carcinoma medular de

tiroides avanzado, cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición de las tirosina quinasas del VEGFr, EGFr y RET. (97) Presenta una vida media prolongada (40 días) y obliga a realizar monitorización electrocardiográfica basal, a los 15 días y luego cada 2 meses debido al elevado riesgo de prolongación del QTc y se debe ajustar la dosis en disfunción renal y en pacientes añosos, al igual que en la coadministración de inductores de la CYP3A4. (98) Los efectos colaterales más frecuentes (> 20%) son diarrea, fatiga, *rash*, acné, hipertensión arterial y dolor abdominal, así como hipocalcemia, hipotiroidismo, hipoglucemia y aumento de las transaminasas. Se han descrito también eventos como muerte súbita, hemorragias, leucoencefalopatía reversible posterior e insuficiencia cardíaca. (99)

2.7. Inhibidores de la histona desacetilasa

El vorinostat constituye un inhibidor de histonas cuyo uso está aprobado para el tratamiento de los linfomas cutáneos en recaída. En los pacientes tratados se ha encontrado una incidencia mayor de fenómenos trombóticos (trombosis venosa profunda y tromboembolia de pulmón) por mecanismos no del todo aclarados. No obstante, no existe una recomendación firme sobre la necesidad de trombopprofilaxis en estos pacientes. También se ha informado como complicación la prolongación del QT. (100)

2.8. Antiangiogénicos orales

La talidomida tiene un papel importante en el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple y se utiliza también en el tratamiento de la metaplasia mielode agnogénica (mielofibrosis) y en algunos síndromes mielodisplásicos. Los pacientes tratados con talidomida presentan un riesgo mayor de tromboembolia venosa (como trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y de tromboembolia arterial (tales como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular). El riesgo parece ser mayor durante los primeros 5 meses del tratamiento. Los antecedentes de episodios tromboembólicos o la administración concomitante de agentes eritropoyéticos u otros fármacos como la terapia hormonal sustitutiva, podrían aumentar el riesgo de tromboembolia en estos pacientes. Por lo tanto, estos fármacos se deben usar con precaución en pacientes con mieloma múltiple que reciben talidomida con prednisona y melfalán. En particular, una concentración de hemoglobina superior a 12 g/dl debe llevar a la interrupción de los agentes eritropoyéticos. Se deben tomar las medidas oportunas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). La talidomida puede producir también bradicardia, generalmente asintomática, aunque en pacientes con trastornos de conducción coexistentes puede requerir el implante de un marcapasos. (31) La lenalidomida forma parte junto con la talidomida del grupo de drogas inmunomoduladoras que se utilizan ampliamente en el tratamiento del mieloma múltiple. Asimismo, la lenalidomida tiene un lugar en la tera-

peútica de varios tipos de síndromes mielodisplásicos (síndrome del 5q y otros síndromes mielodisplásicos de bajo grado). También puede provocar tromboembolia venosa y arterial, bradicardia, prolongación del intervalo QT y fibrilación auricular. (31)

2.9. Inductores de diferenciación y/o de apoptosis

El ácido transretinoico actúa suprimiendo la transcripción en el núcleo de las células. Se utiliza en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda. En el 10% a 25% de los casos puede provocar el síndrome del ácido retinoico con fiebre, disnea, edema pulmonar, hipotensión, edema periférico, isquemia cardíaca o infarto, derrame pleural y pericárdico que puede llegar al taponamiento e insuficiencia renal aguda. (12) En el 17% también se detecta disfunción ventricular significativa. (31) El trióxido de arsénico actúa induciendo apoptosis, bloqueando la maduración mielode, tiene acción antiproliferativa e inhibitoria del VEGF. Se emplea en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda recidivada. Puede producir el síndrome del ácido retinoico descrito en el párrafo anterior, pero más frecuentemente provoca prolongación del intervalo QT (63% de los casos) y arritmias graves del tipo torsión de punta (33%). (101, 102) También se han comunicado bloqueo auriculoventricular completo y muerte súbita en las primeras 24 horas de administración. En estos pacientes debe mantenerse una vigilancia especial para el uso concomitante de otras medicaciones que también puedan afectar el intervalo QT, así como del nivel de electrolitos séricos. El bortezomib es un inhibidor de proteosomas que actúa como inhibidor reversible de la actividad de la quimiotripsina, interrumpiendo la señalización intracelular y provocando muerte celular. Se halla indicado en el tratamiento del mieloma múltiple. El efecto más frecuente es la hipotensión durante la infusión, pero también puede producir disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca y prolongación del intervalo QT. (103, 104)

2.10. Agentes hormonales

El tamoxifeno es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos utilizado en el tratamiento del cáncer de mama. Su actividad agonista parcial sobre dichos receptores provoca efectos protectores a nivel cardiovascular, con reducción de la frecuencia de infarto y de muerte cardíaca, probablemente por su acción reductora de los niveles lipídicos séricos. (105, 106) También actúa sobre la producción del óxido nítrico mejorando la función endotelial por reducción del estrés oxidativo y de los niveles de compuestos procoagulantes y proinflamatorios como la proteína C reactiva, la homocisteína y el fibrinógeno. (107) Pero entre sus efectos adversos puede incrementar la tromboembolia venosa y arterial, observándose trombosis venosa profunda, tromboembolia de pulmón y accidente cerebrovascular. El riesgo de complicaciones trombóticas venosas puede incrementarse hasta siete veces, pero el de complicaciones arteriales (accidente

cerebrovascular) es pequeño. (108) El mecanismo de dichas complicaciones se debería al efecto reductor de los niveles de antitrombina y proteína S, ya que por otra parte ejerce un efecto antiplaquetario. (106) El dietilestilbestrol es un estrógeno sintético utilizado actualmente solo en forma ocasional en el tratamiento del cáncer de próstata y mama. Provoca un aumento de las complicaciones tromboembólicas con riesgo de muerte cardiovascular. (12) El anastrozol, el letrozol y el exemestano son inhibidores de la aromatasas, que pueden provocar aumento de los lípidos y las apolipoproteínas séricas, favoreciendo el desarrollo de aterosclerosis y por ello de isquemia e infarto. (109, 110) La estramustina es una combinación de estrógeno y agente alquilante, que puede provocar complicaciones tromboembólicas vasculares, embolia pulmonar, isquemia cerebral y cardíaca. (12) Se utiliza en el tratamiento del cáncer de próstata.

BIBLIOGRAFÍA

- Jones RL, Swanton C, Ewer M. Anthracycline cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:791-6.
- Van Dalen EC, Michiels EMC, Caron HN, Kremer LCM. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;17:CD005006.
- Yeh ETH, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis and management. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2231-42.
- Chen B, Peng X, Pentassuglia L, et al. Molecular and cellular mechanisms of anthracycline cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol* 2007;7:1147-55.
- Van Dalen EC, van der Pal HJH, Caron HN, Kremer LCM. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracycline chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;7:CD005008.
- Clark GM, Tokaz LK, Von Hoff DD, et al. Cardiotoxicity in patients treated with mitoxantrone on Southwest Oncology Group phase II protocols. *Cancer Treat Symp* 1984;3:25-30.
- Hensley ML, Hagerty KL, Kewalramani T, Green DM, Meropol NJ, Wasserman TH, Cohen GI, Emami B, Gradishar WJ, Mitchell RB, Thigpen JT, Trotti A 3rd, von Hoff D, Schuchter LM. American Society of Clinical Oncology 2008 clinical practice guideline update: use of chemotherapy and radiation therapy protectants. *J Clin Oncol* 2009;27:127-45.
- van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD003917.
- de Forni MM, Malet-Martino MC, Jaillais P, et al. Cardiotoxicity of high dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study. *J Clin Oncol* 1992;10:1795-801.
- Schimmel KJ, Richel DJ, Van Den Brink RB, Guchelaar HJ. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev* 2004; 30:181-91.
- Slordal L, Spigset O. Heart failure induced by non-cardiac drugs. *Drug Saf* 2006;29:567-86.
- Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:7685-6.
- Shoemaker LK, Arora U, Rocha Lima MS, et al. 5-Fluorouracil-induced coronary vasospasm. *Cancer Control* 2004;11:46-9.
- Lestuzzi C, Viel E, Picano E, et al. Coronary vasospasm as a cause of effort related myocardial ischemia during low dose chronic continuous infusion of 5-fluorouracil. *Am J Med* 2001;111:316-8.
- Saif MW, Shah MM, Shah AR. Fluoropyrimidine associated cardiotoxicity revisited. *Expert Opin Drug Saf* 2009;8:191-202.
- Tunio MA, Hashmi A, Shoaib M. Capecitabine induced cardiotoxicity: a case report and review of literature. *Pak J Pharm Sci* 2012;25:277-81.
- Ang C, Kornblut M, Thirlwell MP, Rajan RD. Capecitabine induced cardiotoxicity: case report and review of the literature. *Curr Oncol* 2010;17:59-63.
- Shah NR, Shah A, Rather A. Ventricular fibrillation as a likely consequence of capecitabine induced coronary vasospasm. *J Oncol Pharm Pract* 2012;18:132-5.
- Ng M, Cunningham D, Norman R, et al. The frequency and pattern of cardiotoxicity observed with capecitabine used in conjunction with oxaliplatin in patients treated for advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2005;41:1542-6.
- Morrow PK, Hoff PM. Does the addition of oxaliplatin increase the risk of capecitabine induced cardiotoxicity? *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3:76-7.
- Kremer LC, Bastiaansen BA, Offringa M, et al. Troponin T in the first 24 hours after the administration of chemotherapy and the detection of myocardial damage in children. *Eur J Cancer* 2002;38:686-9.
- Nadir Y, Hoffman R, Brenner B, et al. Drug related thrombosis in hematologic malignancies. *Rev Clin Exp Hematol* 2004;8:E4.
- Barcelo R, Muños A, Lopez Vivanco G, et al. Prospective evaluation of major vascular events in patients with nonsmall cell lung carcinoma treated with cisplatin and gemcitabine. *Cancer* 2005;104:1110-1.
- Chabner BA, Longo DL. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*. 5th ed. 2010.
- Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:7685-96.
- Gasser A, Tieche M, Brunner K. Neurologic and cardiac toxicity following IV application of methotrexate. *Cancer Treat Rep* 1982;66:1561-2.
- Kettunen R, Huikuri H, Oikarinen A, et al. Methotrexate-linked ventricular arrhythmias. *Acta Derm Venereol* 1995;75:391-2.
- Dow E, Schulman H, Agura E. Cyclophosphamide cardiac injury mimicking acute myocardial infarction. *Bone Marrow Transplant* 1993;12:169-72.
- Bovelli D, Plataniotis G, Rolla F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy related heart disease: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Onc* 2010;21:277-82.
- Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy, diagnosis, pathogenesis and management. *Circulation* 2004;109:3122-31.
- Yeh ET. Cardiotoxicity induced by chemotherapy and antibody therapy. *Annu Rev Med* 2006;57:485-98.
- Gustafson DL, Swanson JD, Pritsos CA, et al. Role of xanthine oxidase in the potentiation of doxorubicin induced cardiotoxicity by mitomycin C. *Cancer Commun* 1993;3:299-304.
- Ma H, Jones KR, Guo R, et al. Cisplatin compromises myocardial contractile function and mitochondrial ultrastructure: role of endoplasmic reticulum stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010;37:460-5.
- Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002;20:1215-21.
- Burriss H III, Yardley D, Jones S, et al. Phase II trial of trastuzumab followed by weekly paclitaxel/carboplatin as first line treatment for patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1621-9.
- Pérez EA, Rodeheffer R. Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. *J Clin Oncol* 2004;22:322-9.
- Hayes DF, Picard MH. Heart of darkness: the downside of trastuzumab. *J Clin Oncol* 2006;24:4056-8.
- Keefe DL. Trastuzumab associated cardiotoxicity. *Cancer* 2002;95:1592-600.
- Joensuu H, Killokumpu-Lehtinen PL, Bono P, et al. Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med* 2006;354:809-20.
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-72.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant

- chemotherapy for operable HER 2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84.
42. Chien K. Herceptin and the heart. A molecular modifier of cardiac failure. *N Engl J Med* 2006;354:789-90.
43. Suter TM, Cook-bruns N, Barton C. Cardiotoxicity associated with trastuzumab (Herceptin) therapy in the treatment of metastatic breast cancer. *Breast* 2004;13:173-83.
44. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997;57:4593-9.
45. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010;28:2144-50.
46. Hurwitz F, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
47. Morris PG. Bevacizumab is an active agent for recurrent high-grade glioma, but do we need randomized controlled trials? *Anticancer Drugs* 2012;23:579-83.
48. Lohmann AE, Chia S. Patients with metastatic breast cancer using bevacizumab as a treatment: is there still a role for it? *Curr Treat Options Oncol* 2012;13:249-62.
49. Yeung YA, Wu X, Reyes AE 2nd, Vernes JM. A therapeutic anti-VEGF antibody with increased potency independent of pharmacokinetic half-life. *Cancer Res* 2010;70:3269-77.
50. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1232-9.
51. Lièvre A, Bachet JB, Boige V, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2008;26:374-9.
52. Van Cutsem E, Köhne C, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360:1408-17.
53. Folprecht G, Lutz MP, Schoffski P, et al. Cetuximab and irinotecan/5-fluorouracil/folinic acid is a safe combination for the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal carcinoma. *Ann Oncol* 2006;17:450-6.
54. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1626-34.
55. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1658-64.
56. Barber NA, Ganti AK. Pulmonary toxicities from targeted therapies: a review. *Target Oncol* 2011;6:235-43.
57. Cervera Grau J, Esquerdo Galiana G, Belso Candela A, et al. Complete atrioventricular block induce by rituximab in monotherapy in an aged patient with non Hodgkin's diffuse large B cell lymphom. *Clin Transl Oncol* 2008;10:298-9.
58. Bonow RO, Bennett S, Casey Jr DE, et al. ACC/AHA clinical performance measures for adults with chronic heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Heart Failure Clinical Performance Measures): endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2005;112:1853-87.
59. Khakoo AY, Yeh ET. Therapy insight: management of cardiovascular disease in patients with cancer and cardiac complications of cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5:655-67.
60. Jurcut R, Wildiers H, Ganame J, D'Hooge J, Paridaens R, Voigt JU. Detection and monitoring of cardiotoxicity what does modern cardiologic offer? *Support Care Cancer* 2008;16:437-45.
61. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De FS, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:14-25.
62. Brassard DL. Interferon alfa as an immunotherapeutic protein. *J Leukoc Biol* 2002;71:565.
63. Ito T. Differential regulation of human blood dendritic cell. *J Immunol* 2001;166:2961.
64. Nishikawa H. INF-gamma controls the generation/activation of CD4+ CD25+ regulatory T cell in antitumor immune response. *J Immunol* 2005;175:4433.
65. Schimmel KJ. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev* 2004;30:181-4.
66. Kerbel RS. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med* 2008;358:2039-49.
67. Cook KM, Figg WD. Angiogenesis inhibitors: Current strategies and future prospects. *Cancer J Clin* 2010;60:222-43.
68. Coultas L, Chawengsaksophak K, Rossant J, et al. Endothelial cells and VEGF in vascular development. *Nature* 2005;438:937-45.
69. Bono P, Elfving H, Utriainen T, et al. Hypertension and clinical benefit of bevacizumab in the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2009;20:393-4.
70. Rini BI, Cohen DP, et al. Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1-11.
71. Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, et al. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;28:2280-5.
72. Schutz FA, Je Y, Richards C, Choueiri TK, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials for the incidence and risk of treatment-related mortality in patients with cancer treated with vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2012;30:871-7.
73. Hu B, Lara PN Jr, Evans CP. Defining an individualized treatment strategy for metastatic renal cancer. *Urol Clin North Am* 2012;39:233-49.
74. Yang R, Thomas GR, Bunting S, et al. Effects of vascular endothelial growth factor on hemodynamics and cardiac performance. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996;27:838-44.
75. Chow LQ, Eckhardt SG. Sunitinib: From rational design to clinical efficacy. *J Clin Oncol* 2007;25:884-96.
76. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3584-90.
77. Mendel DB, Laird AD, Xin X, et al. In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: Determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin Cancer Res* 2003;9:327-37.
78. Rini BI, Tamaskar I, Shaheen P, et al. Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:81-3.
79. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alpha in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-24.
80. Hutson TE, Figlin RA, Kuhn JG, Motzer RJ. Targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: An overview of toxicity and dosing strategies. *Oncologist* 2008;13:1084-96.
81. Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, Bojic A, Bojic M, Schukro C, et al. Cardiac toxicity of sorafenib and sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5204-12.
82. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
83. Kollmannsberger C, Soulieres D, Wong R, et al. Sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma: Recommendations for the management of side effects. *Can Urol Assoc J* 2007;1:S41-S54.
84. Bukowski RM, Eisen T, Szczylik C, et al. Final results of the randomized Phase III of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: survival and biomarker analysis. *J Clin Oncol* 2007;25:5023-8.
85. Xie B, Wang DH, Spechler SJ. Sorafenib for treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Dig Dis Sci* 2012;57:1122-9.

86. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25-34.
87. Jabbour E, Deininger M, Hochha A. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2010;17:1-10.
88. Atallah E, Durand J-B, Kantarjian H, Cortes J. Congestive heart failure is a rare event in patients receiving imatinib therapy. *Blood* 2007;110:1233-7.
89. Hatfield A, Owen S, Pilot PR. In reply to "Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate". *Nat Med* 2007;13:13.
90. Breccia M, Cannella L, Frustaci A, Stefanizzi C, Levi A, Alimena G, et al. Cardiac events in imatinib mesylate-treated chronic myeloid leukemia patients: A single institution experience. *Leuk Res* 2008;32:835-6.
91. Trent JC, Patel SS, Zhang J, Araujo DM, Plana JC, Lenihan DJ, et al. Rare incidence of congestive heart failure in gastrointestinal stromal tumor and other sarcoma patients receiving imatinib mesylate. *Cancer* 2010;116:184-92.
92. Perez EA, Koehler M, Byrne J, et al. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clin Proc* 2008;83:679-86.
93. Spector NL, Yarden Y, Smith B, et al. Activation of AMP-activated protein kinase by human EGT receptor 2/EGF receptor tyrosine kinase inhibitor protects cardiac cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:10607-12.
94. Van Der Graaf WT, Blay J, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft tissue sarcoma (PALETTE): A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2012;379:1879-86.
95. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061-8.
96. Rini BI, Escudier B, Tomczak P. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1931-9.
97. Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M, et al. ZD6474 inhibits vascular endothelial growth factor signaling, angiogenesis, and tumor growth following oral administration. *Cancer Res* 2002;62:4645-55.
98. Wells SA Jr, Gosnell JE, Gagel RF, et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:767-72.
99. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: A randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30:134-41.
100. Lane AA, Chabner BA. Histone deacetylase inhibitors in cancer therapy. *J Clin Oncol* 2009;27:5459-68.
101. Barbey J, Pezzullo J, Soignet S. Effect of arsenic trioxide on QT interval in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 2003;21:3609-15.
102. Soignet S, Frakel S, Douer D, et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001;19:3852-60.
103. Morgan GJ, Davies FE, Cavenagh JD, et al. Position statement on the use of bortezomib on multiple myeloma. *Int J Lab Hematol* 2008;30:1-10.
104. Nowis D, Maczewski M, Mackiewicz U, et al. Cardiotoxicity of the anticancer therapeutic agent bortezomib. *Am J Pathol* 2010;176:2658-68.
105. Vogelvang E, van der Mooren MJ, Mijatovic V, et al. Emerging selective estrogen receptor modulators: special focus on effects on coronary heart disease in postmenopausal women. *Drugs* 2006;66:191-221.
106. Nandur R, Kumar K, Villablanca AC. Cardiovascular actions of selective estrogen receptor modulators and phytoestrogens. *Prev Cardiol* 2004;7:73-9.
107. Braithwaite RS, Chiebowski RT, Lau J, et al. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med* 2003;18:937-47.
108. Bushnell CD, Goldstein LB. Risk of ischemic stroke with tamoxifen treatment for breast cancer: a meta analysis. *Neurology* 2004;63:1230-3.
109. Nabholz JM, Gligorov J. Cardiovascular safety profiles of aromatase inhibitors: a comparative review. *Drug Saf* 2006;29:785-801.
110. Lenihan DJ, Esteva FJ. Multidisciplinary strategy for managing cardiovascular risks when treating patients with early breast cancer. *Oncologist* 2008;13:1224-4.

3. RADIOTERAPIA Y CARDIOTOXICIDAD

El uso de la radioterapia (RT) ha llevado a una mejora significativa de la supervivencia en pacientes con cáncer de mama, enfermedad de Hodgkin y otras neoplasias que involucran la región torácica y el cuello. Si bien el compromiso cardiovascular puede observarse en el tratamiento radiante de muchas patologías, las que con mayor frecuencia requieren irradiación torácica son el linfoma de Hodgkin y el cáncer de mama, principalmente izquierdo. El seguimiento de grandes cohortes de pacientes sobrevivientes de cáncer demuestra el desarrollo de enfermedad cardiovascular radioinducida como una de las complicaciones tardías a las se hallan expuestos. Las complicaciones cardíacas o vasculares son un efecto diferido que puede aparecer años o décadas luego del tratamiento y por ello, si no hay un seguimiento adecuado, pueden no ser detectadas. La mediana de tiempo hasta el diagnóstico de enfermedad cardíaca es de 19 años y hasta el diagnóstico de enfermedad carotídea es de 17 años postratamiento radiante. Por otra parte, como la enfermedad cardiovascular es altamente prevalente, se requiere un gran número de pacientes para detectar diferencias estadísticamente significativas entre pacientes tratados y no tratados con RT. La evolución tecnológica en cuanto al tipo de radiación administrada, a la planificación del tratamiento empleado y los equipos de ortovoltaje (RT superficial, 1960), de megavoltaje (bomba de cobalto 1960-1980) y aceleradores lineales (a partir de 1980) muestra una diferencia en la incidencia de enfermedad cardíaca radioinducida a partir justamente de la década de los ochenta, en donde el riesgo relativo se reduce de 2,2 a 1,0 (Tabla 3.1) En general, cuanto mejor es el equipamiento, menor es la dosis en superficie y se logran tratamientos de mayor precisión. Más aún, la introducción

de técnicas de RT de alta precisión (a partir de los años noventa la RT tridimensional conformada [3D-CRT] y luego la RT de intensidad modulada [IMRT]) permite delimitar los volúmenes a tratar así como los órganos a proteger y la posibilidad de cuantificar el volumen del órgano y la dosis recibida, lo cual lleva a minimizar los riesgos de complicaciones. Para el análisis de las complicaciones en general y cardiovasculares en particular, es necesario conocer y analizar en cada paciente datos precisos sobre el tratamiento recibido. Los factores que influyen en el desarrollo de enfermedad cardíaca radioinducida son:

1. Tipo de radiación, equipamiento y planificación: en la Tabla 3.1 se muestra la evolución a través de las décadas de los aspectos de tratamiento que han permitido lograr la reducción del desarrollo de enfermedad cardiovascular. El acelerador lineal utiliza radiaciones X de alta energía logrando una mayor penetración en los tejidos y menor dosis en la superficie. El acelerador lineal de partículas (electrones) ofrece control de la dosis en profundidad, lo cual permite, por ejemplo, irradiar la cadena ganglionar mamaria interna con menor lesión de los tejidos circundantes. Estas dos técnicas permiten una planificación de alta precisión, lo cual reduce la dosis sobre los tejidos sanos adyacentes y delimita los volúmenes a tratar con mayor precisión.
2. El campo radiante recibido: cuanto mayor sea la zona irradiada, sobre todo en el cáncer de mama izquierdo y el linfoma de Hodgkin, mayor será el volumen cardíaco irradiado (Tabla 3.2). Así, la irradiación del manto (todos los ganglios suprafragmáticos) tiene mayor probabilidad de complicaciones cardiovasculares que la irradiación delimitada exclusivamente a la zona ganglionar comprometida.

Tabla 3.1. Radioterapia: factores relacionados con el desarrollo de enfermedad cardiovascular radioinducida, tecnología, tipo de radioterapia y planificación

Desarrollo de equipamiento en el tiempo	Década	Tipo de radioterapia	Planificación	Técnicas de radioterapia
Radioterapia superficial	< 60	Radiación X de baja energía*	No	Anatómica
Bomba de cobalto	60-80	Radiación gamma**	Bidimensional (2D)	Bidimensional (2D)
Acelerador lineal	> 80	Radiación X de alta energía***	Alta precisión ****	Tridimensional conformado (3D) Intensidad modulada (IMRT) Guiada por imágenes (IGRT) Bidimensional (2D)
Acelerador lineal de partículas	> 80	Electrones ****	Alta precisión*****	Bidimensional (2D), Tridimensional conformado (3D)

*Baja penetración de radiación. ** Dosis alta en superficie. *** Alta penetración y menor dosis en superficie. **** Control de dosis en profundidad (irradiación de cadena ganglionar de mamaria interna). ***** Minimizar la dosis en los tejidos sanos adyacentes y delimitar los volúmenes a tratar con mayor precisión.

Zona a irradiar	Zona a irradiar	Especificación
Mama	Volumen mamario	Glándula mamaria
	Lecho de mastectomía	Pared torácica
	Cadena ganglionar mamaria interna	Unilateral o bilateral
Mediastino	Manto	Áreas ganglionares por encima del diafragma
	Campo comprometido	Zona ganglionar afectada

Tabla 3.2. Radioterapia: factores relacionados con el desarrollo de enfermedad cardiovascular radioinducida, campo radiante recibido

- La dosis recibida (diaria y total): si bien la enfermedad cardiovascular radioinducida se conoce desde 1960, no se sabe con exactitud cuál es la dosis umbral por debajo de la cual no se produce daño, aunque se acepta que a menor dosis existiría un riesgo menor y un período de latencia mayor hasta la aparición de sus efectos indeseables. (1) La irradiación del mediastino en dosis altas (diaria mayor de 2 Gy y total mayor de 30 Gy), sobre todo en jóvenes (frecuentemente por linfoma de Hodgkin) aumentan el riesgo de enfermedad arterial coronaria. (2)
- Uso concomitante de otras drogas oncológicas: principalmente antraciclina.
- Factores dependientes del paciente: la irradiación a edad temprana ofrece mayor posibilidad de desarrollo de compromiso cardíaco al igual que la presencia de factores de riesgo o enfermedad cardíaca previa.

La irradiación del corazón y los vasos con una dosis suficientemente elevada puede dañar cualquier componente:

- Pericardio: se observa bajo la forma de:
 - Pericarditis aguda: aparece semanas después del tratamiento (incidencia actual 2,5%).
 - Pericarditis constrictiva o efusivo-constrictiva con compromiso principalmente del ventrículo derecho: aparece diez años o más después de haber finalizado el tratamiento.
- Miocardio: se debe a la aparición de bandas de colágeno que reemplazan a los miocitos de la pared anterior del ventrículo izquierdo. La fibrosis miocárdica puede provocar insuficiencia cardíaca por disfunción diastólica solamente o bien una miocardiopatía restrictiva. Se detectan unos 10 años luego del tratamiento. La aparición de insuficiencia cardíaca congestiva, por disfunción sistólica, que no sea secundaria a un infarto agudo de miocardio, es un hecho controvertido en diferentes estudios; sin embargo, se ha comunicado la aparición de disfunción sistólica leve asintomática en estudios ecocardiográficos y radioisotópicos. (3, 4)
- Válvulas cardíacas: en dos estudios retrospectivos, (5, 6) en pacientes irradiados a edad temprana (generalmente por linfoma de Hodgkin) se observó un aumento del riesgo de valvulopatía de entre el 6% y el 40%. La irradiación provoca fibrosis valvar, con estimulación de angiogénesis de reparación, calcificación y retracción de las valvas. Las lesiones aparecen unos 20 años luego

del tratamiento; son frecuentes la estenosis aórtica, la insuficiencia aórtica y la insuficiencia mitral, que pueden requerir reemplazo valvular; el compromiso fibrótico de la aorta ascendente y, con menor frecuencia, la insuficiencia tricuspídea. (7)

4. Sistema de conducción: debido a fibrosis de este pueden observarse bradicardia sinusal, taquicardia sinusal persistente, pérdida de la variabilidad circadiana de la frecuencia cardíaca, enfermedad del nódulo sinusal y bloqueos de conducción a cualquier nivel incluyendo bloqueo auriculoventricular completo.

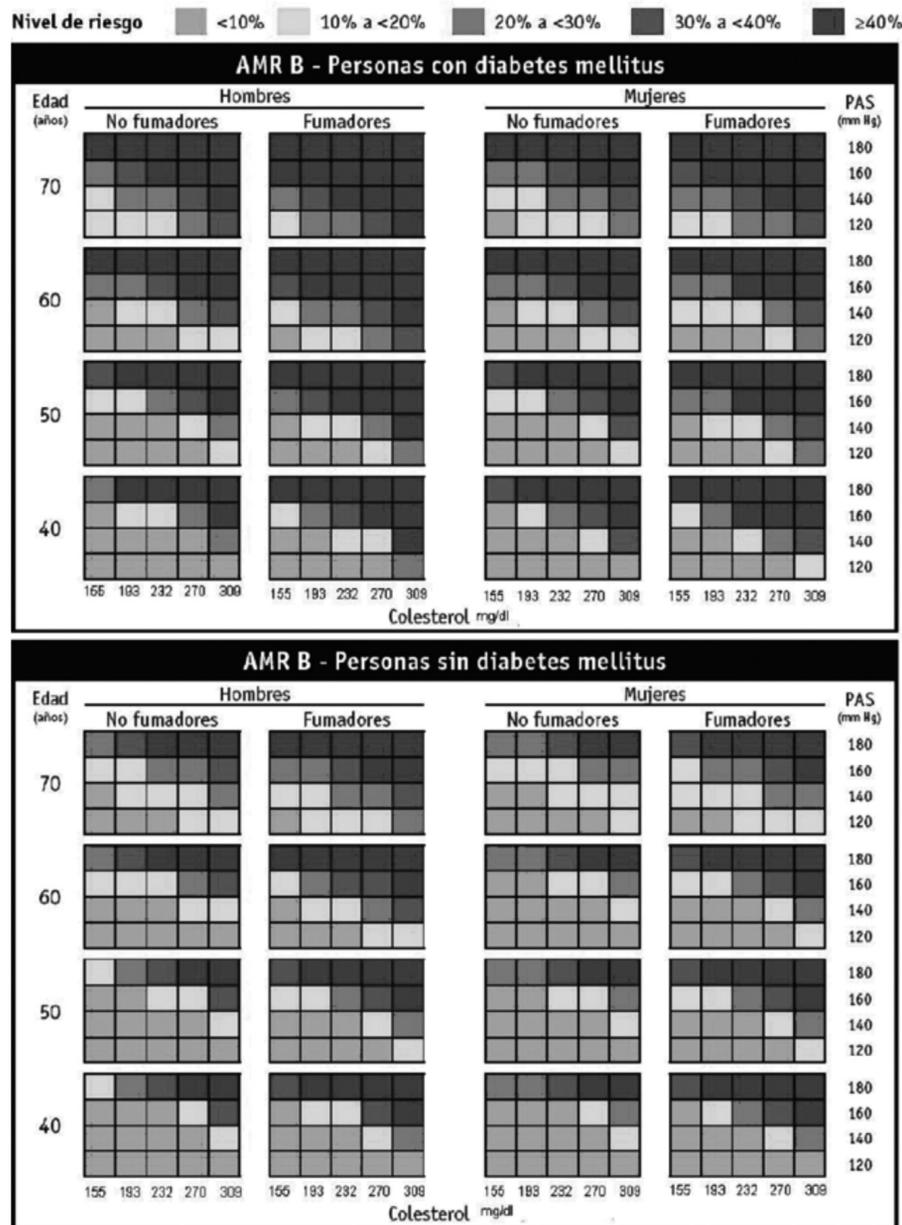
5. Arterias coronarias: actualmente es la toxicidad cardíaca más frecuente. Produce daño macrovascular y microvascular con menor desarrollo de circulación colateral. La mortalidad por infarto agudo de miocardio es 2,2 a 7,6 veces mayor que en la población general en series históricas. (8) La probabilidad de enfermedad crece cuanto más joven es el paciente al ser irradiado, si recibe antraciclina simultáneamente o si hay factores de riesgo coronario o enfermedad coronaria preexistente. El incremento del riesgo de muerte por infarto de miocardio es estadísticamente significativo a los 5 años, el tiempo medio entre la irradiación y la aparición del infarto es de 10 años y el riesgo de mortalidad persistirá aumentado durante un período de 25 años. (1) Cabe mencionar que estos datos se basan en poblaciones tratadas con tecnologías anteriores muchas de las cuales, sin embargo, se siguen utilizando en nuestro país, y que el tratamiento con equipamiento de última generación (3D-CRT e IMRT) muestra una reducción de dichas estadísticas de morbilidad y mortalidad. La enfermedad coronaria puede presentarse en forma asintomática en el 50% de los casos y ser detectada solo por estudios complementarios de provocación de isquemia. En los casos restantes puede ocasionar angor, infarto de miocardio, disnea, insuficiencia cardíaca o muerte súbita, generalmente producto de la hiperplasia endotelial difusa con lesión grave de la descendente anterior. El tratamiento es similar al de la enfermedad aterosclerótica clásica. Las estrategias actuales han bajado la dosis de radiación sobre la descendente anterior de 31,8 a 7,6 Gy en las últimas tres décadas. (9) En un seguimiento de 28 años, el riesgo de muerte cardiovascular fue de 1,76 (IC 95% 1,34-2,31) en mujeres que recibieron RT y de 1,56 (IC 95% 1,27-1,90) en mujeres que recibieron RT en el lado izquierdo comparadas con las que recibieron RT en el lado derecho. (10)

6. Arterias carótidas: pueden detectarse lesiones en las bifurcaciones carotídeas y en la arteria subclavia.

(11) El metanálisis del Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) sobre 20.000 mujeres en 40 estudios de RT *versus* no RT demostró una disminución de la mortalidad por cáncer de mama luego del tratamiento con RT del 13%, pero también una mortalidad del 21% por otras causas (primariamente cardiovasculares). Estos estudios fueron iniciados antes de 1975 y con técnicas radiantes subóptimas. (12, 13) A partir de allí se planteó si mejorar la técnica radiante disminuye las complicaciones cardíacas. En estudios llevados a cabo con técnicas modernas y distribución aleatoria [Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG 82b y 82c)], la RT posmastectomía mejoró la sobrevida sin incrementar la mortalidad cardíaca por enfermedad isquémica o infarto agudo de miocardio en un seguimiento a 10 años. (14) Los datos del SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) dependientes del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de los Estados Unidos muestran que sobre 309.000 pacientes tratadas (período 1973-2001), 115.000 recibieron RT entre 1973 y 1982 con una mortalidad cardíaca significativamente mayor en mujeres irradiadas en el lado izquierdo, y creciente en proporción con el tiempo de seguimiento más prolongado. Entre 1983 y 1992 las diferencias fueron menos pronunciadas y no significativas, en tanto que a partir de 1992 no se hallaron diferencias. (15, 16) El estudio con mayor número de pacientes examinadas para toxicidad cardíaca alejada es el Dutch Late Effects Breast Cancer Cohort, en el que se estudiaron 7.425 pacientes irradiadas entre 1970 y 1986. En el análisis de un subgrupo de 4.414 sobrevivientes a más de 10 años, con un seguimiento promedio de 18 años, el riesgo de IAM, angina y falla cardíaca fue significativamente mayor comparado con la población general sin cáncer de mama (1,33, 1,42 y 1,23, respectivamente). Las pacientes irradiadas antes de 1980 tuvieron las mayores complicaciones. (17) Si bien el daño se puede detectar clínicamente a los 10 años de finalizado el tratamiento, un estudio prospectivo (160 mujeres con RT sobre mama o lecho de mastectomía izquierda) que siguió con SPECT hasta 6 años posttratamiento demostró defectos de perfusión hasta en el 60% a los 3 años, pero era posible detectarlos ya desde los 6 meses cuando el volumen del ventrículo izquierdo incluido dentro del campo radiante era del 5%. (18)

3.1. Recomendaciones para la evaluación y tratamiento de la toxicidad cardiovascular asociada con la radioterapia

1. Se recomienda que en los pacientes que inicien, reciban o haya recibido tratamiento con radioterapia en el tórax o el cuello se evalúe el riesgo de complicaciones cardiovasculares determinando:
 - a) edad al momento del tratamiento;
 - b) campo radiante recibido por el paciente;
 - c) tipo de radiación;
 - d) forma de planificación;
 - e) dosis recibida (diaria y total);
- f) volumen total del corazón irradiado, en el caso de radioterapia en el tórax con radioterapia tridimensional;
- g) uso concomitante de agentes antineoplásicos potencialmente cardiotoxicos;
- h) riesgo cardiovascular empleando alguno de los puntajes (*scores*) disponibles (de Framingham, de Reynolds, de Procam, Qrisks, Score Assing, Systematic COronay Risk Estimation [SCORE], Regicor, Sistema de puntuación de la OMS para países de la Región B de las Américas. De acuerdo con el Ministerio de Salud de la Nación y el Consenso de Prevención de la Sociedad Argentina de Cardiología se recomienda especialmente el empleo de este último sistema) (Tabla 3.3) (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
2. Se recomienda que en los pacientes que inicien, reciban o hayan recibido tratamiento con radioterapia en el tórax o en el cuello se corrijan estrictamente los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, hipercolesterolemia, tabaquismo, sobrepeso u obesidad, sedentarismo) (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
3. Se recomienda que en los pacientes que reciban tratamiento con radioterapia en el tórax o en el cuello y presenten antecedentes cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, angina inestable, angina crónica estable, insuficiencia cardíaca, cardiopatías congénitas, valvulopatías, miocardiopatías, pericardiopatías, arritmias, accidente cerebrovascular transitorio o definitivo, cirugía cardíaca o de los grandes vasos) o síntomas y signos (angor, disnea, síncope, soplos cardíacos o vasculares) sospechosos de cardiopatía se evalúe antes del inicio del tratamiento con radioterapia, según corresponda, la presencia de enfermedad coronaria, disfunción ventricular, enfermedades valvulares, pericárdicas, trastornos del sistema de conducción o presencia de enfermedad carotídea (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
4. Se recomienda que en los pacientes mayores de 45 años que reciban tratamiento con radioterapia en el tórax se evalúe, 5 años después, enfermedad coronaria mediante anamnesis, examen físico, electrocardiograma y una prueba de provocación de isquemia (ergometría, perfusión miocárdica o ecocardiograma con apremio) (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
5. Se recomienda que en los pacientes menores de 45 años que reciban tratamiento con radioterapia en el tórax se evalúe, 10 años después, la presencia de enfermedad coronaria mediante anamnesis, examen físico, electrocardiograma y una prueba de provocación de isquemia (ergometría, perfusión miocárdica o ecocardiograma con apremio) (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
6. Se recomienda que en los pacientes que inicien, reciban o hayan recibido tratamiento con radioterapia en el tórax y se detecte enfermedad coronaria



Esta tabla sólo debe usarse en los países de la subregión B de la Región de las Américas de la OMS.

Tabla 3.3. Predicción de riesgo de padecer un episodio cardiovascular, mortal o no, en un período de 10 años, según el sexo, la edad, la presión arterial sistólica, el colesterol total en sangre, el consumo de tabaco y la presencia o no de diabetes mellitus

isquémica, disfunción ventricular, pericardiopatías, valvulopatías o trastornos del sistema de conducción, sintomático o asintomático se indique el tratamiento convencional de la patología (*Clase I, Nivel de evidencia C*).

7. Se recomienda que en los pacientes que reciban tratamiento con radioterapia en el cuello se evalúe, 5 años después, la presencia de enfermedad carotídea mediante anamnesis, examen físico y ecografía y Doppler (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
8. Puede recomendarse que en los pacientes que reciban tratamiento con radioterapia en el tórax y presenten riesgo cardiovascular moderado (10-19% de eventos en los siguientes 10 años) o alto (mayor de 20% de eventos en los siguientes 10 años) se evalúe la presencia de enfermedad coronaria mediante

anamnesis, examen físico, electrocardiograma y una prueba de provocación de isquemia (ergometría, perfusión miocárdica o ecocardiograma con apremio) (*Clase IIa, Nivel de evidencia C*).

9. Puede recomendarse que en los pacientes que reciban tratamiento con radioterapia en el cuello y presenten riesgo cardiovascular moderado (10-19% de eventos en los siguientes 10 años) o alto (mayor de 20% de eventos en los siguientes 10 años) se evalúe antes del inicio del tratamiento con radioterapia la presencia de enfermedad carotídea mediante anamnesis, examen físico y ecografía y Doppler (*Clase IIa, Nivel de evidencia C*).
10. No se recomienda que en los pacientes que reciban tratamiento con radioterapia en el tórax y presenten riesgo cardiovascular bajo (menor de 10% de eventos

en los próximos 10 años), se evalúe antes del inicio del tratamiento con radioterapia la presencia de enfermedad coronaria disfunción ventricular o trastornos del sistema de conducción (*Clase III, Nivel de evidencia C*).

11. No se recomienda que en los pacientes que reciban tratamiento con radioterapia en el cuello y presenten bajo riesgo cardiovascular (menor de 10% de eventos en los siguientes 10 años) se evalúe antes del inicio del tratamiento con radioterapia la presencia de enfermedad carotídea (*Clase III, Nivel de evidencia C*).

BIBLIOGRAFÍA

1. Darby S, Cutter D, Boerma M, et al. Radiation-related heart disease: current knowledge and future prospects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:656-65.
2. Aleman B, van den Belt-Dusebout A, De Bruin M. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007;109:1878-86.
3. Marks LB, Yu X, Prosnitz RG, et al. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:214-23.
4. Harris EE, Correa C, Hwang WT, et al. Late cardiac mortality and morbidity in early stage breast cancer patients after breast conservation treatment. *J Clin Oncol* 2006;24:4100-6.
5. Adams MJ, Lipsitz S, Colan SD. Cardiovascular status in long term survivors of Hodgkin disease treated with chest radiotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:3139-48.
6. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:743-9.
7. Wethal T, Lund M-B, Edvardsen T, et al. Valvular dysfunction and left ventricular changes in Hodgkin's lymphoma survivors. A longitudinal study. *Br J Cancer* 2009;101:575-81.
8. Myrehaug S, Pintilie M, Tsang R. Cardiac morbidity following modern treatment for Hodgkin lymphoma: supra additive cardiotoxicity of doxorubicin and radiation therapy. *Leuk Lymphoma* 2008;49:1486-93.
9. Witteles R. Radiation therapy for breast cancer: Buyer beware. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:453-4.
10. Bouillon K, Haddy N, Delaloge S, et al. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:445-52.
11. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, et al. Valvular dysfunction and carotid, subclavian and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA* 2003;290:2831-7.
12. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2000;355:1757-70.
13. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366:2087-106.
14. Hojris I, Overgaard M, Christensen J, et al. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high risk breast cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. Radiotherapy Committee of the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Lancet* 1999;354:1425-30.
15. Darby S, Mc Gale P, Taylor C, et al. Long term mortality from heart disease and lung cancer after radiotherapy for early breast cancer: prospective cohort study of about 300.000 women in US SEER cancer registries. *Lancet Oncol* 2005;6:557-65.
16. Giordano S, Kuo Y, Freeman JL. Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:419-24.
17. Hoening M, Botma A, Aleman B. Long term risk of cardiovascular disease in 10 year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:365-75.
18. Prosnitz R, Hubbs J, Evans E. Prospective assessment of radiotherapy-associated cardiac toxicity in breast cancer patients: analysis of data 3 to 6 years after treatment. *Cancer* 2007;110:1840-50.

4. INSUFICIENCIA CARDÍACA

Varias drogas antineoplásicas se asocian con el desarrollo de disfunción ventricular izquierda y/o insuficiencia cardíaca (IC). Pero como las definiciones empleadas no son las mismas en los diferentes estudios y han ido cambiando con el tiempo, el análisis del problema se hace más dificultoso. (1) Los criterios actuales de disfunción ventricular asociada con quimioterapia exigen una caída significativa de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y que esta quede por debajo del 50%. (2) Debe destacarse que no se ha encontrado una definición consensuada entre las distintas sociedades médicas para el seguimiento y monitorización correctos en forma global tanto en la fase aguda como crónica que pueda ser validada por estudios que no sean registros independientes, revisiones retrospectivas u opiniones de expertos.

4.1. Incidencia y formas de presentación según las drogas

Las drogas antineoplásicas pueden clasificarse respecto del mecanismo de cardiotoxicidad y según la relación con la dosis acumulada y la reversibilidad en drogas tipo I, que provocan disfunción ventricular izquierda o IC irreversible, y tipo II, en las cuales estos efectos son reversibles (Tabla 4.1). Los factores asociados con el desarrollo de miocardiopatía son la clase de drogas, la dosis acumulada, el esquema de administración y la asociación con otras drogas antineoplásicas.

4.1.1. Antraciclinas

La doxorrubicina (adriamicina), la daunorrubicina, la epirubicina y la mitoxantrona se encuentran entre las drogas quimioterápicas de uso más frecuente en diferentes tipos de tumores tanto sólidos como hematológicos, y tanto adultos como pediátricos. Son las drogas mejor estudiadas por los años de experiencia en su uso,

dado que se dispone de la doxorrubicina desde fines de la década de los sesenta. Son ampliamente utilizadas para el tratamiento de numerosas neoplasias como el cáncer de mama, sarcomas, leucemias y linfomas. Su uso tan frecuente en oncología y en especial en el cáncer de mama con más de 50-90% de sobrevivida a los 5 años en la actualidad, con dependencia del tipo de tumor y el momento del diagnóstico, ha permitido conocer mucho de sus efectos secundarios cardíacos, así como de las distintas combinaciones con otras drogas. (3, 4) Su efecto secundario más frecuente es la disfunción ventricular sistólica o diastólica izquierda, tanto sintomática como asintomática. (3) La toxicidad puede ser aguda, subaguda o crónica. (5) La toxicidad aguda se da durante el período en el cual se administra el tratamiento, en la etapa de vigilancia oncológica activa durante la cual el paciente es visto frecuentemente por el oncólogo. La cardiotoxicidad que se manifiesta con IC clínica en este período suele ser de baja prevalencia, menos del 1%, en particular si las dosis acumuladas son bajas ($< 450 \text{ mg/m}^2$), con la aparición esporádica de arritmias, desarrollo de derrame pericárdico, dolor precordial y cambios electrocardiográficos inespecíficos. Es más frecuente la presencia de disfunción ventricular izquierda y consiste en una disminución transitoria y reversible de la contractilidad miocárdica. Cuando la dosis acumulada excede el límite de 550 mg/m^2 , el desarrollo de IC se presenta en el 30% de los pacientes. (6) La forma subaguda ocurre en el 1,6% a 2,1% de los pacientes tratados, durante el ciclo de administración o dentro del primer año y es dependiente de la dosis. Es el momento en que se registra el primer pico de incidencia de IC o de caída asintomática de la FEVI, que varía en relación con la dosis acumulada administrada. En esta etapa, los controles oncológicos son más espaciados y no siempre incluyen la evaluación no invasiva de la FEVI, por lo que puede pasar inadvertida si se trata

Tipo de toxicidad	Relación con la dosis acumulada	Reversible	Drogas	Incidencia
Tipo 1	Sí	NO	Doxorrubicina / adriamicina	3-48%
			Daunorrubicina	6-17%
			Epirubicina	0,9-3,3%
			Idarrubicina	5-18%
			Mitoxantrona	2,6-13%
			Ciclofosfamida	7-28%
			Mitomicina C	5-12%
			Cisplatino	6-11%
Tipo 2	NO	Sí	Ácido transretinoico	5-17%
			Trastuzumab	2-28%
			Bevacizumab	1,7-3%
			Sunitinib	2,7-11%
			Lapatinib	1,5-2,2%
Imatinib / dasatinib	0,5-1,1%			

Tabla 4.1. Tipo de toxicidad, relación con la dosis acumulada, reversibilidad e incidencia de insuficiencia cardíaca

de una caída de la FEVI asintomática o de una IC levemente sintomática. La forma crónica o de comienzo tardío y crónicamente progresiva ocurre luego del año del tratamiento, y puede aparecer hasta 20 años después de finalizado este. Como la forma previa, se expresa como una miocardiopatía dilatada, con deterioro asintomático de la FEVI o con disfunción diastólica, que va a progresar a la IC. En general, la cantidad de pacientes con cuadro clínico de IC es mucho menor que de aquellos con disfunción ventricular asintomática. Más allá del momento de inicio y de si es sintomática o no, sistólica o diastólica, tiende a progresar a la IC y puede ser mortal. Se considera irreversible y depende de la dosis total acumulada de antraciclina. Es la de mayor incidencia y peor pronóstico. En algunas series la incidencia de disfunción ventricular alcanza el 40% a los 10 a 15 años posteriores al tratamiento con antraciclina, y en la mitad de estos casos la disfunción es moderada a grave. La aparición de IC sintomática es de mal pronóstico, y en series pequeñas se ha referido una mortalidad del 50% a los 2 años desde el comienzo de los síntomas. (7) La probabilidad de desarrollar IC inducida por doxorubicina es del 3% al 5% con dosis de 400 mg/m², del 7% al 25% con 550 mg/m² y del 18% al 48% con 700 mg/m². (8) Estos datos llevaron a la recomendación de no superar los 400 a 550 mg/m² como dosis total acumulada durante el tiempo de vida. La epirubicina o la idarrubicina generan menor incidencia de IC. (9) El mecanismo de toxicidad más descrito es la formación de radicales libres de oxígeno; pero también están implicados mecanismos apoptóticos, cambios en la vía de transcripción de la producción de ATP en los miocitos; regulación en menos del ácido ribonucleico (ARN) del retículo sarcoplasmático, que disminuye la contractilidad, y defectos respiratorios celulares por daño del ácido desoxirribonucleico (ADN) mitocondrial. La disfunción mitocondrial provoca cambios en la homeostasis del calcio y en la función contráctil, lo cual explica también que una de las manifestaciones más precoces de la cardiotoxicidad sea la disfunción diastólica. Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de IC son, además de la dosis acumulada, la administración en bolo intravenoso, la dosis única alta, la administración conjunta con ciclofosfamida, trastuzumab y/o placlitaxel, la radioterapia, el sexo femenino, la edad y la enfermedad cardiovascular previa. Se desconoce si el haber experimentado efectos adversos en la etapa aguda o subaguda predispone al desarrollo de cardiotoxicidad en la etapa crónica. (10) Se consideran pacientes de riesgo bajo aquellos sin factores de riesgo, de riesgo moderado a los que tienen 1-2 factores de riesgo y de riesgo alto a los que tienen más de 2 factores. Además, la administración > 300 mg/m² se considera un factor en sí mismo. La frecuente coexistencia con los factores de riesgo coronario clásicos ha sugerido una teoría de interacción de la medicación con un efecto de inflamación endotelial o sistémica ejercida por los quimioterápicos, cuya magnitud es dependiente de la dosis de la droga. (4) Existe a su vez un elemento de

difícil predicción que es la susceptibilidad individual de ciertos pacientes a la droga, independiente de la dosis acumulada. Se han descrito casos de pacientes con deterioro de la función ventricular aun con dosis inferiores a 300 mg/m² y en el otro extremo con buena tolerancia a dosis superiores a 1.000 mg/m². En forma empírica se han establecido dosis limitantes para cada una de las drogas: (10)

- Doxorubicina 450-550 mg/m²
- Daunorubicina 400-550 mg/m²
- Epirubicina 650 mg/m²
- Idarrubicina 150-225 mg/m²
- Mitoxantrona 120-140 mg/m²

4.1.2. Agentes alquilantes

La administración de ciclofosfamida, indicada en el tratamiento del linfoma no Hodgkin y el cáncer de mama, se asocia con el desarrollo de disfunción ventricular en el 7% al 28% de los pacientes. Se desarrolla entre el primero y el décimo días de la administración y es dependiente de la dosis (mayor de 150 mg/kg). (11) También se asocia con pericarditis y miopericarditis. Además de la dosis total, la administración concomitante de antraciclina, mitoxantrona y la radioterapia mediastínica aumentan el riesgo de toxicidad. La ciclofosfamida causa lesión endotelial directa seguida de extravasación de metabolitos tóxicos que dañan los miocitos y generan hemorragia, edema intersticial, microembolias capilares y vasoespasmo coronario.

4.1.3. Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales se emplean en múltiples neoplasias y son terapias oncológicas dirigidas contra receptores tumorales. En el cáncer de mama precoz o avanzado, con receptor HER2 positivo (receptor del factor de crecimiento epidérmico humano), lo cual se observa en el 15% al 20% de las pacientes, el trastuzumab, un anticuerpo dirigido contra este receptor, generó una reducción del 33% de la mortalidad. La cardiotoxicidad comunicada se manifiesta generalmente por una reducción asintomática de la función ventricular izquierda y menos frecuentemente por síntomas de insuficiencia cardíaca, y es variable según el esquema terapéutico aplicado. Cuando se usa en forma concomitante a las antraciclina se describen tasas máximas de disfunción ventricular asintomática del 30% y de IC grave del 4,1%. (12, 13) La incidencia más baja se observó en los esquemas sin antraciclina o que separan temporalmente ambas drogas. (14) Un intervalo de tres meses entre el fin de las antraciclina y el inicio del trastuzumab tuvo una incidencia menor de efectos adversos, similar a la de aquellos que no habían recibido antraciclina previamente, por lo cual se podría inferir que el trastuzumab actuaría como un modulador de la toxicidad de las antraciclina, al ser administradas en una etapa en la cual los miocitos aún se hallan vulnerables, y podría favorecer el agotamiento de los mecanismos compensadores de la IC. (10) A diferencia de las antraciclina, la cardiotoxicidad inducida

por el trastuzumab no es dependiente de la dosis, no se observan alteraciones estructurales en la biopsia miocárdica y generalmente es reversible en el seguimiento de los pacientes. (15, 16) El mecanismo de los efectos tóxicos se considera relacionado con la interacción del trastuzumab y los receptores del factor de crecimiento epidérmico en la superficie del miocito. Esta inhibición interfiere con el crecimiento normal, la reparación y la supervivencia del miocito y produce depleción de ATP y disfunción contráctil. Los factores de riesgo asociados con cardiotoxicidad son la FEVI reducida previa ($\leq 50\%$), la dosis recibida de antraciclinas, la edad avanzada (≥ 65 años), la presencia de hipertensión y el índice de masa corporal elevado. (17) El bevacizumab es otro anticuerpo monoclonal, dirigido contra el VEGF, factor de crecimiento del endotelio vascular, que está presente en la angiogénesis tumoral. Se utiliza como terapia coadyuvante en tumores sólidos avanzados de mama, pulmón, colorrectal y renal. Los datos disponibles parecen mostrar una tasa de IC baja, 2% en pacientes con terapia con antraciclinas previa. (18)

4.1.4. Inhibidores de la tirosina quinasa

El uso de dasatinib en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica mostró una incidencia de IC de entre el 2% y el 4%. El lapatinib se utiliza en combinación con el capecitabine en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama resistente al trastuzumab. Se ha analizado su cardiotoxicidad en 44 estudios clínicos (3.689 pacientes) y se encontró una incidencia de cardiotoxicidad del 16% (IC clínica o disminución de la FEVI $\geq 20\%$) con una reversibilidad del 88%. No se relacionaron con la dosis acumulada y la recuperación se vinculó con la suspensión del tratamiento, lo que la clasifica como droga tipo II. (19) Otras moléculas de este grupo son los inhibidores de la tirosina quinasa del receptor de VEGF como el sunitinib, indicado en tumores gastrointestinales, neuroendocrinos, renales, sarcoma de tejidos blandos y tiroideos, y el sorafenib, utilizado en el tratamiento del cáncer de riñón, hígado, tiroideos y angiosarcoma. Con el sunitinib se describió un 10% a 20% de incidencia de deterioro asintomático de la FEVI con recuperación luego de completado el tratamiento. (20) El efecto tóxico sobre los cardiomiocitos se sugiere relacionado con lesión mitocondrial y apoptosis.

4.1.5. Agentes antimicrotúbulos

Este grupo de drogas incluye los taxanos como el paclitaxel indicado en el cáncer de ovario, pulmón y en el cáncer de mama metastásico, y el docetaxel utilizado en el cáncer de mama, pulmón, próstata, vejiga, esófago, estómago, cabeza y cuello, ovario, tejidos blandos y de origen desconocido. La incidencia de IC es relativamente baja, del 2% al 8% con docetaxel. (21)

4.2. Diagnóstico

Todos los pacientes que serán tratados con drogas oncológicas potencialmente cardiopélicas deben tener

un examen clínico minucioso en el que se evalúe la presencia de antecedentes cardiovasculares, en cuyo caso debe realizarse una evaluación cardiovascular. La presencia de antecedentes de enfermedades cardíacas (infarto, valvulopatías significativas, miocardiopatías), la edad mayor de 65 años, el antecedente de disfunción ventricular izquierda aun asintomática, de tratamiento previo con antineoplásicos o la irradiación torácica previa definen un subgrupo de mayor riesgo. En el examen clínico debe pesquisar la presencia de signos de IC. Debe realizarse un ECG para detectar signos de miocardiopatía o trastornos de la conducción. Se recomienda la monitorización frecuente de los signos vitales durante la infusión de los agentes quimioterapéuticos.

4.2.1. Imágenes

La evaluación integral y temprana de los efectos cardiopélicos se realiza mediante la ecocardiografía Doppler color o la ventriculografía de *pool* sanguíneo de adquisición "gatillada" (MUGA). Ambos estudios pueden detectar descensos objetivos en la función cardíaca en pacientes asintomáticos durante el curso de la quimioterapia. (22, 23) Con el ecocardiograma Doppler color se obtiene mayor cantidad de información hemodinámica y cardíaca estructural con respecto al ventriculograma radioisotópico, incluyendo información sobre la función diastólica, cuya alteración puede predecir el desarrollo de IC. (24) Además, es un estudio no invasivo, de bajo costo, repetible, que puede efectuarse en la cabecera del paciente, y ampliamente disponible en nuestro país. El seguimiento periódico seriado de la función cardíaca por ecocardiografía con el fin de determinar la posibilidad de adicionar o aumentar las dosis de antraciclinas es recomendado por la American Heart Association (AHA), el American College of Cardiology (ACC) y la American Society of Echocardiography (ASE). (23) La adquisición de imágenes mediante ventriculografía radioisotópica aporta información sobre la FEVI, pero su uso es limitado debido a la exposición a la radiación. La determinación de la FEVI mediante MUGA tiene la ventaja de tener menor variabilidad entre observadores que la ecocardiografía y puede ser superior en pacientes con ventana ultrasónica dificultosa (obesos, cirugía o radioterapia torácica previa). Sus inconvenientes son la exposición a radiación y que la información sobre la estructura cardíaca y la función diastólica es limitada. (25) El uso de la resonancia magnética para evaluar la función del miocardio, la perfusión miocárdica y la caracterización de los tejidos no es actualmente una prueba de primera línea, pero puede ser de utilidad cuando otros métodos son equívocos en determinar la función ventricular o cuando se desea profundizar la evaluación de pacientes con disfunción ventricular. Una limitación de los estudios por imágenes es que las técnicas de imágenes solo pueden detectar los efectos tóxicos cuando el daño cardíaco producido es suficiente para provocar deterioro funcional. La monitorización no invasiva tiene una buena relación costo-beneficio

y se asocia con una tendencia hacia la reducción de la morbilidad cardíaca durante la administración de antraciclina. (26)

4.2.1.1. Evaluación cardiovascular antes del tratamiento antineoplásico

Se debe obtener una evaluación basal de la FEVI al inicio del tratamiento para la comparación con estudios posteriores, y se recomienda que la misma metodología inicial se utilice durante el seguimiento para facilitar la comparación seriada. La fracción de acortamiento, pero sobre todo la FEVI son los índices más comunes para la evaluación de la función cardíaca antes de iniciar el tratamiento oncológico: una FEVI < 55% se identifica como un factor de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Con una FEVI \leq 50% no se recomienda iniciar un esquema de tratamiento con drogas de alto potencial cardiotoxico, debiendo evaluarse juntamente con el oncólogo la posibilidad de un esquema alternativo. Si bien la FEVI es el parámetro universalmente utilizado para la toma de decisiones, no es sensible para la detección precoz del compromiso cardíaco subclínico, y está influida por los cambios de precarga y poscarga que conducen a cambios transitorios en ella. Se han utilizado también otras determinaciones de la función sistólica y diastólica para evaluar el desarrollo de cardiotoxicidad precoz. La determinación de las velocidades miocárdicas con Doppler tisular a nivel del anillo mitral se ha comunicado como más sensible para la detección de disfunción ventricular incipiente. (27) El Doppler pulsado del tracto de entrada del ventrículo izquierdo permite evaluar la presencia de un patrón restrictivo, y la relación E/E' aumentada (mayor de 15) es un parámetro específico de aumento de la presión de fin de diástole y se asocia con el desarrollo de IC. (28) La determinación de la deformación y de la velocidad de deformación (*strain* y *strain rate*) surgen como técnicas promisorias y podrían tener un papel preponderante en la detección precoz de disfunción ventricular. (29, 30)

4.2.1.2. Recomendaciones para la evaluación cardiovascular antes del tratamiento antineoplásico

Teniendo en cuenta la información disponible, se recomienda: (23, 27, 31)

- Se recomienda obtener una evaluación basal de la función cardíaca en todo paciente que será sometido a quimioterapia (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- Con una FEVI \leq 50% no se recomienda iniciar un esquema de tratamiento con drogas de alto potencial cardiotoxico, debiendo evaluarse juntamente con el oncólogo la posibilidad de un esquema alternativo (*Clase I, Nivel de evidencia C*).

4.2.1.3. Evaluación cardiovascular durante el seguimiento de pacientes bajo tratamiento con drogas con efecto cardiotoxico tipo I (antraciclina y similares)

La evaluación seriada de la FEVI se considera en distintos algoritmos para la monitorización de la FEVI durante la terapia basada en antraciclina. (32, 33)

4.2.1.4. Recomendaciones para la evaluación cardiovascular durante el seguimiento de pacientes bajo tratamiento con drogas con efecto cardiotoxico tipo I (antraciclina y similares)

Teniendo en cuenta la información disponible, se recomienda:

- La evaluación de la FEVI, incluso en pacientes asintomáticos, de acuerdo con los siguientes tiempos:
 - después de la administración de la mitad de la dosis prevista de antraciclina, o
 - después de la administración de una dosis acumulada de 300 mg/m² de doxorubicina, 450 mg/m² de epirubicina, 60 mg/m² de mitoxantrona, o
 - después de la administración de una dosis acumulada de 240 mg/m² de doxorubicina o 360 mg/m² de epirubicina en pacientes de menos de 15 años o más de 60 años (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
 - antes de cada administración de un ciclo de antraciclina y después de 3, 6 y 12 meses de la finalización de la terapia con antraciclina (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- La reducción de la FEVI de más de un 20% respecto de la basal a pesar de una función ventricular adecuada o una declinación del 10% hasta caer a menos del 45% requiere reevaluación, suspensión del tratamiento y seguimiento clínico estricto (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- La reevaluación de la función cardíaca hasta 10 años después del tratamiento con antraciclina en pacientes que al momento del tratamiento tenían menos de 15 años de edad y entre los mayores de 15 años, con dosis acumulativa de doxorubicina de más de 240 mg/m² o epirubicina de más de 360 mg/m² (*Clase I, Nivel de evidencia C*).

4.2.1.5. Evaluación cardiovascular durante el seguimiento de pacientes bajo tratamiento con drogas con efecto cardiotoxico tipo II (trastuzumab y similares)

Respecto del seguimiento de los pacientes en tratamiento con trastuzumab como terapia adyuvante o de las metástasis, debe tenerse en cuenta que la decisión de suspensión del tratamiento frente a la aparición de una disfunción ventricular izquierda asintomática es más fácil de tomar en el contexto de una terapia adyuvante y más compleja y proclive a la discusión interdisciplinaria si se trata del tratamiento de un cáncer con metástasis, dado el mayor beneficio clínico de esta situación. Se debe hacer una evaluación inicial de la FEVI, cada tres meses mientras dure el tratamiento y luego a los 12 y 18 meses. (34) Con una FEVI normal y sin síntomas ni signos de IC se puede iniciar el tratamiento. En aquellos pacientes en los cuales la FEVI se halla levemente deteriorada (40-50%), con edad mayor de 65 años o hipertensión arterial, debe evaluarse en forma interdisciplinaria la relación riesgo-beneficio de iniciar el tratamiento, el cual se llevará a cabo bajo una monitorización estricta. (35, 36) El tratamiento en general es seguro en pacientes con enfermedad corona-

ria o valvulopatías, pero también conviene mantener un seguimiento estrecho. Si durante el seguimiento la FEVI se reduce 16 puntos absolutos porcentuales, o 10% a 15% con respecto al basal hasta quedar por debajo de lo normal, el tratamiento debe suspenderse por 4 semanas, iniciar tratamiento de la IC y reevaluar la FEVI. Si no se recupera, debe suspenderse el tratamiento quimioterápico y si mejora puede reiniciarse. (37) La aparición de síntomas o signos de IC durante el tratamiento también es indicación de discontinuar el tratamiento, iniciar medicación para la falla cardíaca y reevaluar la FEVI en 4 semanas para decidir el reinicio del tratamiento. (38)

4.2.1.6. Recomendaciones para la evaluación cardiovascular durante el seguimiento de pacientes bajo tratamiento con drogas con efecto cardiotoxico tipo II (trastuzumab y similares)

Teniendo en cuenta la información disponible, se recomienda:

- La evaluación basal de la FEVI con imágenes cardíacas antes de iniciar el tratamiento con trastuzumab, cada 3 meses mientras dure el tratamiento y luego a los 12 y 18 meses. Si queda con disfunción ventricular izquierda sintomática o caída de la FEVI mayor de 10 puntos absolutos porcentuales, reevaluación anual (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- Una disminución de la FEVI de 16 puntos absolutos porcentuales o del 10% al 15% con respecto a la basal hasta caer por debajo de lo normal o la aparición de síntomas o signos de insuficiencia cardíaca son indicación de suspensión temporal del tratamiento por cuatro semanas, inicio de tratamiento para la falla cardíaca y reevaluación de la FEVI. Si no se recupera debe suspenderse el tratamiento; en caso contrario puede reiniciarse (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- La reducción de la FEVI a valores intermedios (menos de 16 puntos absolutos de disminución) no es indicación de suspensión del tratamiento, sino de una reevaluación de la FEVI en 4 semanas (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- Si la FEVI basal se halla ligeramente deteriorada (40-50%), en pacientes mayores de 65 años o con hipertensión arterial, se debe evaluar en forma interdisciplinaria el contexto clínico y el riesgo-beneficio e iniciar el tratamiento si los beneficios potenciales son mayores (*Clase II, Nivel de evidencia C*).

4.2.2. Biomarcadores

La principal estrategia para minimizar la cardiotoxicidad es su detección precoz, especialmente en los pacientes con riesgo alto de padecerla, para poder instituir a tiempo un tratamiento preventivo de la disfunción ventricular. Los métodos de imágenes utilizados actualmente diagnostican la disfunción del ventrículo izquierdo cuando el daño estructural y funcional ya ha ocurrido y no permiten implementar estrategias preventivas, solamente terapéuticas. (39) Los biomarcadores plasmáticos específicos de lesión

miocárdica podrían ser una herramienta útil para la detección y la evaluación precoz de la cardiotoxicidad, permitiendo la identificación de los pacientes vulnerables al desarrollo de disfunción ventricular izquierda e implementar un tratamiento preventivo de esta. Esto es de suma importancia, ya que una vez presente la recuperación de la disfunción ventricular se da en menos de la mitad de los casos a pesar de la instauración de un tratamiento adecuado. (40) Por otro lado, son una herramienta mínimamente invasiva, su determinación puede repetirse de manera confiable y no requieren la experiencia del operador para interpretar el resultado, lo cual los hace atractivos para el uso clínico.

4.2.2.1. Troponinas

Las troponinas son marcadores de lesión miocárdica por excelencia y el criterio diagnóstico para la definición de infarto de miocardio. (41) Sin embargo, a través del tiempo su uso diagnóstico y pronóstico se ha extendido a otros contextos, no necesariamente de lesión aguda, y tiene valor pronóstico demostrado en pacientes con IC crónica. (42, 43) En pacientes que han recibido diversos quimioterápicos se han detectado niveles elevados tanto de troponina T como de troponina I al ser determinados precozmente en relación con el momento de recibir el tratamiento antineoplásico. Esto se correlaciona con mayor incidencia y gravedad de disfunción ventricular izquierda en el seguimiento. (44, 45) En pacientes que reciben trastuzumab y muestran elevaciones de la troponina I existe una posibilidad mayor de que presenten disfunción ventricular y que tengan una probabilidad menor de recuperación con respecto a aquellos pacientes que mantienen los niveles de troponina dentro del rango normal. (46) Estos datos demuestran que si bien podría ser útil determinar los niveles de troponina luego de recibido el tratamiento quimioterápico, ya que si están elevados podrían detectar precozmente la lesión miocárdica, antes de que la disfunción ventricular se establezca para implementar un tratamiento preventivo, se requieren aún más estudios para confirmarlo al no haber una situación clínica en la cual los biomarcadores puedan considerarse un estudio de rutina.

4.2.2.2. Péptidos natriuréticos

El BNP y el NT-proBNP son los más estudiados en el ámbito de la IC crónica, escenario en el cual se han definido como marcadores de valor pronóstico y posible guía del tratamiento de los pacientes en este contexto. (47, 48) En el ámbito de la disfunción ventricular izquierda y la IC asociadas con cardiotoxicidad por quimioterápicos hay suficiente evidencia de que elevaciones persistentes de estos marcadores se asocian con mayor riesgo de desarrollo de disfunción ventricular (tanto sistólica como diastólica) con respecto a aquellos que tienen elevaciones transitorias de estos marcadores o los mantienen dentro del rango normal. (49-51)

4.2.2.3. Otros biomarcadores plasmáticos

Algunos biomarcadores de lesión e isquemia miocárdica de reciente aparición, como la proteína de unión

de ácidos grasos específica del corazón (HFABP) y la isoenzima BB de la fosforilasa del glucógeno (GPBB), se han estudiado y se ha demostrado que se encuentran elevados luego de quimioterapia cardiotoxica. Sin embargo, son marcadores muy sensibles que se elevan rápidamente luego de una lesión, y son poco específicos en comparación con las troponinas, por lo cual aún no puede recomendarse su uso clínico. Resultados similares se han descrito con algunas citocinas, como la interleucina 6 (IL-6), que es un marcador de inflamación, pero deberán confirmarse en estudios prospectivos antes de que se pueda sacar conclusiones acerca de su utilidad clínica. (52, 53) Debido a que en los estudios clínicos en que se ha determinado su utilidad se han usado quimioterápicos diversos y las muestras de sangre para la medición de los biomarcadores fueron tomadas en distintos momentos después de haber recibido la quimioterapia, es muy importante que los estudios nuevos tengan en cuenta estos aspectos, así como la cinética de liberación al torrente sanguíneo de los distintos marcadores. Tal vez en el futuro podamos contar con un panel de varios biomarcadores plasmáticos que nos permitan estratificar mejor el riesgo de cardiotoxicidad y de disfunción ventricular de los pacientes que reciban tratamientos quimioterápicos, facilitando el tratamiento preventivo y evitando la disfunción ventricular.

4.2.2.4. Recomendaciones para el empleo de biomarcadores

En base a lo expresado formulamos la siguiente recomendación:

- Los biomarcadores pueden ser útiles para la detección precoz de cardiotoxicidad, pero no tienen una indicación clínica de rutina (*Clase IIB, Nivel de evidencia C*).

4.2.3. Biopsia endomiocárdica

Por ser el método más sensible y específico para demostrar las alteraciones histopatológicas irreversibles provocadas por las antraciclinas, puede considerarse el método patrón para el diagnóstico. Sin embargo, su uso se halla muy limitado por ser invasivo, presentar algunos riesgos y no ser de utilidad en un seguimiento seriado.

4.3. Prevención

La reducción del riesgo cardiovascular se basa en una serie de medidas, como son la limitación de la dosis acumulada, la administración por infusión en lugar de bolo, el uso cuando es posible de análogos menos cardiotoxicos y el empleo de agentes cardioprotectores. La doxorubicina liposomal comparada con la convencional redujo significativamente la cardiotoxicidad clínica (OR 0,18, IC 95% 0,08-0,38; $p < 0,0001$) y subclínica (OR 0,31, IC 95% 0,20-0,48; $p < 0,0001$). La infusión en bolo de epirubicina o doxorubicina aumentó el riesgo de cardiotoxicidad clínica (OR 4,13, IC 95% 1,75-9,72; $p = 0,001$) y subclínica (OR 3,04,

IC 95% 1,66-5,58; $p < 0,001$) respecto de la infusión continua. Muchas de las intervenciones preventivas presuntamente cardioprotectoras se han evaluado en ensayos sin asignación aleatoria, con sesgos de inclusión y seguimiento. Se han realizado estudios con asignación aleatoria con diversas drogas combinadas con antraciclinas, frente a antraciclinas solas o con placebo. Así, se han estudiado la *N*-acetil cisteína, (54) una combinación de *N*-acetil cisteína con vitaminas C y E, (55) el verapamilo, (56) la coenzima Q 10, (57) la L-carnitina, (58) el carvedilol, (59) y la amifostina. (57, 60) En todos estos casos hubo limitaciones metodológicas, escaso número de pacientes y por lo tanto bajo poder. En ninguno de ellos se evidenció efecto cardioprotector de la intervención. En diez ensayos de asignación aleatoria se evaluó la administración de dexrazoxano, un agente quelante del hierro. En ocho de ellos se evaluó la ocurrencia de IC clínica, (61-67) con 1.561 pacientes en total (769 adjudicados a dexrazoxano y 792 a grupo control). El metaanálisis de estos ocho estudios demostró marcado beneficio con la intervención (RR 0,18 (IC 95% 0,10-0,32; $p < 0,0001$)). (68) En cinco estudios se evaluó la combinación de IC clínica y disfunción ventricular asintomática, y la intervención redujo significativamente el punto final (RR 0,29, IC 95% 0,20-0,41; $p < 0,0001$). No hubo evidencia firme de que el uso de dexrazoxano se asociara con disminución de la tasa de respuesta al tratamiento con antraciclinas (RR 0,89, IC 95% 0,78-1,02; $p = 0,08$). Hubo exceso de anemia y leucopenia y menos náuseas con la droga respecto del grupo control o placebo. No hubo diferencias significativas en la sobrevida o la aparición de malignidad secundaria. En animales de laboratorio el tratamiento previo o concomitante a la administración de antraciclinas con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas de la angiotensina II ha demostrado que previene o atenúa el efecto cardiotoxico de aquellas, evidenciado por estudios bioquímicos (actividad oxidativa, liberación enzimática), ecocardiográficos o anatomopatológicos. (69-74) Resultados similares se han visto en el mismo contexto en algunos estudios con el uso de betabloqueantes. (75-77) En seres humanos la evidencia es menos firme, con poca evidencia aún acerca del beneficio clínico. En un estudio abierto con 114 pacientes tratados con diversos esquemas quimioterápicos en dosis altas y elevación significativa de la troponina, asignados en forma aleatoria a recibir o no enalapril a partir del mes de la finalización de la quimioterapia, el uso de este fármaco redujo muy significativamente la incidencia de caída de 10 o más puntos de la FEy y de eventos adversos. (78) En otro estudio abierto, 147 pacientes con linfoma tratados con doxorubicina fueron aleatorizados a tratamiento concomitante con enalapril, metoprolol o control. Ninguno de los dos antagonistas neurohormonales redujo significativamente la incidencia de IC o cardiotoxicidad subclínica. (79) En un estudio de 49 pacientes asignados en forma aleatoria a pretratamiento con telmisartán o placebo

comenzando una semana antes del tratamiento con epirubicina, el empleo de telmisartán se asoció con una disminución significativa de la actividad oxidativa y del compromiso ecocardiográfico inducidos por la quimioterapia. (80) El estudio MANTICORE 101-Breast, actualmente en desarrollo, asignará al azar y doble ciego a 159 pacientes con cáncer de mama HER2+ a recibir perindopril, bisoprolol o placebo, comenzando una semana antes del tratamiento con trastuzumab. El punto final primario será el cambio en el volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo al año, evaluado con resonancia magnética nuclear. (81) En conclusión, si bien el uso de betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina II aún es incierto, lo recomendamos en pacientes de riesgo alto.

4.3.1. Recomendaciones para la prevención de la insuficiencia cardíaca

Teniendo en cuenta la información disponible, se recomienda:

- El dexrazoxano en pacientes en tratamiento por enfermedad metastásica que han recibido una dosis acumulada de doxorubicina ≥ 300 mg/m² y tienen indicación de continuar con el tratamiento (*Clase IIa, Nivel de evidencia A*).
- Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y los betabloqueantes pueden tener un efecto preventivo beneficioso en pacientes de riesgo alto (mayores de 50 años, con factores de riesgo, uso de antraciclinas en dosis altas asociadas con trastuzumab o radioterapia) (*Clase IIa, Nivel de evidencia C*).

4.4. Tratamiento

La ausencia actual de guías específicas de tratamiento de la IC en pacientes con cáncer hace que se acepten las mismas indicaciones que para cualquier otra etiología, tanto en el cuadro agudo como en el seguimiento ambulatorio. (82, 83) La disfunción ventricular izquierda posquimioterapia es una situación muchas veces reversible con el tratamiento adecuado y precoz, que además puede permitir la reiniciación del tratamiento antineoplásico suspendido temporalmente, permitiendo el acceso de los pacientes a un mayor beneficio clínico. Las drogas que habitualmente se usan para el tratamiento de la IC pueden permitir la remodelación inversa del ventrículo izquierdo, la mejoría de la función ventricular izquierda y la desaparición de los síntomas. Son escasos los trabajos que incluyeron específicamente pacientes oncológicos. La utilidad de la medicación empleada surge del tratamiento habitual de la IC. (83, 84) Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, (84) los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y los betabloqueantes son utilizados, y se ha referido en algunos estudios sin asignación al azar el beneficio del carvedilol. (85, 86) Es útil también el empleo de diuréticos y antialdosterónicos. En pacientes con IC avanzada,

con deterioro grave de la función ventricular izquierda, refractaria al tratamiento médico y sin evidencias de recurrencia del cáncer, puede considerarse la necesidad de un resincronizador y un cardiodesfibrilador implantable, un dispositivo de asistencia mecánica ventricular o trasplante cardíaco luego de la evaluación de cada caso en particular, ya que el tratamiento inmunosupresor puede predisponer a la recurrencia o la aparición de un nuevo cáncer. (87)

4.4.1. Recomendaciones para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

Teniendo en cuenta la información disponible, se recomienda:

- El inicio del tratamiento para la insuficiencia cardíaca (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, betabloqueantes, diuréticos y antialdosterónicos) en pacientes con síntomas o disfunción ventricular izquierda asintomáticos (*Clase I, Nivel de evidencia A*).
- El tratamiento con resincronizador y/o cardiodesfibrilador implantable, de acuerdo con las recomendaciones del Consenso de la Sociedad Argentina de Cardiología, para pacientes con expectativa de vida superior a un año (*Clase IIa, Nivel de evidencia C*).
- El trasplante cardíaco en pacientes con insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento farmacológico y deterioro grave de la función sistólica ventricular izquierda y sin evidencias de recurrencia de cáncer luego de 5 años de finalizado el tratamiento antineoplásico (*Clase IIa, Nivel de evidencia C*).

BIBLIOGRAFÍA

1. Hampton T. Cancer therapy can be hard on the heart: researchers aim to explain and avoid cardiotoxicity. *JAMA* 2010;303:1019-20.
2. Bird BR, Swain SM. Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems. *Clin Cancer Res* 2008;14:14-24.
3. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1998;339:900-5.
4. Schmitz KH, Prosnitz RG, Schwartz AL, Carver JR. Prospective surveillance and management of cardiac toxicity and health in breast cancer survivors. *Cancer* 2012;118:2270-6.
5. Grenier MA, Lipshultz SE. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Semin Oncol* 1998;25:72-85.
6. Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1996;125:47-58.
7. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1077-84.
8. Wouters KA, Kremer LC, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br J Haematol* 2005;131:561-78.
9. Gharib MI, Burnett AK. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: current practice and prospects of prophylaxis. *Eur J Heart Fail* 2002;4:235-42.
10. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J* 2012;ehs181v1-ehs181.
11. Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, Cook EF, Lee RT. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol* 1991;9:1215-23.

12. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, et al. Assessment of cardiac dysfunction in a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel, with or without trastuzumab as adjuvant therapy in node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2005;23:7811-9.
13. Russell SD, Blackwell KL, Lawrence J, et al. Independent adjudication of symptomatic heart failure with the use of doxorubicin and cyclophosphamide followed by trastuzumab adjuvant therapy: a combined review of cardiac data from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-31 and the North Central Cancer Treatment Group N9831 clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;28:3416-21.
14. de Azambuja E, Bedard PL, Suter T, Piccart-Gebhart M. Cardiac toxicity with anti-HER-2 therapies: what have we learned so far? *Target Oncol* 2009;4:77-88.
15. Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2006;24:4107-15.
16. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 2005;23:7820-6.
17. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol* 2008;26:1231-8.
18. McArthur HL, Rugo H, Nulsen B, et al. A feasibility study of bevacizumab plus dose-dense doxorubicin-cyclophosphamide (AC) followed by nanoparticle albumin-bound paclitaxel in early-stage breast cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17:3398-407.
19. Perez EA, Koehler M, Byrne J, Preston AJ, Rappold E, Ewer MS. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clin Proc* 2008;83:679-86.
20. Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, et al. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5204-12.
21. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2302-13.
22. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J, et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. Seven-year experience using serial radionuclide angiocardiology. *Am J Med* 1987;82:1109-18.
23. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003;108:1146-62.
24. Tassan-Mangina S, Codorean D, Metivier M, et al. Tissue Doppler imaging and conventional echocardiography after anthracycline treatment in adults: early and late alterations of left ventricular function during a prospective study. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:141-6.
25. Skrypnik JV, Bailey D, Cosgriff PS, et al. UK audit of left ventricular ejection fraction estimation from equilibrium ECG gated blood pool images. *Nucl Med Commun* 2005;26:205-15.
26. Bristow MR, Lopez MB, Mason JW, Billingham ME, Winchester MA. Efficacy and cost of cardiac monitoring in patients receiving doxorubicin. *Cancer* 1982;50:32-41.
27. Di Lisi D, Bonura F, Macaione F, et al. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: role of the tissue Doppler in the early diagnosis of left ventricular dysfunction. *Anticancer Drugs* 2011;22:468-72.
28. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527-33.
29. Sawaya H, Plana JC, Scherrer-Crosbie M. Newest echocardiographic techniques for the detection of cardiotoxicity and heart failure during chemotherapy. *Heart Fail Clin* 2011;7:313-21.
30. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol* 2011;107:1375-80.
31. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):v277-82.
32. Ewer MS, Gibbs HR, Swafford J, Benjamin RS. Cardiotoxicity in patients receiving trastuzumab (Herceptin): primary toxicity, synergistic or sequential stress, or surveillance artifact? *Semin Oncol* 1999;26:96-101.
33. Crone SA, Zhao YY, Fan L, et al. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat Med* 2002;8:459-65.
34. Fox KF. The evaluation of left ventricular function for patients being considered for, or receiving trastuzumab (Herceptin) therapy. *Br J Cancer* 2006;95:1454-7.
35. Ewer SW, Ewer MS. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. *Drug Saf* 2008;31:459-62.
36. Tripathy D, Seidman A, Keefe D, et al. Effect of cardiac dysfunction on treatment outcomes in women receiving trastuzumab for HER2 overexpressing metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2004;5:293-9.
37. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-8.
38. Martin M, Esteva FJ, Alba E, et al. Minimizing cardiotoxicity while optimizing treatment efficacy with trastuzumab: review and expert recommendations. *The Oncologist* 2009;14:1-11.
39. Cardinale D, Sandri MT. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:121-9.
40. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:213-20.
41. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69.
42. Mahajan VS, Jarolim P. How to interpret elevated cardiac troponin levels. *Circulation* 2011;124:2350-4.
43. Masson S, Anand I, Favero C, et al. Serial measurement of cardiac troponin T using a highly sensitive assay in patients with chronic heart failure: data from 2 large randomized clinical trials. *Circulation* 2012;125:280-8.
44. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004;109:2749-54.
45. Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, et al. Natriuretic peptides during the development of doxorubicin-induced left ventricular diastolic dysfunction. *J Intern Med* 2002;251:228-34.
46. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol* 2010;28:3910-6.
47. Januzzi JL Jr, Rehman SU, Mohammed AA, et al. Use of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide to guide outpatient therapy of patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1881-9.
48. Masson S, Latini R, Anand IS, et al. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol* 2008;52:997-1003.
49. Nousiainen T, Vanninen E, Jantunen E, et al. Natriuretic peptides during the development of doxorubicin-induced left ventricular diastolic dysfunction. *J Intern Med* 2002;251:228-34.
50. Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin Chem* 2005;51:1405-10.
51. Cil T, Kaplan AM, Altintas A, Akin AM, Alan S, Isikdogan A. Use of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to assess left ventricular function after adjuvant doxorubicin therapy in early breast cancer patients: a prospective series. *Clin Drug Investig* 2009;29:131-7.

52. Horacek JM, Tichy M, Pudil R, Jebavy L. Glycogen phosphorylase BB could be a new circulating biomarker for detection of anthracycline cardiotoxicity. *Ann Oncol* 2008;19:1656-7.
53. Mercurio G, Caddeu C, Piras A, et al. Early epirubicin-induced myocardial dysfunction revealed by serial tissue Doppler echocardiography: correlation with inflammatory and oxidative stress markers. *Oncologist* 2007;12:1124-33.
54. Myers C, Bonow R, Palmeri S, et al. A randomized controlled trial assessing the prevention of doxorubicin cardiomyopathy by N-acetylcysteine. *Semin Oncol* 1983;10:53-5.
55. Wagdi P, Rouvinez G, Fluri M, et al. [Cardioprotection in chemo- and radiotherapy for malignant diseases an echocardiographic pilot study]. *Praxis (Bern 1994)* 1995;84:1220-3.
56. Kraft J, Grille W, Appelt M, et al. Effects of verapamil on anthracycline-induced cardiomyopathy: preliminary results of a prospective multicenter trial. *Haematol Blood Transfus* 1990;33:566-70.
57. Iarussi D, Auricchio U, Agretto A, et al. Protective effect of coenzyme Q10 on anthracyclines cardiotoxicity: control study in children with acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Mol Aspects Med* 1994;15(Suppl):s207-12.
58. Waldner R, Laschan C, Lohninger A, et al. Effects of doxorubicin-containing chemotherapy and a combination with L-carnitine on oxidative metabolism in patients with non-Hodgkin lymphoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;132:121-8.
59. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2258-62.
60. Gallegos-Castorena S, Martinez-Avalos A, Mohar-Betancourt A, Guerrero-Avendano G, Zapata-Tarres M, Medina-Sanson A. Toxicity prevention with amifostine in pediatric osteosarcoma patients treated with cisplatin and doxorubicin. *Pediatr Hematol Oncol* 2007;24:403-8.
61. Speyer JL, Green MD, Zeleniuch-Jacquotte A, et al. ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:117-27.
62. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:1318-32.
63. Venturini M, Michelotti A, Del Mastro L, et al. Multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dexrazoxane versus no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:3112-20.
64. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;351:145-53.
65. Lopez M, Vici P, Di Lauro K, et al. Randomized prospective clinical trial of high-dose epirubicin and dexrazoxane in patients with advanced breast cancer and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1998;16:86-92.
66. Marty M, Espie M, Llombart A, Monnier A, Rapoport BL, Stahelova V. Multicenter randomized phase III study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2006;17:614-22.
67. Schwartz CL, Constine LS, Villaluna D, et al. A risk-adapted, response-based approach using ABVE-PC for children and adolescents with intermediate- and high-risk Hodgkin lymphoma: the results of P9425. *Blood* 2009;114:2051-9.
68. van Dalen EC, Dickinson H, Kremer L. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines (review). *The Cochrane Library* 2011;6:1-51.
69. Sacco G, Bigioni M, Evangelista S, Goso C, Manzini S, Maggi CA. Cardioprotective effects of zofenopril, a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, on doxorubicin-induced cardiotoxicity in the rat. *Eur J Pharmacol* 2001;414:71-8.
70. Iqbal M, Dubey K, Anwer T, Ashish A, Pillai KK. Protective effects of telmisartan against acute doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Pharmacol Rep* 2008;60:382-90.
71. Ibrahim MA, Ashour OM, Ibrahim YF, El-Bitar HI, Gomaa W, Abdel-Rahim SR. Angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin AT(1)-receptor antagonism equally improve doxorubicin-induced cardiotoxicity and nephrotoxicity. *Pharmacol Res* 2009;60:373-81.
72. Arozal W, Watanabe K, Veeraveedu PT, et al. Effect of telmisartan in limiting the cardiotoxic effect of daunorubicin in rats. *J Pharm Pharmacol* 2010;62:1776-83.
73. Hiona A, Lee AS, Nagendran J, et al. Pretreatment with angiotensin-converting enzyme inhibitor improves doxorubicin-induced cardiomyopathy via preservation of mitochondrial function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:396-403 e3.
74. Bozcali E, Dedeoglu DB, Karpuz V, Suzer O, Karpuz H. Cardioprotective effects of zofenopril, enalapril and valsartan against ischaemia/reperfusion injury as well as doxorubicin cardiotoxicity. *Acta Cardiol* 2012;67:87-96.
75. Kawabata H, Ryomoto T, Ishikawa K. Effect of beta-blocker on metabolism and contraction of doxorubicin-induced cardiotoxicity in the isolated perfused rabbit heart. *Angiology* 2000;51:405-13.
76. de Nigris F, Rienzo M, Schiano C, Fiorito C, Casamassimi A, Napoli C. Prominent cardioprotective effects of third generation beta blocker nebivolol against anthracycline-induced cardiotoxicity using the model of isolated perfused rat heart. *Eur J Cancer* 2008;44:334-40.
77. Arozal W, Watanabe K, Veeraveedu PT, et al. Protective effect of carvedilol on daunorubicin-induced cardiotoxicity and nephrotoxicity in rats. *Toxicology* 2010;274:18-26.
78. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006;114:2474-81.
79. Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E, et al. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: a prospective, parallel-group, randomized, controlled study with 36-month follow-up. *Am J Hematol* 2010;85:894-6.
80. Caddeu C, Piras A, Mantovani G, et al. Protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress, and early ventricular impairment. *Am Heart J* 2010;160:487 e1-7.
81. Pituskin E, Haykowsky M, Mackey JR, et al. Rationale and design of the Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardiology Oncology Research Trial (MANTICORE 101-Breast): a randomized, placebo-controlled trial to determine if conventional heart failure pharmacotherapy can prevent trastuzumab-mediated left ventricular remodeling among patients with HER2+ early breast cancer using cardiac MRI. *BMC Cancer* 2011;11:318.
82. Consejo de Insuficiencia Cardíaca. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de insuficiencia cardíaca aguda y avanzada. *Rev Argent Cardiol* 2010;78:264-81.
83. Consejo de Insuficiencia Cardíaca. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. *Rev Argent Cardiol* 2010;78:166-81.
84. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity a prospective blinded, long term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol* 2002;13:699-706.
85. Fazio S, Palmieri EZ, Ferravane B, et al. Doxorubicin induced cardiomyopathy treated with carvedilol. *Clin Cardiol* 1998;21:777-9.
86. Noori A, Lindenfeld J, Wolfe E, et al. Beta blockade in adriamycin induced cardiomyopathy. *J Card Fail* 2000;6:115-9.
87. Taylor DO, Stehlik J, Edwards LB, et al. Registry of the International Society of Heart and Lung Transplantation. Twenty sixth Official Adult Heart Transplantation Report-2009. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:1007-22.

5. ISQUEMIA MIOCÁRDICA

Varios agentes habitualmente indicados en el tratamiento del cáncer producen isquemia o síntomas que hacen suponer que el paciente se encuentra frente a un síndrome coronario que justifica descartarlo. Las drogas más cardiotóxicas para tener en cuenta en posibles eventos isquémicos son el 5-fluorouracilo, su derivado oral el capecitabine, y el cisplatino, entre otros (Tabla 5.1).

5.1. Incidencia

La droga que con mayor frecuencia se vincula con un síndrome coronario agudo es el 5-fluorouracilo, cuyo mecanismo de acción es la unión irreversible a la enzima timidilato sintetasa, la cual impide la unión de la timina al ADN celular e inhibe la división celular. (1) Tanto esta droga como su prodroga, el capecitabine, uno por vía intravenosa y el otro por vía oral, demostraron en un estudio prospectivo el desarrollo de isquemia miocárdica en el 4% de la población que recibía cualquiera de los dos fármacos, determinado por síntomas de origen cardíaco, cambios electrocardiográficos o ambos. (1) Otros estudios prospectivos demostraron una incidencia de cardiotoxicidad para isquemia de entre el 1,6% y el 8%, con una incidencia muy baja de nuevo infarto de miocardio (< 1%), de acuerdo con los criterios tradicionales de elevación de enzimas, nuevas ondas Q en el electrocardiograma y dolor precordial. (1-4) También se han comunicado, si bien en forma infrecuente, el desarrollo de insuficiencia cardíaca, arritmias graves, *shock* cardiogénico y muerte súbita. (4, 5) Existe una gran disparidad en la incidencia de la mortalidad, que fluctúa del 2,2% al 13%. Esta variación se puede adjudicar a registros históricos de series no controladas, sin asignación al azar, ni prospectivas, pero no debe por ello dejar de ser tenida en cuenta la posibilidad cierta de la ocurrencia de dicho evento. (6) Por ello, la incidencia de eventos cardiovasculares es diferente según los estudios sean de presentación de casos, estudios retrospectivos o metaanálisis, donde no se excluyen pacientes con enfermedad coronaria previa, y se incluyen pacientes más heterogéneos en relación con la variedad de tumores tratados, tipo de infusión realizada, edad. (7) Estos estudios de revisión y de presentación de casos dan una visión distinta de la droga, con porcentajes totalmente alarmantes sobre la incidencia de angina en el 45% de la población, de infarto de miocardio en el 22% y cambios electrocardiográficos asociados con la droga dados por alteraciones del ST-T en forma asintomática en el 70%. Los síntomas anginosos pueden aparecer durante la infusión de la droga o dentro de las primeras 72 horas del tratamiento y no más tarde de los tres primeros ciclos. (1, 2) Tanto los síntomas como los cambios electrocardiográficos suelen ser reproducibles al reinstaurar el tratamiento en un 13-40%. (6) La incidencia de cardiotoxicidad por capecitabine es del 5,5%, (1) si bien en estudios retrospectivos va del 3,5% al 9%. (5, 8-10) Con una dosis de 1.500-2.500 mg/m²/día, los síntomas anginosos típicos

Tabla 5.1. Quimioterápicos e isquemia miocárdica

Quimioterápico	Incidencia
5-Fluorouracilo	1,6-8%
Capecitabine	5,50%
Paclitaxel	5%
Interferón	3%
Sorafenib	2,70%
Erlotinib	2,30%
Cisplatino	2%
Oxaliplatino	2%
Docetaxel	1,70%
Bevacizumab	1,50%
Interleucina 2	1,50%
Alcaloides de la vinca	1,50%

aparecen entre las 3 horas y los 4 días de la administración, con supradesnivel del segmento ST en algunos casos y elevación enzimática en forma excepcional. (11-13) El antecedente de cardiotoxicidad por fluorouracilo puede ser un factor de riesgo. El paclitaxel tiene una incidencia comunicada de infarto e isquemia del 0,29% al 5%, (15, 16) pudiendo aparecer los síntomas hasta 14 días luego de la administración. La hipertensión arterial y la enfermedad coronaria preexistente son factores de riesgo. El docetaxel tiene una incidencia de isquemia del 1,7%. (17) El bevacizumab, un anticuerpo monoclonal que actúa a través de la inhibición de la tirosina quinasa, puede provocar trombosis arterial con una incidencia de isquemia e infarto del 1,5%. (18) Puede producirse en cualquier momento del tratamiento, pero la mediana es de tres meses; son factores de riesgo la edad mayor de 65 años y los antecedentes de eventos trombóticos arteriales previos. (19) Entre los inhibidores de la tirosina quinasa, el sorafenib tuvo una incidencia de isquemia e infarto del 2,7%, en tanto que la del erlotinib fue del 2,3%. (19)

5.2. Fisiopatología

El mecanismo más estudiado del 5-fluorouracilo es el vasoespasmo coronario tanto sobre vasos sanos como enfermos, documentado por angiografía. (1, 2, 20-24) Los trastornos de la motilidad como consecuencia de los episodios de angina y/o vasoespasmo suelen recuperarse aproximadamente una a dos semanas después del evento coronario. La combinación de angina, espasmos documentados y trastornos de la motilidad, en algunos casos con compromiso de segmentos medios y apicales discinéticos, ha llevado a que se comunicara como similar al cuadro coronario tipo Tako-Tsubo. (23, 24) Sin embargo, las dificultades para provocar vasoespasmo durante un cateterismo con ergonovina y 5-fluorouracilo, y la respuesta variable y muchas veces limitada a los vasodilatadores coronarios, (1, 15, 25, 26) estimulan la búsqueda de mecanismos alternativos, como la

toxicidad miocárdica directa, la activación del sistema de la coagulación en forma directa o mediada por la citotoxicidad endotelial, la vasoconstricción por la alteración de la enzima sintetizadora del óxido nítrico y mecanismos autoinmunes. (1, 15, 27) También la apoptosis de células tanto miocárdicas como endoteliales puede generar lesiones inflamatorias que simulan una miocarditis. (10, 15) El mecanismo del bevacizumab se vincula con la acción bloqueante del VEGF, (28) lo cual reduce la regeneración de las células endoteliales provocando disfunción endotelial y exposición del colágeno subendotelial. Asimismo, disminuye el óxido nítrico y las prostaciclina y el aumenta la viscosidad sanguínea al estimular la producción de eritropoyetina.

5.3. Prevención

Existen algunos factores que aumentan la incidencia de eventos isquémicos cardíacos, como:

1. La forma de administración continua de 24 horas presentó una incidencia de entre el 7% y el 12,5% en comparación con la administración de 3 horas, que reduce los eventos a un 2,4%. (1)
2. Una dosis de 600 a 1.000 mg/m²/día. (2)
3. La administración concomitante con otras drogas: asociada con cisplatino, leucovorina, mitomicina C incrementa la cardiotoxicidad en un 30%. (2)

No existen en la bibliografía evidencias de intervenciones farmacológicas que demuestren beneficio para la prevención del desarrollo de eventos cardiovasculares con 5-fluorouracilo o capecitabine, solo algunas indicaciones sobre el caso de uso en forma abierta y prospectiva de bloqueantes cálcicos (verapamilo) y nitroglicerina transdérmica sin resultados definitivos para su uso. (1, 21, 29-31) En un estudio abierto, la existencia del antecedente de infarto previo justificó para los investigadores el empleo de nitroglicerina transdérmica antes, durante y el día posterior a la infusión de 5-fluorouracilo sin informar beneficio alguno. (1) La existencia de factores de riesgo coronario es independiente de la aparición del efecto tóxico de la droga en relación con angina de pecho, infarto o cambios electrocardiográficos. (25) Sin embargo, hay un riesgo mayor en relación con el método de administración del 5-fluorouracilo (infusión de 24 horas *vs.* 3 horas), la presencia de enfermedad coronaria y el uso concomitante de radioterapia o antraciclinas.

5.4. Diagnóstico

El diagnóstico de un síndrome coronario agudo se basa en el cuadro clínico, las alteraciones electrocardiográficas y el aumento de las enzimas cardíacas como en cualquier otro contexto clínico. (32-35)

5.5. Tratamiento

Los pacientes con síndrome coronario agudo deben ser tratados de acuerdo con las guías vigentes. (33-36) Sin embargo, existen algunos aspectos específicos que deben ser tenidos en cuenta y adaptar dichas guías a las particularidades y a las alternativas por las cuales

puede atravesar la evolución clínica de estos pacientes, como son la alta posibilidad de requerir una cirugía no cardíaca a corto o a mediano plazos, de presentar plaquetopenia y de una mayor predisposición a sufrir trombosis. Durante la fase aguda del evento coronario por fluoropirimidinas se deben seguir los siguientes pasos:

1. Suspende inmediatamente la droga.
2. Administrar nitratos sublinguales o intravenosos.
3. Medicación con bloqueantes cálcicos si son tolerados.
4. Ante la sospecha de un evento coronario grave, traslado a unidad coronaria o de cuidados intensivos. Si hay marcadores serológicos positivos, se puede realizar cinecoronariografía.
5. Ante la presencia de coronarias normales no realizar ninguna prueba de vasorreactividad con drogas.
6. Mantener bloqueantes cálcicos como tratamiento médico.

El vasoespasmio tiende a disminuir con el transcurrir de las horas desde la última dosis. No existen datos sobre cuánto tiempo debe mantenerse la infusión de nitroglicerina luego de un evento coronario por 5-fluorouracilo o capecitabine, pero hay referencias sobre la disminución de la sintomatología a partir de las 48 a 72 horas. (6, 7) El reinicio del tratamiento con 5-fluorouracilo o capecitabine luego de un síndrome coronario agudo es un tema de debate, ya que los síntomas tienden a reproducirse en el 47% de los casos, aun al modificar el esquema e incluso el 13% de los pacientes pueden fallecer. (36) Por ello, solo se reserva para pacientes sin otra alternativa terapéutica y se aconseja efectuar el tratamiento en una unidad coronaria. No hay datos sobre la seguridad de reiniciar sorafenib o bevacizumab. (20) La evidencia de lesiones graves en la cinecoronariografía indica la necesidad de una revascularización. Es necesario tener en cuenta que tanto la trombocitopenia como el cáncer intracranial son contraindicaciones absolutas para el empleo de trombolíticos. El uso de *stents* metálicos ofrece ventajas sobre los liberadores de droga. Los primeros requieren un tratamiento antiplaquetario combinando tienopiridinas (clopidogrel) con aspirina hasta la endotelización, lo cual ocurre en 4 semanas en pacientes que no se hallan sometidos a quimioterapia, (37) ya que el tratamiento antineoplásico podría por lo menos teóricamente retardar la endotelización y prolongar el período de mayor riesgo de trombosis del *stent*. A su vez, estudios retrospectivos han documentado una frecuencia mayor de trombosis del *stent* en pacientes con cáncer. (38) En el caso del *stent* liberador de droga, la endotelización es más lenta y puede demorar hasta un año, (39, 40) por lo cual la doble antiagregación se requiere durante ese período. (36, 41) Un lapso más corto de antiagregación dual no es un dato menor en pacientes expuestos a sufrir trombocitopenia, a recibir drogas protrombóticas (cisplatino, talidomida) y en el que se halla latente la posibilidad de una cirugía no

cardíaca. Si bien un *stent* metálico puede tener una tasa mayor de reestenosis, va a demorar una cirugía por el lapso de 4-6 semanas, mientras que uno liberador de droga puede demorar una cirugía no cardíaca urgente por 6 meses y electiva por 12 meses. (42) En algunos casos especiales puede llegar a contemplarse la realización de una angioplastia con balón exclusivamente, que solo requiere aspirina por un período menor y permitiría adelantar una cirugía no cardíaca sin aumento del riesgo a 2 semanas luego de la revascularización. (43) La presencia de enfermedad de múltiples vasos puede requerir una cirugía de revascularización miocárdica, la cual debe tener en cuenta algunos aspectos distintivos. Muchos pacientes pueden haber recibido radioterapia torácica (mama, pulmón, enfermedad de Hodgkin), que puede inducir fibrosis mediastínica que puede dificultar la cirugía y a su vez limitar el proceso de cicatrización de la incisión actual, lo cual sin embargo no impide el logro de resultados quirúrgicos adecuados. (44) Otros aspectos para tener en cuenta son la mayor posibilidad de desarrollo de trombosis venosa profunda y el hecho de tener que retrasar el tratamiento quimioterápico por un lapso de 3 meses. En pacientes con angina inestable sin supradesnivel del ST, las guías indican el uso de aspirina, clopidogrel, heparina, betabloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, (33) reservando otras intervenciones para los pacientes que no responden al tratamiento médico. En los pacientes con cáncer, el riesgo-beneficio de este tratamiento debe evaluarse individualmente; resulta muy difícil establecer reglas generales, sobre todo en el caso de un tratamiento con heparina y clopidogrel. La aspirina, sin embargo, ha demostrado en estudios retrospectivos y aun en pacientes con cáncer y trombocitopenia importante (≤ 50.000 plaquetas) que puede mejorar la supervivencia. (45) También se utilizan los betabloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y las estatinas.

5.5.1. Recomendaciones para el tratamiento de pacientes con síndrome coronario agudo bajo tratamiento quimioterápico

Teniendo en cuenta la información disponible, se recomienda:

- Suspender la administración del fármaco, iniciar tratamiento con nitritos intravenosos y bloqueantes cálcicos por vía oral e internación en cuidados intensivos (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- Realizar una cinecoronariografía si el cuadro clínico no responde al tratamiento médico, y una angioplastia y/o *stent* metálico si hay lesiones graves (*Clase I, Nivel de evidencia B*).
- Tratamiento médico con aspirina (*Clase I, Nivel de evidencia B*), betabloqueantes (*Clase I, Nivel de evidencia C*), inhibidores de la enzima convertidora (*Clase I, Nivel de evidencia C*) y estatinas (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- Retrasar la cirugía no cardíaca 6 semanas luego de una angioplastia con implante de un *stent* metálico (*Clase IIa, Nivel de evidencia B*).
- Retrasar la cirugía no cardíaca electiva por 12 meses luego de una angioplastia con implante de *stent* liberador de drogas (*Clase IIa, Nivel de evidencia B*).
- Retrasar la cirugía no cardíaca por 2 semanas luego de una angioplastia sin colocación de *stent* (*Clase IIa, Nivel de evidencia B*).
- Empleo preferente de *stent* metálico siempre que sea posible (*Clase IIa, Nivel de evidencia C*).
- Tratamiento preventivo con bloqueantes cálcicos y nitritos (*Clase IIb, Nivel de evidencia B*).

BIBLIOGRAFÍA

1. Kosmas C, Kallistratos MS, Kopterides P, Syrios J, Skopelitis H. Cardiotoxicity of fluoropyrimidines in different schedules of administration: a prospective study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134:75-82.
2. de Forni M, Malet-Martino MC, Jaillais P, Shubinski RE. Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study. *J Clin Oncol* 1992;10:1795-801.
3. Labianca R, Beretta G, Clerici M, Frascini P, Luporini G. Cardiac toxicity of 5-fluorouracil: a study on 1083 patients. *Tumori* 1982;68:505-10.
4. Meyer CC, Calis KA, Burke LB, Walawander CA, Grasela TH. Symptomatic cardiotoxicity associated with 5-fluorouracil. *Pharmacotherapy* 1997;17:729-36.
5. Van Cutsem E, Hoff PM, Blum JL, Abt M, Osterwalder B. Incidence of cardiotoxicity with oral fluoropyrimidine capecitabine is typical of that reported with 5 fluorouracil. *Ann Oncol* 2002;13:484-5.
6. Juan Lujan, Fernando García de Burgos, Alejandro Jordán, Miguel García, Fernando Reyes. Angina con relación al 5-fluorouracilo. *Rev Esp Cardiol* 2002;55 764-7.
7. Saif MW, Shah MM, Shah AR. Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity: revisited. *Expert Opin Drug Saf* 2009;8:191-202.
8. Ng M, Cunningham D, Norman AR. The frequency and pattern of cardiotoxicity observed with capecitabine used in conjunction with oxaliplatin in patients treated for advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2005;41:1542-6.
9. Saif MW, Tomita M, Ledbetter L, Diasio RB. Capecitabine related cardiotoxicity: recognition and management. *J Support Oncol* 2008;6:41-8.
10. Walko CM, Lindley C. Capecitabine review. *Clin Ther* 2005;27:23-44.
11. Cardinale D, Colombo A, Colombo N. Acute coronary syndrome induced by oral capecitabine. *Can J Cardiol* 2006;22:251-3.
12. Singer M. Cardiotoxicity and capecitabine: a case report. *Clin J Oncol Nurs* 2003;7:72-5.
13. Bertolini A, Flumano M, Fusco O, et al. Acute cardiotoxicity during capecitabine treatment: a case report. *Tumori* 2001;87:200-6.
14. Frickhofen N, Feck FJ, Jung B, Fuhr HG, Andrasch H, Sigmund M. Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil. *Ann Oncol* 2002;13:797-801.
15. Arbuck SG, Strauss H, Rowinsky EK, et al. A reassessment of cardiac toxicity associated with taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1993;117-30.
16. Rowinsky EK, Mc Guire WP, Guarnieri T, Fisherman JS, Christian MC, Donehower RC. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol* 1991;9:1704-12.
17. Vernorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1695-704.
18. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1232-9.

19. Vorinostat (Zolinza). Package Insert. Whitehouse Station, NJ Merck & Co. Inc.
20. Astrup SJ, Sørensen JB. Risk factors and prevention of cardiotoxicity induced by 5-fluorouracil or capecitabine. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;58:487-9.
21. Ang C, Kornbluth M, Thirlwell MP, Rajan RD. Capecitabine-induced cardiotoxicity: case report and review of the literature. *Current Oncol* 2010;17:59-63.
22. Kobayashi N, Hata N, Yokoyama S, Shinada T, Shirakabe A. A case of Takotsubo cardiomyopathy during 5-fluorouracil treatment for rectal adenocarcinoma. *J Nihon Med Sch* 2009;76:27-33.
23. Basselin C, Fontanges T, Descotes J, Chevalier P, Bui-Xuan B. 5-Fluorouracil-induced Tako-Tsubo-like syndrome. *Pharmacotherapy* 2011;31:226-9.
24. Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004;109:3122-31.
25. Anand AJ. Fluorouracil cardiotoxicity. *Ann Pharmacother* 1994;28:374-8.
26. Freeman NJ, Costanza ME. 5-Fluorouracil associated cardiotoxicity. *Cancer* 1988;61:36-45.
27. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst* 2010;6:102-14.
28. Kamba T, Mc Donald DM. Mechanism of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer* 2007;96:1788-95.
29. Robben NC, Pippas AW, Moore JO. The syndrome of 5-fluorouracil cardiotoxicity. An elusive cardiopathy. *Cancer* 1993;71:493-509.
30. Eskilsson J, Albertsson M. Failure of preventing 5-fluorouracil cardiotoxicity by prophylactic treatment with verapamil. *Acta Oncol* 1990;29:1001-3.
31. Porta C, Moroni M, Ferrari S, Nastasi G. Endothelin-1 and 5-fluorouracil-induced cardiotoxicity. *Neoplasma* 1998;45:81-2.
32. Tajer C, Bazzino O, Belardi J y cols. Consenso de síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST de la Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2005;73:27-44.
33. Pomés Iparaguirre H, Belziti C, Berrocal D y cols. Consenso de síndromes coronarios agudos con elevación del segmento ST de la Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2005;73:45-63.
34. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al; ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST Elevation Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2007;50:e1-e157.
35. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:210-47.
36. Saif MW, Shah MM, Shah AR. Fluoropyrimidine associated cardiotoxicity: revisited. *Expert Opin Drug Saf* 2009;8:191-6.
37. King SB III, Smith SC, Hirschfeld JW, et al. Focused update of the ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:172-209.
38. Gross M, Posch M, Geiner C, et al. Subacute coronary stent thrombosis in cancer patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:32-3.
39. Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:193-202.
40. Takano M, Oha T, Inami S, et al. Angioscopic differences in neointimal coverage and in persistence of thrombus between sirolimus eluting stents and bare metal stents after a 6 month implantation. *Eur Heart J* 2006;27:2189-95.
41. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the AHA, ACC, SCAI, ACS, ADA with representation of the ACP. *Circulation* 2007;115:813-8.
42. Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al. Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non cardiac surgery. *Eur Heart J* 2009;30:2769-812.
43. Cardiac Society of Australia and New Zealand CSANZ. Guidelines for the management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing non cardiac surgery. *Heart Lung and Circulation* 2010;19:2-10.
44. Gansera B, Schmidler F, Angelis I, et al. Quality of internal thoracic artery grafts after mediastinal irradiation. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1479-84.
45. Sarkiss MG, Yusuf SW, Warneke CL, et al. Impact of aspirin therapy in cancer patients with thrombocytopenia and acute coronary syndromes. *Cancer* 2007;109:621-7.

6. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial (HTA) es la comorbilidad más frecuente en pacientes con cáncer. Si bien la prevalencia actual de HTA en pacientes con cáncer no es conocida exactamente, se estima que es similar a la de la población general. Esta estimación estadística puede haber cambiado desde la introducción de los inhibidores de la angiogénesis (IA) en el tratamiento de ciertas enfermedades malignas. (1-6) Entre los pacientes con HTA y cáncer, la mayoría de los casos se trata de sujetos con HTA previa, habitualmente esencial. Otros pacientes desarrollan HTA (o se altera su control) en relación con algunos tratamientos con agentes antineoplásicos. Finalmente, se ha observado mayor prevalencia de HTA en pacientes que han sido curados de cáncer y que han recibido tratamiento con agentes antineoplásicos previamente. (6) Las consecuencias de la HTA son iguales a las de otros grupos de pacientes, con la particularidad de que en los pacientes con cáncer la magnitud de la HTA como factor de riesgo cardiovascular se relaciona con el tiempo de supervivencia, dado que las drogas antineoplásicas que se asocian con el desarrollo de HTA pueden ser utilizadas como tratamiento con criterio curativo o (más frecuentemente) con criterio paliativo. En la Tabla 6.1 se resumen los diferentes grupos de pacientes con HTA y cáncer y en la Tabla 6.2 se detallan las drogas antineoplásicas que se han vinculado con HTA. (4)

6.1. Efectos cardiovasculares de los inhibidores de la angiogénesis

Los agentes antineoplásicos que más se vinculan con HTA son los IA, en particular los inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Los VEGF son una familia de factores de crecimiento que incluyen cuatro proteínas distintas (A-D). Los tres receptores del VEGF (VEGF-1, 2 y 3) son miembros de la familia de receptores de la tirosina quinasa. De ellos, el que más se expresa en el endotelio vascular es el VEGF-2. (2, 5, 7) Su activación produce incremento de la permeabilidad vascular, disminución del daño de las células endoteliales, proliferación y migración de las células endoteliales y aumento de la producción local de óxido nítrico, facilitando la relajación del músculo liso vascular. Los inhibidores del VEGF-2 bloquean todos estos efectos. (5) Actualmente existen cinco drogas de este grupo aprobadas por la FDA: bevacizumab, sunitinib, sorafenib, pazopanib y vandotánib. Otros agentes de este grupo están actualmente en desarrollo y su utilización es cada vez más habitual. El uso de IA se vincula con efectos adversos como HTA (el efecto adverso más frecuente), disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica y prolongación del intervalo QT. Estos efectos, en particular la HTA y la insuficiencia cardíaca han obligado en ocasiones a discontinuar el tratamiento. (5) El aumento de la tensión arterial puede producirse en forma significativa desde los primeros días del tratamiento, durante la primera semana y hasta la cuarta a sexta semana. Posteriormente, es posible observar

Tabla 6.1. Grupos de pacientes con hipertensión y cáncer

- Hipertensión arterial previa
- Hipertensión arterial con empeoramiento del control asociado a quimioterapia
- Hipertensión arterial "de novo" asociada a quimioterapia
- Hipertensión arterial "de novo" alejada del tratamiento quimioterápico.

Tabla 6.2. Quimioterapia antineoplásica e hipertensión arterial

- Cisplatino (agente alquilante)
- Rituximab (anti-CD20)
- Interferón alfa
- Inhibidores de la angiogénesis
- Anticuerpos monoclonales
- Bevacizumab
- Inhibidores de la tirosina quinasa
- Sunitinib
- Sorafenib
- Pazopanib
- Vandotánib

el desarrollo de HTA pero menos frecuentemente. Los mecanismos de la HTA vinculada al uso de IA no están totalmente esclarecidos, pero se postulan tres mecanismos principales: (5, 7, 8) incremento del tono vascular por disminución de la producción de óxido nítrico, aumento de la resistencia vascular periférica por daño y disfunción de las células endoteliales y activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. A pesar de que el sunitinib tiene el efecto inhibitor del VEGF-2 más potente, el bevacizumab es el IA que más se ha asociado con el desarrollo de HTA en sujetos previamente no hipertensos y empeoramiento del control en aquellos con HTA previa. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor del VEGF cuya utilización mejora el pronóstico de pacientes con cáncer colorrectal y carcinoma renal. Un metaanálisis que incluyó 12.656 pacientes con distintos tumores tratados con bevacizumab evidenció una incidencia de HTA de cualquier grado del 23,6% y de grados 3-4 del 7,9%. (9) Algunos estudios han mostrado que el desarrollo de HTA vinculado a esta droga (y a otros IA) se correlaciona con mejor efecto antineoplásico. La HTA relacionada con bevacizumab suele remitir luego de la suspensión del fármaco. Sin embargo, la normalización de la tensión arterial no siempre ocurre y aun en los casos de remisión puede permanecer elevada hasta 6 meses después de la suspensión. (9, 10) La mayoría de los pacientes que desarrollan HTA pueden ser tratados con antihipertensivos, sin necesidad de suspender el tratamiento con bevacizumab, y solo el 1,7% de los pacientes requieren internación

o suspensión de dicha medicación, que puede llegar a producir encefalopatía hipertensiva y hemorragia del sistema nervioso central. Los inhibidores de la tirosina quinasa como el sunitinib se han asociado con un 47% de incidencia de HTA. Se ha comunicado HTA grado 3 asociada con el sunitinib en el 8% de los pacientes. Con la utilización de sorafenib, un metaanálisis que incluyó 4.599 pacientes (de los cuales 3.567 solo recibieron sorafenib) mostró una incidencia global de HTA del 23,4%. (5) Un metaanálisis del uso de todas estas drogas (IA) ha mostrado una incidencia global de HTA del 19% al 24%. Estas cifras probablemente infravaloran la verdadera incidencia en la práctica clínica. Utilizando los "Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer" (Estados Unidos) versión 2.0 (NCI-CTCEA), la incidencia de HTA en pacientes que reciben IA es del 22,5% al 57,7%, con un riesgo relativo de desarrollar HTA del 7,5%, 6,1% y 3,9% en los tratados con bevacizumab, sorafenib y sunitinib, respectivamente. Si se utilizan los más recientes criterios (NCI-CTCEA, versión 4.0), similares a los del The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7), la incidencia de HTA en pacientes con cáncer es considerablemente mayor. (7, 11)

6.2. Hipertensión arterial asociada con agentes alquilantes

El cisplatino puede causar HTA o falta de control adecuado de HTA previa. El mecanismo no está bien establecido aunque, al menos en parte, podría deberse a la potencial toxicidad renal del fármaco. La HTA puede presentarse también en forma alejada al tratamiento.

6.3. Evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial asociada con el tratamiento con agente antineoplásico

En 2010, el National Cancer Institute de los Estados Unidos actualizó el sistema de clasificación de la HTA adecuándolo al del JNC 7. (7, 11) (Tabla 6.3) En todo paciente que presente HTA antes, durante o después de tratamiento con agentes antineoplásicos e inicie tratamiento antihipertensivo deben considerarse las comorbilidades (diabetes, proteinuria, enfermedad renal crónica, disfunción ventricular izquierda, antecedentes de isquemia cerebral, cardiopatía isquémica) y las eventuales interacciones farmacológicas. Si bien existen guías basadas en la evidencia para el control y tratamiento de la HTA en la población general, el manejo óptimo de la HTA vinculada al tratamiento con agente antineoplásico (y en particular al uso de IA) aún no se ha definido bien. En consecuencia, las recomendaciones para la evaluación y tratamiento de la HTA asociada con agentes antineoplásicos provienen de opiniones de expertos o de guías locales de manejo dado que no se dispone aún de estudios controlados que evalúen el control y tratamiento de la HTA vinculada al tratamiento con agente antineoplásico. El

Tabla 6.3. Clasificación de la hipertensión arterial

- Grado 1: prehipertensión (presión arterial sistólica [PAS] 120-139 mm Hg o diastólica [PAD] 80-89 mm Hg)
- Grado 2: HTA estadio 1 (PAS 140-159 mm Hg o PAD 90-99 mm Hg) o recurrente o persistente (> 24 h) incremento sintomático > 20 mm Hg (PAD) o PAS > 140/90 mm Hg (si previamente normal)
- Grado 3: HTA estadio 2 (PAS > 160 mm Hg o PAD > 100 mm Hg); > 1 droga o terapéutica más intensiva que la previamente indicada
- Grado 4: emergencia hipertensiva

tratamiento antihipertensivo debe iniciarse de acuerdo con lo postulado por las guías del JNC 7, (11) manteniendo como objetivo la reducción del riesgo de lesión de órgano blanco, de la morbilidad y la mortalidad. En la situación particular de la HTA bajo tratamiento con IA, la mayoría de las veces se requerirá el uso asociado de más de un antihipertensivo junto con una monitorización cuidadosa de la evolución de las cifras tensionales. La necesidad de suspender el tratamiento antineoplásico indicado debe evaluarse en el contexto clínico particular del paciente y su patología, ya que la HTA grado 3 es también un indicador de una mayor respuesta al tratamiento quimioterápico. (11) En la elección de la medicación antihipertensiva puede haber beneficio en el uso de IECA o ARA II por su capacidad para prevenir la proteinuria y la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno, por disminuir los cambios en la microcirculación, reducir el catabolismo de las bradiquininas y aumentar la liberación del óxido nítrico endotelial. (12, 13) También pueden ser de utilidad los betabloqueantes, ya que además de su efecto antihipertensivo tienen mecanismos de acción beneficiosos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, y la HTA es uno de sus factores de riesgo. Otras consideraciones particulares para tener en cuenta son la interacción entre los bloqueantes cálcicos no dihidropiridínicos (verapamilo y diltiazem) y el sorafenib o el sunitinib, a través de su acción común sobre el citocromo p450 isoenzima CYP3A4, que al ser inhibida por ambos puede provocar un aumento excesivo de los niveles plasmáticos de los antineoplásicos. Sin embargo, no existe inconveniente para el uso de los bloqueantes cálcicos dihidropiridínicos, como la amlodipina, la nifedipina o la felodipina.

6.4. Recomendaciones para la evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial asociada con el tratamiento con agente antineoplásico

Teniendo en cuenta la información disponible, se recomienda:

- En todo paciente que inicie tratamiento con agentes antineoplásicos debe controlarse la TA (semanalmente durante las primeras 8 semanas, luego cada 2 a 3 semanas hasta la finalización del tratamiento y después de finalizado este, en forma habitual) y evaluarse el riesgo cardiovascular empleando

- alguno de los puntajes (*scores*) disponibles (de Framingham, de Reynolds, de Procam, Qrisks, Score Assing, Systematic COronay Risk Estimation [SCORE], Regicor, Sistema de puntuación de la OMS para países de la Región B de las Américas. De acuerdo con el Consenso de Prevención de la Sociedad Argentina de Cardiología se recomienda especialmente el empleo de este último sistema) (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- En todo paciente que presente HTA antes, durante o después de un tratamiento con agentes antineoplásicos debe evaluarse e iniciarse tratamiento de acuerdo con las normas del The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) teniendo por objetivo una TA < 140/90 (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
 - En todo paciente que presente un incremento \geq 20 mm Hg en la TA diastólica durante el tratamiento con agentes antineoplásicos, aun cuando la cifra absoluta se mantenga en el rango “normal”, debe iniciarse tratamiento de acuerdo con las normas del JNC 7 (11) (*Clase I, nivel de evidencia C*).
 - En todo paciente que deba iniciar tratamiento con inhibidores de la angiogénesis (IA) y presenten HTA debe retrasarse la indicación del IA hasta que se controle la TA (14-16) (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
 - En todo paciente que suspenda o finalice un tratamiento con IA debe controlarse estrechamente la TA para evitar la hipotensión arterial (14-16) (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
 - En todo paciente que suspenda o finalice un tratamiento con IA y presente hipotensión arterial debe suspenderse el tratamiento antihipertensivo (14-16) (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
 - En todo paciente que haya recibido un tratamiento con IA debe controlarse la TA y evaluarse el riesgo cardiovascular periódicamente (14) (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
 - En pacientes que presenten HTA antes o durante el tratamiento con agentes antineoplásicos debe considerarse evitar o suspender otras drogas y/o fármacos que contribuyan a aumentar la TA (alcohol, antiinflamatorios no esteroideos, corticoides, eritropoyetina, simpaticomiméticos) (14) (*Clase II, Nivel de evidencia C*).
 - En pacientes en tratamiento con IA que presenten HTA y control inadecuado de la TA a pesar de tratamiento óptimo puede reducirse la dosis del IA o suspenderse temporariamente su indicación (14-16) (*Clase II, Nivel de evidencia C*).
 - En pacientes en tratamiento con IA que presenten HTA y control inadecuado de la TA, a pesar de tratamiento óptimo, que obligue a suspender temporariamente su indicación puede reiniciarse el tratamiento antineoplásico con la misma droga o con otra una vez controlada adecuadamente la TA (14-16) (*Clase II, Nivel de evidencia C*).
 - En pacientes en tratamiento con IA que presenten HTA grado 2-3 y control inadecuado de la TA, a pesar de tratamiento óptimo, o que presenten antecedentes de emergencia hipertensiva debe suspenderse definitivamente su indicación (16, 17) (*Clase III, Nivel de evidencia C*).
 - Los inhibidores del VEGF-2 (bevacizumab, sunitinib, sorafenib, pazopanib y vandotánib) están contraindicados en pacientes con infarto agudo de miocardio reciente, angina inestable, trombosis arterial reciente, HTA no controlada, insuficiencia cardíaca no controlada o prolongación del intervalo QT (17) (*Clase III, Nivel de evidencia C*).

BIBLIOGRAFÍA

1. Minami M, Matsumoto S, Horiuchi, H. Cardiovascular side-effects of modern cancer therapy. *Circ J* 2010;74:1779-86.
2. Storteky S, Suter T. Insights into cardiovascular side-effects of modern anticancer therapeutics. *Curr Opin Oncol* 2010;22:312-7.
3. Yeh E, Bickford C. Cardiovascular complications of cancer therapy incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2231-47.
4. Senkus E, Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treat Rev* 2011;37:300-11.
5. Nazer B, Humphreys B, Moslehi J. Effects of novel angiogenesis inhibitors for the treatment of cancer on the cardiovascular system. Focus on hypertension. *Circulation* 2011;124:1687-91.
6. Youseff G, Links M. The prevention and management of cardiovascular complications of chemotherapy in patients with cancer. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5:233-43.
7. Maitland M, Bakris G, Black H, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitor. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:596-604.
8. Rees M, Khakoo A. Molecular mechanisms of hypertension and heart failure due to antiangiogenic cancer therapies. *Heart Failure Clin* 2011;7:299-311.
9. Syrigos K, Karapanagiotou E, Paraskievi B, et al. Bevacizumab-induced hypertension. *Biodrugs* 2011;25:159-69.
10. Ranpura V, Pulipati B, Chu D, et al. Increased risk of high grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2010;23:460-8.
11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
12. Pande A, Lombardo J, Spangenthal E, et al. Hypertension secondary to anti-angiogenic therapy: experience with bevacizumab. *Anticancer Res* 2007;27:3465-70.
13. Dincer M, Altundag K. Angiotensin converting enzyme inhibitors for bevacizumab induced hypertension. *Ann Pharmacother* 2006;40:2278-9.
14. Copur MS, Obermiller A. An algorithm for the management of hypertension in the setting of vascular endothelial growth factor signaling inhibition. *Clin Colorectal Cancer* 2011;10:151-6.
15. Langenberg MH, van Harpen CM, De Bono J, et al. Effective strategies for management of hypertension after vascular endothelial growth factor signaling inhibition therapy: results from a phase II randomized, factorial, double-blind study of cediranib in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2009;27:6152-9.
16. Izzedine H, Ederhy S, Goldwasser F, et al. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients. *Ann Oncol* 2009;20:807-15.
17. Shord S, Bressler L, Tierney L, et al. Understanding and managing the possible adverse effects associated with bevacizumab. *Am J Health-Syst Pharm* 2009;66:999-1013.

7. TROMBOEMBOLIA VENOSA

El término tromboembolia venosa (TEV) designa a una enfermedad multicausal que tiene dos formas clínicas de presentación, la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia de pulmón (EP). (1) La TVP habitualmente compromete las venas femoropoplíteas pero también puede aparecer en cualquier otro territorio venoso profundo. El cáncer y su tratamiento son factores de riesgo conocidos e independientes para desarrollar una TEV y aumentan respectivamente 4,1 y 6,5 veces la posibilidad de padecer esta enfermedad. (2) Se ha demostrado que la quimioterapia amplifica la capacidad protrombótica de las células neoplásicas produciendo un efecto tóxico directo en el endotelio vascular. (3) La incidencia estimada de TEV en los pacientes con cáncer es 1 episodio/200 enfermos/año y es la segunda causa de muerte en los pacientes neoplásicos internados y ambulatorios. (1, 4, 5) Sin embargo, los estudios necroscópicos han demostrado que la TEV es mucho más frecuente y puede estar presente en hasta un 50% de los casos. (6, 7) El riesgo de padecer una TEV en pacientes con cáncer está relacionado con el tipo y la localización primaria del tumor (adenocarcinomas productores de mucina, tumores malignos de cerebro, neoplasias hematológicas), el estadio de la enfermedad y el tratamiento antineoplásico médico y quirúrgico utilizado. La TEV como manifestación de la cardiotoxicidad del tratamiento médico del cáncer es una consecuencia del uso de accesos venosos, quimioterapia con drogas antiangiogénicas, hormonas y estimulantes de la eritropoyesis (Tabla 7.1). También depende de otros factores concomitantes, como la edad del enfermo, el antecedente de haber padecido una TEV, la inmovilización, cirugía y otras características clínicas que también incrementan la probabilidad de complicaciones trombóticas en los pacientes sin cáncer. (8) Por otro lado, el paciente neoplásico, en comparación con el que no tiene cáncer, presenta un riesgo 10 veces más alto de muerte, 3 veces mayor de recurrencia de la trombosis y al mismo tiempo 3 veces superior de padecer un sangrado mayor durante los 3-6 meses iniciales del tratamiento anticoagulante para la TEV. (9) Finalmente, los pacientes con cáncer que desarrollan una TEV tienen una expectativa de vida más corta y el riesgo de morir después de un episodio tromboembólico es 4-8 veces más elevado que para los que no padecen de cáncer. (10, 11)

7.1. Trombosis venosa profunda de los miembros superiores asociada con los catéteres venosos centrales para el tratamiento del cáncer

Los catéteres venosos centrales (CVC), incluyendo los sistemas totalmente implantables y los catéteres tunelizados de uno o más lúmenes, producen daño endotelial e inflamación de la pared vascular. Son un factor de riesgo conocido, relacionado con el tratamiento del cáncer, para desarrollar una TEV de los miembros superiores que puede involucrar la vena

Tabla 7.1. Drogas y tromboembolia venosa

Drogas	Incidencia
Cisplatino y carboxiplatino	7-10,2%
Talidomida y lenalidomida	17-26%
Erlotinib	4-11%
Vorinostat	4,7-8%
Gemcitabine	1,50%
Panitumumab	2,70%

subclavia, la yugular interna, la axilar y/o la braquial. (12-15) La incidencia de estos episodios, sintomáticos, y asintomáticos, detectados por ecografía o venografía, es del 3,6% y del 20%, respectivamente, y ha disminuido significativamente en los últimos años por causas desconocidas. (15, 19) Los síntomas y los signos de la TVP relacionada con los CVC son inespecíficos y habitualmente están ausentes. Los más comunes son producidos por el efecto local del trombo e incluyen dolor unilateral en el miembro superior, la fosa supraclavicular o la cara, cambios en la coloración de la piel, aparición de venas colaterales superficiales dilatadas en el brazo, el hombro y/o la pared anterior del tórax; aumento de tamaño y/o pérdida de la función en un miembro superior y la mala función del CVC. (20, 21) Menos comunes son los síntomas y signos debidos a una EP o los producidos por una embolia paradójica en el sistema arterial a través de un foramen oval permeable. Estos síntomas y signos pueden utilizarse en forma integrada en un puntaje clínico, validado, para estratificar el riesgo de padecer una TVP vinculada al CVC en los miembros superiores (22) (véase Tabla 7.1) La ecografía por compresión (sensibilidad del 96% y especificidad del 93,5%) y la ecografía Doppler color (sensibilidad del 78-100% y especificidad del 82-100%) son los procedimientos de elección para confirmar el diagnóstico en estos casos. (23, 24) También se han usado con buenos resultados la venografía por tomografía computarizada y la resonancia magnética. (25-27) La venografía es el "patrón oro" para confirmar la presencia de una TVP relacionada con los CVC. Sin embargo, debería reservarse para aquellos enfermos en los que el diagnóstico es dudoso después de realizar las pruebas no invasivas o cuando estas son normales y la sospecha clínica es alta.

7.1.1. Prevención de la trombosis venosa profunda asociada con los catéteres venosos centrales para el tratamiento del cáncer

La tasa de episodios sintomáticos de TVP relacionada con los CVC es baja (3-4%). (17, 18) La mayoría de los estudios de distribución aleatoria no demostraron una diferencia significativa en la incidencia de una TVP relacionada con los CVC entre los enfermos tratados preventivamente con antagonistas de la vitamina K (AVK), (16 28-33) heparina no fraccionada (HNF),

(34) las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) (17, 18, 31, 35, 36) y los controles. Un metaanálisis de los estudios de asignación aleatoria y controlados que compararon cualquier dosis de HNF, HBPM, AVK o fondaparinux contra la no intervención o el placebo, o que compararon dos anticoagulantes diferentes, en pacientes con cáncer y un CVC, no encontró diferencias estadísticamente significativas producidas por estos fármacos en los puntos finales de interés clínico. (37) Por otro lado, algunas guías para la práctica clínica recomiendan específicamente no administrar ninguna dosis de HBPM o warfarina para la profilaxis de la trombosis de los CVC. (19, 20) Solamente se indica como medida preventiva colocar el catéter en el lado derecho del cuerpo y ubicar su extremo distal en la vecindad de la unión de la vena cava superior y la aurícula derecha. (19, 20) En consecuencia, teniendo en cuenta la baja incidencia de TVP relacionada con los CVC y la falta de efectividad demostrada de la trombotprofilaxis farmacológica para disminuir la incidencia de esta complicación, no se recomienda la trombotprofilaxis de rutina en los pacientes ambulatorios con cáncer que tienen un CVC. La necesidad de un tratamiento preventivo de la TEV en estos enfermos deberá ser decidido por el médico teniendo en cuenta el riesgo individual en cada caso (Tabla 7.2).

7.1.1.1. Recomendaciones para la prevención de la trombosis venosa profunda asociada con los catéteres venosos centrales para el tratamiento del cáncer

Teniendo en cuenta la información disponible, se recomienda:

- No indicar trombotprofilaxis de rutina en los pacientes ambulatorios con cáncer que tienen un catéter venoso central (Clase III, Nivel de evidencia A).

7.1.2. Tratamiento de la trombosis venosa profunda asociada con los catéteres venosos centrales para el tratamiento del cáncer

No se han realizado estudios prospectivos controlados para evaluar el tratamiento de la TVP relacionada con los CVC para el tratamiento del cáncer, pero la administración de anticoagulantes es una terapéutica fundamental para mantener permeable el acceso vascular y continuar el tratamiento quimioterápico y/o de sostén, prevenir la propagación del trombo y la EP que complica hasta un tercio de estos casos, el síndrome posflebítico y la trombosis recurrente. (20, 38, 39) Dos estudios prospectivos demostraron que la anticoagulación con HBPM, seguida o no de warfarina, disminuyó la tasa de recurrencia, de EP y permitió mantener el CVC sin un incremento significativo de sangrado mayor. (15, 40) Se desconoce cuál es la duración óptima del trata-

Tabla 7.2. Estratificación clínica del riesgo de padecer una trombosis venosa profunda asociada con un catéter venoso central

CVC o dispositivo implantable en la vena subclavia, o yugular	+ 1 punto
Edema depresible unilateral de la extremidad	+ 1 punto
Dolor localizado en la extremidad	+ 1 punto
Otro diagnóstico más probable	- 1 punto
Probabilidad clínica	
Baja	- 1 o 0 puntos
Intermedia	1 punto
Alta	2-3 puntos
Prevalencia de TVP	
Baja	9-13%
Intermedia	20-38%
Alta	64-70%

CVC: Catéter venoso central. TVP: Trombosis venosa profunda.

Tabla 7.3. Fármacos para la prevención de la tromboembolia venosa en los pacientes con cáncer

Droga	Dosis y vía de administración
HBPM	
Enoxaparina	40 mg/día, subcutánea
Tinzaparina	4.500 U/día, subcutánea o 75 U/kg/día, subcutánea
Dalteparina	5.000 U/día, subcutánea
Fondaparinux	2,5 mg/día, subcutánea
HNF	5.000 U/2-3 veces por día, subcutánea

HBPM: Heparina de bajo peso molecular. HNF: Heparina no fraccionada.

miento anticoagulante y las recomendaciones varían entre 3-6 meses y tiempo indeterminado si el cáncer está activo. (20, 38, 39, 41) En el caso de insuficiencia renal que contraindique el uso de HBPM, el tratamiento deberá basarse en HNF y AVK. (20) El beneficio de la trombólisis, local o sistémica, para el tratamiento de la TVP relacionada con los CVC en el paciente con cáncer es motivo de controversias. Un estudio retrospectivo en pacientes con TVP axilar y subclavia demostró que el tratamiento trombolítico sistémico con uroquinasa, comparado con la anticoagulación, se acompañó de una incidencia parecida de síndrome postrombótico y una tasa alta de sangrado (21%). (42) Este tratamiento y la trombólisis farmacomecánica guiada por catéter deberían tenerse en cuenta en situaciones específicas, cuando la circulación del miembro superior está en riesgo o en los enfermos en los que han fracasado las otras alternativas terapéuticas. (20) También se han utilizado filtros en la vena cava superior, de colocación percutánea, para el tratamiento de la TVP asociada con los CVC en pacientes con cáncer que tenían contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante o en los que la anticoagulación no había sido efectiva. Se encontró una tasa baja de complicaciones relacionadas con el filtro y ninguno de los enfermos desarrolló una EP. (43) Sin embargo, una revisión de la bibliografía (21 artículos, 209 filtros en la vena cava superior), que incluyó enfermos con y sin cáncer, demostró una falta de pruebas para sustentar

la seguridad y la eficacia de esta modalidad terapéutica. (44) Se desconoce cuál es la utilidad del retiro del catéter en la TVP relacionada con los CVC en el paciente con cáncer. Un estudio retrospectivo demostró que el tratamiento anticoagulante fue igualmente adecuado para resolver el síndrome clínico con o sin la extracción del CVC. (45) En estos casos se recomienda no retirar el CVC si funciona normalmente, está correctamente ubicado, no está infectado y mientras sea necesario para el tratamiento. (20) Sin embargo, siempre es adecuado retirar los CVC innecesarios, cuando están presentes contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante o si los síntomas persisten a pesar de la anticoagulación. Está demostrada la relación entre la oclusión luminal y el desarrollo de TVP asociada con el CVC. (15) La trombosis intraluminal y el depósito de fibrina se han tratado satisfactoriamente con fibrinolíticos para recuperar la permeabilidad del acceso vascular. (46-48)

7.1.3. Recomendaciones para el tratamiento de la trombosis venosa profunda asociada con los catéteres venosos centrales para el tratamiento del cáncer

Teniendo en cuenta la información presentada, se recomienda:

- No retirar el CVC si funciona normalmente, y mientras sea necesario para el tratamiento, en los pacientes con cáncer que tienen una TVP relacionada con el CVC (*Clase IIa, Nivel de evidencia C*).

Droga	Dosis y vía de administración
A. Tratamiento inicial	
HNF	Bolo intravenoso de 80 UI/kg de peso corporal seguido de una infusión continua de 18 UI/kg/h. Control de aPTT a las 6 horas, el basal debe prolongarse 1,5-2,3
HBPM	
Enoxaparina	1 mg/kg cada 12 horas o 1,5 mg/kg por vía subcutánea, una vez por día. Si la depuración de creatinina es < 30 ml/min, reducir a 1 mg/kg una vez por día y considerar la HNF como alternativa terapéutica
Dalteparina	200 U/kg/día durante el primer mes, luego 150 U/kg/día
Tinzaparina	175 U/kg por vía subcutánea, una vez por día
Fondaparinux	5 mg una vez por día (peso corporal < 50 kg) por vía subcutánea; 7,5 mg una vez por día (peso corporal 50 kg-100 kg) por vía subcutánea; 10 mg una vez por día (peso corporal > 100 kg) por vía subcutánea
B. Tratamiento extendido (> 3 meses y/o por tiempo indeterminado)	
Dalteparina (monoterapia sin AVK)	200 U/kg/día durante el primer mes, luego 150 U/kg/día durante 5 meses más
Antagonistas de la vitamina K	Dosis ajustada para mantener RIN 2-3

Tabla 7.4. Fármacos para el tratamiento de la tromboembolia venosa en los pacientes con cáncer

La tinzaparina y el fondaparinux han sido explícitamente aprobados internacionalmente para el tratamiento del episodio agudo de la embolia pulmonar. La enoxaparina está aprobada para el tratamiento de la trombosis venosa profunda, con o sin embolia pulmonar. La dalteparina está aprobada para el tratamiento agudo y prolongado de la tromboembolia venosa. HNF: Heparina no fraccionada. HBPM: Heparina de bajo peso molecular. AVK: Antagonistas de la vitamina K.

- Tratamiento anticoagulante con HBPM (Tabla 7.3) en los pacientes con cáncer que tienen una TVP relacionada con el CVC, y sin contraindicaciones para el uso de anticoagulantes (Tabla 7.4), durante todo el tiempo que se mantenga colocado el CVC, y hasta 3 meses después de su retiro (*Clase I, Nivel de evidencia B*).
- Retiro del CVC y el control clínico en los pacientes con cáncer que tienen una TVP relacionada con el CVC y contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante; cuando estas se resuelven, se recomienda el tratamiento anticoagulante con HBPM (véase Tabla 7.3) durante por lo menos tres meses (*Clase I, Nivel de evidencia C*). Cuando persisten las contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante, el médico deberá estimar el riesgo-beneficio individual del tratamiento anticoagulante en cada caso.

7.2. Prevención de la tromboembolia venosa en los pacientes ambulatorios con cáncer que reciben tratamiento antineoplásico

Algunos subgrupos de pacientes ambulatorios con cáncer tienen una incidencia elevada de TEV, similar a la de los enfermos quirúrgicos y no quirúrgicos internados, que es hasta 6,5 veces más alta en los que reciben un tratamiento antineoplásico. (2, 49) Un análisis retrospectivo confirmó que los pacientes ambulatorios tratados con gemcitabina, cisplatino, carboplatino o la combinación de estos antineoplásicos tenían una tasa de TEV del 7-10,2% y el tratamiento hormonal en los pacientes con cáncer de mama (p. ej., tamoxifeno) incrementa 1,5-7 veces el riesgo de TEV. (50, 51) Otro tanto se ha demostrado en pacientes con cáncer que reciben estimulantes de la eritropoyesis. (52) Asimismo, se ha recomendado establecer el riesgo de padecer una TEV asociada con la quimioterapia en los pacientes ambulatorios con cáncer y están disponibles puntajes simples y prácticos para estratificar el riesgo de padecer un episodio trombotico venoso sintomático después de comenzar la quimioterapia en los enfermos ambulatorios con diferentes tipos de neoplasias. (53-55) Además, se debe tener en cuenta que algunos pacientes ambulatorios tratados con quimioterapia tienen un riesgo elevado de padecer una TEV cuando en ellos se combinan algunas de las siguientes situaciones clínicas: 1) antecedente de TEV, 2) cáncer en actividad con riesgo alto de TEV (p. ej., vejiga, testículo, ginecológicos, linfomas, síndromes mieloproliferativos, estómago, páncreas), 3) tratamiento hormonal (tamoxifeno o raloxifeno, dietilestilbestrol, reemplazo hormonal, anticonceptivos), 4) uso de estimulantes de la eritropoyesis (p. ej., eritropoyetina, darbepoetina), 5) índice de masa corporal ≥ 35 , 6) hemoglobina < 10 g/dl, 7) recuento de plaquetas antes de comenzar la quimioterapia $> 300.000/\text{mm}^3$, 8) recuento de leucocitos antes de comenzar la quimioterapia $> 11.000/\text{mm}^3$ y 9) inmovilización. (53, 54, 56, 57) Las pruebas de los beneficios clínicos de la profilaxis antitrombótica en los pacientes ambulatorios con cáncer que reciben quimio-

terapia, originadas en estudios controlados de distribución aleatoria, eran limitadas. (58-61) La prevención primaria de la TEV asociada con la quimioterapia no había demostrado que produjera una reducción significativa de los episodios tromboembólicos, se acompañó de un aumento de los accidentes de sangrado y tampoco hay fármacos antitrombóticos aprobados para esta indicación. En consecuencia, las guías para la práctica clínica de algunas sociedades científicas desaconsejan el empleo de rutina de tromboprofilaxis en los pacientes ambulatorios con cáncer que reciben quimioterapia y han comunicado que son necesarios más ensayos clínicos antes de establecer nuevas recomendaciones en este punto. (39, 53, 57, 62, 63) Sin embargo, recientemente, un estudio de asignación aleatoria en fase II demostró que el apixabán, un inhibidor directo del factor Xa que no necesita control de laboratorio, administrado por vía oral durante un lapso de 12 semanas, fue bien tolerado, con escasos episodios tromboticos y de sangrado mayor, en una población de pacientes oncológicos ambulatorios tratados con quimioterapia. (64) Además, una revisión de nueve estudios de asignación aleatoria controlados ($n = 3.583$) demostró que la tromboprofilaxis primaria con HBPM reduce significativamente la TEV en los pacientes ambulatorios con cáncer que reciben tratamiento con quimioterapia, con un incremento no significativo de sangrado mayor. (65) Asimismo, un estudio multicéntrico de asignación aleatoria (SAVE-ONCO), doble ciego, demostró en 3.200 pacientes ambulatorios que recibieron variados esquemas de quimioterapia por tumores sólidos localmente avanzados, o con metástasis, que una heparina de “ultrabajo” peso molecular (semuloparina) comparada con placebo fue adecuada para reducir el riesgo de TVP de los miembros superiores e inferiores y de EP, sin una aparente consecuencia en la incidencia de sangrado mayor ni en la mortalidad. (66) El 19,7% de los pacientes del grupo tratado con semuloparina y el 18,8% del grupo control además tenían colocado un CVC. Esta investigación tuvo el auspicio económico del fabricante de semuloparina y sus resultados confirmaron los de una revisión sistemática de la bibliografía previa. (67) Un análisis que utilizó los resultados de las dos publicaciones mencionadas anteriormente (66, 67) y los de otra investigación de asignación aleatoria (68) indicó que el uso profiláctico de HBPM en los pacientes que reciben quimioterapia por cáncer durante 12 meses impediría la muerte de aproximadamente 30 enfermos/1.000 tratados y la TEV en 20 enfermos/1.000 tratados con el riesgo de que uno de ellos sufra un episodio de sangrado mayor; en este caso, el beneficio es una probabilidad menor de internación por TEV, aceptando la posibilidad de un riesgo de sangrado mayor, por lo cual debe consensuarse la conducta con el paciente. (69) Una revisión sistemática de la bibliografía evaluó la seguridad y la eficacia de los AVK (warfarina) en pacientes con cáncer y sin indicación profiláctica o terapéutica de anticoagulación. La warfarina se había administrado un mes antes o en el momento de comenzar la quimioterapia y se mantuvo

hasta finalizar el tratamiento antineoplásico o hasta 2 semanas después. Esta estrategia terapéutica se asoció con un incremento absoluto del riesgo de sangrado, mayor y menor, que fue más significativo que la reducción absoluta del riesgo de TEV y sin beneficios en la mortalidad. (70) Un subgrupo especial de pacientes ambulatorios con cáncer que tienen un riesgo alto de padecer una TEV lo constituyen los que padecen mieloma múltiple y son tratados con agentes inmunomoduladores, que tienen la capacidad de inhibir la angiogénesis, como la talidomida o su análogo, la lenalidomida, combinados con dexametasona (17-26%) o doxorubicina o poliquimioterapia (12-28%). (71-74) Un metaanálisis demostró que el uso de otro antiangiogénico, el bevacizumab, administrado en dosis baja o alta, también se asocia con un incremento significativo del riesgo de padecer una TEV en los pacientes con cáncer. (75) Los factores de riesgo trombotico por la enfermedad de base son la presencia de ≥ 2 de los siguientes: 1) concentración de la paraproteína $> 1,6$ g/dl, 2) enfermedad progresiva y 3) hiperviscosidad. (53, 76) Los resultados de algunos estudios sin asignación aleatoria que evaluaron la prevención farmacológica de la TEV en pacientes ambulatorios con mieloma tratados con alguno de estos antiangiogénicos demostraron los beneficios y la seguridad del uso de HBPM. (77, 78) Una dosis fija de warfarina (1-2 mg/día) fue efectiva para disminuir modestamente los episodios

de TEV en los enfermos con mieloma múltiple que recibían talidomida con dexametasona, pero fue inefectiva en los que recibieron talidomida y quimioterapia. (71, 77)

7.2.1. Recomendaciones para la prevención de la tromboembolia venosa en los pacientes ambulatorios con cáncer que reciben tratamiento antineoplásico

Teniendo en cuenta la información disponible, se recomienda:

- Tratamiento con HBPM para la prevención primaria de la TEV (véase Tabla 7.3) en los pacientes ambulatorios con cáncer (p. ej., tumores sólidos localmente avanzados, o con metástasis), y sin contraindicaciones para el uso de anticoagulantes (Tabla 7.5), que tienen un puntaje de riesgo alto, u otros factores de riesgo adicionales para padecer esta enfermedad, desde el comienzo y hasta el final de la quimioterapia y que acepten un riesgo de sangrado mayor al de no usar anticoagulantes (*Clase IIa, Nivel de evidencia A*).
- No utilizar los AVK para la prevención primaria de la TEV en los pacientes ambulatorios con cáncer (p. ej., tumores sólidos localmente avanzados, o con metástasis) que reciben quimioterapia y tienen un puntaje de riesgo alto, u otros factores de riesgo adicionales para padecer esta enfermedad (*Clase III, Nivel de evidencia A*).

Úlcera gastroduodenal activa u otras úlceras en el aparato digestivo
Sangrado activo no controlado (≥ 2 unidades de sangre transfundidas en las últimas 24 horas)
Sangrado crónico, clínicamente significativo > 48 horas
Hemorragia intracraneal reciente
Lesiones encefálicas o de la médula espinal con riesgo alto de sangrado
Aneurisma disecante de la aorta o aneurisma cerebral
Endocarditis infecciosa
Pericarditis y derrame pericárdico
Insuficiencia hepática
Enfermedad renal crónica (depuración de creatinina < 30 ml/min/m ²) (para HBPM)
Hipertensión arterial grave no controlada o hipertensión maligna
Traumatismo encefalocraneano grave
Embarazo (para los antagonistas de la vitamina K)
Hipersensibilidad a la heparina
Trombocitopenia inducida por heparina (para HNF y HBPM)
Trombocitopenia (recuento de plaquetas ≤ 50.000 /mm ³) o disfunción plaquetaria grave (uremia, consumo de medicamentos que alteran la función plaquetaria, hematopoyesis displásica)
Diátesis hemorrágica:
a) Tiempo de protrombina y KPTT prolongados (excluyendo el síndrome antifosfolípido)
b) Deficiencia de factores de la coagulación (p. ej., hepatopatía grave, deficiencia de factor VIII)
Catéter epidural, anestesia espinal o punción lumbar
Cirugía reciente con alto riesgo de sangrado
Riesgo alto de caídas (traumatismo de cráneo)

Tabla 7.5. Contraindicaciones relativas para el uso preventivo o terapéutico de los anticoagulantes en la tromboembolia venosa del paciente con cáncer (57, 62, 63, 84)

- Tratamiento con HBPM para la prevención primaria de la TEV (véase Tabla 7.2) en los pacientes ambulatorios con un diagnóstico reciente de mieloma múltiple, y sin contraindicaciones para el uso de anticoagulantes (véase Tabla 7.4), que reciben agentes inhibidores de la angiogénesis (p. ej., talidomida, lenalidomida) más dexametasona o quimioterapia (*Clase I, Nivel de evidencia B*).

7.3. Prevención de la tromboembolia venosa en los pacientes internados con cáncer tratados con antineoplásicos

El riesgo de desarrollar una TEV se incrementa 8 veces en los pacientes que deben ser internados por una enfermedad aguda. (2) En los pacientes oncológicos este riesgo habitualmente duplica el de los internados sin cáncer. La incidencia comunicada de TEV en los pacientes internados con cáncer, sin tener particularmente en cuenta el tratamiento antineoplásico, es muy amplia (0,6-18%). (79-81) Sin embargo, la prescripción de un tratamiento trombotrófico en los enfermos oncológicos internados está por debajo de lo esperado y el ingreso en el hospital por una neoplasia se ha asociado con una posibilidad baja de recibir trombotrófico. (82, 83) Por otro lado, no se han investigado formalmente los riesgos y los beneficios de la trombotrófico en estos pacientes y siempre se debe tener en cuenta el riesgo de sangrado. (57, 62, 63, 84) Tres revisiones sistemáticas de la bibliografía evaluaron la profilaxis farmacológica de la TEV contra la no profilaxis en pacientes internados por una enfermedad no quirúrgica. (85-87) Los fármacos utilizados para la trombotrófico fueron HNF dos o tres veces por día, diferentes HBPM y fondaparinux durante 6-21 días o hasta el alta hospitalaria, lo que aconteciera primero. La trombotrófico farmacológica se asoció con una disminución significativa de los episodios sintomáticos de TVP y EP mortal. (85-87) Los efectos en la EP no mortal, sangrado mayor y mortalidad por cualquier causa no alcanzaron significación estadística. (85-87) Algunos de los enfermos incorporados en estas investigaciones tenían cáncer, pero en ninguna de ellas se estableció si la internación estuvo determinada por una condición clínica aguda o por el tratamiento antineoplásico; tampoco comunicaron la tasa de sangrado en este subgrupo de pacientes. El American College of Chest Physicians, en sus recomendaciones para la prevención de la TEV en pacientes no quirúrgicos hospitalizados, considera que el cáncer en actividad (p. ej., pacientes con metástasis locales o a distancia y/o que han recibido quimioterapia o radioterapia en los 6 meses previos) y la reducción de la movilidad (pacientes confinados en la cama que se movilizan solo para ir al baño por un lapso ≥ 3 días) son factores de riesgo mayores para padecer una complicación tromboembólica venosa. (57) Además, numerosas guías para la práctica clínica recomiendan el tratamiento preventivo de la TEV en el paciente con cáncer cuando ingresa en el hospital, sin tener en cuenta el motivo de la internación ni puntualmente el tratamiento antineoplásico. (39, 57, 62, 63, 88) Los mé-

todos mecánicos de trombotrófico, medias de compresión graduada y aparatos de compresión neumática intermitente, tienen la ventaja de no provocar sangrado y pueden representar una opción terapéutica para los enfermos que tienen una hemorragia activa o un riesgo alto de padecerla. No se han realizado estudios para evaluar esta terapéutica en enfermos internados por cáncer durante el tratamiento antineoplásico. Los resultados de las publicaciones que evaluaron las medias de compresión graduada en pacientes no quirúrgicos internados por un accidente cerebrovascular o un infarto agudo de miocardio no demostraron beneficios en la prevención de la TEV y se asociaron con un riesgo del 5% de padecer lesiones en la piel. (89-91) Una revisión sistemática de las publicaciones que utilizaron aparatos de compresión neumática intermitente, para prevenir la TEV en pacientes quirúrgicos, no pudo confirmar ni excluir beneficios en mortalidad ni en la tasa de EP, pero sí demostró una disminución de la incidencia de TVP. (92) Sin embargo, los métodos mecánicos de trombotrófico siguen siendo recomendados para los pacientes internados por una enfermedad no quirúrgica que tienen un sangrado activo o un riesgo alto de padecerlo y un riesgo alto de trombotrófico venosa. (57)

7.3.1. Recomendaciones para la prevención de la tromboembolia venosa en los pacientes internados con cáncer tratados con antineoplásicos

Teniendo en cuenta la información disponible, se recomienda:

- Tratamiento con HNF dos o tres veces por día, HBPM o fondaparinux para la prevención primaria de la TEV (véase Tabla 7.2) en los pacientes internados con cáncer, reducción de la movilidad, y sin contraindicaciones para el uso de anticoagulantes (véase Tabla 7.4), durante la duración de la internación (*Clase I, Nivel de evidencia A*).
- Tratamiento con medias de compresión graduada o aparatos de compresión neumática intermitente para la prevención primaria de la TEV, en los pacientes internados con cáncer, reducción de la movilidad, que tienen un sangrado activo u otras contraindicaciones para el uso de anticoagulantes (véase Tabla 7.4), en vez de no realizar ninguna medida de trombotrófico, durante la duración de la internación (*Clase IIb, Nivel de evidencia C*).

7.4. Diagnóstico y tratamiento de la tromboembolia venosa en los pacientes con cáncer tratados con antineoplásicos

7.4.1. Diagnóstico de la tromboembolia venosa en los pacientes con cáncer tratados con antineoplásicos

La discusión detallada de la estrategia diagnóstica de una TEV en el paciente con cáncer que está recibiendo o ha recibido un tratamiento antineoplásico supera los alcances de este Consenso. El diagnóstico debe basarse en un alto índice de sospecha y en los síntomas y signos frecuentes de esta enfermedad (Tabla 7.6). Sin embargo, se debe tener en cuenta que la TEV puede ser

asintomática y diagnosticarse por estudios de imagen solicitados con otros fines. Por otro lado, un diagnóstico fundamentado exclusivamente en el análisis de los factores de riesgo, síntomas y signos, alteraciones electrocardiográficas (p. ej., bloqueo de rama derecha, taquicardia sinusal, onda P pulmonar, desviación del eje eléctrico a la derecha, patrón S1Q3T3), estudio de los gases en sangre y cambios en la radiología de tórax tiene una sensibilidad y especificidad baja para confirmar o descartar una TEV. En consecuencia, es indispensable recurrir a alguno de los algoritmos diagnósticos no invasivos tradicionales, establecido con pruebas objetivas. (93-96) No obstante, los enfermos con cáncer y tratamiento antineoplásico evaluados en estos estudios fueron una minoría y se desconoce si la estrategia es segura y/o efectiva. La medición del dímero-D en la evaluación diagnóstica de la TEV del paciente con cáncer es motivo de controversia, habida cuenta de que su especificidad es más baja que en los enfermos sin cáncer. (97, 98) Además, se debe establecer el riesgo de mortalidad precoz de la EP teniendo en cuenta la presencia o la ausencia de determinados signos clínicos (*shock*, hipotensión arterial) e indicadores de disfunción del ventrículo derecho y/o de lesión miocárdica. De esta manera es posible establecer tres categorías de riesgo diferentes de morir por una EP (Tabla 7.7) y seleccionar adecuadamente el tratamiento. (93)

7.4.2. Tratamiento de la tromboembolia venosa en los pacientes con cáncer tratados con antineoplásicos

Los anticoagulantes por vía parenteral son los fármacos de elección para el tratamiento inicial (5-7 días) de una TEV objetivamente demostrada. Esta indicación no se modifica cuando esta enfermedad aparece en un paciente con cáncer, hubiera recibido o no un tratamiento antineoplásico. (39, 62, 63, 88, 99) En estos casos se recomienda una duración mínima del tratamiento de 3-6 meses y por tiempo indefinido mientras el cáncer

está en actividad. (39, 62, 63, 88, 99) La eficacia de la HNF es similar a la de las HBPM para el tratamiento inicial (5-10 días) de la TEV asociada con el cáncer, independientemente del tratamiento antineoplásico utilizado. Pero una revisión sistemática de la bibliografía demostró que las HBPM tienen un beneficio de supervivencia a los tres meses y una tasa similar de recurrencia. En este análisis no se encontraron datos relacionados con el pronóstico de sangrado, trombocitopenia ni síndrome posflebítico y las ventajas de las HBPM sobre la HNF no se manifestaron en los pacientes sin cáncer. (100) Asimismo, un estudio de asignación aleatoria y controlado demostró que una HBPM (dalteparina) fue más efectiva que los AVK para el tratamiento prolongado de la TEV y su uso se asoció con una disminución del riesgo de recurrencia de un episodio sintomático del 52% sin incrementar el riesgo de sangrado. (101) Estos resultados también fueron confirmados por una revisión sistemática de la bibliografía, que además demostró que la HBPM no modificaba la mortalidad. (102) Para obtener estos beneficios terapéuticos las HBPM deben administrarse durante ≥ 6 meses. (101) En estos tratamientos extendidos se recomienda ajustar la dosis inicial de HBPM después del primer mes y completarlos utilizando un 75-80% de la dosis inicial (63, 101) Parece probable que estos efectos beneficiosos de las HBPM sean más significativos en los enfermos que tienen metástasis, tratados con quimioterapia agresiva, formas extensas de TEV, disfunción hepática, mal estado nutricional o que prefieren evitar los controles de laboratorio. (99) Habida de cuenta que el cáncer y el tratamiento antineoplásico son fuertes factores de riesgo de TEV, en algunos pacientes seleccionados se debe considerar el tratamiento por tiempo indefinido. Los riesgos y los beneficios de mantener la HBPM después de 6 meses de tratamiento o reemplazarla por los AVK dependen del juicio clínico porque no hay estudios relacionados

Trombosis venosa profunda
Dolor espontáneo o a la palpación del territorio venoso profundo afectado
Edema asimétrico con godet en miembro sintomático, tumefacción de todo el miembro inferior o tumefacción de la pantorrilla (perímetro de la pantorrilla enferma 3 cm mayor que la asintomática medida 10 cm por debajo de la tuberosidad tibial)
Cambios de coloración en la piel
Dilatación de las venas colaterales superficiales no varicosas
Embolia pulmonar
Disnea (85%)
Dolor torácico, pleurítico (40%)
Hemoptisis
Ansiedad, sudoración, síncope
Cianosis, taquicardia, hipotensión, <i>shock</i> cardiogénico, fiebre
Disfunción del VD, signos de TVP

VD: Ventrículo derecho. TVP: Trombosis venosa profunda.

Tabla 7.6. Síntomas y signos frecuentes de una tromboembolia venosa

Tabla 7.7. Estratificación del riesgo de mortalidad por una embolia pulmonar (93)

Riesgo de mortalidad	Signos clínicos	Disfunción del VD	Lesión miocárdica
	Shock o hipotensión	Dilatación, hipocinesia, o sobrecarga de presión en el ecocardiograma; BNP o NT-proBNP elevados; aumento de presiones en el circuito pulmonar	Troponina cardíaca T o I positivas
Alto (> 15%)	Sí	Sí	Sí
Intermedio (3 -15%)	No	Sí/No	No/Sí
Bajo (< 1%)	No	No	No

BNP: Péptido natriurético cerebral. NT-proBNP: Prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral. VD: Ventrículo derecho.

con este punto. (62) Se debe tener en cuenta que las interacciones farmacológicas (p. ej., fluorouracilo), el deterioro del estado de nutrición, las náuseas y los vómitos y la insuficiencia hepática pueden producir amplias fluctuaciones de la RIN en los pacientes con cáncer tratados con AVK y quimioterapia. (63) También se debe tener en cuenta que es más fácil revertir la anticoagulación con HBPM en comparación con los AVK en este grupo de enfermos, en los que es factible la necesidad de realizar procedimientos diagnósticos y/o terapéuticos invasivos. No obstante, los AVK son fármacos aceptables para el tratamiento extendido de la TEV en el paciente con cáncer cuando las HBPM no están disponibles. Por estos motivos, el tratamiento de elección de la TEV vinculada con el cáncer, independientemente del tratamiento antineoplásico utilizado, son las HBPM. (39, 62, 63, 99) Algunos estudios compararon, con resultados satisfactorios, la eficacia y la seguridad del rivaroxabán con la anticoagulación inicial y prolongada estándar para el tratamiento de la TEV aguda y sintomática en pacientes entre los que muy pocos tenían cáncer. (103, 104) La falta de información relacionada con este subgrupo de pacientes y algunas preocupaciones, aparecidas después de la comercialización de los inhibidores orales del factor X y referidas al riesgo de sangrado, no permiten formular actualmente recomendaciones terapéuticas con este grupo de anticoagulantes en los pacientes oncológicos con tratamiento antineoplásico, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en estudios retrospectivos (105) y en otros grupos de enfermos, (99, 106) a pesar de no estar específicamente estudiados los beneficios y las desventajas de la colocación de un filtro en la vena cava inferior en el paciente con cáncer, con o sin tratamiento antineoplásico, y en concordancia con otras guías para la práctica clínica. (39, 62, 63) La decisión de utilizar un dispositivo definitivo o removible se relacionará con la duración estimada de su necesidad y se deberá iniciar un tratamiento con anticoagulantes

tan pronto como las contraindicaciones hubieren desaparecido. También debería considerarse la colocación de un filtro en la vena cava inferior en los pacientes con cáncer, independientemente de haber recibido o no un tratamiento antineoplásico, que tienen: 1) escasa adhesión al tratamiento anticoagulante, 2) una capacidad funcional cardiopulmonar basal deteriorada que hace posible que una nueva EP ponga en peligro la vida y 3) el antecedente de múltiples episodios de EP con hipertensión pulmonar tromboembólica. (39)

7.4.2.1. Recomendaciones para el tratamiento de la tromboembolia venosa en los pacientes con cáncer tratados con antineoplásicos

Teniendo en cuenta la información disponible, se recomienda:

- Tratamiento con anticoagulantes por vía parenteral para la TEV de los pacientes con cáncer, sin contraindicaciones para el uso de anticoagulantes (véase Tabla 7.4), durante 3-6 meses y por tiempo indefinido mientras el cáncer está en actividad, independientemente del tratamiento antineoplásico recibido (*Clase I, Nivel de evidencia B*).
- Comenzar el tratamiento por vía parenteral con anticoagulantes, en los pacientes con cáncer en actividad que tienen una alta probabilidad clínica de padecer una TEV, y sin contraindicaciones para el uso de anticoagulantes (véase Tabla 7.4), en vez de no realizar el tratamiento hasta tener los resultados objetivos que confirmen el diagnóstico de esta enfermedad (*Clase IIa, Nivel de evidencia C*).
- Tratamiento anticoagulante parenteral inicial con HBPM (véase Tabla 7.3), en vez de los AVK, para la TEV de los pacientes con cáncer, y sin contraindicaciones para el uso de anticoagulantes (véase Tabla 7.4), durante 3-6 meses y por tiempo indefinido mientras el cáncer está en actividad, independientemente del tratamiento antineoplásico recibido (*Clase IIa, Nivel de evidencia B*).

- Colocación de un filtro en la vena cava inferior en los pacientes con cáncer y una TVP cuando existen contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante y para aquellos con una EP recurrente a pesar de un tratamiento anticoagulante adecuado, independientemente de haber recibido o no un tratamiento antineoplásico (*Clase I, Nivel de evidencia B*).
- Trombolíticos en los pacientes con cáncer cuidadosamente seleccionados que tienen una EP masiva e hipotensión arterial (presión arterial sistólica < 90 mm Hg), sin un riesgo alto de sangrado, independientemente de haber recibido o no un tratamiento antineoplásico (*Clase IIa, Nivel de evidencia B*).

BIBLIOGRAFÍA

1. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo FG, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines (8th edition). Chest 2008;133:S381-453.
2. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. Arch Intern Med 2000;160:809-15.
3. Haddad TC, Greeno EW. Chemotherapy-induced thrombosis. Thromb Res 2006;118:555-68.
4. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. Arch Intern Med 1998;158:585-93.
5. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. J Thromb Haemost 2007;5:632-4.
6. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyrén O, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. Lancet 1998;351:1077-80.
7. Ottinger H, Belka C, Kozole G, Engelhard M, Meusers P, Paar D. Deep venous thrombosis and pulmonary artery embolism in high-grade non Hodgkin's lymphoma: Incidence, causes and prognostic relevance. Eur J Haematol 1995;54:186-94.
8. Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. Circulation 2003;107:I-17-I-21.
9. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood 2002;100:3484-8.
10. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med 1996;125:1-7.
11. Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, et al. The clinical course of pulmonary embolism. N Engl J Med 1992;326:1240-5.
12. Tesselaar ME, Ouwkerk J, Nooy MA, Rosendaal FR, Osanto S. Risk factors for catheter-related thrombosis in cancer patients. Eur J Cancer 2004;40:2253-9.
13. Cortelezzi A, Moia M, Falanga A, Pogliani EM, Agnelli G, Bonizzoni E, et al. Incidence of thrombotic complications in patients with haematological malignancies with central venous catheters: A prospective multicentre study. Br J Haematol 2005;129:811-7.
14. Rosovsky RP, Kuter DJ. Catheter-related thrombosis in cancer patients: pathophysiology, diagnosis, and management. Hematol Oncol Clin North Am 2005;19:183-202.
15. Lee AY, Levine MN, Butler G, Webb C, Costantini L, Gu C, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of catheter related thrombosis in adult patients with cancer. J Clin Oncol 2006;24:1404-8.
16. Couban S, Goodyear M, Burnell M, Dolan S, Wasi P, Barnes D, et al. Randomized placebo-controlled study of low-dose warfarin for the prevention of central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer. J Clin Oncol 2005;23:4063-9.
17. Verso M, Agnelli G, Bertoglio S, Somma FC, Paoletti F, Ageno W, et al. Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism associated with central vein catheter: a double-blind, placebo controlled, randomized study in cancer patients. J Clin Oncol 2005;23:4057-62.
18. Karthaus M, Kretzchmar A, Kroning A, Biakhov M, Irwin D, Marschner N, et al. Dalteparin for prevention of catheter-related complications in cancer patients with central venous catheters: final results of a double-blind, placebo-controlled phase III trial. Ann Oncol 2006;17:289-96.
19. Farge D, Durant C, Villiers S, Long A, Mahr A, Marty M, et al; Groupe Francophone Thrombose et Cancer (GFTC). Lessons from French National Guidelines on the treatment of venous thrombosis and central venous catheter thrombosis in cancer patients. Thromb Res 2010;125(Suppl 2):S108-S116.
20. Debourdeau P, Kassab Chahmi D, Le Gal G, Kriegel I, Desruennes E, Douard MC, et al; Working group of the SOR; French National Federation of Cancer Centers. 2008 SOR guidelines for the prevention and treatment of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer: report from the working group. Ann Oncol 2009;20:1459-71.
21. Wagman LD, Baird MF, Bennett CL, Bockenstedt PL, Cataland SR, Fanikos J, et al. Venous thromboembolic disease. Clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2006;4:838-69.
22. Constans J, Salmi RL, Sevestre-Pietri MA, Perusat S, Nguon M, Degeilh M, et al. A clinical prediction score for upper extremity deep venous thrombosis. Thromb Hemost 2008;99:202-7.
23. Koksoy C, Kuzu A, Kutlay J, Erden I, Ozcan H, Ergin K. The diagnostic value of colour Doppler ultrasound in central venous catheter related thrombosis. Clin Radiol 1995;50:687-9.
24. Gaitini D, Beck-Razi N, Haim N, Brenner B. Prevalence of upper extremity deep venous thrombosis diagnosed by color duplex sonography in cancer patients with central venous catheters. J Ultrasound Med 2006;25:1297-303.
25. Kroencke TJ, Taupitz M, Arnold R, Fritsche L, Hamm B. Three-dimensional gadolinium-enhanced magnetic resonance venography in suspected thrombo-occlusive disease of the central chest veins. Chest 2001;120:1570-6.
26. Male C, Chait P, Ginsberg JS, Hanna K, Andrew M, Halton J, et al. Comparison of venography and ultrasound for the diagnosis of asymptomatic deep vein thrombosis in the upper body of children: results of the PARKAA study. Thromb Haemost 2002;87:593-8.
27. Bernardi E, Pesavento R, Prandoni P. Upper extremity deep vein thrombosis. Semin Thromb Hemost 2006;32:729-36.
28. Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, Bothe A Jr, Benotti PN, Arkin CF, et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomized prospective trial. Ann Intern Med 1990;112:423-8.
29. De Cicco M, Matovic M, Balestreri L, Steffan A, Pacenzia R, Malafonte M, et al. Early and short-term acenocumarine or dalteparin for the prevention of central vein catheter-related thrombosis in cancer patients: a randomized controlled study based on serial venographies. Ann Oncol 2009;20:1936-42.
30. Young AM, Billingham LJ, Begum G, et al. Warfarin thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters (WARP): an open-label randomised trial. Lancet 2009;373:567-74.
31. Mismetti P, Mille D, Laporte S, Charlet V, Buchmüller-Cordier A, Jacquin JP, et al. Low-molecular-weight heparin (nadroparin) and very low doses of warfarin in the prevention of upper extremity thrombosis in cancer patients with indwelling long-term central venous catheters: a pilot randomized trial. Haematologica 2003;88:67-73.
32. Heaton DC, Han DY, Inder A. Minidose (1 mg) warfarin as prophylaxis for central vein catheter thrombosis. Intern Med J 2002;32:84-8.
33. Young AM, Billingham LJ, Begum G, Kerr DJ, Hughes AI, Rea DW, et al. Warfarin thromboprophylaxis in cancer patients with

- central venous catheters (WARP): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009;373:567-74.
34. Abdelkefi A, Ben Othman T, Kammoun L, Chelli M, Romdhane NB, Kriaa A, et al. Prevention of central venous line-related thrombosis by continuous infusion of low-dose unfractionated heparin, in patients with haemato-oncological disease. A randomized controlled trial. *Thromb Haemost* 2004;92:654-61.
35. Niers TM, Di Nisio M, Klerk CP, Baarslag HJ, Büller HR, Biemond BJ. Prevention of catheter-related venous thrombosis with nadroparin in patients receiving chemotherapy for hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled study. *J Thromb Haemost* 2007;5:1878-82.
36. Massicotte P, Julian JA, Gent M, Shields K, Marzinotto V, Szechtman B, et al. An open-label randomized controlled trial of low molecular weight heparin for the prevention of central venous line-related thrombotic complications in children: the PROTEKT trial. *Thromb Res* 2003;109:101-8.
37. Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, Yosuico VE, Barba M, Sperati F, et al. Anticoagulation for patients with cancer and central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD006468.
38. Linenberger ML. Catheter-related thrombosis: risks, diagnosis and management. *J Natl Compr Canc Netw* 2006;4:889-901.
39. 39. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp; consultado el 30/04/2012.
40. Savage KJ, Wells PS, Schulz V, Goudie D, Morrow B, Cruickshank M, et al. Outpatient use of low molecular weight heparin (Dalteparin) for the treatment of deep vein thrombosis of the upper extremity. *Thromb Haemost* 1999;82:1008-10.
41. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol* 2003;21:3665-75.
42. Sabeti S, Schillinger M, Miekusch W, Haumer M, Ahmadi R, Minar E. Treatment of subclavian-axillary thrombosis: long-term outcome of anticoagulation versus systemic thrombolysis. *Thromb Res* 2002;108:279-85.
43. Spence LD, Gironta MG, Malde HM, Mickolick CT, Geisinger MA, Dolmatch BL. Acute upper extremity deep vein thrombosis: safety and effectiveness of superior vena cava filters. *Radiology* 1999;210:53-8.
44. Owens CA, Bui JT, Knuttinen MG, Gaba RC, Carrillo TC. Pulmonary embolism from upper extremity deep vein thrombosis and the role of superior vena cava filters: a review of the literature. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21:779-87.
45. Frank DA, Meuse J, Hirsch D, Ibrahim JG, van den Abbeele AD. The treatment and outcome of cancer patients with thromboses on central venous catheters. *J Thromb Thrombolysis* 2000;10:271-5.
46. Timoney JP, Malkin MG, Leone DM, Groeger JS, Heaney ML, Keefe DL, et al. Safe and cost effective use of alteplase for the clearance of occluded central venous devices. *J Clin Oncol* 2002;20:1918-22.
47. Haire WD, Deitcher SR, Mullane KM, Jaff MR, Firszt CM, Schulz GA, et al. Recombinant urokinase for restoration of patency in occluded central venous access devices. A double-blind, placebo-controlled trial. *Thromb Haemost* 2004;92:575-82.
48. Moll S, Kenyon P, Bertoli L, De Maio J, Homesley H, Deitcher SR. Phase II trial of alfineprase, a novel-acting fibrin degradation agent, for occluded venous devices. *J Clin Oncol* 2006;24:3056-60.
49. Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66.329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost* 2006;4:529-35.
50. Barni S, Labianca R, Agnelli G, Bonizzoni E, Verso M, Mandalà M, et al. Chemotherapy-associated thromboembolic risk in cancer outpatients and effect of nadroparin thromboprophylaxis: results of a retrospective analysis of the PROTECHT study. *J Transl Med* 2011;9:179.
51. McCaskill-Stevens W, Wilson J, Bryant J, Mamounas E, Garvey L, James J, et al. Contralateral breast cancer and thromboembolic events in African American women treated with tamoxifen. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1762-9.
52. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, Piper M, Schwarzer G, Sandercock J, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003407.
53. Streiff MB, Bockenstedt PL, Catalana SR, Chesney C, Eby C, Fanikos J, et al. Venous thromboembolic disease. *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9:714-77.
54. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111:4902-7.
55. Ay C, Dunkler D, Marosi C, Chiriac AL, Vormittag R, Simanek R, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010;116:5377-82.
56. Mandalà M, Prins M, Labianca C, Labianca R, Tondini C, Russo L, et al. Acquired and inherited risk factors for developing venous thromboembolism in cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a prospective trial. *Ann Oncol* 2010;21:871-6.
57. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e195S-226S.
58. Levine M, Hirsh J, Gent M, Arnold A, Warr D, Falanga A, et al. Double-blind randomised trial of a very-low dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994;343:886-9.
59. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, Verso M, Mandalà M, Cavanna L, et al; PROTECHT Investigators. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo controlled, double blind study. *Lancet Oncol* 2009;10:943-9.
60. Perry JR, Julian JA, Laperriere NJ, Geerts W, Agnelli G, Rogers LR, et al. PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin low-molecularweight heparin thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. *J Thromb Haemost* 2010;8:1959-65.
61. Haas SK, Freund M, Heigener D, Heilmann L, Kemkes-Matthes B, von Tempelhoff GF, et al; TOPIC Investigators. Low-molecular-weight heparin versus placebo for the prevention of venous thromboembolism in metastatic breast cancer or stage III/IV lung cancer. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012;18:159-65.
62. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clarke-Pearson D, Flowers C, Jahanzeb M, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:5490-505.
63. Mandalà M, Falanga A, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl 6):vi85-92.
64. Levine MN, Gu C, Liebman HA, Escalante CP, Solymoss S, Deitchman D, et al. A randomized phase II trial of apixaban for the prevention of thromboembolism in patients with metastatic cancer. *J Thromb Haemost* 2012;10:807-14.
65. Di Nisio M, Porreca E, Ferrante N, Otten HM, Cuccurullo F, Rutjes AW. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Feb 15;2:CD008500.
66. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, Fisher W, Lassen MR, Mismetti P, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med* 2012;366:601-9.
67. Akl EA, Gunukula S, Barba M, Yosuico VE, van Doormaal FF, Kuipers S, et al. Parenteral anticoagulation in patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;4:CD006652.
68. van Doormaal FF, Di Nisio M, Otten HM, Richel DJ, Prins M, Buller HR. Randomized trial of the effect of the low molecular weight heparin nadroparin on survival in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:2071-6.

69. Akl EA, Schünemann HJ. Routine heparin for patients with cancer? One answer, more questions. *N Engl J Med* 2012;366:661-2.
70. Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, Yosucio VE, Barba M, Terrenato I, et al. Oral anticoagulation in patients with cancer who have no therapeutic or prophylactic indication for anticoagulation. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Jun 15:CD006466.
71. Cavo M, Zamagni E, Cellini C, Tosi P, Cangini D, Cini M, et al. Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving first-line thalidomide-dexamethasone therapy. *Blood* 2002;100:2272-3.
72. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR; Eastern Cooperative Oncology Group. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma. A clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006;24:431-6.
73. Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, Badros A, Desikan R, Gopal AV, et al. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 2001;98:1614-5.
74. Bennett CL, Angelotta C, Yarnold PR, Evens AM, Zonder JA, Raisch DW, et al. Thalidomide- and lenalidomide-associated thromboembolism among patients with cancer. *JAMA* 2006;296:2558-60.
75. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:227-85.
76. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22:414-23.
77. Zangari M, Barlogie B, Anaissie E, Saghaffar F, Eddlemon P, Jacobson J, et al. Deep vein thrombosis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy: effects of prophylactic and therapeutic anticoagulation. *Br J Haematol* 2004;126:715-21.
78. Minnema MC, Breikreutz I, Auwerda JJ, van der Holt B, Cremer FW, van Marion AM, et al. Prevention of venous thromboembolism with low molecular-weight heparin in patients with multiple myeloma treated with thalidomide and chemotherapy. *Leukemia* 2004;18:2044-6.
79. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, Rimm AA. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy: Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:285-91.
80. Stein PD, Beemath A, Meyers FA, Skaf E, Sanchez J, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in patients hospitalized with cancer. *Am J Med* 2006;119:60-8.
81. Kröger K, Weiland D, Ose C, Neumann N, Weiss S, Hirsch C, et al. Risk factors for venous thromboembolic events in cancer patients. *Ann Oncol* 2006;17:297-303.
82. Kakkar AK, Levine M, Pinedo HM, Wolff R, Wong J. Venous thrombosis in cancer patients: Insights from the FRONTLINE survey. *Oncologist* 2003;8:381-8.
83. Kahn SR, Panju A, Geerts W, Pineo GF, Desjardins L, Turpie AG, et al; CURVE study investigators. Multicenter evaluation of the use of venous thromboembolism prophylaxis in acutely ill medical patients in Canada. *Thromb Res* 2007;119:145-55.
84. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, Chong BH, Froehlich JB, Kakkar AK, et al; IMPROVE Investigators. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest* 2011;139:69-79.
85. Alikhan R, Cohen AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in general medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD003747.
86. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007;146:278-88.
87. Lloyd NS, Douketis JD, Moinuddin I, Lim W, Crowther MA. Anticoagulant prophylaxis to prevent asymptomatic deep vein thrombosis in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2008;6:405-14.
88. Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; Cyprus Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; European Venous Forum; International Surgical Thrombosis Forum; International Union of Angiology; Union Internationale de Phlebologie. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2006;25:101-61.
89. Kierkegaard A, Norgren L. Graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993;14:1365-8.
90. Dennis M, Sandercock PA, Reid J, Graham C, Murray G, Venables G, et al; CLOTS Trials Collaboration. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2009;373:1958-65.
91. Muir KW, Watt A, Baxter G, Grosset DG, Lees KR. Randomized trial of graded compression stockings for prevention of deep-vein thrombosis after acute stroke. *QJM* 2000;93:359-64.
92. Roderick P, Ferris G, Wilson K, Halls H, Jackson D, Collins R, et al. Towards evidence based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. *Health Technol Assess* 2005;9:1-78.
93. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2008;29:2276-315.
94. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, et al. Diagnosis of DVT. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2) (Suppl):e351S-e418S.
95. Ouellette DW, Patocka C. Pulmonary embolism. *Emerg Med Clin North Am* 2012;30:329-75.
96. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet* 2012;379:1835-46.
97. Schutgens RE, Beckers MM, Haas FJ, Biesma DH. The predictive value of D-dimer measurement for cancer in patients with deep vein thrombosis. *Haematologica* 2005;90:214-9.
98. Lecumberri R, Pegenaute C, Páramo JA. Aplicabilidad clínica de la determinación del dímero-D en pacientes con cáncer. *Med Clin (Barc)* 2011;137:453-8.
99. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Samuel Z, Goldhaber SZ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl):e419S-e494S.
100. Akl EA, Rohilla S, Barba M, Sperati F, Terrenato I, Muti P, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cancer* 2008;113:1685-94.
101. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-53.
102. Akl EA, Barba M, Rohilla S, Terrenato I, Sperati F, Muti P, et al. Low-molecular-weight heparins are superior to vitamin K antagonists for the long term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a Cochrane systematic review. *J Exp Clin Cancer Res* 2008;27:1-22.
103. Agnelli G, Gallus A, Goldhaber SZ, Haas S, Huisman MV, Hull RD, et al; ODIXa-DVT Study Investigators. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban (BAY 59-7939): the ODIXa-DVT (Oral Direct factor Xa

Inhibitor BAY 59-7939 in patients with acute symptomatic Deep-Vein Thrombosis) study. *Circulation* 2007;116:180-7.

104. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97.

105. Kim HS, Preece SR, Black JH, Pham LD, Streiff MB. Safety of catheter-directed thrombolysis for deep venous thrombosis in cancer patients. *J Vasc Surg* 2008;47:388-94.

106. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al; on behalf of the American Heart Association Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:1788-830.

8. TROMBOSIS ARTERIAL

Los eventos tromboembólicos junto con las infecciones constituyen la causa de mayor mortalidad en los pacientes con cáncer y reducen significativamente la supervivencia. (1, 2) Los eventos arteriales son menos frecuentes que los venosos. Mientras que la trombosis venosa tradicionalmente se ha asociado con la hipercoagulabilidad y la ectasia vascular, la trombosis arterial está relacionada con la elevada reactividad plaquetaria y daño de la pared vascular. Si bien los factores considerados de riesgo para trombosis venosa incluían cáncer, cirugía, embarazo y estrógenos y para trombosis arterial comprendían hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo, síndrome metabólico e hiperlipidemia, los criterios actuales reconocen condiciones comunes para ambos eventos. (3) La comunicación de accidentes cerebrovasculares o de infarto de miocardio por fuera de los episodios embólicos constituye uno de los principales sesgos de las publicaciones, lo cual genera un subregistro de la trombosis arterial.

8.1. Incidencia

El cáncer está asociado con un incremento en el riesgo de eventos tromboembólicos venosos y arteriales, que incluye trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, accidente cerebrovascular, angina de pecho e infarto miocárdico. Un estudio sobre 4.500 pacientes halló un incremento del 2,7% en el riesgo de desarrollar trombosis arterial y de 47 veces en mortalidad respecto de la población general. (2) Diversos factores se han asociado con los eventos tromboembólicos en pacientes con cáncer, como la edad, el tipo de tumor (más frecuente en cáncer de páncreas, ovario, pulmón), la magnitud de la enfermedad, la hospitalización, los catéteres centrales y la predisposición hereditaria. Sumado a lo antes mencionado, el tratamiento activo con distintos agentes agrega un riesgo adicional. Varios estudios clínicos controlados han demostrado el incremento en el número de eventos tromboembólicos en mujeres con cáncer de mama y tratamiento quimioterápico y hormonal. (4, 5) En un estudio de cohortes se observó que el cáncer *per se* incrementa 4,1 veces el riesgo de trombosis y la adición de quimioterapia lo aumenta 6,5 veces. (1) Entre los agentes quimioterápicos con mayor riesgo de eventos tromboembólicos se destaca el cisplatino evaluado durante el tratamiento de diversos tumores (pulmón, uroteliales, germinales, esofagogástrico, páncreas y otros), con una incidencia del 7,8-18,1% (6-9) (Tabla 8.1). La experiencia del Memorial Sloan Kettering Cancer Center demostró que sobre 932 pacientes tratados con cisplatino hubo 169 eventos tromboembólicos, de los cuales el 49% fueron trombosis venosa profunda, el 25% embolia pulmonar, el 13,6% trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, el 8,3% eventos arteriales y el 3% venoso-arterial. Los factores de riesgo identificados en esta población fueron la edad y la presencia de un catéter central. (10) En relación con los agentes que inhiben

Tabla 8.1. Drogas y tromboembolia arterial

Drogas	Incidencia
Cisplatino	7,8-18,2%
Sorafenib	17,90%
Bevacizumab	3,80%
Gemcitabine	1,50%
Pazopanib	1,00%
Talidomida	1,00%
Lenalidomida	1,00%
Tamoxifeno	1,00%
Dietilestilbestrol	1,00%
Estramustina	1,00%

el VEGF, la evidencia clínica demuestra un aumento de los eventos tromboembólicos arteriales. En un análisis de 1.745 pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia o quimioterapia sola, se observaron eventos tromboembólicos arteriales en el 3,8% de los pacientes tratados con bevacizumab *versus* el 1,75% en los no expuestos. Los estudios con sorafenib mostraron resultados similares. Las manifestaciones más comunes fueron isquemia cardíaca y cerebral, en tanto que las trombosis de la aorta o los vasos periféricos fueron infrecuentes. En el subgrupo de pacientes añosos o con antecedentes de eventos tromboembólicos arteriales previos, la incidencia fue del 17,9%. En los pacientes que desarrollan eventos tromboembólicos arteriales se debería discontinuar la terapia, mientras que actualmente se desconoce el papel de la aspirina en la reducción de riesgo. (11, 12)

8.2. Fisiopatología

La relación entre cáncer y trombosis se ha establecido hace más de 150 años y dado que la mayoría de las muertes generadas se deben a eventos trombóticos, el cáncer se considera una enfermedad pre-trombótica. (13) La fisiopatología de la trombosis todavía remite a la teoría de Virchow, constituida por tres factores: el contenido sanguíneo, la pared vascular y el flujo, interpretado actualmente como las plaquetas, los glóbulos rojos y blancos y los factores de la coagulación, el endotelio, la turbulencia sanguínea y la venostasis. La hiperactividad plaquetaria podría estar relacionada con la liberación por parte de las células tumorales de ADP y tromboxano A2 y la formación de micropartículas, ejerciendo un efecto protrombótico. El mecanismo exacto de la trombosis arterial todavía se desconoce, aunque se objetivan niveles elevados de moléculas de coagulación, la utilización de factores de crecimiento, así como enfermedades concurrentes y agentes quimioterápicos que podrían precipitar la trombosis. (14) Entre los factores fisiopatogénicos de los fenómenos tromboembólicos por cisplatino se encuentran el aumento del factor de von Willebrand, la hipot-

magneemia y el daño endotelial a través del incremento de la formación de micropartículas procoagulantes endoteliales. (7, 8, 15) Otro potencial mecanismo sería el de daño endotelial y el desarrollo de mecanismos relacionados con la aterosclerosis. (16, 17) El 5-fluorouracilo puede inducir daño cardíaco por activación de la coagulación y trombosis coronaria. (18) El uso de gemcitabine puede estar asociado con mayor riesgo de eventos tromboembólicos, incluyendo TVP, eventos agudos arteriales, isquemia digital y microangiopatía trombótica. (19) El estramustine puede ocasionar complicaciones tromboembólicas, con TEP o isquemia cerebral o cardíaca. (18) El tamoxifeno, un modulador selectivo de los receptores estrogénicos, ejerce un beneficio en el sistema vascular, disminuyendo el riesgo de infarto miocárdico, hospitalización y muerte por enfermedad cardíaca, probablemente por disminuir los niveles de colesterol, apoproteína A1 y lipoproteína. (20) Sin embargo, el tamoxifeno aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos alrededor de 7 veces respecto de la población general, probablemente por disminuir las concentraciones de antitrombina y proteína S. (21) Los inhibidores de la aromatasa pueden incrementar las concentraciones de lípidos y apolipoproteínas y llevar a aterosclerosis y eventos cardíacos. Los análogos de la hormona luteinizante y el dietilestilbestrol también generan riesgo de enfermedad coronaria y eventos tromboembólicos. En los pacientes tratados con anti-VEGF, el probable mecanismo de eventos tromboembólicos arteriales sería mediado por apoptosis de las células endoteliales, alteraciones en la homeostasis de las plaquetas y las células endoteliales, agregación plaquetaria y mayor exposición de la matriz extracelular a los hematíes.

8.3. Diagnóstico

Dada la ausencia de signos o síntomas tempranos de eventos tromboembólicos arteriales, es esencial la evaluación cardiooncológica de todos los pacientes para optimizar la estrategia terapéutica en términos de costo-beneficio antes de iniciar tratamientos.

8.4. Prevención

Considerando la alta incidencia de eventos tromboembólicos y el impacto en morbilidad, mortalidad y costos hospitalarios, es imprescindible la elaboración de guías para tromboprofilaxis, tal como ya se han establecido para pacientes oncológicos hospitalizados, que requieren cirugías mayores o posoperatorios. En el grupo de pacientes ambulatorios, la indicación de anticoagulación profiláctica está recomendada solo para pacientes con mieloma múltiple que reciben talidomida-lenalidomida. (22-24) Los datos en prevención primaria de trombosis en pacientes ambulatorios que reciben quimioterapia y hormonoterapia presentan resultados controversiales y aún no se ha establecido un estándar. (25, 26)

BIBLIOGRAFÍA

1. Heit JA, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: A population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:809-15.
2. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007;5:632-4.
3. Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM. Thrombotic risk factors: Basic pathophysiology. *Crit Care Med* 2010;38 (2 Suppl):S3-9.
4. Levine MN, Gent M, Hirsch J, et al. The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer. *N Engl J Med* 1988;318:404-7.
5. Rivkin SE, Green S, Metch B, et al. Adjuvant CMFVP versus tamoxifen versus concurrent CMFVP and tamoxifen for postmenopausal, node-positive breast cancer patients: A SWOG study. *J Clin Oncol* 1994;12:2078-85.
6. Azak A, Oksizoglu B, Deren T, et al. Cerebrovascular accident during cisplatin-based combination chemotherapy of testicular germ cell tumor: An unusual case report. *Anticancer Drugs* 2008;19:97-8.
7. Grenader T, Shavit L, Ospovat I, et al. Aortic occlusion in patients treated with cisplatin-based chemotherapy. *Mt Sinai J Med* 2006;73:810-2.
8. Jafri M, Protheroe A. Cisplatin-associated thrombosis. *Anticancer Drugs* 2008;19:927-9.
9. Starling N, Rao S, Cunningham D, et al. Thromboembolism in patients with advanced gastroesophageal cancer treated with anthracycline, platinum, and fluoropyrimidine combination chemotherapy: A report from the UK National Cancer Research Institute Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group. *J Clin Oncol* 2009;27:3786-93.
10. Moore R, Adel N, Riedel E, et al. High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2011;29:3466-77.
11. Scappaticci F, Skillings JR, Holden SN, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1232.
12. Roncalli J, Delord JP, Galinier M, et al. Bevacizumab in metastatic colorectal cancer: a left intracardiac thrombotic event. *Ann Oncol* 2006;17:1177-8.
13. Lip G, Chin S, Blann A, et al. Cancer and the prothrombotic state. *Lancet Oncology* 2002;3:27-34.
14. Blann A, Lip G. Virchow triad revisited: the importance of soluble coagulation factors, the endothelium, and platelets. *Thromb Res* 2001;10:321-7.
15. Lechner D, Kollars M, Gleiss A, et al. Chemotherapy-induced thrombin generation via procoagulant endothelial microparticles is independent of tissue factor activity. *J Thromb Haemost* 2007;5:2445-52.
16. Naschitz J, Yeshurun D, Abrahamson J. Arterial occlusive disease in occult cancer. *Am Heart J* 1992;124:738-45.
17. Ross J, Stagliano N, Donovan M, et al. Atherosclerosis; a cancer of the blood vessels? *Am J Clin Pathol* 2001;116:97-107.
18. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, et al. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:7685-96.
19. Dasanu CA. Gemcitabine: vascular toxicity and pro-thrombotic potential. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7:703-16.
20. Braitwaite RS, Chlebowski RT, Lau J, et al. Meta-analysis of vascular and neoplastic events associated with tamoxifen. *J Gen Intern Med* 2003;18:937-47.
21. Meier CR, Jick H. Tamoxifen and risk of idiopathic venous thromboembolism. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:608-12.
22. Couban S, Goodyear M, Burnell M, et al. Randomized placebo-controlled study of low-dose warfarin for the prevention of central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2005 23:4063-9.
23. Levine M, Hirsh J, Gent M, et al. Double-blind randomised trial

of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994;343:886-9.

24. Young AM, Billingham LJ, Begum G, et al. Warfarin thromboprophylaxis in cancer patients with central venous catheters (WARP): An open-label randomised trial. *Lancet* 2009;373:567-74.

25. Riess H, Pelzer U, Hilbig A, et al. Rationale and design of PROSPECT-CONKO 004: A prospective, randomized trial of simultaneous

pancreatic cancer treatment with enoxaparin and chemotherapy. *BMC Cancer* 2008; 8:361-6.

26. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: A randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet Oncol* 2009;10:943-9.

9. ARRITMIAS E INTERVALO QT PROLONGADO

Las arritmias observadas en el contexto de un tratamiento quimioterápico son entidades poco reconocidas y estudiadas. No es común hallar en la bibliografía datos específicos de incidencia y prevalencia; todo esto da por resultado la falta de ensayos correctamente diseñados para reconocer tal efecto adverso, y solo es posible conocer la prevalencia a través de comunicaciones de casos de un grupo de drogas o, en el mejor de los casos, de una única droga.

En muchos trabajos realizados para evaluar los efectos adversos no ha habido una evaluación cardiológica previa, por lo que resulta muy difícil conocer la real incidencia de este efecto adverso, y asimismo saber si realmente es un efecto secundario de la droga utilizada o simplemente un gatillo sobre un sustrato ya establecido. A modo de ejemplo, Hersh demostró con el uso de Holter una elevada incidencia de arritmias (64%) bajo tratamiento con drogas oncológicas; sin embargo, este porcentaje fue similar al previo al tratamiento, (1) por lo que pudieron haberse adjudicado erróneamente como efecto adverso si no se hubiesen conocido los resultados del Holter previo. Asimismo, es frecuente que para una misma neoplasia se utilicen varias drogas simultáneamente, lo que dificulta aún más la identificación de cuál arritmia es provocada por cada droga. Esto, en conjunto, agrega mayor complejidad al diagnóstico correcto. Las arritmias en el contexto de un tratamiento con drogas antineoplásicas ocurren frecuentemente por una serie de fenómenos, a saber:

- Los pacientes más añosos son una población de mayor incidencia de cáncer, así como de arritmias, por ejemplo la fibrilación auricular (FA), lo que implica la existencia de arritmias previas con mayor frecuencia.
- Los esquemas terapéuticos antineoplásicos involucran múltiples drogas con diferentes mecanismos de acción, por lo que resulta dificultoso identificar el efecto arritmogénico de una droga determinada.
- Las alteraciones hidroelectrolíticas (sodio, potasio, calcio, magnesio, fósforo, hidrogeniones), la anemia, el estado nutricional, los antecedentes cardiovasculares, la presencia de factores de riesgo cardiovascular y las alteraciones previas del intervalo QT generan eventos arrítmicos por sí mismos.
- Muchos medicamentos coadyuvantes (metoclopramida, inhibidores de 5-HT₃, inhibidores de H₂, quinolonas, antifúngicos) son potencialmente arritmogénicos.

De esta manera, tomadas en cuenta estas eventualidades, se podrá inferir que una arritmia puede ser ocasionada por una droga oncológica determinada.

Los mecanismos que intervienen en la génesis de los eventos arrítmicos son producto de la apoptosis de miocitos, de las alteraciones en las corrientes de canales del potasio y el calcio, de las modificaciones estructurales de los canales del potasio (dependientes de genes HERG), de la generación de radicales libres y de mecanismos inflamatorios, entre otros. Dentro de los

mecanismos responsables cabe mencionar que muchos de los eventos arrítmicos ocurren secundariamente a complicaciones tromboembólicas, isquemia miocárdica o miocardiopatía de las drogas oncológicas.

Se han comunicado todos los tipos de arritmias conocidos asociados con antineoplásicos. Con respecto a su manejo, en términos generales el tratamiento no difiere del habitualmente utilizado fuera del contexto oncológico, permitiendo de esta manera continuar con la quimioterapia. En la actualidad no existen ensayos que hayan estudiado el uso profiláctico de antiarrítmicos en este grupo de pacientes ni existen predictores de riesgo de complicaciones arrítmicas diferentes de los conocidos (antecedentes cardiovasculares). Una droga profiláctica que sí se ha evaluado es el desrazoxano, un quelante del hierro que previene los efectos tóxicos de las antraciclinas; no obstante, su uso no tiene recomendaciones claras y se utiliza solo en casos claramente reconocidos de cardiotoxicidad, considerando que podría disminuir el poder antineoplásico de las antraciclinas. (2) Las únicas medidas para disminuir los efectos arritmogénicos son la utilización de infusiones continuas en lugar de bolos endovenosos, utilizar drogas con formulaciones de liberación prolongada y evitar en la medida de lo posible dosis acumulativas elevadas. La aparición de bloqueo auriculoventricular, que puede observarse durante la infusión de quimioterapia, debe ser detectada y evaluada. La esclerosis del sistema de conducción debido a la edad y el antecedente de haber recibido radioterapia pueden favorecer su aparición. El paclitaxel y la talidomida son los agentes que con mayor frecuencia se asocian con la presencia de bradicardia sinusal y bloqueo auriculoventricular. El ECG y el Holter son útiles para determinar el tipo de bradicardia. La mayoría de las veces, el monitoreo es suficiente, ya que revierte espontáneamente. La premedicación utilizada antes de la infusión de paclitaxel también es útil. La bradicardia sinusal no requiere la suspensión de la infusión, ya que generalmente es asintomática, pero si progresa hacia el bloqueo auriculoventricular y/o la aparición de síntomas, se debe suspender. En los pacientes tratados con talidomida por mieloma múltiple, la aparición de bradicardia sintomática requiere la suspensión de la droga si se desarrolla un bloqueo auriculoventricular completo; la colocación de un marcapasos definitivo permite mantener el tratamiento cuando no hay otras alternativas terapéuticas disponibles. (2, 3) En los pacientes que van a recibir dichas medicaciones debe descartarse la presencia de hipotiroidismo y evitar el uso de betabloqueantes, bloqueantes cálcicos y digoxina. Una cuestión de singular interés es la prolongación del QT corregido (QTc). Muchas de las drogas utilizadas alteran la fase III del potencial de acción, particularmente las que afectan los canales del potasio, produciendo modificaciones en la repolarización (Tabla 9.1). El método para evaluar tal alteración es la medición del intervalo QT de acuerdo con la fórmula de Bazett ($QTc = QT / \sqrt{RR}$) o la fórmula de Fridericia. En estos casos resulta indispensable co-

Droga	Arritmia	Incidencia %	Ref.	Comentario
Arsénico				
Arsénico	Prolongación QT	38-63	05-07	
	Torsión de punta	INR		
Antraciclina				
Doxorrubicina	Prolongación QT	18	8	
	EV	31		
	ESV	41	9	
	FA	10	10	
	TV	6	11	
	TVP, FV, BAV, TPS	Raro		
Epirubicina	Prolongación QT	INR	12	Mejora con desrazoxano
Tamoxifeno				
Tamoxifeno	Prolongación QT no significativa	RC	13	
Inhibidores de microtúbulos				
Paclitaxel	Bradicardia sinusal	29	14	
	BAV 1er grado	25	5, 15	
	BAV mayor 1er grado	Raro		
	TV/FV	0,26	16	
Docetaxel	BAV	RC		
Inhibidores de la TK				
Imatinib	Prolongación QT	INR		
Sunitinib	Prolongación QT	9,5	17	
	FA	Raro		
Sorafenib	Prolongación QT	9,5	17	
Valdetinib	Prolongación QT	INR		
Pasopanib	Prolongación QT	INR		
Vandetanib	Prolongación QT	INR		
Nilotinib	Prolongación QT	3		
Dasatinib	Prolongación QT	1		
Lapatinib	Prolongación QT	INR	18	
Cetuximab	FA	Raro		
Trastuzumab	FA, TA, EV, TV	Raro		
Rituximab	EV, FA, TV	RC	19, 20	
Alemtuzumab	FA	Raro		
Disruptor vascular				
Combretastin A4	Prolongación QT	INR	17	
Inhibidores de la histona desacetilasa				
Depsipeptide	Prolongación QT	INR	21	
Vorinostat	Prolongación QT	3,5-6	22	
Panobinostat	Prolongación QT	6-33	23	
Antimetabolitos				
5-Fluorouracilo	Prolongación QT	INR	24-26	Habitualmente secundario a isquemia

Tabla 9.1. Incidencia de arritmias según la droga antineoplásica

(continúa)

Tabla 9.1. (Continuación) Incidencia de arritmias según la droga antineoplásica

Droga	Arritmia	Incidencia %	Ref.	Comentario
	FA	6,6	27	
	EV, ESV, bradicardia sinusal	RC	24, 25,	
			27, 28	
	TV/FV	1,1-2,6	27, 29	
Capecitabine	TV/FV	2,1	30	
Gemcitabine	FA/AA	8,2	31-33	
	Bradicardia sinusal, BAV, TV	Raro	34	
Citarabina	Bradicardia sinusal	Frecuente	35	
Agentes alquilantes				
Cisplatino	Bradicardia sinusal, TPS	RC	36	
	FA	12-32	37-40	Intrapericárdico mayor incidencia
	TVNS	8	40	Solo intrapericárdico
Melfalán	FA	6,6-8,3	41, 42	
Ciclofosfamida	FA	INR	43	
Ifosfamida	FA/AA, ESV, TPS, EV, TV, FV	RC	43-45	
Talidomida				
Talidomida	Bradicardia sinusal	27	46, 47	
	BAV, TV	RC		
Amasacrina				
Amasacrina	FA, TA, EV, TV, Prolongación QT	0,7	48	
Interleucina 2				
Interleucina-2	TPS	11	49	
	FA, EV	4,3-8	49, 50	
	TVNS, TV	0,2-1	49, 50	
Interferón alfa				
Interferón alfa	TPS	10-20		
Inhibidor de la Proteínquinasa C				
Enzastaurin	Prolongación QT	INR	51	
Inhibidor de la topoisomerasa II				
Aclarubicin	Prolongación QT	INR	51	
Inhibidor de la rapamicina				
Temsirolimus	Prolongación QT	INR	51	
Estabilizante de microtúbulos				
Ixabepilone	Prolongación QT	INR	51	
Inhibidor de proteosoma				
Bortezomib	Prolongación QT	INR	51	

AA: Aleteo auricular. BAV: Bloqueo auriculoventricular. ESV: Extrasistolia supraventricular. EV: Extrasistolia ventricular. FA: Fibrilación auricular. INR: Incidencia no referida. RC: Referencia de casos. Ref.: Referencia. TA: Taquicardia auricular. TPS: Taquicardia paroxística supraventricular. TV: Taquicardia ventricular. TVNS: Taquicardia ventricular no sostenida.

nocer el QTc previo al tratamiento o reconocer su prolongación por el análisis electrocardiográfico seriado evaluando la progresión del intervalo. Se debe prestar especial atención en los pacientes con antecedentes de prolongación del QTc o los que tienen antecedentes de muerte súbita. Como paradigma de esta complicación puede mencionarse al trióxido de arsénico (hasta el 50% de los casos); resultan indispensables las evaluaciones del QTc por el riesgo conocido de torsión de punta (*torsade de pointes*). El manejo y el monitoreo en este contexto deben ser más precisos y pueden obligar a la suspensión del tratamiento con una droga determinada (Tabla 9.2). No obstante, la decisión de la modificación en la terapéutica oncológica debe ser considerada en un contexto multidisciplinario, asumiendo muchas veces riesgos necesarios en vista de que podría ser perjudicial en relación con la evolución indeseable de la patología tumoral. Un coadyuvante de los ciclos de quimioterapia que merece mención es el ondansetron, que puede prolongar el QTc, y resulta particularmente riesgoso en los pacientes con sustrato cardiológico previo y en asociación con drogas que también producen prolongación del QTc; tal es así que la dosis de ondansetron debería ajustarse al peso y evitar superar los 16 mg endovenosos por dosis. (4)

9.1. Recomendaciones para la detección y tratamiento de la prolongación del intervalo QTc y/o arritmias asociada con el tratamiento con quimioterápicos

Teniendo en cuenta la información disponible, se recomienda:

- Debe efectuarse un ECG inicial en todo paciente que inicie tratamiento quimioterápico con drogas potencialmente cardiotóxicas para detectar la presencia de arritmias y evaluar su QTc basal. Debe repetirse a los 7 días del inicio del tratamiento, luego de los ajustes de dosis o cada dos meses mientras dure el tratamiento (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- El paciente que presente fibrilación auricular aguda debe recibir cardioversión farmacológica utilizando drogas de Clase IC por vía oral, amiodarona o vermakalant endovenosa, en ausencia de cardiopatía estructural o, amiodarona endovenosa, si existe cardiopatía estructural (*Clase I, Nivel de evidencia A*).
- El paciente que presente fibrilación auricular aguda de alta respuesta ventricular asociada con isquemia miocárdica, hipotensión o insuficiencia cardíaca congestiva, sin respuesta inmediata al tratamiento farmacológico, debe recibir cardioversión eléctrica (*Clase I, Nivel de evidencia C*).

Grado 1 Leve	Grado 2 Moderado	Grado 3 Grave	Grado 4 Muy grave	Grado 5 Muerte
QTc > 450-470 ms	QTc 470-500 ms o > 60 ms del basal	QTc > 500 ms Asintomático	QTc > 500 ms Sintomático (síncope, IC, hipotensión, shock, arritmia)	Muerte
				
Monitorización ECG Evaluar electrolitos y medicación concomitante Mantener tratamiento oncológico Reducir monitorización ECG solo si no progresa la prolongación del QTc	Monitorización ECG Internación Suspender tratamiento oncológico Evaluar electrolitos y medicación concomitante ECG seriado hasta que QTc < 470 ms o disminuya 30 ms Si se resuelve, debe cambiarse droga (en casos excepcionales se podrá reiniciar la misma droga bajo estricto monitoreo consensuado con oncólogo)	Monitorización ECG Internación en UCI Suspender tratamiento oncológico Evaluar electrolitos y medicación concomitante ECG horario hasta que QTc < 470 ms o disminuya 30 ms		

Tabla 9.2. Clasificación y manejo de la prolongación del intervalo QT corregido (QTc) secundario a antineoplásicos

- El paciente que presente fibrilación auricular crónica debe recibir tratamiento con betabloqueantes o bloqueantes cálcicos no dihidropiridínicos (verapamilo o diltiazem) para el control de la frecuencia cardíaca (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- El paciente que presente fibrilación auricular crónica debe recibir tratamiento con heparina de bajo peso molecular o anticoagulantes orales según el puntaje CHADS₂ o CHA₂DS₂VASc (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- El paciente que presente bloqueo auriculoventricular completo y necesite continuar con el tratamiento oncológico debe recibir marcapasos definitivo (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- En el paciente con QTc prolongado > 450 ms deben realizarse ECG seriados, evaluarse los electrolitos y la medicación concomitante y mantenerse el tratamiento oncológico (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- El paciente con QTc prolongado > 500 ms, asintomático, debe ser internado en una unidad de cuidados intensivos, suspenderse el tratamiento oncológico, monitorizarse el ECG en forma continua, evaluarse los electrolitos y la medicación concomitante y realizarse ECG seriados hasta que el QTc sea < 470 ms o disminuya 30 ms. Se sugiere reiniciar el tratamiento con una droga antineoplásica diferente de la que se le atribuya la prolongación del intervalo QTc. Se sugiere reiniciar el tratamiento con la misma droga antineoplásica a la que se le atribuya la prolongación del intervalo QTc solo en casos excepcionales en los que no pueda sustituirse por otra (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- El paciente con QTc prolongado > 500 ms, sintomático o con muerte súbita, debe ser internado en una unidad de cuidados intensivos, suspenderse el tratamiento oncológico, monitorizarse el ECG en forma continua, evaluarse los electrolitos y la medicación concomitante y realizarse ECG cada 1 hora hasta que el QTc sea < 470 ms o disminuya 30 ms. Se sugiere reiniciar el tratamiento con una droga antineoplásica diferente de la que se le atribuya la prolongación del intervalo QTc. Se sugiere no reiniciar el tratamiento con la misma droga antineoplásica a la que se le atribuya la prolongación del intervalo QTc (*Clase I, Nivel de evidencia C*).

BIBLIOGRAFÍA

1. Hersh MR, Linn W, Kuhn JG, Von Hoff DD. Electrocardiographic monitoring of patients receiving phase I cancer chemotherapy. *Cancer Treat Rep* 1986;70:349-52.
2. Kaur A, Yu SS, Lee AJ, Chiao TB. Thalidomide induced sinus bradycardia. *Ann Pharmacother* 2003;37:194-205.
3. Ghobrial IM, Rajkumar SV. Management of thalidomide toxicity. *J Support Oncol* 2003;1:194-205.
4. FDA Drug Safety Communication: Abnormal heart rhythms may be associated with use of Zofran (ondansetron) on 29/6/2012.
5. Huan SY, Yang CH, Chen YC. Arsenic trioxide therapy for relapsed acute promyelocytic leukemia: an useful salvage therapy. *Leuk Lymphoma* 2000;38:283-93.
6. Unnikrishnan D, Dutcher JP, Garl S, Varshneya N, Lucariello R, Wiernik PH. Cardiac monitoring of patients receiving arsenic trioxide therapy. *Br J Haematol* 2004;124:610-7.
7. Barbey JT, Pezzullo JC, Soignet SL. Effect of arsenic trioxide on QT interval in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol* 2003;21:3609-15.
8. Nousiainen T, Vanninen E, Rantala A, et al. QT dispersion and late potentials during doxorubicin therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *J Intern Med* 1999;245:359-64.
9. Kilickap S, Barista I, Akgul E, Aytimir K, Aksoy S, Tekuzman G. Early and late arrhythmogenic effects of doxorubicin. *South Med J* 2007;100:262-5.
10. Dindogru A, Barcos M, Henderson ES, Wallace HJ Jr. Electrocardiographic changes following adriamycin treatment. *Med Pediatr Oncol* 1978;5:65-71.
11. Steinberg JS, Cohen AJ, Wasserman AG, Cohen P, Ross AM. Acute arrhythmogenicity of doxorubicin administration. *Cancer* 1987;60:1213-8.
12. Galetta F, Franzoni F, Cervetti G, et al. Effect of epirubicin-based chemotherapy and dexrazoxano supplementation on QT dispersion in non-Hodgkin lymphoma patients. *Biomed Pharmacother* 2005;59:541-4.
13. Liu XK, Katchman A, Ebert SN, et al. The antiestrogen tamoxifen blocks the delayed rectifier potassium current, IKr, in rabbit ventricular myocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;287:877-83.
14. Rowinsky EK, Eisenhauer EA, Chaudhry V, Arbuck SG, Donehower RC. Clinical toxicities encountered with paclitaxel (taxol). *Semin Oncol* 1993;20:1-15.
15. McGuire WP, Rowinsky EK, Rosenshein NB, Grumbine FC, Etinger DS, Armstrong DK, et al. Taxol: a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms. *Ann Intern Med* 1989;111:273-9.
16. Arbuck SG, Strauss H, Rowinsky E, Christian M, Suffness M, Adams J, et al. A reassessment of cardiac toxicity associated with Taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1993;29:117-30.
17. Strevel EL, Ing DJ, Siu LL. Molecularly targeted oncology therapeutics and prolongation of the QT interval. *J Clin Oncol* 2007;25:3362-71.
18. Yeh ETH, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis and management. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2231-47.
19. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235-42.
20. Arai Y, Tadokoro J, Mitani K. Ventricular tachycardia associated with infusion of rituximab in mantle cell lymphoma. *Am J Hematol* 2005;78:317-8.
21. Piekarz RL, Frye AR, Wright JJ, et al. Cardiac studies in patients treated with depsiptide, FK228, in a phase II trial for T-cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2006;12:3762-73.
22. Olsen E, Kim YH, Kuzel TM, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:3109-15.
23. Zhang L, Lebowitz D, Masson E, Laird G, Cooper MR, Prince HM. Clinically relevant QTc prolongation is not associated with current dose schedules of LBH589 (panobinostat). *J Clin Oncol* 2008;26:332-3.
24. Yilmaz U, Oztup I, Ciloglu A, Okan T, Tekin U, Yaren A, et al. 5-Fluorouracil increases the number and complexity of premature complexes in the heart: a prospective study using ambulatory ECG monitoring. *Int J Clin Pract* 2007;61:795-801.
25. Aziz SA, Trambo NA, Mohi-ud-Din K, Iqbal K, Jalal S, Ahmad M. Supraventricular arrhythmia: a complication of 5-fluorouracil therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1998;10:377-8.
26. Eskilsson J, Albertsson M, Mercke C. Adverse cardiac effects during induction chemotherapy treatment with cis-platin and 5-fluorouracil. *Radiother Oncol* 1988;13:41-6.
27. Hrovatin E, Viel E, Lestuzzi C, Tartuferi L, Zardo F, Brieda M, et

- al. Severe ventricular dysrhythmias and silent ischemia during infusion of the antimetabolite 5-fluorouracil and cis-platin. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2006;7:637-40.
28. Talapatra K, Rajesh I, Rajesh B, Selvamani B, Subhashini J. Transient asymptomatic bradycardia in patients on infusional 5-fluorouracil. *J Cancer Res Ther* 2007;3:169-71.
29. De Forni M, Malet-Martino MC, Jaillais P, Shubinski RE, Bachaud JM, Lemaire L, et al. Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study. *J Clin Oncol* 1992;10:1795-801.
30. Ng M, Cunningham D, Norman AR. The frequency and pattern of cardiotoxicity observed with capecitabine used in conjunction with oxaliplatin in patients treated for advanced colorectal cancer (CRC). *Eur J Cancer* 2005;41:1542-6.
31. Gridelli C, Cigolari S, Gallo C, Manzione L, Ianniello GP, Frontini L, et al. Activity and toxicity of gemcitabine and gemcitabine fl vinorelbine in advanced non-small-cell lung cancer elderly patients: phase II data from the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) randomized trial. *Lung Cancer* 2001;31:277-84.
32. Zwitter M, Kovac V, Smrdel U, Kocijancic I, Segedin B, Vrankar M. Phase I-II trial of low-dose gemcitabine in prolonged infusion and cisplatin for advanced nonsmall cell lung cancer. *Anticancer Drugs* 2005;16:1129-34.
33. Ferrari D, Carbone C, Codeca C, Fumagalli L, Gilardi L, Marussi D et al. Gemcitabine and atrial fibrillation: a rare manifestation of chemotherapy toxicity. *Anticancer Drugs* 2006;17:359-61.
34. Sauer-Heilborn A, Kath R, Schneider CP, Hoffken K. Severe non-haematological toxicity after treatment with gemcitabine. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999;125:637-40.
35. Cil T, Kaplan MA, Altintas A, Pasa S, Isikdogan A. Cytosine-arabino- side induced bradycardia in patient with non-Hodgkin lymphoma: a case report. *Leuk Lymphoma* 2007;48:1247-9.
36. Bischiniotis TS, Lafaras CT, Platogiannis DN, Moldovan L, Barbetakis NG, Katseas GP. Intrapericardial cisplatin administration after pericardiocentesis in patients with lung adenocarcinoma and malignant cardiac tamponade. *Hellenic J Cardiol* 2005;46:324-9.
37. Lara PN Jr, Mack PC, Synold T, Frankel P, Longmate J, Gumerlock PH, et al. The cyclin-dependent kinase inhibitor UCN-01 plus cisplatin in advanced solid tumors: a California cancer consortium phase I pharmacokinetic and molecular correlative trial. *Clin Cancer Res* 2005;11:4444-50.
38. Canobbio L, Fassio T, Gasparini G, Caruso G, Barzan L, Comoretto R, et al. Cardiac arrhythmia: possible complication from treatment with cisplatin. *Tumori* 1986;72:201-4.
39. Hashimi LA, Khalyl MF, Salem PA. Supraventricular tachycardia. A probable complication of platinum treatment. *Oncology* 1984;41:174-5.
40. Tomkowski WZ, Wisniewska J, Szturmowicz M, Kuca P, Burakowski J, Kober J, et al. Evaluation of intrapericardial cisplatin administration in cases with recurrent malignant pericardial effusion and cardiac tamponade. *Support Care Cancer* 2004;12:53-7.
41. Moreau P, Milpied N, Mahe B, Juge-Morineau N, Rapp MJ, Bataille R, et al. Melphalan 220 mg/m² followed by peripheral blood stem cell transplantation in 27 patients with advanced multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1999;23:1003-6.
42. Phillips GL, Meisenberg B, Reece DE, Adams VR, Badros A, Brunner J, et al. Amifostine and autologous hematopoietic stem cell support of escalating-dose melphalan: a phase I study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10:473-83.
43. Ifran A, Kaptan K, Beyan C. High-dose cyclophosphamide and MESNA infusion can cause acute atrial fibrillation. *Am J Hematol* 2005;80:247.
44. Muller L, Kramm CM, Lawrenz W, Schmidt KG, Wessalowski R. Recurrent atrial ectopic tachycardia following chemotherapy with ifosfamide. *Pediatr Hematol Oncol* 2004;21:307-11.
45. Quezado ZM, Wilson WH, Cunnion RE, Parker MM, Reda D, Bryant G, et al. High-dose ifosfamide is associated with severe, reversible cardiac dysfunction. *Ann Intern Med* 1993;118:31-6.
46. Singhal S, Mehta J. Thalidomide in cancer. *Biomed Pharmacother* 2002;56:4-12.
47. Rajkumar SV, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Fonseca R, Geyer SM, et al. Thalidomide as initial therapy for early-stage myeloma. *Leukemia* 2003;17:775-9.
48. Weiss RB, Grillo-Lopez AJ, Marsoni S, Posada JG Jr, Hess F, Ross BJ. Amsacrine-associated cardiotoxicity: an analysis of 82 cases. *J Clin Oncol* 1986;4:918-28.
49. Margolin KA, Rayner AA, Hawkins MJ, Atkins MB, Dutcher JP, Fisher RI, et al. Interleukin-2 and lymphokine-activated killer cell therapy of solid tumors: analysis of toxicity and management guidelines. *J Clin Oncol* 1989;7:486-98.
50. Lee RE, Lotze MT, Skibber JM, Tucker E, Bonow RO, Ognibene FP, et al. Cardiorespiratory effects of immunotherapy with interleukin-2. *J Clin Oncol* 1989;7:7-20.
51. Morganroth J, Shah RR, JW Scott. Evaluation and Management of Cardiac Safety Using the Electrocardiogram in Oncology Clinical Trials: Focus on Cardiac Repolarization (QTc Interval). *Clin Pharmacol Ther* 2010;87:2.