



Revista Argentina de Cardiología Argentine Journal of Cardiology

SEPTIEMBRE 2026 / Vol. 94 SUPL. 9

ISSN 0034-7000

www.rac.sac.org.ar

Consenso de Cardio-Oncología

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA



REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

ORGANO CIENTÍFICO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

COMITÉ EDITOR

Director

JORGE THIERER
Instituto Universitario
CEMIC, CABA

Director Adjunto

CLAUDIO C. HIGA
Hospital Alemán, CABA

Directores Asociados

ERNESTO DURONTO
Fundación Favalaro, CABA
JUAN PABLO COSTABEL
Instituto Cardiovascular de
Buenos Aires, CABA
WALTER M. MASSON
Instituto Universitario Hospital
Italiano, CABA
JAVIER GUETTA
Instituto Universitario
CEMIC, CABA
GASTÓN RODRÍGUEZ GRANILLO
Instituto Médico ENERI, Clínica
La Sagrada Familia, CABA
SANDRA SWIESZKOWSKI
Hospital de Clínicas José
de San Martín, CABA

Delegado por SAC

KAREN WAISTEN

Editor de Ciencias básicas

BRUNO BUCHHOLZ
Universidad de Buenos Aires

Vocales

MARIANO FALCONI
Instituto Universitario
Hospital Italiano, CABA
LUCRECIA BURGOS
Instituto Cardiovascular de
Buenos Aires, CABA
JORGE CARLOS TRAININI
Hospital Presidente Perón,
Avellaneda, Buenos Aires
GUILLERMO ERNESTO LINIADO
Hospital Argerich, CABA
ELIÁN GIORDANINO
Clínica Las Condes, Santiago
de Chile
MARIANO TREVISÁN
Sanatorio San Carlos, Bariloche,
Río Negro
BIBIANA MARÍA DE LA VEGA
Hospital Zenón Santillán,
Univ. Nacional de Tucumán

Consultor en Estadística,

Buenos Aires

JAVIER MARIANI
Hospital El Cruce, Buenos Aires

Coordinación Editorial

PATRICIA LÓPEZ DOWLING

COMITÉ HONORARIO

MARCELO V. ELIZARI (ARGENTINA)

GUILLERMO KREUTZER (ARGENTINA)

COMITÉ EDITOR INTERNACIONAL

AMBROSIO, GIUSEPPE (ITALIA)
University of Perugia School of Medicine, Perugia
ANTZELVITCH, CHARLES (EE.UU.)
Masonic Medical Research Laboratory
BADIMON, JUAN JOSÉ (EE.UU.)
Cardiovascular Institute, The Mount Sinai
School of Medicine
BARANCHUK, ADRIÁN (CANADÁ)
Queen's University, Kingston
BAZÁN, MANUEL (CUBA)
INCOR, La Habana
BLANKSTEIN, RON
Harvard Medical School (EEUU)
BRUGADA, RAMÓN (ESPAÑA)
Cardiology Department, The Thorax Institute,
Hospital Clinic, University of Barcelona,
Barcelona
CABO SALVADOR, JAVIER
Departamento de Ciencias de la Salud de la
Universidad de Madrid UDIMA (ESPAÑA)
CAMP, JOHN (GRAN BRETAÑA)
British Heart Foundation, St. George's
University of London
CARRERAS COSTA, FRANCESC (ESPAÑA)
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat
Autònoma de Barcelona
CHACHQUES, JUAN CARLOS (FRANCIA)
Pompidou Hospital, University of Paris
Descartes, Paris
DEMARIA, ANTHONY N. (EE.UU.)
UCSD Medical Center, San Diego, California
DI CARLI, MARCELO (EE.UU.)
Harvard Medical School, Boston, MA
EVANGELISTA MASIP, ARTURO (ESPAÑA)
Instituto Cardiológico. Quirónsalud-Teknon,
Barcelona
EZEKOWITZ, MICHAEL (EE.UU.)
Lankenau Medical Center, Medical Science
Building, Wynnewood, PA
FEIGENBAUM, HARVEY (EE.UU.)
Indiana University School of Medicine, Indianapolis
FERRARI, ROBERTO (CANADÁ)
University of Alberta, Edmonton, Alberta
FERRARIO, CARLOS (EE.UU.)
Wake Forest University School of Medicine,
Winston-Salem
FLATHER, MARCUS (GRAN BRETAÑA)
Royal Brompton and Harefield NHS Foundation
Trust and Imperial College London
FUSTER, VALENTIN (EE.UU.)
The Mount Sinai Medical Center, New York
GARCÍA FERNÁNDEZ, MIGUEL ÁNGEL (ESPAÑA)
Universidad Complutense de Madrid.
Facultad de Medicina
JUFFÉ STEIN, ALBERTO (ESPAÑA)
Department of Cardiology, A Coruña
University Hospital, La Coruña

KASKI, JUAN CARLOS (GRAN BRETAÑA)
St George's University of London,
Cardiovascular Sciences Research Centre,
Cranmer Terrace, London
KHANDERIA, BIJOY (EE.UU.)
Aurora Cardiovascular Services
KRUCOFF, MITCHELL W. (EE.UU.)
Duke University Medical Center, Durham
LÓPEZ SENDÓN, JOSÉ LUIS (ESPAÑA)
Hospital Universitario La Paz, Instituto
de Investigación La Paz, Madrid
LUSCHER, THOMAS (SUIZA)
European Heart Journal, Zurich Heart
House, Zürich, Switzerland
MARZILLI, MARIO (ITALIA)
Cardiothoracic Department, Division of
Cardiology, University Hospital of Pisa
MAURER, GERALD (AUSTRIA)
Univ.-Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
I, Christian-Doppler-Klinik, Salzburg
MOHR, FRIEDRICH (ALEMANIA)
Herzzentrum Universität Leipzig, Leipzig
NANDA, NAVIN (EE.UU.)
University of Alabama at Birmingham,
Birmingham
NEUBAUER, STEFAN
University of Oxford and John Radcliffe
Hospital (GRAN BRETAÑA)
NILSEN, DENNIS (NORUEGA)
Department of Cardiology, Stavanger
University Hospital, Stavanger
PALACIOS, IGOR (EE.UU.)
Massachusetts General Hospital
PANZA, JULIO (EE.UU.)
MedStar Washington Hospital Center,
Washington, DC
PICANO, EUGENIO (ITALIA)
Institute of Clinical Physiology, CNR, Pisa
PINSKI, SERGIO (EE.UU.)
Cleveland Clinic Florida
RASTAN, ARDAWAN (ALEMANIA)
Universitäts-Herzzentrum Freiburg-Bad
Krozingen
SERRUYS, PATRICK W.
Imperial College (GRAN BRETAÑA)
SICOURI, SERGE (EE.UU.)
Masonic Medical Research Laboratory, Utica
THEROUX, PIERRE (CANADÁ)
University of Toronto, Ontario
TOGNONI, GIANNI (ITALIA)
Consortio Mario Negri Sud, Santa Maria
Imbaro, Chieti
VENTURA, HÉCTOR (EE.UU.)
Ochsner Clinical School-The University
of Queensland School of Medicine, New
Orleans
WIELGOSZ, ANDREAS (CANADÁ)
University of Calgary, Calgary, Alberta
ZIPES, DOUGLAS (EE.UU.)
Indiana University School of Medicine,
Indianapolis

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

COMISIÓN DIRECTIVA

Presidente

SERGIO BARATTA

Presidente Electo

MIRTA DIEZ

Vicepresidente 1°

MARIANO FALCONI

Vicepresidente 2°

CHRISTIAN SMITH

Secretario

IVÁN CONSTANTIN

Tesorero

YANINA CASTILLO COSTA

Prosecretario

ANALÍA AQUIERI

Protesorero

MIGUEL SCHIAVONE

Vocales Titulares

GABRIELA SONIA ZEBALLOS
KAREN WAISTEN
SUSANA LLOIS
FERNANDO GONZÁLEZ PARDO

Vocal Suplentes

MIRIAM G. DÍAZ
CLAUDIA G. BUCAY
NEIVA MACIEL
JULIO BISUTTI

Presidente Anterior

PABLO STUTZBACH

REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

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

ISSN 0034-7000 ISSN 1850-3748 versión electrónica - Registro de la Propiedad Intelectual en trámite

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.

Dirección Científica y Administración

Azcúénaga 980 - (1115) Buenos Aires

+ 54 (11) 5031-5884

e-mail: revista@sac.org.ar

web site: www.sac.org.ar

Atención al público de lunes a viernes de 13 a 20hs.

DIRECTORES:

María Jimena Gambarte ^{MTSAC}
Silvia Makhoul ^{MTSAC}
Jorge Lax ^{MTSAC}
Natalia Zareba ^{MTSAC}

SECRETARIOS:

Rita Tepper ^{MTSAC}
María Paola Renes

AUTORES:

Judith Ackerman
Florencia Aizpurua
Sergio Baratta ^{MTSAC}
Rocío Baro Vila
Marcelo Benassi ^{MTSAC}
Alejandra Bermann
Julio Biancolini ^{MTSAC}
Rocío Blanco
Jorge Bocián ^{MTSAC}
Germán Calabrese
Mariana Carnevalini ^{MTSAC}
Jorge Casas ^{MTSAC}
Leonardo Celano ^{MTSAC}
Florencia Currao
Nicolás D'Amelio
Daniel Dávolos
Santiago Del Castillo ^{MTSAC}
María Sol Donato ^{MTSAC}
Daiana E Dossi
Ana María Escobar
Estela Feigelson
María Luz Fernández Recalde ^{MTSAC}
Alejandra Fradregada
Gerardo Galimberti
Ishino Koji Antonio ^{MTSAC}
Carlos Labadet ^{MTSAC}

Jorge Lax ^{MTSAC}
María Clara Llamedo
Carolina Mahuad ^{MTSAC}
Pablo Marengo
Renzo Melchiori
Horacio Merlero
María Mezzadra ^{MTSAC}
Juan O'Connor
Vanesa Oliveri
Karina Palacios ^{MTSAC}
Diego Pérez de Arenaza ^{MTSAC}
María Fernanda Petrucci ^{MTSAC}
Lucía Piñón
Analía Procopio
Guillermina Remaggi
María Paola Renes
Diego Rojas
José Romano
Julieta Soricetti ^{MTSAC}
Macarena Spaini
Guillermo Suárez ^{MTSAC}
Rita Tepper ^{MTSAC}
Santiago Toledo Monaca
Néstor Wainsztein
Natalia Zareba ^{MTSAC}
Marta Zerga

POR ACN

Guadalupe Pagano

COORDINACIÓN EDITORIAL

Patricia López Dowling

Sociedad Argentina de Cardiología

Área de Consenso y Normas

DIRECTOR

Santiago Lynch ^{MTSAC}

SUBDIRECTOR

Guadalupe Pagano

SECRETARIA

Paola Rojas

VOCALES

Juan Martín Alfonso

Gustavo Castiello ^{MTSAC}

Ana Mallio

Ramiro García Manghi

Carlos Ruano ^{MTSAC}

COMITÉ ASESOR

Sebastián Peralta ^{MTSAC}

Maximiliano de Abreu ^{MTSAC}

Mario Spennato ^{MTSAC}

Las opiniones, pautas o lineamientos contenidos en los Consensos o Recomendaciones han sido diseñados y planteados en términos genéricos, a partir de la consideración de situaciones concebidas como un modelo teórico. Allí se describen distintas hipótesis alternativas para arribar a un diagnóstico, a la definición de un tratamiento y/o prevención de una determinada patología. De ningún modo puede interpretarse como un instructivo concreto ni como una indicación absoluta.

La aplicación específica en el paciente individual de cualquiera de las descripciones generales obrantes en los Consensos o Recomendaciones dependerá del juicio médico del profesional interviniente y de las características y circunstancias que se presenten en torno al caso en cuestión, considerando los antecedentes personales del paciente y las condiciones específicas de la patología por tratar, los medios y recursos disponibles, la necesidad de adoptar medidas adicionales y/o complementarias, etc. La evaluación de estos antecedentes y factores quedará a criterio y responsabilidad del médico interviniente en la decisión clínica final que se adoptará.

1. Definiciones de toxicidad relacionadas con la terapia del cáncer	10
1.1 Disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer	10
1.2 Hipertensión arterial	11
1.3 Toxicidad vascular	11
1.4 Miocarditis	11
1.5 Arritmias y prolongación del intervalo QT	12
1.6 Síndromes cardio-oncológicos	12
1.7 Cardiotoxicidad permisiva	13
2. Fármacos cardiotoxicos	15
2.1. Quimioterapia convencional	15
2.2 Terapias dirigidas	17
2.3 Inmunoterapia	22
2.4 Hormonoterapia	24
2.5 Otras	25
3. Radioterapia y cáncer	33
3.1 Enfermedad cardiovascular por radioterapia	33
3.2. Recomendaciones para la evaluación inicial	33
3.3 Manejo de los eventos adverso secundarios a la radioterapia	35
3.4 Recomendaciones para el seguimiento después de la radioterapia	35
3.5. Radioterapia en portadores de dispositivos cardíacos	37
4. Estratificación de riesgo previo al inicio del tratamiento	41
4.1. Historia clínica, examen físico, análisis de laboratorio y electrocardiograma	43
4.2. Rol de los biomarcadores	44
4.3. Rol de las imágenes cardiovasculares.	45
5. Prevención y monitoreo de las complicaciones durante el tratamiento: primaria , secundaria . Protocolos según drogas	48
5.1 Métodos de vigilancia en pacientes oncológicos	48
5.2 Estrategias de prevención primaria	49
5.2.1. Antraciclinas	49
5.2.2. Terapia Anti-Her2	51
5.2.3. Fluoropirimidinas	51
5.2.4. Inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular	52
5.2.5. Inhibidores de las tirosina quinasas dirigidas contra la proteína BCR – ABL	52
5.2.6. Inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton	52
5.2.7. Inhibidores del punto del control inmunitario	52
5.2.8. Terapia de privación de andrógenos para el cáncer de próstata	52
5.2.9. Tratamientos endócrinos para el cáncer de mama	52
5.2.10. Tratamientos del mieloma múltiple	52
5.2.11. Tratamiento con inhibidores de la quinasa de crecimiento acelerado de fibrosarcoma y de la quinasa regulada por señal extracelular activada por mitógeno (RAF/MEK)	53
5.2.12. Inhibidores de la quinasa del linfoma anaplásico e inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico	53
5.2.13. Terapias con células T con receptores quiméricos de antígenos y linfocitos infiltrantes del tumor	53
5.2.14. Radioterapia	53
5.3. Protocolos de seguimiento según drogas	53
5.3.1. Antraciclinas	53
5.3.2. Terapia Anti-Her2	54
5.3.3. Fluoropirimidinas	55
5.3.4. Inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular	56
5.3.5. Inhibidores de las tirosina quinasas dirigidas contra la proteína BCR – ABL	56
5.3.6. Inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton	56
5.3.7. Inhibidores del punto del control inmunitario	56
5.3.8. Terapia de privación de andrógenos para el cáncer de próstata	57
5.3.9. Tratamientos endócrinos para el cáncer de mama	57
5.3.10. Tratamientos del mieloma múltiple	57
5.3.11. Tratamiento con inhibidores de la quinasa de crecimiento acelerado de fibrosarcoma y de la quinasa regulada por señal extracelular activada por mitógeno (RAF/MEK)	58

5.3.12. Inhibidores de la quinasa del linfoma anaplásico e inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico	58
5.3.13. Terapias con células T con receptores quiméricos de antígenos y linfocitos infiltrantes del tumor	58
5.3.14. Radioterapia	58
6. Diagnóstico y tratamiento de la toxicidad cardiovascular aguda y subaguda	63
6.1 Disfunción cardíaca relacionada al tratamiento del cáncer (DC-RTC)	63
6.1.1 Incidencia y formas de presentación según las drogas	64
6.1.1.1. Antraciclina	64
6.1.1.2. Anticuerpos monoclonales	65
6.1.1.2 a. Inhibidores del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (anti HER2)	65
6.1.1.2 b. Anticuerpos monoclonales anti -VEGF	66
6.1.1.3. Inhibidores de la vía de señalización del factor de crecimiento endotelial vascular	66
6.1.1.4. Inhibidores de los puntos de control inmunitario	66
6.1.1.4 a. Miocarditis Inducida por ICI	66
6.1.1.5 Terapias con células T con receptores quiméricos de antígenos y linfocitos infiltrantes del tumor	69
6.1.1.6. Inhibidores del proteasoma	69
6.1.2. Insuficiencia cardíaca durante el trasplante de células madre hematopoyéticas	69
6.1.3. Síndrome de tako-tsubo	70
6.1.4. Seguimiento durante el tratamiento antineoplásico	70
6.1.5. Tratamiento	77
6.1.5.a. Recomendaciones para el tratamiento de la DC-RTC y la insuficiencia cardíaca	77
6.2 Enfermedad coronaria	82
6.2.1. Tratamiento del síndrome coronario agudo en pacientes con cáncer	83
6.2.2. Tratamiento de la isquemia miocárdica con angioplastia fuera del síndrome coronario	84
6.2.3. Consideraciones perioperatorias y sangrado	84
6.2.4. Reinicio del tratamiento oncológico	85
6.3 Valvulopatías	90
6.3.1. Valvulopatía inducida por radiación	90
6.3.2. Valvulopatía secundaria a quimioterapia	90
6.3.3. Valvulopatía por endocarditis trombotica no bacteriana	90
6.3.4. Valvulopatía carcinoide	90
6.4 Arritmias cardíacas	96
6.4.1. Fibrilación auricular	96
6.4.2. Intervalo QT corregido prolongado	100
6.4.3. Bradiarritmias	102
6.5 Hipertensión arterial	105
6.5.1. Diagnóstico, evaluación, seguimiento y tratamiento de la hipertensión arterial	108
6.6 Trombosis y eventos tromboembólicos	113
6.6.1. Tromboembolismo venoso	113
6.6.1.1. Trombosis venosa superficial	114
6.6.1.2. Trombosis venosa profunda	114
6.6.1.3. Trombosis venosa distal aislada	114
6.6.1.4. Tromboembolismo de pulmón	115
6.6.1.5. Enfermedad tromboembólica venosa incidental	115
6.6.1.6. Trombosis asociada a catéter	115
6.6.1.7. Trombosis de senos venosos cerebrales	116
6.6.2. Tromboembolia arterial	116
6.6.2.1. Mecanismos y fármacos de alto riesgo	116
6.6.2.2. Estrategia de manejo	116
6.6.3. Trombosis intracardiaca	116
6.6.3.1. Etiopatogenia y factores de riesgo	117
6.6.3.2. Diagnóstico: el rol de la multimodalidad de imágenes	117
6.6.4. Tratamiento anticoagulante	117
6.6.4.1. Trombosis venosa superficial	118
6.6.4.2. Trombosis Venosa Profunda	118
6.6.4.3. Trombosis venosa distal aislada	118
6.6.4.4. Tromboembolismo de pulmón	118
6.6.4.5. Enfermedad tromboembólica venosa incidental	118
6.6.4.6. Trombosis asociada a catéter	119

6.6.4.7. Trombosis de senos venosos cerebrales	119
6.6.4.8. Trombosis intracardiaca	119
6.6.4.9 Situaciones especiales	120
6.6.4.9.1 Enfermedad tromboembólica y tumores del sistema nervioso central	120
6.6.4.9.2 Manejo de la trombocitopenia	120
6.6.4.9.3 Filtro de vena cava inferior	120
6.6.4.9.4 Contraindicaciones relativas para ACOD	121
6.6.4.9.5 Tromboembolismo venoso recurrente	121
6.6.4.9.6 Trombosis venosa versus invasión (trombosis) tumoral	122
6.6.5 Prevención primaria y secundaria del tromboembolismo venoso	123
6.6.5.1. Prevención primaria	123
6.6.5.2 Prevención secundaria	124
6.7 Sangrado, complicaciones y manejo	125
6.7.1. Definición de gravedad	125
6.7.2. Conducta general	125
6.7.3. Estrategias de reversión específicas	125
6.7.4. Conducta post sangrado. Tiempo de reinicio de anticoagulación	126
6.8 Enfermedad vascular periférica	131
6.9 Accidente cerebrovascular asociado a cáncer	135
6.10 Hipertensión pulmonar	139
6.11. Enfermedad pericárdica	144
6.11.1. Pericarditis aguda	144
6.11.2 Derrame pericárdico	145
6.11.3. Pericarditis constrictiva	146
7. Onco-hematología	150
7.1 Generalidades del trasplante de precursores hematopoyéticos	150
7.2 Amiloidosis de cadena liviana	154
7.3 Mieloma múltiple	159
7.4 Leucemia mieloide crónica	167
7.5 Linfomas	171
8. Evaluación del riesgo cardiovascular al finalizar el tratamiento del cáncer	178
8.1 Evaluación cardiovascular tras el primer año del tratamiento antitumoral cardiotoxico.	178
8.2. Población que requiere vigilancia tras finalizar el tratamiento del cáncer (condiciones que se consideran de alto riesgo de cardiotoxicidad alejada)	178
8.3 Manejo del tratamiento farmacológico de la DC-RTC al término de la terapia oncológica.	179
8.4 Condiciones para considerar una prueba de desescalada del tratamiento farmacológico de la DC-RTC	180
9. Seguimiento a largo plazo y complicaciones cardiovasculares crónica en supervivientes	184
9.1 Largos supervivientes al cáncer en la infancia y adolescencia	184
9.2 Largos supervivientes al cáncer en adultos	186
10. Rehabilitación cardiovascular	190
11. Poblaciones especiales	195
11.1 Tumores cardíacos	195
11.2 Embarazo y cáncer	198
11.3 Enfermedad cardíaca carcinoide	204
11.4 Cáncer en la persona mayor	211
11.5 Adultos con cardiopatía congénitas corregidas	215
11.5.1 Riesgo de desarrollo de cáncer en adulto con cardiopatía congénita	215
11.5.2. Factores asociados al aumento del riesgo de desarrollo de cáncer en pacientes con cardiopatía congénita	215
11.6 Enfermedad de chagas	221
12. Valoración integral del paciente (cuidados paliativos en cardio-oncología)	225
13. Unidad de cardio-oncología	230
14. Valoración del riesgo cardiovascular preoperatorio en cirugía oncológica.	234
15. Cáncer y endocarditis	240

ABREVIATURAS

5-FU	5 fluorouracilo	ECC	enfermedad cardíaca carcinoide
5-HIAA	Ácido 5-hidroxiindolacético	ECG	electrocardiograma
5-HT	serotonina	ECH	Enfermedad de Chagas
AA	aleteo auricular	ECT	eventos cardíacos tempranos
AAPT	antiagregación plaquetaria	ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
AAS	ácido acetil salicílico	ECV	enfermedad cardiovascular
AC	amiloidosis cardíaca	EHA	European Hematology Association
ACC	adulto con cardiopatía congénita	EI	endocarditis infecciosa
ACOD	anticoagulante oral directo	EICH	enfermedad de injerto contra huésped
ACV	accidente cerebro vascular	EOAP	enfermedad obstructiva arterial periférica
AEE	agentes estimulantes de la eritropoyesis	ESC	Sociedad Europea de Cardiología
AINE	antiinflamatorios no esteroideos	ESTRO	European Society for Therapeutic Radiology and Oncology
AIR	acondicionamiento de intensidad reducida	ESV	extrasístoles supraventriculares
AL	amiloidosis por cadenas livianas de inmunoglobulina	ETE	ecocardiograma transesofágico
ALK	quinasa del linfoma anaplásico	ETNB	endocarditis trombótica no bacteriana
AMA	acondicionamiento mieloablativo	ETT	ecocardiograma transtorácico
Angio-TC	angiotomografía computarizada	ETV	enfermedad tromboembólica venosa
aOR	odds ratio ajustada	EV	extrasístoles ventriculares
ARA II	antagonista del receptor de angiotensina II	EVC	enfermedad valvular cardíaca
ARM	antagonista de los receptores mineralocorticoides	EVP	Enfermedad vascular periférica
ASCO	American Society of Clinical Oncology	FA	fibrilación auricular
ATRA	ácido all-trans retinoico	FC	frecuencia cardíaca
AVK	antagonista de la vitamina K	FDA	Food and Drug Administration
BAV	bloqueo auriculoventricular	FDG	fluorodesoxiglucosa
BB	beta bloqueantes	FEVI	fracción de eyección del ventrículo izquierdo
BEM	biopsia endomiocárdica	FFR	fracción de flujo de reserva
BICa	bloqueantes cálcicos	FITT	frecuencia, intensidad, tiempo y tipo
BNP	péptido natriurético tipo B	FMA	fibrosa mitro-aórtica
BS	bradicardia sinusal	FOP	foramen oval permeable
BsAbs	anticuerpos biespecíficos	FRCV	factores de riesgo de enfermedad cardiovascular
CAR-T	linfocito T con receptor quimérico para el antígeno	G-8	Geriatric 8
CC	cardiopatía congénita	GI	gastrointestinales
CCD	cateterismo cardíaco derecho	Gray	Gy
CCIP	catéter central de inserción periférica	GU	gastrourinario
CCSS	calculadora de riesgo cardiovascular del Childhood Cancer Survivor Study	HAP	hipertensión arterial pulmonar
CDI	cardiodesfibrilador implantable	HBPM	heparina de bajo peso molecular
CHC	carcinoma hepatocelular	HFA	Heart Failure Association
CICr	clearance de creatinina	HNF	heparina no fraccionada
CID	coagulación intravascular diseminada	HP	hipertensión pulmonar
CO	cardio-oncología	HPTEC	hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
CORE	Cardio-Oncology Rehabilitation and Exercise	HTA	hipertensión arterial
CRM	cirugía de revascularización miocárdica	IA	inhibidor de la aromatasa
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	IAM	infarto agudo de miocardio
CV	cardiovascular	IAMCEST	infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
CVC	catéter venoso central	IAMSEST	infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST
DA	descendente anterior	IBCL-2	Inhibidores de BCL2
DAP	doble antiagregación plaquetaria	IBRAF	inhibidor de la proteína BRAF
DBT	diabetes	IC-FEp	insuficiencia cardíaca con FEVI preservada
DC-RTC	disfunción cardíaca relacionada al tratamiento del cáncer	IC	Insuficiencia cardíaca
DIPH	deep inspiration breath hold	ICI	inhibidor de los puntos de control inmunitario
DMC	dosis media cardíaca	ICN	inhibidor de calcineurina
DVI	disfunción ventricular izquierda	IC- OS	International Cardio-Oncology Society
D-VCD	daratumumab + bortezomib + ciclofosfamida + dexametasona	ICP	intervención coronaria percutánea
DV-RTC	disfunción ventricular asociada al tratamiento del cáncer	IECA	inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
EAI	enfermedades autoinmunes	IHDAC	inhibidor de histona desacetilasa
EAO	estenosis aórtica	IMC	índice de masa corporal
EC	enfermedad coronaria	IMRT	radioterapia de intensidad moderada
ECA	eventos cardiovasculares adversos	IMiDs	drogas inmunomoduladoras
		INCIP	grupo de Networking Internacional

ABREVIATURAS

IP	inhibidor del proteasoma	RMC	resonancia magnética cardíaca
iPARP	inhibidor de poli(ADP-ribosa) polimerasa	RMN	resonancia magnética nuclear
iSGLT2	inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2	RT	radioterapia
ITK	inhibidor de la tirosina quinasas	RTG	realce tardío de gadolinio
ITKB	inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton	RVAO	reemplazo valvular aórtico
iVEGF	inhibidor del factor de crecimiento vascular endotelial	RVP	resistencia vascular pulmonar
IVUS	ecografía intravascular	SIOG	Society of Geriatric Oncology
LBDCG	linfoma B difuso de células grandes	SNC	sistema nervioso central
LF	linfoma folicular	SLG	strain longitudinal global
LH	linfoma de Hodgkin	SSA	análogos de la somatostatina
LL	linfoma linfocítico	SCO	síndrome cardio-oncológico
LLA	leucemia linfocítica aguda	SCA	síndrome coronario agudo
LLC	leucemia linfática crónica	SLC	síndrome de liberación de citoquinas
LM	linfoma del manto	SC	supervivientes al cáncer
LMC	leucemia mieloide crónica	SLT	síndrome de lisis tumoral
LPSNC	linfoma primario del sistema nervioso central	SIOG	Society of Geriatric Oncology
LPCT	linfoma periférico nodal de células T	cTn	troponinas cardíacas
LZM	linfoma de la zona marginal	cTnI	Troponina I cardíaca
MACE	eventos cardiovasculares mayores	cTnT	Troponina T cardíaca
MCP	marcapasos	T-DM1	trastuzumab emtansina
MDPA	monitoreo domiciliario de la presión arterial	T-DXd	trastuzumab deruxtecán
MINOCA	infarto agudo de miocardio sin lesiones coronarias obstructivas	TAC	trombosis asociada al catéter
MM	mieloma múltiple	TALO	trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos
MMII	miembros inferiores	TAMO	trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos
NMA	no mieloablativos	TAVI	implante transcáteter de la válvula aórtica
NT-proBNP	fracción N-terminal del péptido natriurético B	TC	tomografía computarizada
NYHA	New York Heart Association	TCC	tomografía computada cardíaca
OCT	tomografía de coherencia óptica	TCV-RTC	toxicidad cardiovascular relacionada con el tratamiento del cáncer
ON	óxido nítrico	TDA	terapia de privación androgénica
ONR	órdenes de no reanimar	TdP	torsades de pointes
OR	odds ratio	TEA	tromboembolismo arterial
OR ₀₂₅	límite inferior del IC del 95% de la odds ratio	TEP	tromboembolismo de pulmón
PA	presión arterial	TEV	tromboembolismo venoso
PAC	presión arterial de consultorio	TGF	factor de crecimiento transformante beta
PAD	presión arterial diastólica	TNE	tumores neuroendócrinos
PAPm	presión arterial pulmonar media	TnT-US	troponina T ultrasensible
PAS	presión arterial diastólica	TPH	trasplante de precursores hematopoyéticos
PCR	proteína C reactiva	TRST	Triage Risk Screening Tool
PECP	prueba de ejercicio cardiopulmonar	TSV	taquicardia supraventricular
PET - TC	tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada	TSVC	trombosis de los senos venosos cerebrales
PH	precursores hematopoyéticos	TTO	tratamiento
PLT	plaquetas	TTR	transtiretina
PM	persona mayor	TV	taquicardia ventricular
PRRT	terapia con radionúclidos de receptores peptídicos	TVP	trombosis venosa profunda
QTc QT	corregido	TVS	taquicardia ventricular sostenida
QTcF QT	corregido por fórmula de Fridericia	VMP	bortezomib + metfalán + prednisona
R-CEOP	Rituximab-ciclofosfamida-etopósido-vincristina-prednisona	VCD	bortezomib + ciclofosfamida + dexametasona
R-CHOP	Rituximab-ciclofosfamida-doxorubicina-vincristina-prednisona	VMAT	terapia de arco volumétrico modulado
R-COMP	Rituximab-ciclofosfamida-doxorubicina liposomal-vincristina-prednisona	VI	ventrículo izquierdo
R-GCVP	Rituximab-gemcitabine-ciclofosfamida-vincristina-prednisona	VEC	volumen extracelular
R-Pola-CHP	Rituximab-polatuzumab vedotin-ciclofosfamida-doxorubicina-prednisona	VGI	valoración geriátrica integral
RCV	Riesgo cardiovascular	VRd	bortezomib + lenalidomida + dexametasona
RIBD	radiación ionizante de baja dosis	VES-13	Very Elderly Survey
		VTd	bortezomib + talidomida + dexametasona

1. DEFINICIONES DE TOXICIDADES CARDIOVASCULARES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Las terapias contra el cáncer pueden causar efectos adversos cardiovasculares que aumentan la morbimortalidad y comprometen la continuidad del tratamiento oncológico. Prevenir, diagnosticar precozmente y tratar la toxicidad cardiovascular relacionada con el tratamiento del cáncer (TCV-RTC) es uno de los objetivos fundamentales de la atención cardio-oncológica.

La gravedad, la duración y la forma de presentación de la toxicidad cardiovascular dependen de múltiples factores, entre ellos, el riesgo cardiovascular del paciente, el tipo de neoplasia y el tipo de tratamiento antineoplásico empleado (quimioterapia, inmunoterapia, terapia dirigida, radioterapia, entre otros). (1)

Según el momento de aparición, la TCV-RTC se clasifica en:

- **Aguda:** cuando ocurre dentro de las 2 semanas de iniciado el tratamiento.
- **Crónica:** se subdivide en crónica de inicio temprano, cuando la TCV-RTC ocurre antes del año de finalizado el tratamiento, o TCV-RTC de inicio tardío, cuando ocurre luego de un año de finalizado el tratamiento.

Según el tipo de daño que genera en el miocardiocito, se puede subdividir en irreversible o reversible, aunque esta clasificación actualmente es discutible.

- **Cardiotoxicidad irreversible (tipo I):** asociada a daño permanente, con recuperación incompleta o ausente tras suspender el fármaco responsable de la cardiotoxicidad. Este cuadro tiene mal pronóstico, generalmente es dosis dependiente y las antraciclinas constituyen el ejemplo.
- **Cardiotoxicidad reversible (tipo II):** asociada a una reversibilidad de la función tras la interrupción del fármaco cardiotóxico. Un ejemplo de ello es la toxicidad generada por los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor HER2. (2)

Un elemento esencial, tanto para la práctica clínica como para la investigación en cardio-oncología, la unificación de los criterios que definen a las diferentes toxicidades. En este sentido, en la guía sobre cardio-oncología de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) desarrollada en colaboración con la *European Hematology Association* (EHA), la *European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (ESTRO) y la *International Cardio-Oncology Society* (IC-OS) (3) se proponen definiciones estandarizadas sobre las principales clases de TCV-RTC: disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer (DC-RTC), hipertensión arterial (HTA), toxicidad vascular, miocarditis, arritmias y prolongación del intervalo QT. También se debe mencionar en este apartado la hipertensión pulmonar (cuya clasificación y abordaje diagnóstico-terapéutico se sustentan en las guías ESC/ERS 2022) (2) y las enfermedades del pericardio (*Figura central*).

1.1 Disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer

La DC-RTC es un término que describe el daño miocárdico causado por una gran variedad de terapias oncológicas y cuyo diagnóstico requiere la evaluación de síntomas y signos, la determinación de biomarcadores cardíacos y estudios de imágenes cardíacas como el ecocardiograma. Puede ser sintomática o asintomática.

La DC-RTC sintomática se caracteriza por un síndrome de insuficiencia cardíaca (IC) correspondiente a los estadios C y D de la *American Heart Association* (AHA), considerando el valor de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y los biomarcadores cardíacos como apoyo diagnóstico según indican las guías para el diagnóstico y tratamiento de la IC aguda y crónica. (4) Según su gravedad puede clasificarse en:

- I. Muy grave:** IC que requiere apoyo inotrópico, asistencia circulatoria mecánica o consideración de trasplante.
- II. Grave:** IC que requiere hospitalización.
- III. Moderada:** IC que requiere intensificar el tratamiento ambulatorio para la IC.
- IV. Leve:** síntomas de IC leve que no requieren intensificar el tratamiento.

La DC-RTC asintomática es más frecuente y su diagnóstico requiere una vigilancia sistemática mediante estudios de imágenes cardíacas y biomarcadores, con una frecuencia que depende del tratamiento oncológico poten-

cialmente cardiotoxico indicado según las recomendaciones de la guía sobre cardio-oncología. (3) Su gravedad se determina en base a los cambios de la FEVI, del strain longitudinal global (SLG) y/o de los biomarcadores cardíacos:

I. Grave: nueva reducción de la FEVI a $<40\%$.

II. Moderada: nueva reducción de la FEVI en ≥ 10 puntos porcentuales hasta una FEVI de 40–49% o nueva reducción de la FEVI <10 puntos porcentuales hasta una FEVI de 40–49% y nueva disminución relativa del SLG $>15\%$ con respecto al valor basal o nuevo aumento de los biomarcadores cardíacos.

III. Leve: FEVI $\geq 50\%$ y nueva disminución relativa del SLG $>15\%$ con respecto al valor basal y/o nuevo aumento de los biomarcadores cardíacos.

1.2 Hipertensión arterial

La HTA es una de las complicaciones cardiovasculares más frecuentes y puede ser agravada o inducida por numerosos tratamientos oncológicos. Además, es un factor de riesgo para el desarrollo de IC durante el tratamiento con antineoplásicos, especialmente con antraciclinas y los inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). (5,6) Si bien existen múltiples definiciones de HTA elaboradas por varias sociedades científicas, ninguna de ellas es específica para el paciente oncológico. Por su parte, la guía de cardio-oncología ESC 2022 propone los siguientes valores de presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) para la toma de decisiones en el paciente con cáncer:

I. Umbral de tratamiento antes, durante y después de la terapia oncológica:

- En pacientes con riesgo CV alto: PAS ≥ 130 mm Hg y/o PAD ≥ 80 mm Hg.
- En pacientes sin riesgo CV alto: PAS ≥ 140 mm Hg y/o PAD ≥ 90 mm Hg.

II. Umbral de mantenimiento del tratamiento oncológico: PAS ≥ 180 mm Hg y/o PAD ≥ 110 mm Hg.

III. Emergencia hipertensiva: elevación de la PA asociada con daño orgánico (corazón, retina, cerebro, riñones y grandes vasos) que requiere una reducción inmediata de la PA.

1.3 Toxicidad vascular

Comprende un amplio espectro de patologías y manifestaciones clínicas que pueden comprometer arterias y venas de diferente calibre. Los mecanismos causales más frecuentes que conducen a la obstrucción de la luz vascular y a la disminución del flujo sanguíneo son la aterosclerosis (muchas veces acelerada), la trombosis vascular, las alteraciones vasomotoras y la vasculitis. (7)

Se describen cuadros clínicos asintomáticos y sintomáticos: (3)

TOXICIDAD VASCULAR ASINTOMÁTICA	TOXICIDAD VASCULAR SINTOMÁTICA
• Enfermedad arterial coronaria • Enfermedad arterial periférica • Enfermedad carotídea • Trombosis venosa • Trombosis arterial • Vasorreactividad coronaria epicárdica • Vasorreactividad coronaria microvascular	• Accidente cerebrovascular • Accidente isquémico transitorio • Infarto agudo de miocardio • Síndromes coronarios agudos • Síndromes coronarios crónicos • Enfermedad arterial periférica • Angina vasoespástica • Angina microvascular • Fenómeno de Raynaud

Se recomienda el uso del nombre específico para cada tipo de toxicidad vascular, cuyas definiciones coinciden con las empleadas para la población general y que se describen en las guías especializadas para cada patología.

1.4 Miocarditis

La miocarditis es una enfermedad inflamatoria del miocardio. En los pacientes con cáncer puede deberse a la toxicidad directa de la quimioterapia o radioterapia o ser secundaria a un proceso inmunomediado causado por la terapia con inhibidores de los puntos de control inmunitario (ICI). Se detallan a continuación los criterios propuestos para el diagnóstico de la miocarditis causada por ICI.

Diagnóstico histopatológico por biopsia endomiocárdica (BEM): infiltrados multifocales de células inflamatorias con pérdida manifiesta de cardiomiocitos por microscopía óptica.

Diagnóstico clínico: elevación de troponinas cardíacas (nueva o cambio significativo con respecto al valor basal) con 1 criterio mayor o 2 criterios menores, después de excluir un síndrome coronario agudo y miocarditis infecciosa aguda.

- **Criterio mayor:** diagnóstico por resonancia magnética cardíaca (RMC) de miocarditis aguda por los criterios modificados de Lake Louise. (8)
- **Criterios menores:**
 - Síndrome clínico (cualquiera de los siguientes): fatiga, mialgias, dolor torácico, diplopía, ptosis, dificultad para respirar, ortopnea, edema de miembros inferiores, palpitaciones, mareos, síncope, debilidad muscular, shock cardiogénico).
 - Arritmia ventricular (incluyendo paro cardíaco) y/o nuevo trastorno de la conducción.
 - Disminución de la función sistólica del VI, con o sin anomalías regionales de la motilidad parietal según patrón no tako-tsubo
- Otros efectos adversos inmunomediados: miositis, miopatía y miastenia gravis.
- RMC sugestiva: se cumplen algunos, pero no todos los criterios modificados de Lake Louise.

El diagnóstico clínico debe confirmarse con RMC o BEM de ser posible, sin retrasar el inicio del tratamiento inmunosupresor. Se han definido también para guiar la toma de decisiones terapéuticas los criterios de severidad de la miocarditis por ICI.

Gravedad de la miocarditis:

- **Fulminante:** inestabilidad hemodinámica, IC que requiere ventilación no invasiva o invasiva, bloqueo cardíaco completo o de alto grado y/o arritmia ventricular significativa.
- **No fulminante:** pacientes sintomáticos con estabilidad eléctrica y hemodinámica, así como casos incidentales diagnosticados por presentar otros eventos adversos inmunomediados.
- **Refractaria a esteroides:** miocarditis que no se resuelve o empeora (clínicamente o elevación persistente de la cTn después de excluir otras etiologías) a pesar de dosis altas de metilprednisolona.

1.5 Arritmias y prolongación del intervalo QT

Los tratamientos oncológicos pueden causar alteraciones del ritmo cardíaco, ya sea por efectos tóxicos directos, por interacciones medicamentosas o alteraciones metabólicas y electrolíticas asociadas. (7) Los pacientes pueden desarrollar bradiarritmias y taquiarritmias supraventriculares o ventriculares, cuyas definiciones no difieren de las que se aplican en la población general. Pueden presentar también una prolongación del QTc asociada al tratamiento del cáncer con riesgo de torsión de punta y muerte súbita. En esta población se recomienda calcular el QT corregido (QTc) mediante la fórmula de Fridericia ($QTcF = QT/\sqrt[3]{RR}$). (10)

- **QTcF <480 ms:** continuar el tratamiento oncológico.
- **QTcF 480-500 ms:** precaución; corregir las causas reversibles, reducir el uso de otras medicaciones que prolonguen el QT, monitorización estrecha de QTcF.
- **QTcF >500 ms:** suspender el tratamiento oncológico, corregir las causas reversibles y reevaluar.

Los cambios del intervalo QT >60 ms con respecto al valor basal no indican modificación del tratamiento, mientras que el QTc permanezca en un valor <500 ms.

1.6 Síndromes cardio-oncológicos

Otra forma de analizar la compleja relación entre las enfermedades cardiovasculares (ECV) y el cáncer y sus tratamientos es la clasificación de los síndromes cardio-oncológicos (SCO) propuesta por Boer y cols. (11) Los autores describen 5 tipos de SCO según la relación directa o indirecta entre el cáncer y las ECV:

Tipo I: comprende las situaciones en las que la aparición o progresión del cáncer provoca disfunción cardiovascular mediante distintos mecanismos, como la liberación de citocinas proinflamatorias y factores protrombóticos, el síndrome de lisis tumoral, la caquexia y el compromiso cardíaco directo por tumores primarios o secundarios.

Tipo II: incluye la toxicidad cardiovascular aguda o crónica causada por los tratamientos oncológicos, como la quimioterapia, la radioterapia, las terapias dirigidas y la inmunoterapia.

Tipo III: comprende las situaciones en las que las ECV generan un entorno prooncogénico mediante inflamación sistémica, hipercoagulabilidad, liberación de cardiocinas y aumento del estrés oxidativo.

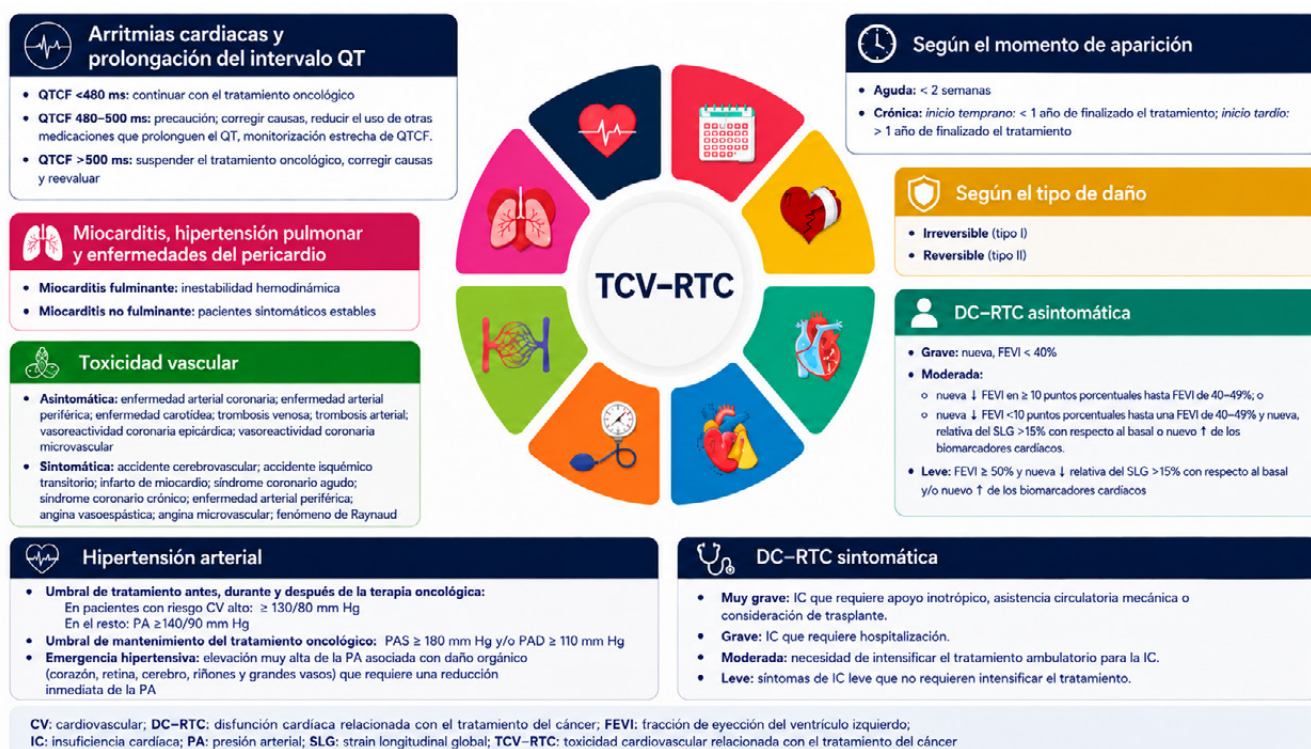
Tipo IV: incluye los tratamientos cardiovasculares y los procedimientos diagnósticos que pueden favorecer el desarrollo de cáncer o desenmascarar una neoplasia previamente oculta.

Tipo V: comprende los factores sistémicos y genéticos que predisponen simultáneamente al desarrollo de cáncer y ECV. (11)

1.7 Cardiotoxicidad permisiva

Es importante considerar que una preocupación excesiva por la aparición de TCV-RTC puede restringir el uso de terapias oncológicas potencialmente curativas, mientras que la subestimación de este riesgo compromete el pronóstico de los pacientes a corto, medio y largo plazo. Teniendo en cuenta el delicado equilibrio entre la indicación de un tratamiento óptimo para un paciente con cáncer y el riesgo de que desarrolle TCV-RTC, Porter y colaboradores introducen el concepto de cardiotoxicidad permisiva, (12) que implica aceptar cierto grado de toxicidad para permitir la continuidad de una terapia oncológica altamente eficaz. Las estrategias dependen de cada paciente y del tipo de TCV-RTC. El desarrollo de guías específicas que aborden este concepto permitirá su implementación en la práctica clínica.

FIGURA CENTRAL. Definiciones de toxicidad cardiovascular relacionada con el tratamiento del cáncer



BIBLIOGRAFÍA

1. Kundnani NR, Passini V, Stefania Carlogea I, Dumitrescu P, Meche V, Buzas R, et al. Overview of Oncology: Drug-Induced Cardiac Toxicity. *Medicina*. 2025;61:709. <https://doi.org/10.3390/medicina61040709>.
2. Nicolazzi MA, Carnicelli A, Fuorlo M, Scaldaferrì A, Masetti R, Landolfi R, et al. Anthracycline and trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22:2175–85.

3. Lyon AR, Lopez-Fernandez T, Couch LS, Asteggiano R, Azazzi MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43:4229-361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599-726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
5. Szmit S, Jurczak W, Zaucha JM, Drozd-Sokołowska J, Spychałowicz W, Joks M, et al. Pre-existing arterial hypertension as a risk factor for early left ventricular systolic dysfunction following (R)-CHOP chemotherapy in patients with lymphoma. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8:791-9. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2014.08.009>.
6. Di Lorenzo G, Autorino R, Bruni G, Cartenti G, Ricevuto E, Tadini M, et al. Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter analysis. *Ann Oncol*. 2009;20:1535-42. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp025>.
7. Hermann J. Vascular toxic effects of cancer therapies. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:503-22. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0347-2>.
8. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:3158-76. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.072>.
9. Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:474-502. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0348-1>.
10. Chandrasekhar S, Fradley MG. QT interval prolongation associated with cytotoxic and targeted cancer therapeutics. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20:55. <https://doi.org/10.1007/s11864-019-0657-y>.
11. de Boer RA, Aboumsallem JP, Bracun V, Leedy D, Cheng R, Patel S, et al. A new classification of cardio-oncology syndromes. *Cardio-Oncology*. 2021;7:24. <https://doi.org/10.1186/s40959-021-00110-1>.
12. Porter C, Azam TU, Mohananey D, Kumar R, Chu J, Lenihan D, et al. Permissive Cardiotoxicity: The Clinical Crucible of Cardio-Oncology. *JACC CardioOncol*. 2022;4:302-12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.07.005>.

2. FÁRMACOS CARDIOTÓXICOS

Los tratamientos farmacológicos contra el cáncer se pueden clasificar en:

- 2.1 Quimioterapia convencional:** antraciclinas, agentes antitubulínicos, agentes alquilantes y antimetabolitos.
- 2.2 Terapias dirigidas:** anticuerpos monoclonales anti-HER2, anti-VEGF, anti-CD20, anti-CD52 y anti-CD38; inhibidores de quinasas, incluidos los inhibidores de BRAF y MEK; inhibidores del proteasoma; inhibidores de las histonas desacetilasas; inhibidores de CDK4/6; e inhibidores de PARP.
- 2.3 Inmunoterapia:** inhibidores de los puntos de control inmunitario, inmunomoduladoras, CART- T.
- 2.4 Hormonoterapia.**
- 2.5 Otras:** inductores de la diferenciación celular o de la apoptosis.

El espectro de efectos adversos varía según el tipo de fármacos e incluye manifestaciones en distintos órganos y sistemas. A los efectos de este consenso, nos remitiremos a la TCV-RTC de las distintas terapias, que mencionaremos en este capítulo y profundizaremos en los siguientes.

2.1 Quimioterapia convencional

2.1.1 Antraciclinas

Las antraciclinas (doxorrubicina, epirubicina, daunorrubicina, idarubicina y doxorrubicina liposomal pegilada) y las antraquinonas (mitoxantrona) se asocian a un espectro variable de cardiotoxicidad. La incidencia de cardiotoxicidad crónica se relaciona principalmente con la dosis acumulada administrada. (1)

Se estima un riesgo aproximado del 5% de cardiotoxicidad crónica con dosis acumulativas de doxorrubicina de 400–450 mg/m², daunorrubicina de 900 mg/m², epirubicina de 800–935 mg/m² e idarubicina de 223 mg/m². No obstante, la toxicidad puede observarse incluso con dosis menores, especialmente en pacientes con alto o muy alto riesgo cardiovascular basal. Las formulaciones liposomales, en particular la doxorrubicina liposomal pegilada, se asocian con menor exposición miocárdica y menor incidencia de cardiotoxicidad crónica en comparación con las formulaciones convencionales, por lo que pueden considerarse una alternativa en pacientes seleccionados con mayor vulnerabilidad cardiovascular. (1, 2,3)

Desde el punto de vista fisiopatológico, la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas es multifactorial pero se vincula principalmente a la generación de radicales libres centrados en oxígeno, con peroxidación lipídica, daño de membranas y apoptosis de cardiomiocitos. Sin embargo, la evidencia actual también destaca el papel del daño mitocondrial, la alteración del metabolismo energético, la disfunción del manejo intracelular del calcio, la activación de vías inflamatorias y el daño del ADN mediado por topoisomerasa IIβ en el cardiomiocito. Estos mecanismos condicionan pérdida progresiva de reserva contráctil, remodelado ventricular y mayor susceptibilidad a disfunción ventricular ante agresiones cardiovasculares adicionales. (2)

Desde el punto de vista clínico, la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas se manifiesta predominantemente como deterioro de la función ventricular izquierda, tanto sistólica como diastólica, pudiendo ser asintomática o sintomática. Según el momento de presentación, puede clasificarse en aguda, subaguda, crónica temprana (dentro del primer año) y crónica tardía (años después de finalizada la exposición), esta última de evolución progresiva y potencialmente grave. La forma subaguda o crónica temprana ocurre en el 1,6 a 2,1% de los pacientes tratados, durante el ciclo de administración del fármaco. La mayoría de los casos se detectan como disfunción ventricular izquierda asintomática, mientras que las formas clínicas de insuficiencia cardíaca son menos frecuentes, pero de peor pronóstico. La incidencia y severidad del deterioro funcional aumentan con la dosis acumulada, aunque se ha descrito toxicidad incluso con dosis bajas, lo que resalta la importancia de la evaluación cardiológica basal y del monitoreo periódico de la función ventricular durante y después del tratamiento. (1,3,4)

2.1.2 Antitubulinas

Incluyen a los taxanos y los alcaloides de la vinca, fármacos ampliamente utilizados en tumores sólidos y neoplasias hematológicas. En términos generales, presentan un riesgo cardiovascular bajo a moderado cuando se administran en forma aislada; sin embargo, su relevancia clínica aumenta en pacientes con enfermedad cardiovascular previa, factores de riesgo cardiovascular, edad avanzada, alteraciones hidroelectrolíticas, polifarmacia o exposición concomitante o secuencial a otros tratamientos potencialmente cardiotóxicos, en especial antraciclinas.

Los taxanos (paclitaxel, docetaxel, nab-paclitaxel y cabazitaxel) bloquean el ciclo celular al estabilizar los microtúbulos del huso mitótico, lo que interfiere en la división celular. Son ampliamente utilizados en cáncer de mama, ginecológicos, pulmón, cabeza y cuello. (2) Las TCV-RTC en general son leves y reversibles. (3) Su espectro cardiotóxico es principalmente arritmogénico e incluye la prolongación del intervalo QT, bradicardia sinusal (BS) y fibrilación auricular (FA). De manera infrecuente, síndrome coronario agudo (SCA), disfunción ventricular izquierda (DVI) e insuficiencia cardíaca (IC). (1) La BS asintomática es su efecto más frecuente, especialmente con el paclitaxel, alcanzando un 29% en monitoreo de 24 horas y se la ha vinculado con un posible efecto directo sobre las fibras del sistema de His-Purkinje y/o alteraciones del tono autonómico. (5,6)

El paclitaxel aumenta el riesgo cardiotóxico de las antraciclinas al interferir en su eliminación; esta interacción no se ha informado con otras drogas del grupo, por el contrario el docetaxel se emplea con seguridad en esquemas en combinación con la doxorubicina. (3) La acción cardiotóxica de la DVI aún no ha sido completamente esclarecida, pero se encuentra asociada a la liberación de histamina y al efecto directo sobre las células de conducción y miocardiocitos. (3)

Los alcaloides de la vinca (vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina y vinflunina) impiden la formación del huso mitótico al inhibir la polimerización de la tubulina. (2) Son utilizados en diversos esquemas de tumores sólidos y hematológicos. Los efectos cardiotóxicos son menos frecuentes y están vinculados a efectos autonómicos (hipotensión, taquicardia) y episodios de isquemia miocárdica. Dado su metabolismo hepático (principalmente a través del sistema CYP3A) y su excreción renal, es necesario mantener precaución con las interacciones medicamentosas. (7)

Cabe mencionar que la toxicidad no cardiovascular es lo más frecuente en este grupo de fármacos (síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, hiponatremia moderada a grave, entre otras) y que la neuropatía periférica, más frecuente con el paclitaxel, es un efecto compartido con los platinos. (7)

2.1.3 Agentes alquilantes

Los agentes alquilantes constituyen un grupo heterogéneo de fármacos antineoplásicos que interfieren con la replicación y transcripción del ADN, transfiriendo un grupo alquilo al ADN, de manera independiente del ciclo celular. Se emplean en esquemas de tumores sólidos (cáncer de mama y testículo), oncohematológicos y, en algunos casos, como parte de los regímenes de acondicionamiento para trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH).

Incluye las mostazas nitrogenadas (destacando a la ciclofosfamida e ifosfamida), los alquilsulfonatos (busulfán), las etileniminas, las triazinas/hidrazinas y las nitrosoureas. Los derivados del platino (cisplatino, carboplatino y oxaliplatino), no son alquilantes clásicos desde el punto de vista químico, pero suelen incluirse dentro de los compuestos con efecto "alquilante-like" por su capacidad de generar aductos y entrecruzamientos del ADN.

Las mostazas nitrogenadas (ciclofosfamida y su análogo, la ifosfamida) son pro drogas que requieren activación hepática, por lo que deben evitarse en pacientes con insuficiencia de este órgano. La fisiopatología se vincula con lesión endotelial, aumento de la permeabilidad capilar, edema intersticial, hemorragia miocárdica, estrés oxidativo, daño directo del cardiomiocito y necrosis miocárdica. Poseen un espectro amplio y poco frecuente de TCV-RTC, que incluye arritmias cardíacas, tromboembolismo, pericarditis, taponamiento cardíaco, hipertensión arterial (HTA), vasoespasma coronario e IC. (1,2, 5) El riesgo de IC se incrementa entre un 7% y un 28% tras el tratamiento con ciclofosfamida, y entre un 17 y un 30% tras el tratamiento con ifosfamida. (2) La TCV-RTC es dosis dependiente y se manifiesta de forma precoz dentro de las primeras 48-72 horas, aunque en algunos casos se presenta durante la primera semana. En el caso de la ciclofosfamida, el riesgo de IC aumenta con dosis que superan los 150

mg/kg y 1,5 g/m²/día y de 12.5 g/m² para la ifosfamida. (8,9,11) Los factores que incrementan su aparición incluyen: edad avanzada o enfermedad cardiovascular preexistente, exposición previa a la radioterapia torácica, esquemas de acondicionamiento para trasplante, uso de terapias cardiotóxicas concomitantes y la dosis administrada en bolo. (1)

Los derivados del platino se asocian predominantemente a toxicidad vascular. El cisplatino presenta infarto agudo de miocardio (IAM) y angina de pecho en un 7-32%, arritmias, DVI y toxicidad vascular (eventos embólicos, HTA y fenómeno de Raynaud). A largo plazo, puede evidenciarse un perfil CV de riesgo con alteración del perfil lipídico, HTA y resistencia a la insulina. (3) Desde el punto de vista fisiopatológico, los efectos se relacionan con el incremento del estrés oxidativo, la producción de ROS, la disfunción mitocondrial, activación de vías apoptóticas, inflamación vascular, alteraciones plaquetarias y promoción de un estado protrombótico. (1,2,10) A estos mecanismos se suman factores clínicos concomitantes, como la nefrotoxicidad y la necesidad de infusiones con volúmenes endovenosos elevados, que pueden favorecer descompensación cardiovascular (IC sintomática) en pacientes de riesgo. (1)

La mitomicina C se describió tradicionalmente con un efecto sinérgico junto a las antraciclinas para el desarrollo de DVI e IC entre 3.4% al 15.3%. (11) Además puede causar hipertensión pulmonar (HP Grupo 1) en el contexto de enfermedad venooclusiva. (1, 12)

La bleomicina posee efecto cardiotóxico limitado, que puede ser directo por vasoespasmo síndrome de Raynaud o indirecto a través de daño pulmonar, mediante neumonitis intersticial, fibrosis pulmonar e HP tipo 3 con progresión a cor pulmonale. (1)

El busulfán es utilizado a bajas dosis en neoplasias hematológicas (leucemia mieloide crónica) y a altas dosis para los esquemas de acondicionamiento para trasplante junto a la ciclofosfamida. Su efecto cardiotóxico se debe a fibrosis endomiocárdica, pulmonar y pericárdica con taponamiento cardíaco. Estos efectos están asociados a dosis elevadas, aunque su evidencia es escasa y proviene principalmente de reportes de casos. (5)

2.1.4 Antimetabolitos

Los antimetabolitos interfieren en la síntesis de ADN mediante distintas vías. El 5-fluorouracilo (5-FU) y su prodroga oral capecitabina constituyen la causa más frecuente de TCV-RTC luego de las antrazciclinas. (3) Se utilizan ampliamente en tumores gastrointestinales, cáncer de mama y otros tumores sólidos. Son generalmente bien toleradas, pero se han descrito efectos cardiotóxicos del 1-18% de los pacientes. (3,13) Una revisión sistemática reciente demostró una incidencia del 5% en TCV-RTC global y del 1.5% en toxicidad de grado 3 o superior, con una mortalidad del 0.29%. (13) Los efectos adversos abarca alteraciones en el electrocardiograma (ECG) asintomáticas, arritmias (FA), HTA, isquemia miocárdica, IAM, Tako-tsubo, miocarditis, pericarditis y muerte. (1, 14) Entre estas manifestaciones, la isquemia miocárdica por vasoespasmo coronario de arterias epicárdicas constituye el mecanismo clínico más característico y mejor reconocido, aunque también se han propuesto daño endotelial, toxicidad miocárdica directa, disfunción mitocondrial, inflamación y fenómenos trombóticos como contribuyentes en determinados casos. Esta heterogeneidad fisiopatológica explica, en parte, la diversidad de presentaciones clínicas observadas en la práctica. (2,3)

La citarabina es otro análogo de la pirimidina utilizado en combinación para tratamientos oncohematológicos. (5) Su efecto cardiotóxico es poco frecuente y se asocia principalmente a arritmias y complicaciones pericárdicas. (4, 5)

El metotrexato provoca la inhibición de la síntesis de ADN y ARN mediante el metabolismo de los folatos. Posee efecto antiinflamatorio, antiproliferativo e inmunosupresor utilizado en múltiples enfermedades inflamatorias e inmunomediadas. (15) En el sistema CV, posee un efecto dual, a bajas dosis se ha investigado su posible efecto modulador del riesgo cardiovascular, mientras que a dosis elevadas (como las que se utilizan en oncología) se describen episodios de isquemia miocárdica y arritmias.

2.2 Terapias dirigidas

2.2.1 Anticuerpos monoclonales anti-HER2

Los tratamientos dirigidos contra HER2 incluyen anticuerpos monoclonales no conjugados, como trastuzumab y pertuzumab, y anticuerpos conjugados con fármacos citotóxicos, como trastuzumab emtansina (T-DM1) y trastuzumab deruxtecán (T-DXd). T-DM1 combina trastuzumab con un inhibidor de microtúbulos, mientras que

T-DXd combina un anticuerpo anti-HER2 con un inhibidor de topoisomerasa I. (1,16-18)

Desde el punto de vista cardiovascular, estos fármacos se asocian principalmente con disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer (DC-RTC), caracterizada por disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), con o sin síntomas de insuficiencia cardíaca. Constituyen una de las formas más relevantes de cardiotoxicidad asociada a terapias dirigidas. En los estudios iniciales, especialmente en combinación con antraciclinas, se informaron tasas elevadas de IC sintomática grave, de aproximadamente el 16%. En la práctica contemporánea, la mayoría de los eventos corresponden a reducciones asintomáticas de FEVI, mientras que la insuficiencia cardíaca clínica es menos frecuente. (16-19)

A diferencia de la cardiotoxicidad por antraciclinas, la toxicidad asociada a trastuzumab no depende de la dosis acumulada y suele ser potencialmente reversible tras la interrupción transitoria del fármaco y el inicio u optimización del tratamiento cardioprotector. Esto permite, en muchos casos, la reintroducción del tratamiento anti-HER2, siempre que exista recuperación funcional, estabilidad clínica y alto beneficio oncológico. El riesgo aumenta en pacientes con exposición previa a antraciclinas, radioterapia torácica o mediastínica, FEVI basal limitrofe, edad avanzada, hipertensión arterial, diabetes, obesidad, dislipidemia, tabaquismo o enfermedad cardiovascular preexistente. (20, 21)

El mecanismo fisiopatológico se relaciona con la inhibición de la señalización HER2 en el cardiomiocito. Esta vía participa en mecanismos de supervivencia celular y respuesta adaptativa frente al estrés miocárdico. Su bloqueo puede interferir con la homeostasis contráctil, el metabolismo energético y las vías de reparación celular, generando disfunción miocárdica sin necrosis celular directa. (1,22)

La formulación subcutánea de trastuzumab ha demostrado un perfil de seguridad cardiovascular comparable al de la formulación intravenosa, sin diferencias clínicamente relevantes en la incidencia de eventos cardíacos reportados.

El pertuzumab, utilizado habitualmente en combinación con trastuzumab y quimioterapia, se asocia con un incremento bajo o moderado del riesgo de DVI. En los estudios clínicos, la mayoría de los eventos cardiovasculares fueron asintomáticos y reversibles. El riesgo puede ser mayor en pacientes previamente tratados con antraciclinas, radioterapia torácica, FEVI basal limitrofe o comorbilidades cardiovasculares. (23-26)

El T-DM1 y T-DXd presentan un perfil de cardiotoxicidad bajo. La disfunción ventricular izquierda se ha reportado en una proporción reducida de pacientes, habitualmente como descenso asintomático de la FEVI, mientras que los eventos severos son infrecuentes. (27-31)

2.2.2 Anticuerpo monoclonal anti -VEGF (bevacizumab)

El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) cumple un rol determinante en el proceso de angiogénesis y metástasis tumoral. La vía VEGF/VEGFR constituye, por lo tanto, un blanco terapéutico relevante en múltiples tumores sólidos. El Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra VEGF-A, que impide su unión a los receptores VEGFR-1 y VEGFR-2 en la superficie endotelial, inhibiendo la angiogénesis tumoral. Su incorporación ha demostrado beneficio clínico en distintos escenarios oncológicos, incluyendo cáncer colorrectal metastásico, cáncer de pulmón de células no pequeñas no escamoso, cáncer renal, cáncer de cuello uterino, glioblastoma y cáncer de ovario, entre otros. (32,33)

La HTA constituye la toxicidad cardiovascular más frecuente (20–40%) y alcanza formas graves en el 5-18%, presentándose generalmente en las primeras semanas de tratamiento. También se ha descripto un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos arteriales/venosos (<10% y >10% respectivamente), isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca y, raramente, síndrome de encefalopatía posterior reversible (34,35,36). Los mecanismos fisiopatológicos incluyen disfunción endotelial, disminución del óxido nítrico, aumento de endotelina-1, vasoconstricción, rarefacción microvascular y estado protrombótico. (30,37,38)

2.2.3 Anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab), anti- CD52 -IgG1 (alemtuzumab)

Dentro de este grupo se encuentran el rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20 y el alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal anti-IgG1 kappa humanizado, específico para el CD 52 (glicoproteína de la superficie

linfocitaria), se han consolidado como piedra angular en el tratamiento de los procesos linfoproliferativos. Puede inducir HTA en el 6% de los pacientes y arritmias, tanto supraventriculares como ventriculares (8%), o trastornos de la conducción (1%). (39,40) En forma ocasional se ha reportado IAM y muerte súbita (0,04-0,07%). (41) También se ha asociado con el desarrollo de síndrome de tako-tsubo en reporte de casos. (42)

Como la mayoría de los anticuerpos monoclonales, pueden provocar reacciones alérgicas por liberación masiva de citocinas con hipotensión (10-15%) y shock anafiláctico. La evidencia actual para el alemtuzumab es limitada, no obstante existen reportes de DVI, IC e hipotensión arterial probablemente en relación a síndrome de liberación de citoquinas (10%).

2.2.4 Anticuerpos monoclonales anti-CD38: daratumumab (D) e isatuximab

Los anticuerpos monoclonales anti-CD38 (daratumumab e isatuximab) constituyen una estrategia terapéutica fundamental en el tratamiento del mieloma múltiple, tanto en enfermedad de nuevo diagnóstico como en recaída o refractariedad. Ambos fármacos inducen muerte celular tumoral mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, citotoxicidad dependiente de complemento, fagocitosis celular dependiente de anticuerpos, apoptosis directa y modulación del microambiente inmune. El mecanismo fisiopatológico de estos eventos parece vincularse principalmente con activación inmune aguda, liberación de mediadores inflamatorios, activación del complemento, reacción de hipersensibilidad y estrés cardiopulmonar durante la infusión. La toxicidad cardiovascular clínicamente más relevante de los anti-CD38 se relaciona con reacciones asociadas a la infusión o administración. Presentan bajo riesgo de cardiotoxicidad directa, pero pueden asociarse con eventos cardiovasculares en el contexto de reacciones infusionales, estrés hemodinámico, comorbilidad del mieloma múltiple y terapias concomitantes. (43-46) *(Para obtener más información remitimos al lector dirigirse al capítulo de 7.3 Mieloma).*

2.2.5 Inhibidores de las quinasas celulares

Las quinasas intracelulares son enzimas que regulan diversas funciones celulares a través de la fosforilación de proteínas y otras estructuras intracelulares. Estas proteínas catalizan la transferencia de un grupo fosfato de una molécula de ATP hacia residuos aminoácidos principalmente serina, treonina o tirosina, lo que induce cambios físico-químico conformacionales capaces de modificar la actividad, función e interacción de la proteína blanco. (47,48)

Las proteínas quinasas se clasifican, de acuerdo con la especificidad del residuo fosforilado, en quinasas de serina/treonina, quinasas de tirosina y quinasas de especificidad dual. Dentro de estas últimas se incluyen las quinasas MEK1 y MEK2 –MAPK/ERK quinasas, integrantes de la vía RAS-RAF-MEK-ERK, capaces de fosforilar residuos de treonina y tirosina en ERK1/2. Esta vía participa en la regulación de procesos celulares críticos como proliferación, diferenciación, migración y supervivencia. (47,49,50)

Los inhibidores de la tirosina quinasas (ITK) causan la muerte celular tumoral mediante la interrupción de la señalización intracelular, paso fundamental en la proliferación y supervivencia celular. Algunos ITK actúan sobre oncoproteínas específicas (el imatinib sobre BCR-ABL) mientras que otros actúan sobre vías fisiológicas que se encuentran alteradas en la célula tumoral.

Actualmente, existen más de 50 inhibidores de la tirosina quinasa aprobados para uso en tumores hematológicos y sólidos. Sin embargo, la falta de selectividad posibilita la inhibición de múltiples blancos y con ello diferentes efectos adversos de los ITK, los cuales pueden ser variables entre compuesto y dosis dependientes. No obstante, debido a las similitudes en las dianas farmacológicas, diferentes clases de ITK pueden tener perfiles de efectos secundarios similares, conocido "efecto de clase", siendo los más reconocidos la IC, la trombosis arterial, la HTA y la disfunción renal. (51,52) La inhibición de la vía de señalización del VEGF puede lograrse mediante 2 estrategias: el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el VEGF circulante (bevacizumab) o mediante ITK de molécula pequeña administrados por vía oral, dirigidos contra los receptores de VEGF (VEGFR). El uso de VEGFR-ITK se asocia con una amplia variedad de complicaciones cardiovasculares, entre ellas HTA, IC, prolongación del intervalo QTc y eventos vasculares agudos (disección aórtica, ACV, trombosis arterial, SCA y vasoespasmo). (52, 53) *(Para obtener más información de los ITK con acción inhibidora de VEGF y del anticuerpo monoclonal anti VEGF remitimos al lector dirigirse a los apartados correspondientes)*

Los ITK dirigidos contra BCR-ABL (imatinib, bosutinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib, y asciminib) han transformado el pronóstico de la leucemia mieloide crónica (LMC) y constituyen la base del tratamiento actual. (54) Las toxicidades cardiovasculares asociadas a estos agentes se relacionan principalmente con efectos "off-target" y varían según el fármaco. Dasatinib se asocia con hipertensión pulmonar del grupo 1, IC y derrame pleural y pericárdico, mientras que nilotinib y ponatinib se vinculan principalmente con eventos vasculares oclusivos. (55) Además, los ITK BCR-ABL de segunda generación pueden producir prolongación del intervalo QTc, particularmente con nilotinib. (56) El riesgo se puede incrementar tras la ingesta de grasas por lo que se recomienda no consumir alimentos dos horas antes y una hora después de cada dosis diaria de nilotinib como tampoco administrar junto con inhibidores potentes 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). El riesgo de toxicidad cardiovascular es mayor en pacientes mayores de 65 años y en aquellos con FRCV o enfermedad cardiovascular preexistente. (57) En general, la IC asociada a imatinib es infrecuente ($\approx 0,5-1,1\%$). Otros eventos, como edemas y derrame pleural, también pueden observarse, aunque suelen responder al tratamiento médico sin requerir la discontinuación del medicamento. *(Para obtener más información remitimos al lector dirigirse al capítulo de 7.4 Leucemia mieloide crónica)*

El lapatinib es un ITK que inhibe el HER2 (ErbB2) y EGFR (ErbB1) aprobado para el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico HER2+ en combinación con capecitabina en pacientes previamente tratados con antraciclinas, taxanos y trastuzumab o en combinación con letrozol en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama HR+ / HER2+. Puede provocar prolongación del intervalo QTc, disfunción ventricular izquierda en el 1,4% de los casos e insuficiencia cardíaca en el 0,2%. (58, 59)

El pazopanib es un inhibidor oral de quinasas (VEGFR y PDGFR) actualmente aprobado para tratamiento de cáncer renal metastásico y como terapia de segunda línea para los sarcomas de partes blandas no adipocíticos. El principal efecto adverso es la HTA hasta un 40% de los pacientes e HTA grave la incidencia es 4-7%. Además eventos trombóticos arteriales en un 3%. (60)

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 (HTA en más del 40% de los pacientes). (61)

El vandetanib fue aprobado para el tratamiento del carcinoma medular de tiroides avanzado, cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición de las tirosinas quinasas del VEGFR, EGFR y RET. Su principal toxicidad cardiovascular es la prolongación del intervalo QTc. Se debe ajustar la dosis en disfunción renal y en pacientes añosos, al igual que en la coadministración de inductores de la CYP3A4. (62)

El gefitinib es un inhibidor oral selectivo de la tirosina quinasa de EGFR, indicado en cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR. Reportes de casos sugieren que pueden presentar miocardiopatía, prolongación del intervalo QTc y síndrome coronario agudo. Debe prestarse especial atención cuando se administra en combinación con fármacos antiangiogénicos, ya que podría aumentar el riesgo tromboembólico. (63)

El cabozantinib es un inhibidor multiquinasa (MET, VEGFR, AXL, RET, ROS1, TYRO3, MER, KIT, TRKB, FLT-3 y TIE-2) indicado en el tratamiento de cáncer de riñón avanzado que ha progresado bajo tratamiento con un antiangiogénico y en cáncer medular de tiroides. Entre las complicaciones cardiovasculares destacan la hipertensión arterial en el 37% de los casos (el 15% de grado >3), los eventos tromboembólicos venosos en el 7,3%, los arteriales en el 0,9% y el tromboembolismo pulmonar en el 3,9%. (64)

Lenvatinib es un inhibidor multiquinasa (VEGFR, FGF, PDGFR α , KIT y RET), indicado en el tratamiento del cáncer de tiroides avanzado refractario al yodo, en cáncer de riñón avanzado progresado a un antiangiogénico, en hepatocarcinoma irreseccable y en cáncer de endometrio avanzado o recurrente en mujeres adultas no candidatas a tratamiento curativo. La HTA es el efecto adverso cardiovascular más frecuente en hasta el 73% de los pacientes. La prolongación

del intervalo QTc se observó en el 8-11% de los pacientes, mientras que un QTc >500 ms ocurrió en 2-6%. La disfunción cardíaca se reportó en alrededor del 7% de los pacientes tratados con lenvatinib, siendo $\geq$ grado 3 en el 2%. (65)

La tirosina quinasa de Bruton es una tirosina quinasa no receptora que desempeña un papel en la regulación de la proliferación y supervivencia celular en diversas neoplasias de células B. Los inhibidores de la BTK (ITKB) al igual que otros ITK, no son completamente selectivos en su blanco terapéutico generando efectos "off-target". Actualmente se encuentran aprobados ibrutinib (primera generación), acalabrutinib, zanubrutinib y tirabrutinib (segunda generación) y pirtobrutinib (tercera generación) para su uso en diferentes neoplasias de células B. (66)

A pesar de su eficacia, los ITKB se asocian con efectos adversos cardiovasculares, entre los cuales la FA e HTA son los más frecuentes para los ITKB de primera generación. La incidencia de FA de ibrutinib (13.8%) en 36 meses mientras que el acalabrutinib (9.4%), zanubrutinib (2%) y <1% con pirtobrutinib. De igual forma, la HTA tiene una incidencia 10-23% con ibrutinib versus 9-11% acalabrutinib/zanubrutinib y 5% para pirtobrutinib. El sangrado se trata de otro efecto adverso de clase y con una incidencia de 2.7%. (67-70)

Un análisis de farmacovigilancia basado en datos de Vigibase mostró que los eventos de IC se reportan con mayor frecuencia con ibrutinib en comparación con otros fármacos. (71) La incidencia de IC en ensayos clínicos es del 3%, mientras que en estudios retrospectivos asciende a un 7.7%. (72,73) Los pacientes con antecedente de FA presentaron un mayor riesgo de desarrollar IC, lo que sugiere que parte de este riesgo podría estar relacionado con una mayor carga de arritmias. Respecto al resto de los ITKB, la incidencia reportada de IC es incluso más baja. (74) Finalmente, también se han reportado arritmias ventriculares (AV) y muerte súbita, aunque la evidencia que sugiere un aumento del riesgo es limitada. En los principales ensayos clínicos aleatorizados con ibrutinib, solo el estudio HELIOS informó dos paros cardíacos y una muerte por fibrilación ventricular en el grupo tratado con ibrutinib, sin nuevos eventos en los análisis de seguimiento a 3 y 5 años. (75) Sin embargo, debido al bajo número de eventos y a las limitaciones metodológicas, estos resultados deben interpretarse con cautela.

Inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (IVEGF)

El VEGF es una glucoproteína sintetizada por células endoteliales, fibroblastos, podocitos, macrófagos y células tumorales, siendo la isoforma VEGF-A la que posee mayor actividad biológica. Utiliza receptores transmembrana de tirosina cinasa y su inhibición puede realizarse de manera directa, a través de anticuerpos monoclonales dirigidos (bevacizumab, ramucirumab) e indirecta por inhibición de sus receptores a través de ITK como sunitinib, sorafenib, imatinib, nilotinib, entre otros. (3)

La toxicidad más frecuente y reconocida como un efecto de clase de los inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (IVEGF) (sunitinib, sorafenib, imatinib, nilotinib, axitinib, pazopanib, cabozantinib, regorafenib) es la HTA (>10%). Suele aparecer en forma temprana (primeros días o semanas), es dosis dependiente y reversible ante la suspensión de la droga. (1,3) Es más frecuente en pacientes que padecen HTA, dislipidemia, tabaquismo, obesidad, edad avanzada, enfermedad cardiovascular (ECV) o exposición previa a esquemas potencialmente cardiotóxicos (principalmente antraciclinas). (1,76,77)

La TCV-RTC también se manifiesta como tromboembolia venosa (>10% con bevacizumab mientras que el resto de los IVEGF <10%), prolongación del intervalo QTc (< 10% excepto el vandetanib que es mayor), DVI-IC de manera poco frecuente (1-10%) y episodios arteriales agudos (disección aórtica, accidente cerebrovascular, trombosis arterial, vasoespasmos). (1)

La evidencia actual sugiere que el riesgo cardiovascular no es uniforme dentro de la clase. Un metaanálisis de 69 estudios, con 30.180 pacientes, analizó el riesgo relativo de eventos cardiovasculares mayores (MACE) vinculados a ITK con efecto IVEGF. Evidenció que aquellos de mayor potencia (tivozanib, axitinib) y aquellos con menor selectividad (sorafenib, vandetanib, pazopanib, sunitinib) podrían influir en el riesgo de MACE y tromboembolismo. (78)

En ciertos tumores sólidos como pulmón, endometrio y carcinoma hepatocelular, el uso conjunto con inhibidores de los puntos de control inmunitarios (ICI) (como pembrolizumab, avelumab, atezolizumab y nivolumab) ha demostrado beneficios en supervivencia y progresión tumoral. No obstante, esta estrategia se ha asociado a un aumento del 45% de HTA grado 3-4 y mayor incidencia de MACE con terapia combinada. (79)

2.2.6 Inhibidores del proteasoma

El proteasoma constituye un complejo multiproteico clave en la degradación de proteínas intracelulares mediante la vía ubiquitina–proteasoma, cuya inhibición induce acumulación de proteínas mal plegadas, estrés proteotóxico y apoptosis celular. Además generan la acumulación de proteínas mal plegadas, estrés proteotóxico y apoptosis celular, particularmente relevantes en neoplasias con alta carga proteica, como el mieloma múltiple. (80)

Los inhibidores del proteasoma (IP) (bortezomib, carfilzomib e ixazomib) representan un pilar del tratamiento del mieloma múltiple (MM) y otras discrasias de células plasmáticas, tanto en primera línea como en recaída, con impacto significativo en la supervivencia. Su utilización en linfoma del manto y otras neoplasias hematológicas es más selectiva y depende del contexto clínico. (80,81)

La toxicidad cardiovascular se observa principalmente en pacientes añosos, con enfermedad cardiovascular previa o presencia de FRCV y/o exposición previa a terapias cardiotoxícas, especialmente bajo tratamiento con carfilzomib. (82) Entre los IP, el carfilzomib presenta el mayor riesgo de toxicidad cardiovascular, con una incidencia global de eventos reportada entre el 7–27%, caracterizada principalmente por HTA (9–27%) e IC o disfunción ventricular (4–16%), además de una menor pero relevante incidencia de eventos isquémicos y arritmias. En una revisión sistemática con metaanálisis de 24 estudios prospectivos, la incidencia de eventos cardiovasculares fue del 18,1% para eventos de cualquier grado y del 8,2% para eventos de alto grado.

En contraste, el bortezomib se asocia con un perfil de riesgo cardiovascular más bajo (0.6–4.1%) y menos consistente para IC y eventos arrítmicos. Por su parte, el ixazomib presenta la menor incidencia de eventos cardiovasculares (1.3%), con una toxicidad globalmente baja y escasa evidencia de eventos clínicamente significativos. (82)

Inhibidores de la histona desacetilasa

Los inhibidores de histona desacetilasa (IHDAC), vorinostat, romidepsina, belinostat y panobinostat, constituyen una terapia para patologías oncohematológicas. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de las histonas desacetilasas, promoviendo la acetilación de histonas y proteínas no histonas, modulación de la expresión génica, detención del ciclo celular e inducción de apoptosis tumoral con menor impacto sobre tejidos normales. (83)

La TCV-RTC asociada a IHDAC parece depender del fármaco específico, la dosis y la susceptibilidad individual. Estas drogas se asocian a eventos adversos eléctricos, especialmente prolongación del intervalo QTc (principalmente romidepsina y panobinostat) y arritmias ventriculares. También se han descripto FA, cambios inespecíficos del ECG e hipotensión, generalmente de baja incidencia pero clínicamente relevantes en pacientes de riesgo. (84,85) Respecto del riesgo trombótico, se han comunicado eventos como trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar. En la actualidad, no existe evidencia suficiente para recomendar tromboprolaxis sistemática, por lo que la estrategia debe ser individual. (83,84)

2.3 Inmunoterapia

2.3.1 Inhibidores de los puntos de control inmunitario

La modulación de los puntos de control inmunitario mediante anticuerpos monoclonales de los ligandos, receptores o ambos (CTLA-4, PD-1 o PD-L1) ha sido una de las terapias contra el cáncer más exitosas en la actualidad.

Las células tumorales pueden evadir la respuesta inmunitaria mediante la activación de vías inhibitorias fisiológicas destinadas a mantener la tolerancia periférica y prevenir fenómenos autoinmunes. Entre estas vías, CTLA-4 y PD-1/PD-L1 cumplen un rol central como reguladores negativos de la activación y función de los linfocitos T. CTLA-4 actúa predominantemente en fases tempranas de la activación linfocitaria, mientras que la vía PD-1/PD-L1 regula la respuesta de linfocitos T previamente activados, principalmente en tejidos periféricos y en el microambiente tumoral. La sobreexpresión tumoral de PD-L1 o la activación de estas vías inhibitorias permite a algunas neoplasias disminuir la respuesta inmune antitumoral, fenómeno conocido como resistencia inmunitaria adaptativa. (86) Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra CTLA-4, PD-1 o PD-L1 bloquean estas señales inhibitorias y favorecen la reactivación de la respuesta citotóxica mediada por linfocitos T contra la célula tumoral. Los anticuerpos monoclonales que bloquean CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab), PD-1 (nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab) o PD-L1 (atezolizumab, durvalumab, avelumab) como monoterapia o en com-

binación (con quimioterapia, otra inmunoterapia, terapias dirigidas o radioterapia) están aprobados para el tratamiento del cáncer de pulmón, melanoma, cáncer renal, tumores uroteliales, de cabeza y cuello, linfoma de Hodgkin, entre otros. Los principales efectos adversos de este grupo de fármacos son los autoinmunitarios. Dentro de los eventos adversos cardiovasculares se incluyen miocarditis, pericarditis, síndrome coronario agudo, IC, arritmias supraventriculares y ventriculares, trastornos de la conducción, síndrome de tako-tsubo, derrame pericárdico, ACV y tromboembolismo venoso y muerte súbita. (86,87)

Dentro de ellos, la más reconocida es la miocarditis asociada a ICI, poco frecuente (<1%) pero de mayor gravedad clínica (riesgo de mortalidad entre 30% y 60% dependiendo de las series). (87) La mayor serie de casos, que incluyó 122 pacientes con miocarditis asociada a ICI, mostró un inicio temprano de los síntomas (mediana de 30 días tras la primera exposición a ICI), con una mortalidad de hasta el 50%. (88) La presentación clínica es heterogénea y puede variar desde elevación aislada de troponina o síntomas leves hasta miocarditis fulminante, shock cardiogénico, arritmias malignas, bloqueo auriculoventricular avanzado o muerte súbita. La fracción de eyección puede estar preservada, por lo que una ecocardiografía normal no excluye el diagnóstico. La asociación con miositis y miastenia gravis (síndrome de superposición neuromuscular) debe sospecharse activamente, ya que se vincula con peor pronóstico, especialmente cuando existe compromiso de músculos respiratorios. (89,90,91)

Los eventos cardiovasculares tardíos (> a 90 días) están menos caracterizados, pero en general se asocian con un mayor riesgo de IC no inflamatoria, progresión de la aterosclerosis, HTA y mortalidad cardiovascular. (89-91)

Entre las condiciones asociadas con mayor riesgo de toxicidad cardiovascular relacionada con ICI se incluyen: terapia combinada con ICI (por ejemplo, ipilimumab y nivolumab), combinación de ICI con otros tratamientos cardiotóxicos, y pacientes con eventos adversos no cardiovasculares relacionados con ICI o con antecedente de disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer (DC-RTC) o enfermedad cardiovascular. (86, 92,93)

2.3.2 Drogas inmunomoduladoras

Las drogas inmunomoduladoras (IMiDs), como la talidomida, lenalidomida y pomalidomida, constituyen un pilar terapéutico en el mieloma múltiple en distintas líneas de tratamiento, así como en subgrupos seleccionados de síndromes mielodisplásicos (particularmente con delección 5q) y, con menor nivel de evidencia, en neoplasias mieloproliferativas como la mielofibrosis. Su uso se asocia con mejor supervivencia, aunque con un perfil de toxicidad cardiovascular clínicamente relevante, dominado por el riesgo trombótico. (92, 93)

Desde la perspectiva cardiovascular, existe evidencia consistente de un incremento del riesgo de tromboembolia venosa (TVP/TEP) y, en menor medida arterial (incluyendo IAM y ACV), particularmente en combinación con corticoides o agentes alquilantes. Este riesgo parece ser mayor dentro de los primeros meses de tratamiento, aunque puede persistir durante la exposición. La magnitud del riesgo depende de los FRCV del paciente, la enfermedad y el esquema terapéutico, por lo que se recomienda una evaluación individualizada del riesgo trombótico y la consideración de profilaxis antitrombótica según guías vigentes. (1,92)

En cuanto a la toxicidad cardiovascular directa, la incidencia es baja, aunque clínicamente relevante en pacientes con comorbilidades. Se han descrito arritmias (FA, bradicardia sinusal y trastornos de la conducción), con mayor evidencia para talidomida y lenalidomida. La prolongación del intervalo QTc ha sido reportada principalmente con lenalidomida, si bien su relevancia clínica permanece incierta. En el caso de pomalidomida, el perfil cardiovascular global es similar, con una incidencia de eventos tromboembólicos comparable o incluso menor en algunas series contemporáneas. (92, 93)

2.3.3. Células T con receptores quiméricos para el antígeno (CAR-T)

Las células T con receptor quimérico de antígeno (CAR-T) son linfocitos T modificados genéticamente para reconocer antígenos tumorales específicos, como CD19 en neoplasias de células B y BCMA en mieloma múltiple. (94,95) Luego de su infusión, la activación y expansión de estas células puede inducir una respuesta inflamatoria sistémica, cuyo principal evento adverso agudo es el síndrome de liberación de citoquinas (SLC). Este síndrome se caracteriza por la liberación de mediadores inflamatorios como IL-6, IL-1, interferón gamma y TNF- α , y clínicamente se manifiesta por fiebre, hipotensión, hipoxia y, en los casos graves, disfunción orgánica. (96,97)

Desde el punto de vista cardiovascular, la toxicidad asociada a CAR-T es predominantemente temprana, inflamatoria y hemodinámica, y se relaciona estrechamente con la presencia y gravedad del SLC. Los mecanismos propuestos incluyen vasodilatación sistémica, hipotensión, aumento de la permeabilidad capilar, disfunción endotelial, hipoxia, taquicardia sostenida, aumento de la demanda miocárdica, lesión miocárdica mediada por citoquinas y descompensación de enfermedad cardiovascular preexistente. Las manifestaciones cardiovasculares descriptas incluyen elevación de troponina, disfunción ventricular izquierda habitualmente transitoria, IC, arritmias supraventriculares (especialmente FA), arritmias ventriculares, shock, isquemia miocárdica por desequilibrio oferta/demanda y, con menor frecuencia, muerte cardiovascular. (98-103) *(Para obtener información sobre SLC remitimos al lector dirigirse al capítulo 7.5 Linfoma).*

2.4 Hormonoterapia

2.4.1 Antiestrógenos e inhibidores de la aromatasa

El tamoxifeno, modulador selectivo del receptor de estrógeno, continúa siendo una terapia estándar en cáncer de mama con receptores hormonales positivos, especialmente en mujeres premenopáusicas y en determinados escenarios de tratamiento adyuvante o prolongado. Desde el punto de vista cardiovascular, se asocia con efectos potencialmente favorables sobre el perfil lipídico y otros marcadores cardiometabólicos, lo que podría contribuir a un menor riesgo de eventos coronarios en comparación con los inhibidores de la aromatasa, aunque la magnitud de este beneficio es incierta por lo que no debe interpretarse como un efecto cardioprotector absoluto. (103, 104) La cardiotoxicidad más consistente es el riesgo de tromboembolia venosa (TVP/TEP) y, en menor medida, de eventos arteriales, lo que debe considerarse en la evaluación individual del riesgo trombótico y cardiovascular. (104-105)

Los inhibidores de la aromatasa (IA) (anastrozol, letrozol y exemestano) reducen la síntesis periférica de estrógenos y están indicados principalmente en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama hormonodependiente y en mujeres premenopáusicas con necesidad de supresión ovárica concomitante. En comparación con tamoxifeno, se han asociado en algunos metaanálisis y estudios observacionales con mayor incidencia de eventos cardiovasculares, incluyendo enfermedad coronaria, IC y mortalidad cardiovascular. No obstante, los resultados son heterogéneos y pueden estar influenciados por diferencias en el riesgo basal de las pacientes, duración de la exposición, tratamientos oncológicos concomitantes y el posible efecto cardiometabólico favorable del tamoxifeno. Por lo tanto, la evidencia disponible sugiere un aumento relativo del riesgo cardiovascular frente a tamoxifeno, pero no demuestra de manera concluyente una cardiotoxicidad directa de clase. (104, 106, 107)

Además, los IA pueden inducir alteraciones metabólicas, incluyendo dislipidemia, hiperglucemia, HTA y aumento del perímetro abdominal, configurando un perfil cardiometabólico desfavorable, que podría contribuir al riesgo cardiovascular global especialmente en pacientes con alto riesgo basal o en combinación con supresión ovárica. (103, 107)

2.4.2 Antiandrógenos

La terapia de privación androgénica (TDA) es un componente central en el tratamiento del cáncer de próstata localmente avanzado, recurrente y metastásico, con beneficio demostrado en el control tumoral y la supervivencia, especialmente cuando se integra en esquemas combinados con otras terapias sistémicas. La supresión androgénica puede lograrse mediante agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (leuprolide, goserelina, triptorelina), antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (degarelix, relugolix), bloqueo del receptor androgénico de primera generación (bicalutamida) y segunda generación (enzalutamida, apalutamida, darolutamida) o inhibición de la síntesis de andrógenos (abiraterona), habitualmente en estrategias combinadas o de intensificación terapéutica. (108, 109, 110)

Desde la perspectiva cardiovascular, la TDA se asocia con alteraciones cardiometabólicas adversas (aumento de peso, reducción de masa muscular, resistencia a la insulina, dislipidemia, HTA) que contribuyen al incremento del riesgo de eventos cardiovasculares, particularmente en pacientes con FRCV o enfermedad cardiovascular previa.

Los antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina evitan el pico inicial de testosterona asociado a los agonistas y podrían presentar un perfil cardiovascular más favorable, particularmente en pacientes con enfermedad cardiovascular previa. En el estudio HERO, relugolix se asoció con menor incidencia de eventos car-

diovasculares mayores frente a leuprolida en un análisis preespecificado de seguridad. Sin embargo, el estudio PRONOUNCE, diseñado específicamente para evaluar seguridad cardiovascular en pacientes con cáncer de próstata y enfermedad cardiovascular establecida, no demostró diferencias significativas entre degarelix y leuprolida, aunque fue finalizado precozmente y tuvo menor poder estadístico del esperado. Por lo tanto, la evidencia sugiere un posible beneficio cardiovascular de los antagonistas de GnRH en pacientes seleccionados, pero no permite establecer una superioridad definitiva de clase. (111–113) En términos de seguridad cardiovascular, los agentes de segunda generación se han vinculado a un aumento de eventos cardiovasculares, en particular HTA y alteraciones del ritmo cardíaco (prolongación del intervalo QTc). (114)

El acetato de abiraterona es un inhibidor de CYP17A1 que bloquea la síntesis de andrógenos a nivel testicular, suprarrenal y tumoral. Se utiliza en combinación con dosis bajas de prednisona o prednisolona en enfermedad metastásica hormonosensible de alto riesgo y en enfermedad resistente a la castración. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la enzima CYP17A1, lo que bloquea la esteroidogénesis androgénica. Como consecuencia, se reduce la síntesis de cortisol, generando un aumento compensatorio de ACTH por retroalimentación negativa, con subsecuente acumulación de precursores esteroideos con actividad mineralocorticoide. Este mecanismo explica su perfil característico de toxicidad cardiovascular y metabólica, dominado por hipertensión arterial, retención hidrosalina, edema, hipokalemia y riesgo de descompensación de insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular previa o mal control de la presión arterial. (109, 110, 113, 115, 116)

2.5 Otros fármacos

2.5.1. Inductores de diferenciación y/o apoptosis

El ácido all-trans retinoico (ATRA) constituye, junto con el trióxido de arsénico, uno de los pilares del tratamiento actual de la leucemia promielocítica aguda. Su acción terapéutica se relaciona con la inducción de diferenciación celular y la reversión del bloqueo madurativo mediado por la oncoproteína PML-RAR α , mientras que el trióxido de arsénico contribuye además a la degradación de dicho complejo y a la apoptosis celular. Esta combinación ha permitido esquemas altamente eficaces, incluso libres de quimioterapia en muchos pacientes. (117,118) La TCV-RTC más relevante asociada a ATRA es el síndrome de diferenciación, con una incidencia del 10% al 25%, el cual constituye un cuadro clínico con compromiso inflamatorio sistémico, con afectación cardiovascular (derrame pericárdico, IC e hipotensión) lo que requiere alta sospecha clínica y tratamiento precoz. (118, 119) En cambio, la toxicidad cardiovascular más característica de esta droga es la prolongación del intervalo QTc (hasta en un 63%), asociada a arritmias ventriculares malignas (hasta en un 33%), incluyendo torsión de punta y muerte súbita, particularmente en presencia de alteraciones electrolíticas (hipokalemia e hipomagnesemia) o interacciones farmacológicas. (120–121)

2.5.2 Inhibidores de ciclinas (CDK4/6)

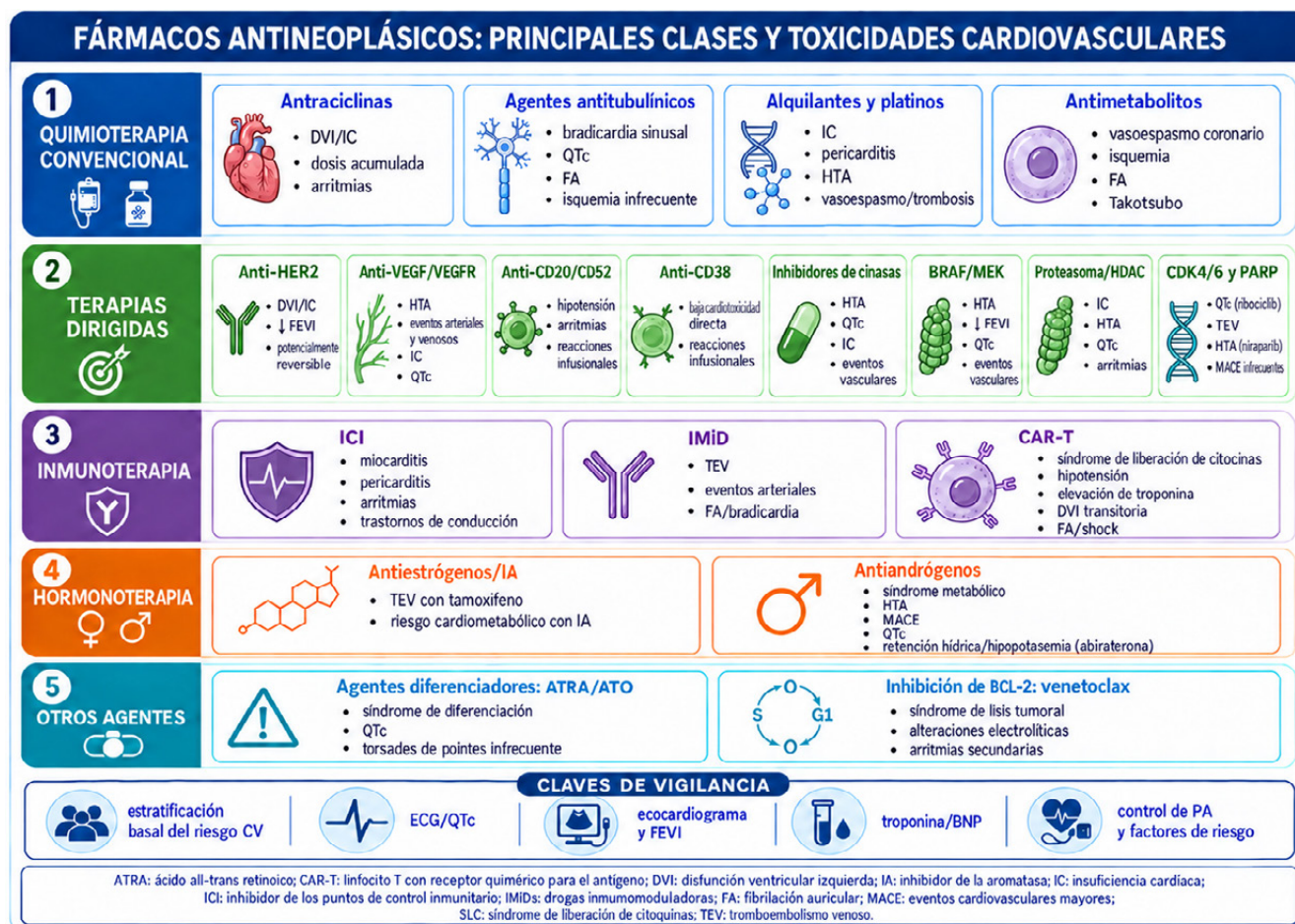
Los inhibidores de CDK4/6 (palbociclib, ribociclib y abemaciclib) bloquean la transición G1-S del ciclo celular mediante la inhibición de la fosforilación de la proteína del retinoblastoma, constituyendo una estrategia terapéutica clave en cáncer de mama avanzado HR+/HER2- en combinación con terapia endocrina, con impacto en la sobrevida libre de progresión y, en algunos subgrupos, en la sobrevida global. (1,122–125) En términos de seguridad es favorable, siendo los efectos adversos más frecuentes los hematológicos (neutropenia con palbociclib y ribociclib) y gastrointestinales (más frecuente con abemaciclib), generalmente manejables con ajustes de dosis. (123) Desde el punto de vista cardio-oncológico, producen prolongación del intervalo QTc (especialmente con ribociclib); tromboembolismo venoso (particularmente con abemaciclib) y, con menor frecuencia, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca o eventos cardiovasculares reportados en farmacovigilancia. (124, 125)

2.5.3 Inhibidores de PARP

La poli ADP-ribosa polimerasa (PARP) es una enzima clave en los mecanismos de reparación del ADN, involucrada en la reparación de rupturas de cadena simple, que participa junto a otras proteínas en procesos de recombinación homóloga, así como en la regulación de la proliferación y diferenciación celular. En este contexto, los inhibidores de PARP (IPARP) son una estrategia terapéutica eficaz en tumores con defectos en los sistemas de reparación del ADN con beneficio demostrado en cáncer de ovario, mama, páncreas y próstata, especialmente en presencia de mutaciones deletéreas en BRCA1/2, mientras que su beneficio es menos consistente en tumores con alteraciones en otros genes relacionados con la recombinación homóloga o en aquellos sin alteraciones iden-

tificables. Entre los IPARP con mayor desarrollo clínico se encuentran olaparib, talazoparib, rucaparib y niraparib, utilizados como monoterapia o en combinación con otras estrategias terapéuticas. (1, 122, 126, 127) En relación con la seguridad cardiovascular, la HTA es el evento más reportado, entre 12–18% de los pacientes tratados con IPARP mientras que la HTA grado 3–4 es del 4 al 6%. El riesgo fue más evidente con niraparib y con combinaciones que incluyen antiangiogénicos. (128) Asimismo, los IPARP podrían asociarse con un incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE), eventos tromboembólicos, no obstante, la incidencia absoluta es baja y la evidencia heterogénea. (126, 128, 129)

FIGURA CENTRAL. Fármacos cardiotóxicos



BIBLIOGRAFÍA

1. Lyon AR, Lopez-Fernandez T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43:4229–361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
2. Nagy A, Borzsei D, Hoffmann A, Torok S, Veszeka M, Almasi N, et al. A Comprehensive Overview on Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: Insights into the Underlying Inflammatory and Oxidative Mechanisms. *Cardiovasc Drugs Ther* 2025;39:1185–99. <https://doi.org/10.1007/s10557-024-07574-0>
3. Morelli MB, Bongiovanni C, Da Pra S, Miano C, Sacchi F, Lauriola M, et al. Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: Molecular Mechanisms and Strategies for Cardioprotection. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:847012 <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.847012>

4. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf* 2000;22:263–302. <https://doi.org/10.2165/00002018-200022040-00002>
5. Mudd TW, Jr., Khalid M, Guddati AK. Cardiotoxicity of chemotherapy and targeted agents. *Am J Cancer Res* 2021;11:1132–47.
6. Tsao LR, Young FD, Otani IM, Castells MC. Hypersensitivity Reactions to Platinum Agents and Taxanes. *Clin Rev Allergy Immunol* 2022;62:432–48. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08877-y>
7. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Hertz DL, et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38:3325–48. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01399>
8. Alizadeh Asl A, Shahrami B, Rahbarghazi R, Yalameh Aliabadi A, Hosseini Jebelli SF, Afsari Zonooz Y, et al. Post-transplant cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: A comprehensive review. *J Cardiovasc Thorac Res* 2024;16:211–21.104059. <https://doi.org/10.34172/jcvtr.33230>
9. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, et al; ESMO Guidelines Working Group. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii155–66. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds293>
10. Dugbartey GJ, Peppone LJ, de Graaf IA. An integrative view of cisplatin-induced renal and cardiac toxicities: Molecular mechanisms, current treatment challenges and potential protective measures. *Toxicology* 2016;371:58–66. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2016.10.001>
11. Buzdar AU, Legha SS, Tashima CK, Hortobagyi GN, Yap HY, Krutchik AN, et al. Adriamycin and mitomycin C: possible synergistic cardiotoxicity. *Cancer Treat Rep* 1978;62:1005–8.
12. Gurdogan M, Demir M, Yalta K, Gulertop Y. Cancer Therapy-Related Pulmonary Hypertension: A Review of Mechanisms and Implications for Clinical Practice. *Anatol J Cardiol* 2023;27:299–307. <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2023.3013>
13. Lu Y, Pan W, Deng S, Dou Q, Wang X, An Q, et al. Redefining the Incidence and Profile of Fluoropyrimidine-Associated Cardiotoxicity in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmaceuticals (Basel)* 2023;16:510. <https://doi.org/10.3390/ph16040510>
14. Padegimas A, Carver JR. How to Diagnose and Manage Patients With Fluoropyrimidine-Induced Chest Pain: A Single Center Approach. *JACC CardioOncol* 2020;2:650–4. <https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2020.06.012>
15. Bălănescu AR, Bojincă VC, Bojinca M, Donisan T, Bălănescu SM. Cardiovascular effects of methotrexate in immune-mediated inflammatory diseases. *Exp Ther Med* 2019;17:1024–9. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6992>
16. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783–92. <https://doi.org/10.1056/NEJM200103153441101>
17. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE Jr, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673–84. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052122>
18. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, Muscholl M, Bergh J, Carlomagno C, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the Herceptin Adjuvant trial. *J Clin Oncol* 2007;25:3859–3865. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.1611>
19. Procter M, Suter TM, de Azambuja E, Dafni U, van Dooren V, Muehlbauer S, et al. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant –HERA– trial. *J Clin Oncol* 2010;28:3422–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.0463>
20. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ, et al. Multidisciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology research –MANTICORE 101-Breast–: a randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. *J Clin Oncol* 2017;35:870–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.7830>
21. Lynce F, Barac A, Geng X, Dang C, Yu AF, Smith KL, et al. Prospective evaluation of the cardiac safety of HER2-targeted therapies in patients with HER2-positive breast cancer and compromised heart function: the SAFE-HEaRt study. *Breast Cancer Res Treat* 2019;175:595–603. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05191-2>
22. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, Woods ML, Davis JR, Valero V, 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.13.300>
23. Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglazov V, et al; CLEOPATRA study group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer –CLEOPATRA–: end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21:519–30. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30863-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30863-0)
24. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study –TRYPHAENA–. *Ann Oncol* 2013;24:2278–84. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt182>

25. Von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al; APHINITY Steering Committee and Investigators. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2017;377:122-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703643>
26. De Azambuja E, Agostinetti E, Procter M, Eiger D, Pondé N, Guillaume S, et al; APHINITY Steering Committee and Investigators. Cardiac safety of dual anti-HER2 blockade with pertuzumab plus trastuzumab in early HER2-positive breast cancer in the APHINITY trial. *ESMO Open* 2023;8:100772. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100772>
27. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al; EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:1783-91. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209124>
28. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al; DESTINY-Breast01 Investigators. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382:610-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914510>
29. Cortés J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, et al; DESTINY-Breast03 Trial Investigators. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine for breast cancer. *N Engl J Med* 2022;386:1143-54. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115022>
30. Curigliano G, Hu X, Dent RA, Yonemori K, Barrios CH, Ohtani S, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer: long-term survival analysis of the DESTINY-Breast03 trial. *Nat Med* 2024;30:2208-15. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03021-7>
31. Seth L, Bhave A, Kollapaneni S, Shah V, Nahle T, Blaes A, et al. Cardiotoxic effects of antibody drug conjugates vs standard chemotherapy in ERBB2-positive advanced breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2025;8:e2540336. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.40336>
32. Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3:391-400. <https://doi.org/10.1038/nrd1381>
33. Li M, Kroetz DL. Bevacizumab-induced hypertension: clinical presentation and molecular understanding. *Pharmacol Ther* 2018;182:152-60. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.08.012>
34. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, Miller K, Kabbinnar F, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1232-9. <https://doi.org/10.1093/jnci/djm086>
35. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2277-85. <https://doi.org/10.1001/jama.2008.656>
36. Hurwitz HI, Saltz LB, Van Cutsem E, Cassidy J, Wiedemann J, Sirzén F, et al. Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2011;29:1757-64. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.3220>
37. Ranpura V, Pulipati B, Chu D, Zhu X, Wu S. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2010;23:460-8. <https://doi.org/10.1038/ajh.2010.25>
38. Li M, Kroetz DL. Bevacizumab-induced hypertension: clinical presentation and molecular understanding. *Pharmacol Ther* 2018;182:152-60. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.08.012>
39. Foran JM, Rohatiner AZ, Cunningham D, Popescu RA, Solal-Celigny P, Ghielmini M, et al. European phase II study of rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle-cell lymphoma and previously treated mantle-cell lymphoma, immunocytoma, and small B-cell lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol* 2000;18:317-24. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.2.317>
40. Cervera Grau JM, Esquerdo Galiana G, Belso Candela A, Llorca Ferrandiz C, Juarez Marroqui A, Macia Escalante S. Complete atrioventricular block induced by rituximab in monotherapy in an aged patient with non-Hodgkin's diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Transl Oncol* 2008;10:298-9. <https://doi.org/10.1007/s12094-008-0201-1>
41. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:7685-96. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.08.789>
42. Smith SA, Auseon AJ. Chemotherapy-induced takotsubo cardiomyopathy. *Heart Fail Clin* 2013;9:233-42. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2012.12.009>
43. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al; CASTOR Investigators. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:754-66. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606038>
44. Zhang Y, Shan C, Zhang X, Liu Y, Xia Y, Wang. Cardiovascular Adverse Events Associated With Targeted Therapies for Multiple Myeloma: A Pharmacovigilance Study. *Front Immunol* 2024;15:1400101. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1400101>
45. Wang J, Kim Y. Risk of thromboembolism in patients with multiple myeloma treated with daratumumab: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hematol* 2020;112:650-7. <https://doi.org/10.1007/s12185-020-02954-2>

46. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, Lee HC, et al; ANDROMEDA Trial Investigators. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med* 2021;385:46-58. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028631>
47. Manning G, Whyte DB, Martinez R, Hunter T, Sudarsanam S. The protein kinase complement of the human genome. *Science* 2002;298:1912-34. <https://doi.org/10.1126/science.1075762>
48. Hanks SK, Hunter T. Protein kinases 6. The eukaryotic protein kinase superfamily: kinase catalytic domain structure and classification. *FASEB J* 1995;9:576-96. <https://doi.org/10.1096/fasebj.9.8.7768349>
49. Roskoski R Jr. MEK1/2 dual-specificity protein kinases: structure and regulation. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;417:5-10. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.11.145>
50. Wu P, Nielsen TE, Clausen MH. FDA-approved small-molecule kinase inhibitors. *Trends Pharmacol Sci* 2015;36:422-39. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.04.005>
51. Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;28:2280-5. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.2757>
52. Schutz FA, Je Y, Richards CJ, Choueiri TK. 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.1195>
53. Pandey AK, Singhi EK, Arroyo JP, Ikizler TA, Gould ER, Brown J, et al. Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Inhibitor-Associated Hypertension and Vascular Disease. *Hypertension* 2018;71:e1-e8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10271>
54. Jabbour E, Deininger M, Hochhaus A. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2011;25:201-10. <https://doi.org/10.1038/leu.2010.215>
55. Barber MC, Mauro MJ, Moslehi J. Cardiovascular care of patients with chronic myeloid leukemia (CML) on tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017:110-4. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.110>
56. Buza V, Rajagopalan B, Curtis AB. Cancer Treatment-Induced Arrhythmias: Focus on Chemotherapy and Targeted Therapies. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2017;10:e005443. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.117.005443>
57. Moslehi JJ, Deininger M. Tyrosine Kinase Inhibitor-Associated Cardiovascular Toxicity in Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2015;33:4210-8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.4718>
58. 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. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)60896-3](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(11)60896-3)
59. Coppola C, Rienzo A, Piscopo G, Barbieri A, Arra C, Maurea N. Management of QT prolongation induced by anti-cancer drugs: Target therapy and old agents. Different algorithms for different drugs. *Cancer Treat Rev* 2018;63:135-43. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.11.009>
60. Justice CN, Derbala MH, Baich TM, Kempton AN, Guo AS, Ho TH, et al. The Impact of Pazopanib on the Cardiovascular System. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2018;23:387-98. <https://doi.org/10.1177/1074248418769612>
61. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1931-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61613-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61613-9)
62. Wells SA Jr, Gosnell JE, Gagel RF, Moley J, Pfister D, Sosa JA, et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:767-72. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.6604>
63. Torresan S, Bortolot M, De Carlo E, Bertoli E, Stanzione B, Del Conte A, et al. Matters of the Heart: Cardiotoxicity Related to Target Therapy in Oncogene-Addicted Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Mol Sci* 2025;26:554. <https://doi.org/10.3390/ijms26020554>
64. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol* 2017;35:591-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.7398>
65. Wirth LJ, Tahara M, Robinson B, Francis S, Brose MS, Habra MA, et al. Treatment-emergent hypertension and efficacy in the phase 3 Study of (E7080) lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid (SELECT). *Cancer* 2018;124:2365-72. <https://doi.org/10.1002/cncr.31344>
66. Alu A, Lei H, Han X, Wei Y, Wei X. BTK inhibitors in the treatment of hematological malignancies and inflammatory diseases: mechanisms and clinical studies. *J Hematol Oncol* 2022;15:138. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01353-w>

67. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, et al. Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2021;39:3441-52. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01210>
68. Tam CS, Opat S, D'Sa S, Jurczak W, Lee HP, Cull G, et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood* 2020;136:2038-50. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006844>
69. Mato AR, Shah NN, Jurczak W, Cheah CY, Pagel JM, Woyach JA, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. *Lancet* 2021;397:892-901. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00224-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00224-5)
70. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, Jurczak W, Kazmierczak M, Lamanna N, et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2023;388:319-32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2211582>
71. Salem JE, Manouchehri A, Bretagne M, Lebrun-Vignes B, Groarke JD, Johnson DB, et al. Cardiovascular Toxicities Associated With Ibrutinib. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1667-78. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.056>
72. Byrd JC, Hillmen P, O'Brien S, Barrientos JC, Reddy NM, Coutre S, et al. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab. *Blood* 2019;133:2031-42. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-870238>
73. Abdel-Qadir H, Sabrie N, Leong D, Pang A, Austin PC, Prica A, et al. Cardiovascular Risk Associated With Ibrutinib Use in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol* 2021;39:3453-62. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00693>
74. Brown JR, Byrd JC, Ghia P, Sharman JP, Hillmen P, Stephens DM, et al. Cardiovascular adverse events in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving acalabrutinib monotherapy: pooled analysis of 762 patients. *Haematologica* 2022;107:1335-46. <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.278901>
75. Fraser G, Cramer P, Demirkan F, Silva RS, Grosicki S, Pristupa A, et al. Updated results from the phase 3 HELIOS study of ibrutinib, bendamustine, and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leukemia* 2019;33:969-80. <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0276-9>
76. Nishizaki M, Shibutani Y. Impact of vascular endothelial growth factor inhibitor-induced hypertension on continued cancer treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res* 2026;49:1495-508. <https://doi.org/10.1038/s41440-025-02513-4>
77. Wang Y, Cui C, Ren X, Dong X, Cui W. Cardiovascular toxicity associated with angiogenesis inhibitors: A comprehensive pharmacovigilance analysis based on the FDA Adverse Event Reporting System database from 2014 to 2021. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:988013. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.988013>
78. Chen YC, Chen JH, Hsieh FI. Major adverse cardiovascular events of vascular endothelial growth factor tyrosine kinase inhibitors among patients with different malignancy: A systemic review and network meta-analysis. *J Chin Med Assoc* 2024;87:48-57. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000001026>
79. Crocetto F, Ferro M, Buonerba C, Bardi L, Dolce P, Scafuri L, et al. Comparing cardiovascular adverse events in cancer patients: A meta-analysis of combination therapy with angiogenesis inhibitors and immune checkpoint inhibitors versus angiogenesis inhibitors alone. *Crit Rev Oncol Hematol* 2023;188:104059. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.104059>
80. Georgiopoulos G, Makris N, Laina A, Theodorakakou F, Briasoulis A, Trougakos IP, et al. Cardiovascular toxicity of proteasome inhibitors: underlying mechanisms and management strategies: JACC: CardioOncology state-of-the-art review. *JACC CardioOncol*. 2023;5:1-21. <https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2022.12.005>
81. Huang J, Zhang M, Lin J, Yang X, Huang P, Zheng X. Safety assessment of proteasome inhibitors real world adverse event analysis from the FAERS database. *Sci Rep* 2025;15:11628. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-96427-3>
82. Gao Y, Zhou D, Bai X, Wang Y, Wang C, Bi L. Carfilzomib in multiple myeloma: unraveling cardiac toxicities-from mechanisms to diagnosis and management. *Front Pharmacol* 2025;16:1570017. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1570017>
83. West AC, Johnstone RW. New and emerging HDAC inhibitors for cancer treatment. *J Clin Invest* 2014;124:30-9. <https://doi.org/10.1172/JCI69738>
84. Shah RR. Safety and tolerability of histone deacetylase inhibitors in oncology. *Drug Saf* 2019;42:235-45. <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0773-9>
85. To KKW, Tolu SS, Wang L, Zhang H, Cho WCH, Bates SE. HDAC inhibitors: cardiotoxicity and paradoxical cardioprotective effect in ischemia-reperfusion myocardiocyte injury. *Semin Cancer Biol* 2025;113:25-38. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2025.05.008>
86. Kadowaki H, Akazawa H, Ishida J, Komuro I. Mechanisms and Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Related Cardiac Adverse Events. *JMA J* 2021;4:91-8. <https://doi.org/10.31662/jmaj.2021-0001>
87. Nielsen DL, Juhl CB, Nielsen OH, Chen IM, Herrmann J. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Oncol* 2024;10:1390-9. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2024.3065>
88. Salem JE, Manouchehri A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, Pariente A, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol* 2018;19:1579-89. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30608-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30608-9)

89. Dolladille C, Ederhy S, Allouche S, Dupas Q, Gervais R, Madelaine J, et al. Late cardiac adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 2020;8:e000261. <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000261>
90. D'Souza M, Nielsen D, Svane IM, Iversen K, Rasmussen PV, Madelaire C, et al. The risk of cardiac events in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a nationwide Danish study. *Eur Heart J* 2021;42:1621-31. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa884>
91. Dolladille C, Akroun J, Morice PM, Dompmmartin A, Ezine E, Sassier M, et al. Cardiovascular immunotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a safety meta-analysis. *Eur Heart J* 2021;42:4964-77. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab618>
92. Zamami Y, Niimura T, Okada N, Koyama T, Fukushima K, Izawa-Ishizawa Y, et al. Factors Associated With Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis. *JAMA Oncol* 2019;5:1635-7. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.3113>
93. Palaskas NL, Siddiqui BA, Deswal A. Steroids in Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis. *JACC CardioOncol* 2024;6:800-3. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.07.002>
94. June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med* 2018;379:64-73. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1706169>
95. Totzeck M, Michel L, Lin Y, Herrmann J, Rassaf T. Cardiotoxicity from chimeric antigen receptor-T cell therapy for advanced malignancies. *Eur Heart J* 2022;43:1928-40. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac106>
96. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:625-38. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.758>
97. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy: assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15:47-62. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.148>
98. Alvi RM, Frigault MJ, Fradley MG, Jain MD, Mahmood SS, Awadalla M, et al. Cardiovascular events among adults treated with chimeric antigen receptor T-cells CAR-T. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:3099-108. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.038>
99. Ganatra S, Dani SS, Yang EH, Zaha VG, Nohria A. Cardiotoxicity of T-cell antineoplastic therapies: JACC: CardioOncology primer. *JACC CardioOncol* 2022;4:616-23. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.07.014>
100. Nenna A, Nappi F, Avtaar Singh SS, Sutherland FW, Di Domenico F, Chello M, et al. Cardiotoxicity of chimeric antigen receptor T-cell therapy. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;9:439. <https://doi.org/10.3390/jcdd9120439>
101. Koeckerling D, Reddy RK, Barker J, Eichhorn C, Divall P, Howard JP, et al. Cardiovascular events after chimeric antigen receptor T-cell therapy for advanced hematologic malignant neoplasms: A Meta-Analysis. *JAMANetwOpen* 2024;7:e2437222. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.37222>
102. Santomasso BD, Nastoupil LJ, Adkins S, Lacchetti C, Schneider BJ, Anadkat M, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with chimeric antigen receptor T-cell therapy: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2021;39:3978-92. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01992>
103. Khosrow-Khavar F, Filion KB, Bouganin N, Suissa S, Azoulay L. Aromatase inhibitors and the risk of cardiovascular outcomes in women with breast cancer: a population-based cohort study. *Circulation* 2020;141:549-59. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044750>
104. Okwuosa TM, Morgans A, Rhee J-W, Reding KW, Maliski S, Plana J-C, et al; American Heart Association Cardio-Oncology Subcommittee of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; and Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Impact of hormonal therapies for treatment of hormone-dependent cancers (breast and prostate) on the cardiovascular system: effects and modifications: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med* 2021;14:e000082. <https://doi.org/10.1161/HCG.0000000000000082>
105. Boszkiewicz K, Piwowar A, Petryszyn P. Aromatase inhibitors and risk of metabolic and cardiovascular adverse effects in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2022;11:3133. <https://doi.org/10.3390/jcm11113133>
106. Yu Q, Xu Y, Yu E, Zheng Z, Chen R, Wang Y, et al. Risk of cardiovascular disease in breast cancer patients receiving aromatase inhibitors vs tamoxifen: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2022;47:575-87. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13598>
107. Polter EJ, E. Prizment A, Walker RF, Ryan Z, Wang W, Blaes AH, et al. Cardiovascular disease with hormone therapy and ovarian suppression in premenopausal breast cancer survivors. *JACC CardioOncol* 2024;6:907-18. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.08.006>
108. Leong DP, Guha A, Morgans AK, Niazi T, Pinthus JH. Cardiovascular risk in prostate cancer: JACC: CardioOncology state-of-the-art review. *JACC CardioOncol* 2024;6:835-46. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.09.012>
109. Tilki D, van den Bergh RCN, Briers E, Chiu P, Eberli D, Epure A, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2026 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol* 2026:S0302-2838(26)02116-0. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2026.04.014>

110. Hu JR, Duncan MS, Morgans AK, Brown JD, Meijers WC, Freiberg MS, et al. Cardiovascular effects of androgen deprivation therapy in prostate cancer: contemporary meta-analyses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;40:e55-e64. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313046>
111. Shore ND, Saad F, Cookson MS, George DJ, Saltzstein DR, Tutrone R, et al. Oral relugolix for androgen-deprivation therapy in advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382 :2187- 96. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004325>
112. Lopes RD, Higano CS, Slovin SF, Nelson AJ, Bigelow R, Sørensen PS, et al; PRONOUNCE Study Investigators. Cardiovascular safety of degarelix versus leuprolide in patients with prostate cancer: the primary results of the PRONOUNCE randomized trial. *Circulation* 2021;144:1295-307. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056810>
113. Nelson AJ, Lopes RD, Hong H, Hua K, Slovin S, Tan S, et al. Cardiovascular effects of GnRH antagonists compared with agonists in prostate cancer: a systematic review. *JACC CardioOncol* 2023;5:613-24. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.05.011>
114. El-Taji O, Taktak S, Jones C, Brown M, Clarke N, Sachdeva A. Cardiovascular events and androgen receptor signaling inhibitors in advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2024;10:874-84. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2024.1549>
115. Matsukawa A, Rajwa P, Mori K, Katayama S, Laukhina E, Pradere B, et al. Cardiovascular events among men with prostate cancer treated with androgen receptor signaling inhibitors: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2025;28:298-308. <https://doi.org/10.1038/s41391-024-00886-0>
116. Attard G, Reid AH, Auchus RJ, Hughes BA, Cassidy AM, Thompson E, et al. Clinical and biochemical consequences of CYP17A1 inhibition with abiraterone given with and without exogenous glucocorticoids in castrate men with advanced prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:507-16. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2189>
117. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, et al; Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell' Adulto; German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group; Study Alliance Leukemia. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369:111-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1300874>
118. Wang HY, Gong S, Li GH, Yao YZ, Zheng YS, Lu XH, et al. An effective and chemotherapy-free strategy of all-trans retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia in all risk groups (APL15 trial). *Blood Cancer J* 2022;12:158. <https://doi.org/10.1038/s41408-022-00753-y>
119. Stahl M, Tallman MS. Differentiation syndrome in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2019;187:157-62. <https://doi.org/10.1111/bjh.16133>
120. Ghiaur A, Doran C, Gaman MA, Ionescu B, Tatic A, Cirstea M, et al. Acute promyelocytic leukemia: review of complications related to all-trans retinoic acid and arsenic trioxide therapy. *Cancers (Basel)* 2024;16:1171. <https://doi.org/10.3390/cancers16061171>
121. 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.10.009>
122. Abbasi MS, Afzal MZ, Sarwar T, Gamlen-Steves HA. Efficacy and Predictability of Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in HER2-Positive Breast Cancer. *Cancers* 2025;17 :2788. <https://doi.org/10.3390/cancers17172788>
123. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im S-A, Gelmon K, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1925-36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607303>
124. Kim JH. Profiling the cardiovascular toxicities of CDK4/6 inhibitors: a real-world pharmacovigilance study. *Cancers* 2024;16:2869. <https://doi.org/10.3390/cancers16162869>
125. Liu W, Gao F, Song X, Chen H, She Y, Liu J, et al. Emerging cardiovascular toxicity associated with CDK4/6 inhibitors: real-world insights from the FDA adverse event reporting system. *Front Pharmacol* 2025;16:1558128. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1558128>
126. Rose M, Burgess JT, O'Byrne K, Richard DJ, Bolderson E. PARP inhibitors: clinical relevance, mechanisms of action and tumor resistance. *Front Cell Dev Biol* 2020;8:564601. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.564601>
127. Palazzo A, Ciccarese C, Iacovelli R, Cannizzaro M, Stefani A, Salvatore L, et al. Major adverse cardiac events and cardiovascular toxicity with PARP inhibitors-based therapy for solid tumors: a systematic review and safety meta-analysis. *ESMO Open* 2023;8:101154. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101154>
128. Tian X, Chen L, Gai D, He S, Jiang X, Zhang N. Adverse event profiles of PARP inhibitors: analysis of spontaneous reports submitted to FAERS. *Front Pharmacol* 2022;13:851246. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.851246>
129. Maiorano BA, Catalano M, Mercinelli C, Cigliola A, Tateo V, Agarwal N, et al. Incidence and risk of thromboembolic and cardiovascular adverse events with PARP inhibitor treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and safety meta-analysis. *Eur Urol Open Sci* 2025;72:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2024.12.008>

3. RADIOTERAPIA Y CÁNCER

3.1. Enfermedad cardiovascular por radioterapia

La radioterapia (RT) ha contribuido de manera significativa a la supervivencia de quienes reciben tratamientos que irradian el tórax o el cuello como ocurre, por ejemplo, en el linfoma de Hodgkin (LH) y el cáncer de mama; no obstante, la proximidad anatómica del corazón al volumen de tratamiento lo convierte en un órgano crítico de riesgo. La enfermedad cardiovascular inducida por radiación representa una complicación tardía relevante en los sobrevivientes de cáncer. Los estudios de seguimiento a largo plazo demuestran una mediana de tiempo hasta el diagnóstico de enfermedad cardíaca y enfermedad carotídea post tratamiento radiante de 19 años y 17 años respectivamente.

El desarrollo de nuevas tecnologías para administrar radiación progresó desde las bombas de cobalto con planificación de dosis 2D, a la posibilidad de modular el haz de radiación con los colimadores multiláminas de los aceleradores lineales modernos, reduciendo el riesgo relativo de enfermedad cardíaca radioinducida de 2.2 a 1.0. La introducción de las nuevas técnicas de RT que brindan más certeza sobre la dosis depositada en el corazón iniciada con la técnica 3D a partir de los años noventa, la RT tridimensional conformada, la RT de intensidad modulada (IMRT), la radioterapia guiada por imágenes en tiempo real que permite considerar el movimiento de los órganos en el espacio, y el desarrollo de la radioterapia estereotáxica extracraneal con dosis ablativas en una o pocas aplicaciones, permiten considerar no sólo los volúmenes de tratamiento sino también los órganos sanos que se desea proteger y reducir las dosis que reciben, minimizando la incidencia de complicaciones.

3.2. Recomendaciones para la evaluación inicial

Para el análisis de las complicaciones en general y cardiovasculares en particular, es necesario conocer 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:** los aceleradores lineales de electrones que generan fotones de alta energía, asociados a los colimadores que se encargan de modular el haz de radiación, en conjunto con la inmovilización adecuada del paciente, los sistemas de contorno preciso de los volúmenes y planificación de alta precisión posibilitan el cálculo de la dosis que recibe el corazón a través de la dosis máxima y dosis media.
2. **Volumen/es irradiado/s:** a mayor volumen expuesto y mayor cercanía anatómica al corazón, mayor puede ser el riesgo de toxicidad cardiovascular tardía. Por ejemplo, el cáncer de mama izquierdo en comparación con la mama derecha o las antiguas irradiaciones de manto con planificación a través de reparos anatómicos en caso de linfomas de Hodgkin (LH) comparado con el tratamiento definido por PET-TC de las regiones comprometidas por la enfermedad.
3. **Dosis y fraccionamiento prescriptos:** la evidencia contemporánea demuestra que no existe una dosis umbral segura. El riesgo de eventos coronarios aumenta de manera casi lineal (alrededor del 7% por Gray) incluso con exposiciones cardíacas inferiores a 1 Gray (Gy). (1,2) Los primeros análisis a gran escala, como el metaanálisis de ensayos tempranos de cáncer de mama y la cohorte analizada por Darby, sugerían que una dosis media al corazón inferior a 5 Gy implicaba un riesgo similar al de la población general. (3) Sin embargo, las recomendaciones de cardio-oncología de la Sociedad Europea de Cardiología y otros consensos actuales limitan la dosis media al corazón a menos de 2 Gy en la irradiación de mama izquierda y 1 Gy en la derecha, aceptando hasta 4 Gy cuando se incluyen las cadenas mamarias internas. Asimismo exigen informar la dosis administrada a subestructuras críticas, por ejemplo una dosis máxima inferior a 15 Gy en la arteria descendente anterior (DA) y un volumen inferior al 20% de la aurícula izquierda que reciba 5 Gy. (4) Otra estrategia para reducir la dosis cardíaca es incorporar técnicas que separen el corazón del volumen de tratamiento como la inspiración profunda mantenida. (5) Incluso con estas estrategias la toxicidad no desaparece. Se han descrito eventos coronarios entre 5 a 10 años posteriores a la RT en pacientes con FRCV clásicos o con exposición a quimioterapia cardiotoxica concomitante. (1) La irradiación mediastínica con dosis acumuladas superiores a 30 Gy, continúa asociándose con una mayor incidencia de enfermedad coronaria, en particular en pacientes jóvenes tratados por LH. (6,7)

4. **Uso concomitante de otros fármacos oncológicos:** principalmente antraciclinas y trastuzumab.
5. **Factores dependientes del paciente:** la RT durante la infancia incrementa el RCV tardío. En una cohorte franco-británica de $\approx 4\,100$ supervivientes (seguimiento 27 años), la mortalidad cardiovascular fue 5 veces la esperada y creció de forma lineal con la dosis cardíaca y el uso de antraciclinas. (8) El *Childhood Cancer Survivor Study* confirmó que cada Gy adicional sobre el corazón aumenta alrededor de un 20% la incidencia de cardiopatía y destacó que limitar la dosis máxima en la arteria DA a < 15 Gy reduce el riesgo absoluto. (9) *American Heart Association* de 2025 recomienda emplear técnicas modernas con el objetivo de reducir al máximo la irradiación, idealmente DMC < 1 Gy en pacientes pediátricos siempre que sea factible. (10)

La exposición del corazón y de los grandes vasos a dosis elevadas de radiación puede comprometer potencialmente cualquiera de sus estructuras, incluyendo pericardio, miocardio, válvulas, sistema de conducción y árbol vascular. Sin embargo, la susceptibilidad al daño radioinducido no es uniforme y se encuentra modulada, entre otros factores, por la edad al momento de la exposición. A edades tempranas, la radiosensibilidad cardiovascular es mayor y puede involucrar de manera difusa múltiples estructuras cardíacas y vasculares a largo plazo. En cambio, en los adultos, aunque el riesgo de lesión también existe, el compromiso clínicamente más relevante suele concentrarse en el árbol arterial, particularmente en las arterias coronarias, que mantienen una especial susceptibilidad al desarrollo de aterosclerosis acelerada y enfermedad coronaria radioinducida. (11)

Pueden verse comprometidas diferentes estructuras cardíacas:

1. **Pericardio:** se observa bajo la forma de:
 - a. **Pericarditis aguda:** aparece semanas después del tratamiento con una incidencia actual de 2,5%.
 - b. **Pericarditis constrictiva o efusivo-constrictiva con compromiso principalmente del ventrículo derecho:** aparece diez años o más después de haber finalizado el tratamiento.
2. **Miocardio:** la radiación induce bandas de colágeno que reemplazan gradualmente a los miocitos en las zonas más expuestas al haz como la pared anterior en tangenciales de mama izquierda, pero también de forma difusa o septal en LH y tumores de esófago. La fibrosis resultante puede provocar IC por disfunción diastólica o evolucionar hacia una miocardiopatía restrictiva; ambas detectadas habitualmente entre los 5 a 10 años posteriores. Se han descrito disfunción ventricular sistólica leve y asintomáticas mediante métodos de imágenes. (12, 13)

La elevación de biomarcadores (troponina o péptidos natriuréticos) luego del tratamiento predice el desarrollo de IC subclínica. Marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva ultrasensible y la interleucina-6 aumentan por la respuesta endotelial y favorecen la progresión de la aterosclerosis coronaria, mientras que biomarcadores emergentes como ST2 y galectina-3 aportan información sobre remodelado fibroblástico e inflamación crónica.

3. **Válvulas cardíacas:** en dos estudios retrospectivos con pacientes irradiados a edad temprana (sobre todo por LH) se observó un incremento del riesgo de valvulopatías del 6% al 40%. (14,15) La radiación favorece fibrosis, angiogénesis reparativa, calcificación y retracción de las valvas. Estas lesiones, que aparecen unos 20 años después (con predominio de estenosis e insuficiencia aórtica y de insuficiencia mitral), pueden requerir reemplazo valvular. También se describe fibrosis de la aorta ascendente e, infrecuentemente, insuficiencia tricuspídea. (16)

4. **Sistema de conducción:** la fibrosis de las vías de conducción puede originar bradicardia sinusal, taquicardia sinusal persistente, pérdida de la variabilidad circadiana de la frecuencia, enfermedad del nódulo sinusal y bloqueos de cualquier grado, incluido el auriculoventricular completo. (14, 17)

5. **Arterias coronarias:** es la toxicidad cardíaca más frecuente. La radiación ocasiona daño macro y microvascular, inflamación, fibrosis y aterosclerosis acelerada, con escasa circulación colateral. Ensayos describen una mortalidad por infarto agudo de miocardio de 2,2 a 7,6 veces mayor respecto a la población general. (18) El riesgo aumenta con mayores dosis cardíacas, exposición a edades tempranas, uso concomitante de antraciclinas y presencia de FRCV.

Los estudios demostraron un aumento de la mortalidad cardiovascular a largo plazo, especialmente en pacientes irradiadas por cáncer de mama izquierdo y tras seguimientos prolongados. (1) Aunque estos datos proceden de técnicas antiguas, muchas todavía se usan en nuestro medio; sin embargo, los equipos actuales (radioterapia conformada tridimensional e IMRT) han reducido dosis y, por ende, la morbilidad. Las estrategias modernas han disminuido la dosis sobre la arteria descendente anterior de 31,8 a 7,6 Gy en las últimas tres décadas. (19,20) Un seguimiento de 28 años mostró un riesgo de muerte cardiovascular de 1,76 (IC 95% 1,34-2,31) en mujeres que re-

cibieron RT y de 1,56 (IC 95 % 1,27-1,90) en las irradiadas del lado izquierdo respecto del derecho. (21) Una revisión sistemática de 289.000 pacientes corroboró mayor mortalidad cardiovascular en cáncer de mama izquierdo, sobre todo tras más de 15 años de seguimiento. (22)

6. Arterias carótidas: pueden aparecer lesiones en las bifurcaciones carotídeas y en la arteria subclavia. (23)

3.3 Manejo de los eventos adverso secundarios a la radioterapia:

Para evaluar el manejo de los eventos adversos secundarios a la RT, remitirse al capítulo 6.1: *Disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer (DC-RTC)*

3.4 Recomendaciones para el seguimiento después de la radioterapia

RECOMENDACIONES	CLASE	NIVEL DE EVIDENCIA
Antes de iniciar (o al retomar) RT torácica-cervical, definir el riesgo moderado-alto evaluando: factores de riesgo del paciente como edad < 25 años o > 60 años, FRCV, tratamiento con antraciclinas o trastuzumab y factores de la RT (DMC $\geq$ 5 Gy, dosis máxima a la DA $\geq$ 10 Gy y dosis total torácica $\geq$ 30 Gy).	I	C
En todo paciente con riesgo $\geq$ moderado realizar evaluación clínica, ECG y ecocardiograma transtorácico. Considerar troponina y NT-proBNP.	I	C
Control intensivo de FRCV presión arterial <130/80 mmHg, LDL-colesterol < 55 mg/dl (alto riesgo) o < 70 mg/dl (moderado), HbA1c < 7 %.	I	C
Objetivos de planificación • Dosis media al corazón < 2 Gy en mama izquierda; < 1 Gy en mama derecha. • Volumen del corazón < 5%. • Dosis máxima a la DA < 10-15 Gy. Uso DIBH, IMRT/VMAT o protones cuando sea factible.	I	C
Seguimiento a largo plazo • Alto Riesgo o Muy Alto Riesgo: ECG y ETT ECG a 1, 3 y 5 años después del tratamiento oncológico. Posteriormente cada 5 años en SC en adultos. • Moderado Riesgo: a los 5 años y luego cada 5-10 años. • Bajo Riesgo: solo vigilancia clínica.	Ila	C
	Ilb	C
Se debe considerar la detección de enfermedad carotídea en SC asintomáticos con antecedente de RT cervical con doppler carotídeo a los 5 años y luego cada 5 a 10 años según el riesgo.	Ila	C
Se debe considerar la detección de enfermedad renal (arteria renal) en SC asintomáticos con antecedente RT abdominal y pélvica que presentan empeoramiento de la función renal y/o HTA.	Ila	C
Se debe considerar la detección de enfermedad coronaria no invasiva en SC asintomáticos con antecedente RT 15 Gy DCM a los 5 años y luego cada 5 a 10 años según el riesgo.	Ila	C

DIBH:deep inspiration breath hold; IMRT: radioterapia de intensidad moderada, SC: supervivientes al cancer; VMAT: terapia de arco volumétrico modulado

BIBLIOGRAFÍA

1. Darby SC, Ewertz M, Hall P. Ischemic heart disease after breast-cancer radiotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:2527- 36.
2. Li X, Wu Y, Wang Q, Li B, Wang J. Radiation-induced cardiac substructure damage and dose constraints: a review. *Radiat Oncol* 2025;20:94.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on ten-year recurrence and fifteen-year breast-cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in seventeen randomised trials. *Lancet* 2011;378:1707- 16.
4. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43:4229-361
5. Chirilă ME, Kraja F, Marta GN, Neves Junior WFP, de Arruda GV, Gouveia AG, et al. Organ-sparing techniques and dose-volume constraints used in breast cancer radiation therapy - Results from European and Latin American surveys. *Clin Transl Radiat Oncol* 2024;46:100752.
6. Aleman BMP, Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, Veer MB, Baaijens MH, Boer JP, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007;109:1878-86.
7. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, Janus CP, Krol AD, Hauptmann M et al. Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2016;34:235- 43.
8. Tukenova M, Guibout C, Oberlin O, Doyon F, Moussanif A, Haddy N, et al. Role of cancer treatment in long-term overall and cardiovascular mortality after childhood cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1308-15.
9. Bates JE, Shrestha S, Liu Q, Smith SA, Mulrooney DA, Leisenring W, et al. Cardiac substructure radiation dose and risk of late cardiac disease in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2023;41:3826-38.
10. Ryan TD, Bates JE, Kinahan KE, Leger KJ, Mulrooney DA, Narayan HK, et al. Cardiovascular toxicity in patients treated for childhood cancer: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2025; 151:e926- 43.
11. Spetz J, Moslehi J, Sarosiek K . Radiation-induced cardiovascular toxicity: mechanisms, prevention, and treatment. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2018; 20:31.
12. Marks LB, Yu X, Prosnitz RG, Zhou SM, Hardenbergh PH, Blazing M, et al. The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:214-23.
13. Harris EE, Correa C, Hwang WT, Liao J, Litt HI, Ferrari VA, et al. Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast- cancer patients after breast-conservation treatment. *J Clin Oncol* 2006; 24:4100-6.
14. Adams MJ, Lipsitz S, Colan SD, Tarbell NJ, Treves ST, Diller L, et al. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin disease treated with chest radiotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22:3139-48.
15. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK, Mariscal C, Schnittger I. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:743-9.
16. Wethal T, Lund M B, Edvardsen T, Fosså SD, Pripp AH, Holte H, et al. Valvular dysfunction and left-ventricular changes in Hodgkin 's-lymphoma survivors: a longitudinal study. *Br J Cancer* 2009; 101:575-81.
17. Mulrooney D, Armstrong G T, Huang S, Ness K K, Ehrhardt M J, Joshi VM, et al. Cardiac Outcomes in Adult Survivors of Childhood Cancer Exposed to Cardiotoxic Therapy: A Cross-Sectional Study from the St. Jude Lifetime Cohort. *Ann Intern Med* 2016 ; 164 : 93-101.
18. Myrehaug S, Pintilie M, Tsang R, Makenzie R, Crump R, Chen Z, et al. Cardiac morbidity following modern treatment for Hodgkin lymphoma: supra-additive cardiotoxicity of doxorubicin and radiation therapy. *Leuk Lymphoma* 2008; 49:1486-93.
19. Makhoul S S, Lax J A, Palacios K, Gambarte J, Petrucci F, Servienti P y cols. Registro OBELISCO-SAC. Observaciones e clínicas, instituciones y servicios de Cardio-Oncología SAC. *Rev Argent Cardiol* 2022; 90:452- 61.
20. Witteles RM. Radiation therapy for breast cancer: buyer beware. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:453-4.
21. Bouillon K, Haddy N, Delaloge S, Garbay JR, Garsi JP, Brindel P, et al. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:445-52.
22. Sardar P, Kundu A, Chatterjee S, Nohria A, Nairooz R, Bangalore S, et al. Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol* 2017; 40:73-81.
23. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular dysfunction and carotid, subclavian and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA* 2003; 290:2831-7.

3.5 Radioterapia en portadores de dispositivos cardíacos

Los dispositivos cardíacos implantables incluyen marcapasos (MCP) y cardiodesfibriladores (CDI). En los últimos años se observa un aumento sostenido de los implantes de dispositivos cardíacos electrónicos y simultáneamente más de la mitad de los pacientes con cáncer reciben en algún momento de su evolución RT. (1,2) Esta convergencia hace cada vez más frecuente la indicación de RT en personas portadoras de marcapasos o desfibriladores, con los desafíos de seguridad que ello implica.

Los problemas potenciales derivados de los dispositivos y la RT pueden ser divididos en 3 grupos: (3)

1. Interferencia electromagnética: cualquier perturbación de origen eléctrico o magnético que altera el funcionamiento normal de un equipo electrónico cercano. Se produce cuando un campo electromagnético externo induce tensiones o corrientes no deseadas en los circuitos de otro dispositivo. Los aceleradores lineales de electrones generan durante la aplicación de radioterapia perturbaciones que pueden llevar a inhibición o estimulación inapropiada del dispositivo; habitualmente son transitorios y cesan con la suspensión de la aplicación radiante. Sin embargo, en aquellos pacientes dependientes del MCP, este puede producir bradicardias sintomática, inestabilidad hemodinámica o asistolia, y en aquellos con CDI, producir terapia de shock no requerida. (4)

2. Efecto directo de la dosis acumulada sobre el dispositivo: los MCP y CDI nunca deberían quedar dentro del campo de radiación; la exposición que reciben proviene, en general, de la dispersión de haces adyacentes. Las primeras recomendaciones de la *American Association of Physicists in Medicine* (1994) fijaron en ≤ 2 Gy la dosis acumulada "aceptable" para un dispositivo, tomando como referencia un esquema oncológico estándar de 50 Gy. (5) La experiencia clínica posterior y el consenso de la *Heart Rhythm Society* (2017) permitieron elevar ese umbral a 5 Gy para MCP modernos. (6) Los CDI, en cambio, siguen considerándose extremadamente radiosensibles y se recomienda que no superen 0,5 Gy de dosis total. (7) A esto se suma la disparidad entre fabricantes: algunos declaran límites entre 1 y 5 Gy, otros no especifican cifras y unos pocos afirman que no existe una dosis "segura", lo que introduce un factor de incertidumbre adicional en cada plan de tratamiento. (8)

3. Daño por generación de neutrones secundarios: cuando la energía de la radiación emitida por el acelerador lineal es superior a 10 MV, se generan neutrones en el cabezal del equipo que al interactuar con el dispositivo pueden producir daño de la memoria RAM de los dispositivos. Este fallo es súbito y estocástico, por lo que estos no deben utilizarse en el caso de pacientes con MCP y CDI. (9)

Si bien los porcentajes de ocurrencia de falla son habitualmente bajos, implican un riesgo que va del 2,5% para los MCP y hasta un 7% para los CDI. (9) Conocidos los mecanismos de daño, es imprescindible saber la dosis a la que estará expuesto el dispositivo. De esta manera, irradiar en la zona del tórax conlleva el riesgo que el dispositivo se exponga a dosis superiores a la permitida (10 Gy), a su vez, las regiones de cuello y abdomen superior reciben entre 2 y 10 Gy, y las zonas alejadas, 2 Gy. (10)

Medidas de seguridad

Cuando se planifica un tratamiento radiante en paciente con dispositivo de estimulación cardíaca, deben tenerse en cuenta una estratificación de riesgo de acuerdo con la dependencia del MCP y la dosis acumulativa en el dispositivo. Debido a ello el manejo debe ser multidisciplinario: equipo de radioterapia oncológica (médico-técnico-físico) y el equipo cardiológico (médico y técnico del dispositivo referido). Los CDI se consideran de alto riesgo debido a su elevada radiosensibilidad y a la posibilidad de alteraciones funcionales clínicamente relevantes durante la radioterapia.

Diversas guías europeas y norteamericanas intentan estandarizar el manejo de pacientes portadores de dispositivos cardíacos implantables (DCI) sometidos a RT. (11, 12, 13) La propuesta italo-europea AIAC-AIRO (2018) clasifica el riesgo con un esquema "semáforo" según la dosis prevista en el generador, la energía del haz y la dependencia al dispositivo:

- **Verde (bajo):** generador fuera del campo y dosis estimada < 2 Gy.
- **Amarillo (intermedio):** dosis 2-5 Gy o uso de fotones > 10 MV.
- **Rojo (alto):** dosis > 5 Gy, cualquier CDI, o paciente 100% dependiente.

Se recomienda interrogación al inicio, mitad y al final del tratamiento en verde/amarillo y control semanal y telemetría continua durante la sesión en rojo o en cualquier CDI. (11)

El algoritmo propuesto por MD Anderson (actualizado a 2023) prioriza reubicar el generador sólo si el paciente debe recibir >10 Gy y no hay alternativa de planificación. Mientras que recomienda con el dispositivo fuera del campo:

- **MCP dependiente:** modo asincrónico temporal (o imán) a 75 lpm, monitor en vivo y escaneo tras cada fracción si la dosis fraccional al generador supera 0,2 Gy.
- **MCP no dependiente:** control a mitad y fin de RT.
- **Todos los CDI:** control semanal y telemetría continua.

Además, las guías ESC 2022–HRS 2017 indican interrogación pos-RT a las 24–48 h, al mes y a los seis meses y si el generador recibió >2 Gy, se aconseja revisión anual de por vida.

Recomendaciones de las guías AAPM TG-203, HRS 2017 y ESC 2022

1. Límites de dosis acumulada

- MCP: mantener <2 Gy en el generador.
- CDI: mantener <1 Gy.
- Si se superan estos valores: riesgo intermedio/alto y monitorización intensiva.

2. Energía del haz

- Evitar fotones >10 MV.
- Pueden usarse >10 MV solo si el dispositivo está fuera del campo y la dosis al generador se documenta menos Gy.

3. Clasificación de riesgo del CDI

- Todo CDI se considera al menos de riesgo intermedio.
- Requiere telemetría continua o imán disponible durante cada sesión.

4. Esquema de monitorización

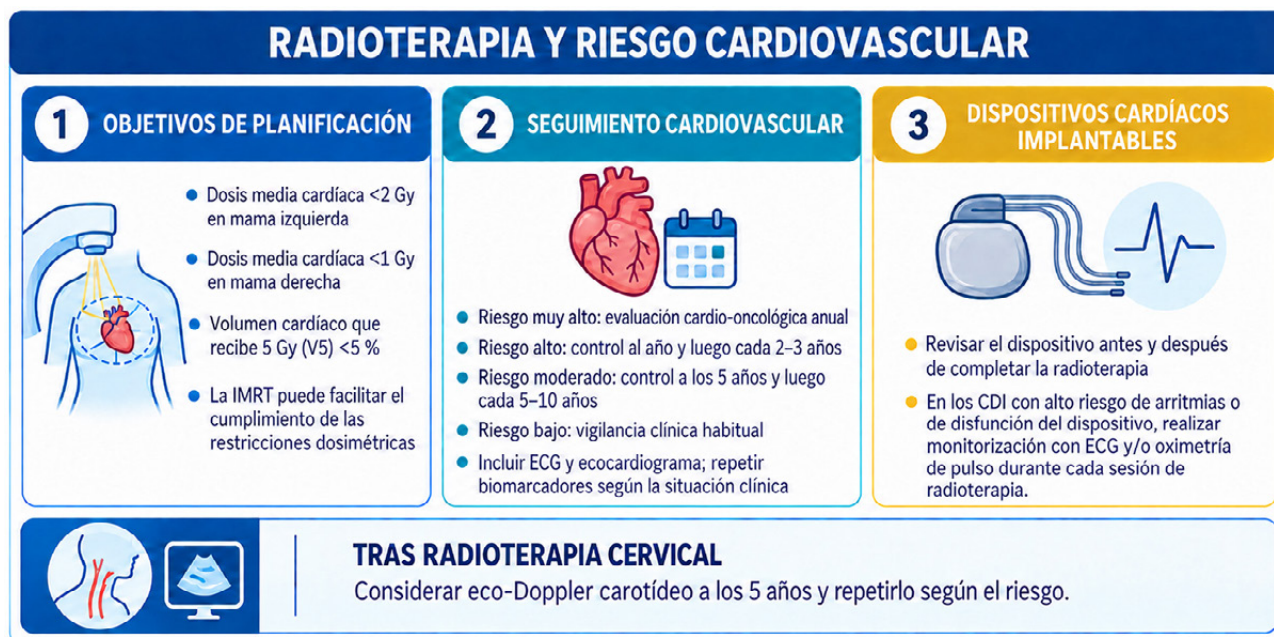
- Interrogación inicial (antes de la primera fracción).
- Control semanal si la dosis fraccionada al generador es 0,2 Gy o si el paciente es dependiente.
- Interrogación de rutina al finalizar la RT.
- Controles pos-RT: a las 48 h, a 1–3 meses y a 6 meses.
- Seguimiento anual de por vida si la dosis acumulada al generador es 2 Gy.

5. Coordinación multidisciplinaria

- Electrofisiología debe estar involucrada en la planificación y disponible ante cualquier contingencia.
- No se requiere presencia continua de un cardiólogo en la sala, pero sí localización inmediata y un plan de acción claro.

RECOMENDACIONES PARA PACIENTES CON DISPOSITIVOS QUE REQUIEREN TRATAMIENTO DE RADIOTERAPIA	CLASE	NIVEL DE EVIDENCIA
Antes de iniciar el tratamiento se debe estratificar el riesgo, incluyendo la planificación del tipo y la energía de radiación, la dosis dirigida al dispositivo cardíaco así como el tipo de dispositivo del paciente y su dependencia al mismo.	I	C
En los pacientes que reciben RT, se recomienda una revisión del dispositivo cardíaco antes y después de completar la RT y durante la misma, de acuerdo con el riesgo individual.	I	C
En los pacientes portadores de dispositivos cardíacos que van a recibir RT y tengan un riesgo alto de arritmia y/o mal funcionamiento del dispositivo, se recomienda monitorización ECG y/o oximetría de pulso durante cada sesión de RT.	I	C

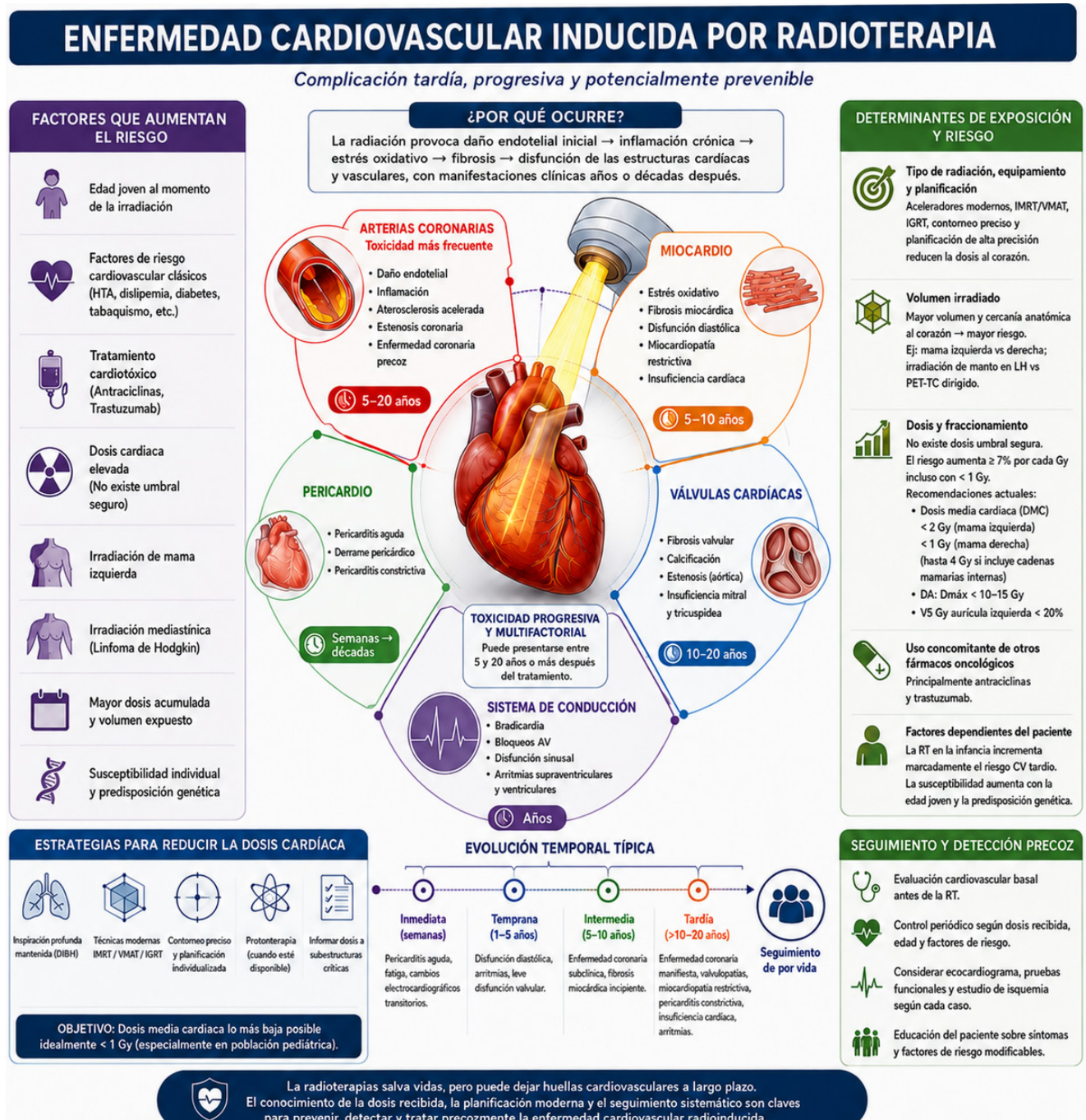
FIGURA 1. Radioterapia y Riesgo cardiovascular



BIBLIOGRAFÍA

1. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013;368:987-98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209825>
2. Delaney G, Jacob S, Featherstone C, Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer* 2005; 104:1129-37. <https://doi.org/10.1002/cncr.21324>
3. Gauter-Fleckenstein B, Israel CW, Dorenkamp M, Dunst J, Roser M, Schimpf R, et al. DEGRO/DGK guideline for radiotherapy in patients with cardiac implantable electronic devices. *Strahlenther Onkol* 2015;191:393-404. <https://doi.org/10.1007/s00066-015-0817-3>
4. Dobson R, Wright DJ. Management of cardiac implantable devices in patients undergoing radiotherapy. *Curr Probl Cancer* 2018;42:443-8. <https://doi.org/10.1016/j.cupr.2018.06.015>
5. Marbach JR, Sontag JT, Van Dyk J, Wolbarst AB. Management of radiation oncology patients with implanted cardiac pacemakers. *Med Phys* 1994;21:85-90. <https://doi.org/10.1118/1.597259>
6. Indik JH, Gimbel JR, Abe H, Alkimi-Teixeira R, Birgersdotter-Green U, Clarke GD, et al. 2017 HRS expert consensus statement on magnetic resonance imaging and radiation exposure in patients with cardiovascular implantable electronic devices. *Heart Rhythm* 2017;14:e97-e153. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.04.025>
7. Hurkmans CW, Knegjens JL, Oei BS, Maas AJ, Uiterwaal GJ, Van der Borden AJ, et al; Dutch Society of Radiotherapy and Oncology (NVRO). Dutch Society of Radiotherapy and Oncology (NVRO): management of radiation oncology patients with a pacemaker or ICD—a comprehensive practical guideline for The Netherlands. *Radiat Oncol* 2012;7:198. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-7-198>
8. Bitterman DS, Zei PC, Mak RH. Radiation safety and cardiovascular implantable electronic devices. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102:243-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.05.071>
9. Zaremba T, Jakobsen AR, Søgaard M, Thøgersen AM, Johansen MB, Madsen LB, et al. Risk of device malfunction in cancer patients with implantable cardiac devices undergoing radiotherapy: a population-based cohort study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015; 38:343-56. <https://doi.org/10.1111/pace.12572>
10. Salerno F, Gomellini S, Caruso C, Barbara R, Musio D, Coppi T, et al. Management of radiation-therapy patients with cardiac defibrillator or pacemaker. *Radiol Med* 2016;121:515-20. <https://doi.org/10.1007/s11547-015-0616-z>
11. Zecchin M, Severgnini M, Fiorentino A, Malavasi VL, Menegotti L, Alongi F, et al. Management of patients with cardiac implantable electronic devices (CIED) undergoing radiotherapy: a consensus document from Associazione Italiana di Aritmologia e Cardioritmo (AIAC), Associazione Italiana di Radioterapia e Oncologia Clinica (AIRO), and Associazione Italiana di Fisica Medica (AIFM). *Int J Cardiol* 2018; 255:175-83. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.12.061>
12. Miften M, Mihailidis D, Kry SF, Reft C, Esquivel C, Farr J, et al. Management of radiotherapy patients with implanted cardiac pacemakers and defibrillators: A Report of the AAPM TG-203. 2019;46:e757-e788. *Med Phys* <https://doi.org/10.1002/mp.13838>
13. Radiotherapy Board. Guidance on the management of patients with cardiac implantable electronic devices receiving radiotherapy. London: The Royal College of Radiologists; 2025.

FIGURA CENTRAL. Enfermedad cardiovascular inducida por radioterapia



4. ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO DE TOXICIDAD CARDIOVASCULAR PREVIA AL INICIO DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

La estratificación del riesgo de toxicidad cardiovascular relacionada con el tratamiento del cáncer (TCV-RTC) es un componente esencial de la evaluación previa al inicio de la terapia oncológica. Permite establecer la frecuencia de monitoreo cardiovascular y determinar las estrategias de prevención más apropiadas para cada paciente, ya sea prevención primaria o secundaria, dentro del concepto global de "cardioprotección". En contexto de prevención primaria, las estrategias de cardioprotección incluyen hábitos de vida saludable y en situaciones seleccionadas, la indicación de tratamiento farmacológico, dirigido a evitar la lesión miocárdica antes de que aparezca la disfunción ventricular. La prevención secundaria, se enfoca en detener, limitar o revertir los signos iniciales de daño cardíaco.

La valoración del riesgo cardiovascular basal del paciente debe ser integral y debe incluir además de los antecedentes y FRCV, la historia oncológica del paciente, la exposición previa a tratamientos potencialmente cardiotoxicos, el esquema terapéutico planificado y la presencia de comorbilidades relevantes, como insuficiencia renal, diabetes mellitus o enfermedad vascular previa.

Si bien la evidencia disponible y las recomendaciones vigentes están dirigidas a la prevención de la disfunción ventricular izquierda, debe considerarse que los tratamientos antineoplásicos individuales o los esquemas múltiples (conjuntos o secuenciales), pueden asociarse a diversas toxicidades cardiovasculares, entre las que se incluyen fibrilación auricular, hipertensión arterial, miocarditis, tromboembolismo, enfermedad pericárdica, entre otros. En consecuencia, la evaluación basal no debe limitarse al riesgo de cardiotoxicidad miocárdica, sino que debe contemplar el tipo de tratamiento, la toxicidad cardiovascular esperable y los factores predisponentes específicos para cada complicación. Por ello, toda estrategia de prevención, vigilancia y tratamiento debe ser individualizada.

La guía de la ESC de cardio-oncología 2022 recomienda utilizar como herramienta de estratificación de riesgo de TCV-RTC la escala o puntuación desarrollada por la *Heart Failure Association* (HFA) y la *International Cardio-Oncology Society* (ICOS) la cual considera FRCV, antecedentes de enfermedad cardiovascular (ECV), antecedentes oncológicos, de cardiotoxicidad y exposición previa a tratamientos potencialmente cardiotoxicos y hallazgos en estudios complementarios, con el objetivo de estimar el riesgo individual de desarrollar complicaciones cardiovasculares asociadas al tratamiento antineoplásico. (1) Entre los elementos considerados se incluyen:

- **Antecedentes de ECV:** se destacan la insuficiencia cardíaca (IC), miocardiopatía, disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer (DC-RTC); valvulopatía grave; infarto agudo de miocardio, angioplastia coronaria o cirugía de revascularización miocárdica; angina estable; enfermedad arterial; hipertensión pulmonar; trombosis arterial o venosa; arritmias; prolongación del intervalo QT corregido ≥ 480 milisegundos y la toxicidad cardiovascular previa a inhibidores del proteasoma o fármacos inmunomoduladores.
- **Hallazgos de imágenes cardíacas y biomarcadores:** en este sentido, debe considerarse como marcador de mayor riesgo la presencia de fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) < de 50% o límite (entre 50-53%), hipertrofia del ventrículo izquierdo o presencia de amiloidosis cardíaca. Del mismo modo, la elevación basal de troponinas y/o NT-proBNP debe interpretarse como un elemento de relevancia para la estratificación del riesgo.
- **FRCV:** edad, puntaje de ECV estimado a 10 años >20%, HTA, enfermedad renal crónica, proteinuria, diabetes mellitus, dislipidemia, antecedentes familiares de trombofilia, tabaquismo activo, exposición tabáquica acumulada significativa y obesidad.
- **Tratamiento oncológico actual** (dexametasona mayor o igual a 160 miligramos o antraciclinas antes de la terapia dirigida a HER2) y exposición previa a antraciclinas, trastuzumab, radioterapia en hemitórax izquierdo o mediastino (altas dosis/área cardiovascular no protegida) y otras drogas potencialmente cardiotoxicas.

A partir de la integración de estos factores, la escala de estratificación de riesgo HFA-ICOS desarrolló proformas específicas para estimar el riesgo asociado a diferentes grupos terapéuticos, entre ellos, antraciclinas, terapias dirigidas contra HER2, inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), inhibidores de las tirosina quinasas (ITK) BCR-ABL, tratamientos para el mieloma múltiple e inhibidores de RAF y MEK. Esta escala se encuentra disponible para su descarga en teléfonos móviles en https://www.cancercalc.com/hfa-icos_cardio_oncology_risk_assessment.php.

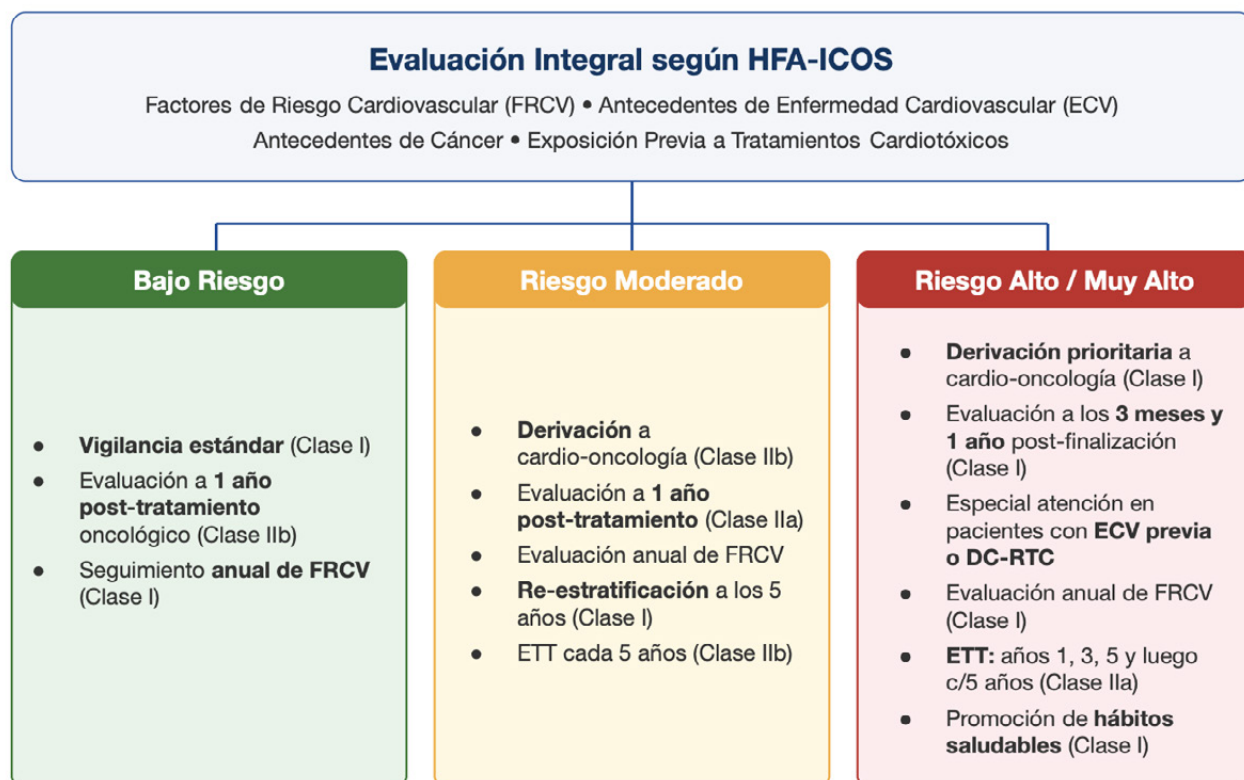
Estas proformas permiten clasificar a los pacientes en riesgo bajo, moderado, alto o muy alto de TCV-RCT. Sobre la base de esta clasificación, se recomienda derivar a cardio-oncología a todos los pacientes de riesgo alto y muy alto, a fin de implementar medidas intensivas de cardioprotección, optimizar el control de FRCV y pautar un seguimiento estrecho a lo largo del tratamiento oncológico (*Figura central*). (1)

Con respecto al riesgo cardiovascular global del paciente y ante la ausencia de una calculadora de riesgo específicamente validada en nuestro país, la guía de prevención cardiovascular de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) de 2023 (2) recomienda el uso de las siguientes calculadoras para la estratificación de riesgo:

- **ASCVD Risk Calculator:** estima el riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular de causa aterosclerótica en todo paciente entre 40 y 75 años. Se diseñó originalmente para personas blanco no hispánicas y afroamericanos, con LDL inferior a 190 mg/dl y sin tratamiento hipolipemiante.

FIGURA CENTRAL. Evaluación del riesgo de toxicidad cardiovascular basal. Modificado de 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). ETT: ecocardiograma transtorácico, DC- RTC Disfunción cardíaca relacionada al tratamiento del cáncer.

Estratificación del Riesgo de Toxicidad Cardiovascular Basal



- **SCORE 2:** constituye la calculadora recomendada por la guía de cardio-oncología de la ESC de 2022. (1,3) Asimismo, para personas mayores de 70 años, se propone el SCORE2-OP (4) y recientemente se encuentra el SCORE2 LAC, validado en población latinoamericana y del caribe. Todos utilizan el colesterol no HDL dentro de sus algoritmos.
- **HEARTS Tablas de Riesgo de la Organización Mundial de la Salud (OMS):** incluye una tabla específica para estratificar el riesgo CV para la Argentina, Chile y Uruguay, elaborada a partir de datos locales de incidencia de ECV y prevalencia de FRCV, lo que otorga especial interés para su aplicación en nuestro contexto. (5)

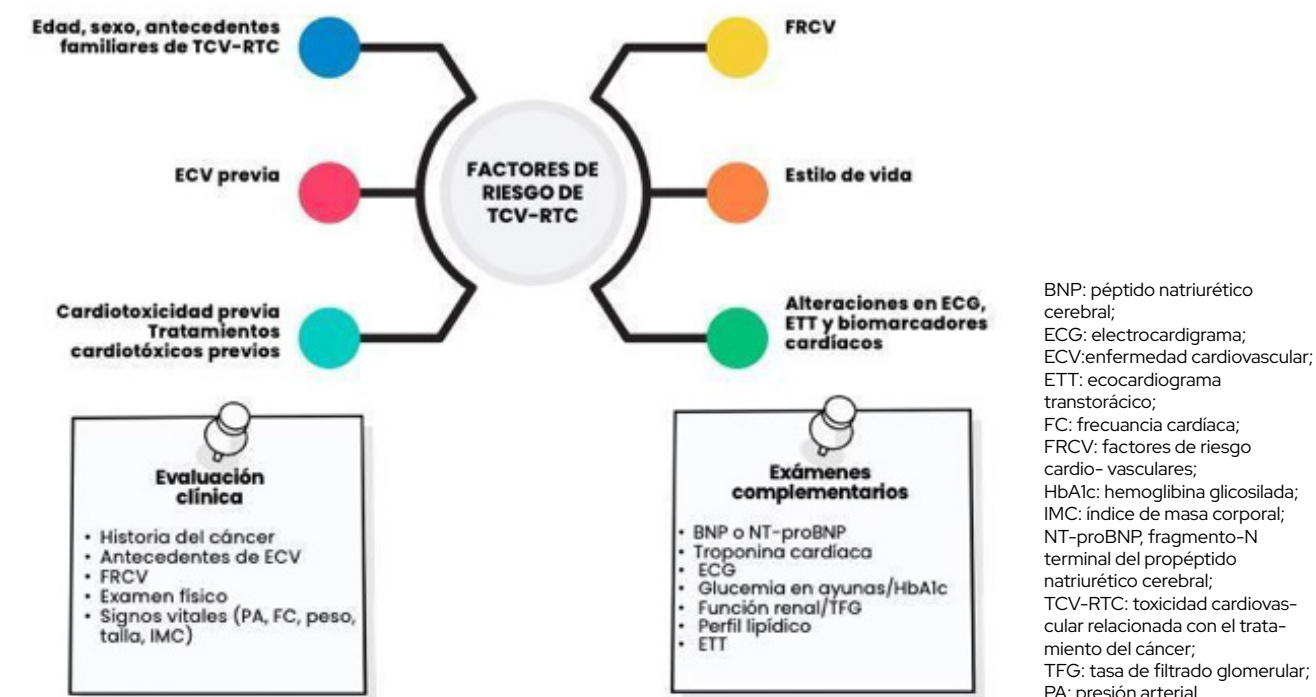
4.1. Historia clínica, examen físico, análisis de laboratorio y electrocardiograma

Se recomienda realizar una historia clínica exhaustiva en todo paciente en plan de inicio tratamiento oncológico potencialmente cardiotóxico con el objetivo de identificar FRCV, detectar enfermedad cardiovascular preexistente y optimizar las condiciones clínicas basales antes del comienzo de la terapia antineoplásica (*Figura 1*). (1) Asimismo, se recomienda optimizar el control de los FRCV de acuerdo con las recomendaciones locales e internacionales vigentes, a fin de reducir el riesgo de complicaciones durante el tratamiento oncológico.

La historia clínica debe incluir:

- Estimar el riesgo cardiovascular en pacientes mayores de 40 años, utilizando las herramientas para tal fin. (3) Antecedentes de ECV, patologías oncológicas y tratamientos antineoplásicos (quimioterapia, inmunoterapia, radioterapia) previos.
- Examen físico completo con especial énfasis en la medición de la presión arterial y en la pesquisa de signos y síntomas sugestivos de compromiso cardiovascular, tales como dolor precordial, palpitations, disnea u ortopnea. (7) En aquellos pacientes con ECV preestablecida o considerados de alto o muy alto riesgo se deberá optimizar el tratamiento cardiológico previo y durante el tratamiento oncológico.
- Pruebas complementarias: realización de análisis de laboratorio que incluya glucemia plasmática en ayunas, hemoglobina glicosilada, perfil lipídico, función renal y tasa de filtrado glomerular. (1,7) Estos estudios permiten identificar comorbilidades relevantes, estratificar el riesgo basal y orientar medidas preventivas y terapéuticas.

FIGURA 1. Lista de verificación en la evaluación inicial del riesgo de toxicidad cardiovascular



Además, es de suma importancia conocer el tipo de cáncer, localización, estadio y pronóstico, así como el esquema terapéutico planificado (tipo de drogas, posibilidad de cirugía próxima, indicación radioterapia en el área cardíaca o vascular) y la duración prevista de la exposición de los tratamientos con drogas potencialmente cardiotoxicas. Del mismo modo, es de gran importancia conocer la eficacia del esquema planificado, la existencia o no de alternativas terapéuticas con menor potencial cardiotoxico o en caso de tener que suspender el tratamiento, así como las consecuencias de la "interrupción transitoria". En este sentido, el estatus oncológico (estadio del cáncer) constituye un elemento central en la toma de decisiones y debe integrarse en toda valoración cardio-oncológica basal.

Se recomienda realizar un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones antes del inicio de tratamiento oncológico (indicación clase I, nivel de evidencia C) para evaluar hallazgos compatibles con agrandamiento de cavidades cardíacas, secuelas de infarto de miocardio, hipertrofia ventricular, cardiopatías infiltrativas, (amiloidosis), así como trastornos de la conducción, arritmias, alteraciones del segmento ST-T y/o prolongación del intervalo QT. (1) Ante la presencia de anomalías en el ECG basal, se recomienda derivar al paciente a cardio-oncología (Clase I, nivel de evidencia C).

Para la evaluación del intervalo QT corregido se recomienda el uso de la fórmula de Fridericia (QTcF) ya que proporciona una corrección más precisa del intervalo QT en relación con la frecuencia cardíaca que otras fórmulas de corrección. Además, esta fórmula disminuye el error en pacientes con frecuencias cardíacas elevadas, como puede ocurrir en esta población debido a múltiples interurrencias como dolor, fiebre y/o anemia. (8,9)

4.2. Rol de los biomarcadores

La troponina cardíaca I o T y los péptidos natriuréticos (PN), como el BNP o el NT-proBNP son biomarcadores plasmáticos cardíacos que podrían contribuir a la estratificación basal de los pacientes en plan de recibir tratamientos oncológicos potencialmente cardiotoxicos. La determinación previo al inicio permitiría identificar a la población de mayor riesgo de desarrollar TCV-RTC y detectar daño miocárdico subclínico durante el tratamiento oncológico. (10) En este sentido, el estudio de Cardinale y cols demostró que la elevación basal de troponina se asoció con un mayor riesgo de desarrollar disfunción ventricular izquierda. (11)

Se recomienda la determinación basal del PN en pacientes con riesgo alto y muy alto de TCV-RTC (indicación clase I, nivel de evidencia C). Si bien puede elevarse en múltiples escenarios, ya que es marcador de congestión/aumento del estrés parietal miocárdico, y presenta mayor variabilidad intraindividual que la troponina, aporta valor diagnóstico, pronóstico y de monitoreo evolutivo ha sido ampliamente reconocida. En el caso particular de los pacientes con mieloma múltiple, valores basales elevados de BNP (> 100 pg/ml) o NT-proBNP (>125 pg/ml) aumentan 10 veces el riesgo de eventos cardiovasculares durante el tratamiento con inhibidores del proteasoma. (12)

Asimismo, se encuentran en estudio la utilización de otros biomarcadores como la mieloperoxidasa, la proteína C reactiva, la interleuquina 6, la galectina-3, los microARN, el supresor soluble de la tumorigenicidad 2, el factor de crecimiento placentario y el factor de diferenciación del crecimiento 15. Estos biomarcadores podrían aportar información adicional en relación con distintos mecanismos fisiopatológicos de toxicidad asociados a los tratamientos antineoplásicos y como posibles marcadores precoces de daño cardiovascular. (13)

Se recomienda la determinación basal de troponina y/o PN en todos los pacientes de alto y muy alto riesgo de desarrollar disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer (DC-RTC), y realizar mediciones adicionales a lo largo del tratamiento para establecer el pronóstico y realizar el diagnóstico precoz de DC-RTC (indicación clase I, nivel de evidencia C). Para optimizar la interpretación de los resultados, se recomienda utilizar el mismo biomarcador y los puntos de corte de valores normales del laboratorio de cada institución. Asimismo, es razonable coordinar las determinaciones de seguimiento con los controles oncológicos, a fin de evitar extracciones repetidas en intervalos breves y favorecer una estrategia de monitoreo más eficiente.

4.3. Rol de las imágenes cardiovasculares

Las imágenes cardiovasculares cumplen un papel central en la evaluación basal del paciente oncológico, ya que permiten valorar en forma integral la función sistólica y diastólica biventricular, identificar cardiopatía estructural, detectar valvulopatías significativas, alteraciones pericárdicas e incluso reconocer enfermedad cardiovascular subclínica. En este contexto, el ecocardiograma transtorácico (ETT) constituye el estudio de primera línea para la valoración cardiovascular inicial, debido a su amplia disponibilidad, su carácter no invasivo y su capacidad para aportar información anatómica y funcional de relevancia clínica. El parámetro de mayor valor pronóstico es la fracción de eyección del VI (FEVI). Se recomienda su medición mediante el método biplano de Simpson modificado. Es importante destacar que presenta una variabilidad inter e intraobservador cercana al 10%, además de ser un parámetro dependiente de las condiciones de carga y contractilidad. Por lo tanto, en caso de estar disponible, se recomienda la medición de la FEVI y los volúmenes ventriculares a través del ecocardiograma tridimensional (3D), cuya variabilidad inter e intra-observador estimada ronda el 3%. (14) En un estudio realizado en 56 pacientes, Paaladinesh y cols demostraron que la medición de la FEVI, el volumen telediastólico y el volumen telesistólico mediante ecocardiograma 3D sin contraste presentaron una variabilidad intra e inter-observador significativamente menor que con otros métodos (Simpson biplano 2D y triplano 2D). (15)

Además de la FEVI, el SLG representa el acortamiento porcentual de la fibra miocárdica durante el ciclo cardíaco y se expresa en como un porcentaje negativo en el VI. Éste se deriva del seguimiento de *speckles* (rastreo de marcas) y se analiza mediante el post procesamiento de imágenes apicales del ventrículo izquierdo (VI). Normalmente varía con la edad, el sexo y las condiciones de carga del VI. Aunque es menos dependiente de las condiciones de carga que los métodos tradicionales para valorar la función ventricular. En adultos, un SLG -16% es anormal, considerándose en promedio como valor normal entre -18% y -22% (o más negativo aún dependiendo del equipo utilizado). Un SLG de -16% a -18% está dentro de los valores limítrofes. Los valores varían entre los algoritmos de post procesamiento de diferentes fabricantes. (16) El análisis de la deformación miocárdica a través del SLG permite la detección temprana de la disfunción subclínica del ventrículo izquierdo (actualmente denominada DVI leve).

Las mediciones durante el tratamiento quimioterápico deben compararse con el valor basal, utilizando el mismo ecocardiógrafo (marca comercial) y software. En los pacientes con mediciones basales de strain disponibles, una reducción porcentual relativa del SLG menor de 8% con respecto al valor basal parece no ser significativa, mientras que reducciones mayores del 15 % con respecto al basal son muy probablemente anormales. (17)

Una FEVI normal no excluye daño/disfunción cardíaca subclínica, y el SLG reducido permite detectar una alteración temprana de la función de fibra miocárdica antes de que ocurra una caída en la FEVI. (17-24)

La definición de DC-RTC se basa en los valores y cambios de la FEVI y de la deformación o SLG. Se recomienda la medición de la FEVI y del SLG basal en todos los pacientes antes del inicio de un tratamiento oncológico con potencial cardiotoxico para estratificar el riesgo de TCV-RTC e identificar a los pacientes de alto y muy alto riesgo. (Clase I, nivel de evidencia C). (14-17)

La resonancia magnética cardíaca (RMC) se debe considerar para la evaluación de la FEVI cuando el paciente presente una ventana acústica de mala calidad o cuando existan discrepancias entre los valores de FEVI que puedan modificar decisiones diagnósticas o terapéuticas (Clase IIa, nivel de evidencia C). (1,14)

Como técnica de imagen de tercera línea para la medición de la FEVI se puede considerar la imagen cardíaca nuclear con adquisición de sincronización múltiple (SPECT MUGA), frente a la falta de disponibilidad del ETT o de la RMC, mala ventana ultrasónica, presencia de elementos metálicos en el organismo (como expansores mamarios o marcapasos no aptos para RMN) (clase IIb, nivel de evidencia C). (1) Pacientes con múltiples estudios de imagen y antecedentes de radioterapia tienen mayor exposición total, lo que motiva la preferencia por técnicas libres de radiación.

En aquellos pacientes a quienes se realiza una TAC de tórax por motivos relacionados con su enfermedad oncológica, se debe considerar una revisión minuciosa del estudio con el objetivo de obtener información sobre el estado cardiovascular basal, la presencia de ateromatosis o calcificaciones vasculares parietales y el score de calcio coronario, así como identificar masas intracavitarias o signos de infiltración tumoral de estructuras cardíacas o vasculares. (Clase IIa, nivel de evidencia B). (25)

Asimismo se recomienda realizar pruebas de imágenes funcionales, como el ecocardiograma de estrés, la RMC de estrés con perfusión o el centellograma de perfusión miocárdica para detectar la presencia de isquemia miocárdica en pacientes sintomáticos o con alta sospecha clínica de EAC previo al inicio de tratamiento oncológico potencialmente cardiotoxico.

La angio-TC coronaria con contraste endovenoso permite la visualización anatómica directa de la luz y la pared de las arterias coronarias y constituye una herramienta útil para la detección de estenosis coronarias obstructivas. En pacientes con probabilidad pretest moderada o alta de EAC, se debe considerar realizar una angio-TC coronaria, cuando otras pruebas no invasivas no son concluyentes para establecer el diagnóstico (Clase II, nivel de evidencia B). (25,26)

La estratificación de riesgo tiene como objetivo central identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de cardiotoxicidad, definir estrategias de monitoreo, realizar un diagnóstico y tratamiento precoz de las diferentes cardiotoxicidades. En un futuro, no muy lejano para nuestro medio, la inteligencia artificial y los estudios genéticos que evalúen predisposición a las diferentes toxicidades, nos permitirá abordar estos pacientes con una medicina de mayor precisión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43:4229-361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
2. Giunta G, Lavalle Cobo A, Brandani L, Lobo M, Forte E, Masson G, y cols. Consenso de Prevención Cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 2023;91(Supl 3):1-190.
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227-337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
4. Piccininni M, Rohmann JL, Huscher D, Mielke N, Ebert N, Logroscino G, et al. Performance of risk prediction scores for cardiovascular mortality in older persons: External validation of the SCORE OP and appraisal. *PLoS One* 2020;15:e0231097. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231097>
5. World Health Organization. HEARTS technical package for cardiovascular disease management in primary health care: risk-based CVD management. Geneva: World Health Organization; 2020 (WHO/UHC/NCD/20.1). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/who-uhc-ncd-20-1> (Consultado el 15 de abril de 2026).
6. Sharifi-Rad J, Rodrigues CF, Sharopov F, Docea AO, Karaca AC, Sharifi-Rad M, et al. Diet, lifestyle and cardiovascular diseases: linking pathophysiology to cardioprotective effects of natural bioactive compounds. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:2326. <https://doi.org/10.3390/ijerph17072326>
7. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1945-60. <https://doi.org/10.1002/ehf.1920>
8. Fradley MG, Moslehi J. QT prolongation and oncology drug development. *Card Electrophysiol Clin* 2015;7:341-55. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2015.03.013>
9. Richardson DR, Parish PC, Tan X, Fabricio J, Andreini CL, Hicks CH, et al. Association of QTc Formula With the Clinical Management of Patients With Cancer. *JAMA Oncol* 2022;8:1616-23. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.4194>
10. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, Henriksen PA, Lenihan D, Dent S, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1966-83. <https://doi.org/10.1002/ehf.2017>
11. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol* 2010;28:3910-6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.3615>
12. Cornell RF, Ky B, Weiss BM, Dahm CN, Gupta DK, Du L, et al. Prospective study of cardiac events during proteasome inhibitor therapy for relapsed multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2019;37:1946-55. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00231>
13. Murtagh G, Lyons G, Srdanovic I, Khan SS, Scherrer-Crosbie M, Ky B, et al. Circulating Cardiovascular Biomarkers in Cancer Therapeutics-Related Cardiotoxicity: Review of Critical Challenges, Solutions, and Future Directions. *J Am Heart Assoc* 2023;12:e030619. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.029574>

14. Plana JC, Thavendiranathan P, Buciarelli-Ducci C, Lancellotti P. Multi-modality imaging in the assessment of cardiovascular toxicity in the cancer patient. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:1173–86. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.06.003>
15. Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popović ZB, Marwick TH. Reproducibility of Echocardiographic Techniques for Sequential Assessment of Left Ventricular Ejection Fraction and Volumes: Application to Patients Undergoing Cancer Chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:77–84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.035>
16. Yang H, Wright L, Negishi T, Negishi K, Liu J, Marwick TH. Research to Practice: Assessment of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Surveillance of Cancer Chemotherapeutic-Related Cardiac Dysfunction. *J Am Coll Cardiol Img* 2018;11:1196–201. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.07.005>
17. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:911–39. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.07.012>
18. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1504–24. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.1957>
19. Santoro C, Arpino G, Esposito R, Lembo M, Paciolla I, Cardalesi C, et al. 2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: balance with feasibility. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:930–6. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex033>
20. Feola M, Garrone O, Occeili M, Francini A, Biggi A, Visconti G, et al. Cardiotoxicity after anthracycline chemotherapy in breast carcinoma: effects on left ventricular ejection fraction, troponin I and brain natriuretic peptide. *Int J Cardiol* 2011;148:194–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.09.564>
21. Čelutkienė J, Plymen CM, Flachskampf FA, de Boer RA, Grapsa J, Manka R, et al. Innovative imaging methods in heart failure: a shifting paradigm in cardiac assessment. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1615–33. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.1330>
22. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, Plana JC, Woo A, Marwick TH. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2751–68. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.073>
23. Phillips WJ, Johnson C, Law A, Turek M, Small AR, Dent S, et al. Comparison of Framingham risk score and chest-CT identified coronary artery calcification in breast cancer patients to predict cardiovascular events. *Int J Cardiol* 2019;289:138–43. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.01.056>
24. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407–77. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
25. Lopez-Mattei JC, Yang EH, Ferencik M, Baldassarre LA, Dent S, Budoff MJ. Cardiac computed tomography in cardio-oncology: JACC: CardioOncology primer. *JACC CardioOncol* 2021;3:635–49. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.010>
26. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Adamo M, Arbelo E, Baumbach A, et al; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2024;45:3415–537. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>

5. PREVENCIÓN Y MONITOREO DE LAS COMPLICACIONES DURANTE EL TRATAMIENTO. PROTOCOLOS SEGÚN DROGAS

La **prevención primaria** de la TCV-RTC comprende las estrategias destinadas a evitar o disminuir el desarrollo del daño cardiovascular causado por el tratamiento oncológico en pacientes sin enfermedad cardiovascular establecida ni toxicidad cardiovascular previa. Debe basarse en un enfoque multidisciplinario (oncólogos, oncohematólogos y cardiólogos) y abarcar una estratificación basal del riesgo cardiovascular, modificación de factores de riesgo cardiovasculares (FRC) y selección de esquemas con menor riesgo cardiovascular cuando sea oncológicamente posible. (1)

La **prevención secundaria** se refiere a las intervenciones que se realizan en aquellos pacientes con enfermedad cardiovascular previa y/o TCV-RTC establecida con el objetivo de evitar progresión, recurrencia, eventos cardiovasculares mayores y suspensión inadecuada del tratamiento oncológico. (2)

El monitoreo y las estrategias de prevención se deben llevar a cabo mediante un exhaustivo análisis basado en una historia clínica completa, que incluya el estudio y la corrección de los factores de riesgo del paciente, un examen físico meticuloso, la evaluación de posibles alteraciones en el ECG y los aportes que brindan los biomarcadores y las imágenes cardíacas. (3)

Principios generales

El cáncer y la enfermedad cardiovascular comparten factores de riesgo. La identificación y el tratamiento intensivo de estos factores antes, durante y después del tratamiento oncológico deben considerarse parte esencial del cuidado cardio-oncológico.

La estratificación de los pacientes según el riesgo que presenten de desarrollar toxicidad va a depender de los FRCV, enfermedad cardiovascular preexistente, comorbilidades (por ejemplo: insuficiencia renal), antecedente de TCV-RTC, tratamientos oncológicos previos (radioterapia, dosis acumulada de antraciclinas, etc.), tipo y estadio del cáncer y esquema planificado. (Para obtener información de estratificación de riesgo y las recomendaciones remitimos al lector al capítulo 5)

Antes de comenzar el tratamiento potencialmente cardiotóxico se recomienda la corrección de aquellos FRC modificables. Adoptar hábitos de vida saludables disminuye la incidencia de toxicidad relacionada con el tratamiento oncológico. Ellos incluyen: dieta mediterránea, cese del hábito tabáquico, reducción del consumo de alcohol y actividad física adaptada al estado clínico y oncológico del paciente. (4)

5.1 Métodos de vigilancia en pacientes oncológicos

El ECG basal permite identificar arritmias, trastornos de la conducción, signos de enfermedad cardíaca previa y prolongación del QTc. Debe utilizarse el QT corregido por fórmula de Fridericia (QTcF), especialmente en pacientes que recibirán fármacos con potencial de prolongar el intervalo QT.

Los biomarcadores cardíacos (troponina cardíaca y péptidos natriuréticos), son útiles para la detección temprana de disfunción cardíaca relacionada al tratamiento del cáncer (DC-RTC). Si bien se han establecido como herramientas útiles para el monitoreo de la DC-RTC, se advierte que no existe un punto de corte unificado entre los diferentes métodos de medición, y sus valores difieren debido a la influencia de diferentes factores (edad, sexo, función renal, obesidad, FA, embolia pulmonar, sepsis, anemia y otras comorbilidades). por lo que se recomienda utilizar el mismo método durante el seguimiento. (5,6)

Las imágenes cardíacas cumplen un rol fundamental en la evaluación del riesgo inicial y monitoreo durante el tratamiento oncológico, siendo además de suma utilidad para el seguimiento de sobrevivientes. Se recomienda utilizar la misma técnica de imagen, con una frecuencia de monitoreo determinada por el protocolo establecido. Asimismo, deberá realizarse una evaluación adicional en cualquier momento si el paciente recibe tratamiento cardiotóxico y presenta síntomas cardíacos de novo.

El ETT es el método de elección para el diagnóstico de la DC-RTC. No requiere trasladar al paciente, no utiliza radiación y es de bajo costo. Se recomienda realizar los estudios seriados con el mismo equipo siempre que sea posible y con similares condiciones hemodinámicas, para poder comparar con estudios previos. Si se dispone de equipos para analizar parámetros de deformación miocárdica, se debe realizar el mismo, SLG del VI y de la pared libre del VD y *strain* de aurícula izquierda en su fase de reservorio. Durante el seguimiento, utilizar los mismos equipos ya que existen diferencias de valores entre las distintas marcas comerciales. (7) Otras técnicas avanzadas como la evaluación del índice de trabajo miocárdico se están evaluando en pacientes oncológicos que reciben esquemas potencialmente cardiotóxicos.

La RMC debe considerarse cuando el ETT no sea concluyente, exista mala ventana acústica, discrepancia entre métodos o necesidad de caracterización tisular, especialmente ante sospecha de miocarditis, infiltración, edema, fibrosis o enfermedad pericárdica. La tomografía cardíaca y la ventriculografía radioisotópica quedan reservadas para situaciones seleccionada. (7-9)

Para obtener información de métodos complementarios, remitimos al lector al capítulo 4: Estratificación de riesgo previo al inicio del tratamiento

5.2 Estrategias de prevención primaria

Se recomienda el manejo y corrección de los FRCV según las guías de prevención de ECV en la práctica clínica antes, durante y después del tratamiento del cáncer (Clase I, nivel de evidencia C) (10)

5.2.1. Antraciclinas

La cardiotoxicidad inducida por antraciclinas representa el modelo más estudiado de prevención cardiovascular en cardio-oncología. Su mecanismo está ampliamente descrito (daño miocárdico subclínico hasta disfunción ventricular e insuficiencia cardíaca), su toxicidad es dosis dependiente y generalmente el daño es irreversible. La detección temprana y el inicio precoz de tratamiento cardioprotector mejoran la probabilidad de recuperación funcional. (8-10)

Las estrategias preventivas frente a la cardiotoxicidad incluyen intervenciones destinadas a reducir la exposición miocárdica al fármaco y medidas farmacológicas orientadas a atenuar los mecanismos implicados en el daño miocárdico. Entre las estrategias dirigidas a reducir la exposición se incluyen limitar dosis acumulada de antraciclinas, utilizar infusiones prolongadas en lugar de administración en bolo, considerar el empleo de formulaciones liposomales en pacientes seleccionados y evitar la administración simultánea con terapias anti-HER2. Estas medidas han demostrado reducir la incidencia de DC-RTC, especialmente en pacientes de alto o muy alto riesgo cardiovascular, sin comprometer la eficacia oncológica.

El dexrazoxano es una estrategia farmacológica específica con evidencia consistente para la prevención de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas en pacientes seleccionados, especialmente en aquellos con alto o muy alto riesgo cardiovascular, FEVI reducida o límite, necesidad de continuar antraciclinas pese a exposición acumulada elevada o cuando se prevean dosis acumuladas altas (mayor a 250 mg/m² de doxorubicina). Diversos ensayos aleatorizados y el metaanálisis de Macedo y colaboradores, han demostrado que su utilización reduce el riesgo de insuficiencia cardíaca clínica y de la FEVI especialmente en pacientes que reciben dosis acumuladas elevadas, sin evidencia consistente de compromiso de la eficacia oncológica. (11,12) No obstante, su indicación debe individualizarse y consensuar con el equipo oncológico, considerando el tipo tumoral, la intención terapéutica, la dosis acumulada prevista de antraciclinas, el riesgo cardiovascular basal y la disponibilidad local. El cociente de dosis dexrazoxano/doxorubicina es 10/1.

En relación con el bloqueo neurohormonal, el estudio OVERCOME demostró que la combinación de enalapril y carvedilol redujo significativamente la incidencia de deterioro ventricular en pacientes con hemopatías malignas tratados con altas dosis de quimioterapia. (13) Posteriormente, el estudio ICOS-ONE comparó dos estrategias de prevención con enalapril en pacientes tratados con antraciclinas: una estrategia preventiva universal y otra guiada por elevación de troponina. La incidencia de cardiotoxicidad fue baja en ambos grupos, lo que sugiere que una estrategia guiada por biomarcadores puede ser una alternativa razonable para seleccionar pacientes que requieren intervención precoz, aunque el estudio no demostró superioridad clara de una estrategia sobre la otra. (14)

Los betabloqueantes también han sido ampliamente estudiados. El ensayo CECCY carvedilol no redujo significativamente el objetivo primario de caída de la FEVI en mujeres con cáncer de mama HER2 negativo tratadas con antraciclinas, aunque se asoció con menor elevación de troponina y menor remodelado ventricular. Estos hallazgos sugieren un posible efecto sobre lesión miocárdica subclínica, pero no justifican su uso sistemático en pacientes de bajo riesgo. (15)

El estudio Cardiac CARE no demostró beneficio cardioprotector de la combinación de candesartán y carvedilol en pacientes tratados con antraciclinas seleccionados por elevación de troponina ultrasensible. Estos resultados refuerzan la necesidad de indicar bloqueo neurohormonal de manera individualizada, priorizando pacientes con alto o muy alto riesgo cardiovascular, FEVI límite o reducida, enfermedad cardiovascular previa o indicaciones cardiovasculares concomitantes. (16)

Las estatinas emergieron recientemente como una alternativa promisoría. El estudio STOP-CA demostró que atorvastatina redujo significativamente la incidencia de disminución de la FEVI en pacientes con linfoma tratados con altas dosis de antraciclinas. (17) Sin embargo, el estudio PREVENT incluyó principalmente pacientes con cáncer de mama o linfoma, menor dosis acumulada de antraciclinas y bajo riesgo cardiovascular, no demostró diferencias significativas en la FEVI medida por resonancia cardíaca a 24 meses. Estos hallazgos sugieren que el beneficio de las estatinas podría concentrarse en pacientes con mayor riesgo basal, mayor exposición acumulada a antraciclinas o indicación cardiovascular independiente. (18, 19)

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) han despertado un creciente interés como potenciales agentes cardioprotectores, debido a sus efectos sobre la reducción del estrés oxidativo, la fibrosis, la inflamación y la disfunción mitocondrial inducidos por las antraciclinas. La evidencia clínica disponible proviene principalmente de estudios observacionales y análisis retrospectivos, pero sugieren una reducción de insuficiencia cardíaca y eventos cardiovasculares. Todavía no existe evidencia suficiente para recomendar su uso rutinario como prevención primaria de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas. Estudios prospectivos en curso, en EMPACT (empagliflozina en pacientes expuestos a altas dosis acumuladas de antraciclinas) (20), PROTECT (dapagliflozina en cáncer de mama tratado con antraciclinas con o sin anti-HER2) (21) y HER2HEART-US (carvedilol y/o empagliflozina en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo tratados con terapias dirigidas anti-HER2) (22) permitirán definir con mayor precisión su rol en cardio-oncología. Una revisión sistemática y metaanálisis incluyó 13 estudios con un total de 88.273 pacientes oncológicos y sobrevivientes, la mayoría con diabetes tipo 2 y expuestos a terapias potencialmente cardiotóxicas. El análisis mostró que el uso de inhibidores de SGLT2 se asoció con una reducción significativa de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (RR 0.49; IC95% 0.36–0.66), nuevos diagnósticos de insuficiencia cardíaca (RR 0.29; IC95% 0.10–0.87), mortalidad total (RR 0.45; IC95% 0.35–0.59) y fibrilación/flutter auricular (RR 0.38; IC95% 0.26–0.56). En un subgrupo destacado de pacientes con cáncer de mama tratados con antraciclinas, se observó una reducción del 99% en el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca (RR 0.0085; IC95% 0.0001–0.2645). Estos hallazgos sugieren un potencial efecto cardioprotector diferencial en poblaciones de alto riesgo, aunque requieren confirmación en ensayos clínicos prospectivos. (23)

Otras estrategias farmacológicas, como ivabradina, sacubitril/valsartán, estatinas y trimetazidina, han sido evaluadas o se encuentran actualmente en evaluación como potenciales intervenciones cardioprotectoras en pacientes con cáncer expuestos a antraciclinas y/o terapias anti-HER2. Sin embargo, la evidencia disponible es heterogénea y, en la mayoría de los casos, proviene de estudios pequeños, ensayos de fase temprana o con resultados discordantes. Por lo tanto, su uso no debe recomendarse de manera rutinaria como prevención primaria específica de cardiotoxicidad fuera de indicaciones cardiovasculares establecidas o del contexto de investigación clínica.

En el caso de ivabradina, estudios preliminares sugirieron un posible efecto favorable sobre biomarcadores y parámetros de deformación miocárdica en pacientes con frecuencia cardíaca elevada tratados con antraciclinas, aunque un ensayo aleatorizado, triple ciego y controlado con placebo no demostró reducción significativa de cardiotoxicidad definida por deterioro del strain longitudinal global. (24)

La asociación sacubitril/valsartán ha sido evaluada en ensayos recientes con resultados ambiguos. El estudio SARAH, estudio unicéntrico, mostró reducción de disfunción ventricular subclínica por strain en pacientes con

elevación de troponina durante tratamiento con antraciclinas. (25) En contraste, PRADA II no demostró una atenuación significativa de la caída de la FEVI por resonancia cardíaca en pacientes con cáncer de mama tratadas con terapia adyuvante. (26) El estudio MAINSTREAM en curso evaluando sacubitril/valsartán como prevención de cardiotoxicidad en cáncer de mama temprano. (27)

Como prevención primaria, en pacientes estratificados en alto y muy alto riesgo, puede considerarse: dexrazoxano, IECA, ARAll, carvedilol, antagonistas de receptores mineralocorticoides (Clase IIa, nivel de evidencia B), estatinas, iSGLT2, sacubitrilo/valsartan (Clase IIa, nivel de evidencia C). (13-15)

5.2.2 Terapia Anti-Her2

Las terapias dirigidas contra HER2 pueden producir disfunción ventricular izquierda, habitualmente asintomática, aunque en algunos casos puede progresar a insuficiencia cardíaca clínica. A diferencia de la cardiotoxicidad por antraciclinas, este efecto no suele ser dosis-dependiente y, cuando se detecta en forma precoz, presenta mayor probabilidad de reversibilidad con la interrupción temporal del tratamiento oncológico y el inicio del tratamiento cardioprotector. (28)

La evidencia de cardioprotección en pacientes tratadas con terapias anti-HER2 proviene principalmente de estudios realizados en cáncer de mama HER2 positivo, en especial en contextos de tratamiento secuencial o concomitante con antraciclinas.

El estudio PRADA, realizado en pacientes con cáncer de mama que recibieron tratamiento adyuvante, demostró que el tratamiento con candesartán atenuó la reducción temprana de la FEVI evaluada por resonancia cardíaca, mientras que metoprolol no demostró un efecto significativo sobre este objetivo. Sin embargo, este estudio no estuvo dirigido exclusivamente a pacientes tratadas con anti-HER2, por lo que sus resultados deben interpretarse dentro del contexto más amplio de la cardioprotección durante el tratamiento sistémico del cáncer de mama. (29)

Por su parte, el estudio MANTICORE mostró que el perindopril y bisoprolol fueron bien tolerados y se asociaron con menor deterioro de la FEVI, aunque el ensayo no alcanzó su objetivo primario de prevención del remodelado ventricular. (30) En el ensayo de Guglin y colaboradores, lisinopril y carvedilol no redujeron significativamente la cardiotoxicidad en la cohorte global tratada con trastuzumab, pero sí mostraron beneficio en el subgrupo expuesto previamente a antraciclinas. (31)

En pacientes con disfunción ventricular leve preexistente, el estudio SAFE-HEaRt evidenció que la utilización de inhibidores del sistema renina-angiotensina y betabloqueantes permitió completar el tratamiento anti-HER2 en aproximadamente el 90% de los pacientes sin deterioro cardiovascular significativo. (32,33)

5.2.3. Fluoropirimidinas

Hasta el momento, no existe evidencia suficiente para recomendar en forma sistemática el uso profiláctico de nitratos, calcioantagonistas u otros antianginosos antes del primer ciclo en pacientes asintomáticos.

En el ensayo aleatorizado de Lyhne y colaboradores, una estrategia de evaluación cardiológica previa al tratamiento y optimización de FRCV redujo los eventos cardiovasculares frente al cuidado estándar (9,5% vs. 15,5%), pero no estadísticamente significativa. Estos hallazgos apoyan la estratificación basal y el control intensivo de FRCV, pero no justifican por el momento una profilaxis farmacológica rutinaria en pacientes asintomáticos. (34)

La identificación de enfermedad coronaria conocida o sospechada, la realización de ECG basal, la educación del paciente para la consulta precoz ante la presencia de síntomas (dolor torácico, disnea, palpitaciones o síncope) son estrategias de prevención primaria.

En pacientes de alto o muy alto riesgo, debe considerarse la evaluación de enfermedad coronaria mediante pruebas funcionales o anatómicas, siempre que no retrase de manera inapropiada el tratamiento oncológico.

En pacientes con antecedentes de vasoespasma coronario o que desarrollan síntomas isquémicos durante la exposición al tratamiento, los nitratos de acción prolongada y los bloqueantes cálcicos han mostrado utilidad en estudios observacionales y pequeñas series prospectivas, constituyendo la principal estrategia de prevención secundaria en aquellos pacientes en quienes se considera una reexposición al tratamiento. Esta debe reservarse

para casos seleccionados, cuando no exista una alternativa oncológica equivalente, y realizarse en un entorno monitorizado, con discusión multidisciplinaria y tratamiento antiisquémico profiláctico.

5.2.4. Inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular

No existe evidencia suficiente para recomendar una profilaxis farmacológica universal en pacientes normotensos que recibirán IVEGF. La prevención primaria debe basarse en la estratificación basal, control intensivo de FRC, optimización de la presión arterial antes del inicio, educación para automonitoreo domiciliario y tratamiento temprano de la hipertensión inducida por el IVEGF.

5.2.5. Inhibidores de las tirosina quinasas dirigidas contra la proteína BCR – ABL

La prevención primaria en pacientes tratados con ITK BCR-ABL debe basarse en la evaluación basal del riesgo cardiovascular, la elección individualizada del ITK (integrando el riesgo hematológico, presencia de mutaciones de resistencia, expectativa de respuesta molecular), el control intensivo de FRCV y el monitoreo estrecho de presión arterial, perfil metabólico, QTc y enfermedad vascular. No hay evidencia suficiente para recomendar cardioprotección farmacológica universal ni antiagregación sistemática en prevención primaria; las intervenciones farmacológicas deben indicarse según riesgo cardiovascular global, comorbilidades e indicaciones clínicas establecidas.

5.2.6. Inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton

La prevención primaria cardiovascular durante el tratamiento con ITKB debe basarse en la estratificación basal del riesgo, la selección individualizada del ITKB favoreciendo agentes más selectivos en pacientes de mayor riesgo cardiovascular cuando sea oncológicamente posible, el control estricto de PA, la pesquisa activa de FA y la revisión de interacciones farmacológicas y riesgo hemorrágico. No se recomienda cardioprotección farmacológica universal ni antiagregación o anticoagulación profiláctica en ausencia de indicaciones cardiovasculares establecidas.

5.2.7. Inhibidores del punto del control inmunitario

Hasta el momento no existe evidencia suficiente que respalde una estrategia farmacológica específica para la prevención primaria de la miocarditis asociada a inhibidores del punto del control inmunitario (ICI).

No se recomienda el uso profiláctico de corticoides, inmunosupresores, betabloqueantes, IECA/ARA-II, estatinas u otros fármacos con el objetivo específico de prevenir miocarditis en pacientes asintomáticos tratados con ICI.

Por este motivo, la evaluación basal del riesgo y la vigilancia activa mediante ECG, troponinas y constituye la herramienta más efectiva para detectar formas subclínicas de toxicidad cardiovascular.

5.2.8. Terapia de privación de andrógenos para el cáncer de próstata

La evidencia de prevención primaria cardiovascular se basa principalmente en estratificación basal, control intensivo de FRCV, elección individualizada del tipo de ADT y monitoreo cardiometabólico. No se recomienda cardioprotección farmacológica universal ni antiagregación sistemática en prevención primaria; las intervenciones farmacológicas deben indicarse según las guías habituales de prevención cardiovascular y las comorbilidades del paciente.

5.2.9. Tratamientos endócrinos para el cáncer de mama

La prevención primaria cardiovascular durante los tratamientos endócrinos para cáncer de mama no se basa en cardioprotección farmacológica universal. La evaluación basal del riesgo cardiovascular, selección individualizada de la hormonoterapia, control intensivo de FRCV, promoción de actividad física, y reevaluación periódica del riesgo cardiovascular durante el tratamiento. Las estatinas, antihipertensivos, hipoglucemiantes, antiagregantes o anticoagulantes deben indicarse según las guías habituales de prevención cardiovascular y no sólo por la exposición a hormonoterapia.

5.2.10. Tratamientos del mieloma múltiple

La prevención primaria en mieloma múltiple debe centrarse en dos estrategias complementarias: tromboprofilaxis individualizada según el riesgo trombótico y hemorrágico, especialmente en pacientes tratados con inmunomoduladores; y prevención cardiovascular mediante evaluación basal de riesgo cardiovascular, control intensivo de FRCV, monitoreo de la presión arterial y solicitud de métodos complementarios en pacientes seleccionados, particularmente aquellos tratados con carfilzomib o con sospecha de amiloidosis cardíaca. No existe evidencia suficiente para recomendar cardioprotección farmacológica universal; las intervenciones deben indicarse según riesgo cardiovascular global, comorbilidades e indicaciones clínicas establecidas.

5.2.11. Tratamiento con inhibidores de la quinasa de crecimiento acelerado de fibrosarcoma y de la quinasa regulada por señal extracelular activada por mitógeno (RAF/MEK)

La prevención primaria cardiovascular en pacientes tratados con inhibidores RAF/MEK debe basarse en evaluación basal del riesgo cardiovascular, optimización de FRC, el control estricto de PA, ECG con QTcF y corrección de trastornos electrolíticos, revisión de interacciones farmacológicas y vigilancia de la FEVI en pacientes seleccionados o tratados con combinaciones RAF/MEK. No se recomienda cardioprotección farmacológica universal en ausencia de indicaciones cardiovasculares establecidas.

5.2.12. Inhibidores de la quinasa del linfoma anaplásico e inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico

La prevención primaria cardiovascular en pacientes tratados con inhibidores ALK o EGFR debe basarse en evaluación basal del riesgo cardiovascular, ECG con QTcF, corrección de alteraciones hidroelectrolíticas, control intensivo de FRCV, revisión de interacciones farmacológicas y monitoreo dirigido según el perfil de toxicidad de cada fármaco. No se recomienda cardioprotección farmacológica universal en ausencia de indicaciones cardiovasculares establecidas.

5.2.13. Terapias con células T con receptores quiméricos de antígenos y linfocitos infiltrantes del tumor

La prevención primaria cardiovascular debe centrarse en la evaluación basal del riesgo cardiovascular, la optimización de enfermedad cardiovascular preexistente, el monitoreo estrecho durante el período de riesgo de síndrome de liberación de citoquinas y el tratamiento precoz de la inestabilidad hemodinámica. No existe evidencia suficiente para recomendar cardioprotectores farmacológicos universales.

5.2.14. Radioterapia

La principal estrategia preventiva frente a la cardiotoxicidad inducida por radioterapia consiste en minimizar la exposición cardíaca mediante técnicas modernas de planificación y administración del tratamiento. Entre ellas destacan la radioterapia conformacional tridimensional, la radioterapia modulada por intensidad (IMRT), la protonterapia y las técnicas de inspiración profunda mantenida (*Deep Inspiration Breath Hold*), que han demostrado reducir significativamente la dosis cardíaca media y el riesgo de enfermedad cardiovascular a largo plazo.

Desde el punto de vista farmacológico, no existen estudios específicos que respalden el uso sistemático de fármacos cardioprotectores; sin embargo, se recomienda un control agresivo de los FRCV.

5.3. Protocolos de seguimiento según drogas

La evaluación inicial de los pacientes que van a recibir tratamientos contra el cáncer y distintos protocolos de seguimiento según las drogas utilizadas se resumen en la *Figura central*.

5.3.1. Antraciclinas (35-37)

Los pacientes que van a comenzar su tratamiento con antraciclinas deben ser valorados con un ETT y determinación de péptido natriurético y / o troponina cardíaca (Clase I, nivel de evidencia B).

En pacientes de alto y muy alto riesgo debe monitorizarse la función ventricular durante el tratamiento, mediante la realización de ETT cada 2 ciclos (Clase I, nivel de evidencia B), considerando su realización ante una dosis acumulada mayor a 250 mg/m² de doxorubicina o utilizando la determinación de biomarcadores antes de cada ciclo en pacientes que tengan riesgo moderado (Clase IIa, nivel de evidencia C). Una vez terminado el tratamiento oncológico, se recomienda un ETT y determinación de biomarcadores a los 3 meses y a los 12 meses de finalizada la quimioterapia con antraciclinas.

En pacientes con riesgo moderado y bajo se recomienda su monitoreo mediante biomarcadores cada 2 ciclos en los primeros y cuando reciben dosis elevadas (mayores a 250 mg/m²) en estos últimos. Se puede considerar continuar monitorizando durante 3 meses luego de finalizado el tratamiento oncológico con troponina cardíaca y péptido natriurético a aquellos pacientes con riesgo bajo que han recibido tratamiento con antraciclinas (Clase IIa, nivel de evidencia C).

5.3.2. Terapia Anti Her 2 (35-38)

Se recomienda la vigilancia de la función ventricular mediante la realización de ecocardiograma, y si es posible, con medición del strain longitudinal global antes de iniciar el tratamiento anti-HER2 y repetirlo cada 3 meses mientras dure el mismo (Clase I, nivel de evidencia B).

Aquellos pacientes de bajo riesgo que se encuentran asintomáticos durante los primeros monitoreos pueden ser valorados con menor frecuencia. Incluso si su enfermedad oncológica está muy avanzada y el paciente no presenta síntomas de toxicidad cardiovascular, la vigilancia puede posponerse cada 6 meses (Clase IIa, nivel de evidencia C).

Aún queda por definir el uso de biomarcadores para el monitoreo de estas drogas. Podrían dosarse al finalizar los ciclos de antraciclinas y antes de comenzar el tratamiento con trastuzumab/pertuzumab y así determinar cuáles van a ser los pacientes que tendrán mayor riesgo de desarrollar DC-RTC (Clase I, nivel de evidencia C).

FIGURA CENTRAL (parte 1 - continua en página siguiente). Evaluación inicial y protocolos de seguimiento por drogas

Evaluación CV clínica, examen físico, laboratorio y ECG iniciales en todos los pacientes con cáncer antes de recibir tratamientos cardiotóxicos					
	Nivel de riesgo del paciente	ETT	PN	Tn	Seguimiento
Antraciclinas	- Alto y muy alto - Moderado y bajo	Clase I	Clase I Clase IIa	Clase I Clase IIa	Riesgo alto y muy alto: ETT c/2 ciclos, y a los 3 y 12 meses PT (Clase I) Biomarcadores antes de cada ciclo y a los 3 y 12 meses PT (Clase I)
Terapia antiHer2	- Alto y muy alto - Moderado y bajo	Clase I	Clase I Clase IIb	Clase I Clase IIb	Riesgo alto y muy alto: ETT cada 3 meses y a los 3 y 12 meses PT (Clase I) Biomarcadores cada 3 meses y a los 3 y 12 meses PT (Clase IIa)
Fluoropirimidinas	Todos los pacientes	Clase I	Riesgo alto y muy alto: cribado de EAC (Clase IIa)		
VEGFi	- Alto y muy alto - Moderado - Bajo	Clase I Clase IIa Clase IIa	Clase IIa Clase IIb	Riesgo alto y muy alto: ETT c/3 meses (1er año) y luego c/ 6 meses y biomarcadores c/ meses (1er año) (Clase IIa) Riesgo moderado: ETT y biomarcadores c/4 meses (1er año) (Clase IIb) y ETT c/ 6 meses (Clase IIb)	
ITK BCR - ABL de segunda y tercera generación	Todos los pacientes	Dasatinib: Clase I Resto: Clase IIa	Evaluación clínica, y ECG c/ 3 meses (1er año) y luego cada 6 meses para todas las drogas (Clase I) Laboratorio c/3 meses (1er año) y luego cada 6 meses en pacientes que reciben nilotinib y ponatinib (Clase I) Alto riesgo que reciben dasatinib y ponatinib: ETT c/ 3 meses (1er año) (Clase IIa) y luego c/6 meses (Clase IIb)		
Inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton	Alto y muy alto	Clase I			Control de PA y pulso en cada visita (Clase I)
ICI	- Alto y muy alto - Resto de los pacientes	Clase I Clase IIb	Clase I	Clase I	ECG y Tn antes del ciclo 2, y 4 luego cada 3 ciclos (1er año) (Clase IIb) y luego ECG y PN cada 6 meses en alto riesgo (Clase I)

FIGURA CENTRAL (parte 2 - viene de página previa). Evaluación inicial y protocolos de seguimiento por drogas potencialmente cardiotoxicas

Evaluación CV clínica, examen físico, laboratorio y ECG iniciales en todos los pacientes con cáncer antes de recibir tratamientos cardiotoxicos					
	Nivel de riesgo del paciente	ETT	PN	Tn	Seguimiento
Terapia de privación de andrógenos	- Evaluación del RCV y optimización FRCV (Clase I) - Medición de QTc (Clase I)	—	—	—	Reevaluación anual mientras dura el tratamiento
Tratamientos endocrinos para el cáncer de mama	- Evaluación del RCV y optimización FRCV (Clase I) - Medición de QTc (Clase I)	—	—	—	Reevaluación anual mientras dura el tratamiento
Tratamientos del mieloma múltiple	- Alto y muy alto - Moderado y bajo	Clase I	Clase I Clase IIa	—	Control de PA en cada visita (Clase I) Riesgo alto y muy alto: ETT cada 3 ciclos con carfilzomib (Clase IIa)
Inhibidores de RAF y MEK	- Alto y muy alto - Moderado y bajo	Clase I Clase IIb	Control de PA en cada visita, monitoreo ambulatorio de la PA semanal (3 meses) y luego semanal (Clase I). En pacientes tratados con cobimetinib/vemurafenib, ECG a las 2 y 4 semanas del inicio del tratamiento y luego c/ 3 meses (Clase I) ETT c/4 meses durante el primer año en pacientes de riesgo alto y muy alto que reciben terapia combinada (Clase IIa)		
CAR-T y LIT	- ECV previa - Resto de los pacientes	Clase I Clase IIa	—	—	PN, Tn y ETT en los pacientes que desarrollen síndrome de liberación de citoquinas
ALK	Todos los pacientes	Clase I	Control domiciliario de la PA para los pacientes tratados con brigatinib, crizotinib o lorlatinib. Control de colesterol c/ 3-6 meses para los pacientes tratados con crizotinib y lorlatinib. ETT cada 3 meses en los pacientes que están recibiendo tratamiento con osimertinib. ECG a las 4 semanas y cada 3-6 meses (Clase IIa)		

ALK: quinasa del linfoma anaplásico; CAR-T: células T con receptores quiméricos de antígenos; EAC: enfermedad arterial coronaria; ECG: electrocardiograma; ETT: ecocardiograma transtorácico; FRCV: factores de riesgo para enfermedad cardiovascular; ICI: inhibidores del punto de control inmunitario; ITK BCR-ABL: inhibidores de las tirosina quinasas dirigidas contra la proteína BCR-ABL; LIT: linfocitos infiltrantes del tumor; PA: presión arterial; PN: péptidos natriuréticos; PT: postratamiento; RCV: riesgo cardiovascular; Tn: troponinas; IVEGF: inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular.

Al finalizar el tratamiento, se deberán medir biomarcadores cada 3 meses hasta cumplir el año en pacientes de alto y muy alto riesgo y a los 3 y 12 meses en pacientes de bajo y moderado riesgo.

5.3.3. Fluoropirimidinas (35)

Se recomienda ETT basal para descartar alteraciones de la motilidad parietal y disfunción ventricular (Clase I C). En pacientes que tienen alto o muy alto riesgo de presentar DC-RTC, está indicado realizar pruebas funcionales para descartar enfermedad coronaria previo al inicio del tratamiento.

La realización de un ECG, la valoración de un perfil lipídico y la determinación de la hemoglobina glicosilada (Clase I, nivel de evidencia C).

Pacientes de alto y muy alto riesgo, se debe considerar la búsqueda de enfermedad coronaria (Clase IIb).

5.3.4. Inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (35,39,40)

Los pacientes deben ser instruidos sobre cómo controlar la TA en su domicilio durante el primer ciclo, luego de cada aumento de dosis y cada 2 o 3 semanas mientras dure el mismo (Clase I, nivel de evidencia C). Se debe tener en cuenta que al suspender o finalizar el tratamiento, la TA cae de manera abrupta, por lo que hay que reducir y/o suspender el tratamiento antihipertensivo que se haya instituido.

Aquellos pacientes en tratamiento con IVEGF deben ser monitorizados además mediante ECG mensual durante los primeros 3 meses y luego cada 3 a 6 meses, debido a que algunos medicamentos de este grupo pueden provocar prolongación del intervalo QT, desencadenando arritmias graves (Clase I, nivel de evidencia C). Esto puede agravarse ante las alteraciones electrolíticas a las que se encuentran expuestos los pacientes oncológicos, quienes pueden sufrir vómitos o diarrea como consecuencia de su tratamiento para el cáncer.

En cuanto a la realización de estudios de imágenes, se recomienda realizar un ecocardiograma basal en aquellos pacientes de muy alto riesgo que van a comenzar tratamiento con IVEGF como el bevacizumab y monitorizarse cada 3 meses durante el primer año de tratamiento.

En pacientes de riesgo moderado se sugiere realizar este monitoreo cada 6 y 12 meses.

5.3.5. Inhibidores de las tirosina quinasas dirigidas contra la proteína BCR – ABL (35, 41)

Su toxicidad está relacionada con los efectos off-target de cada fármaco y el riesgo de desarrollarla.

Se recomienda una evaluación del riesgo cardiovascular basal en aquellos pacientes que recibirán tratamiento con ITK de segunda y tercera generación. En aquellos pacientes en tratamiento con nilotinib o ponatinib, se recomienda para su vigilancia una evaluación cada 3 meses durante el primer año y luego cada 6 a 12 meses. Así también se recomienda realizar un ecocardiograma basal antes de comenzar el tratamiento con dasatinib (Clase I, nivel de evidencia C). El ETT también está indicado en aquellos pacientes que son considerados de alto y muy alto riesgo y que van a recibir este tipo de fármacos cuya frecuencia será cada 3 meses durante el primer año (Clase IIa, nivel de evidencia C).

Los pacientes que necesiten un tratamiento prolongado, mayor al año, deberán ser monitoreados con evaluación de la función ventricular con el ETT y con una evaluación seriada del índice tobillo – brazo para detectar enfermedad vascular periférica subclínica.

En los pacientes que tienen indicación de nilotinib, además se debe realizar una determinación basal del segmento QT y la misma repetirse a las 2 semanas, a las 4 semanas y luego a las 2 semanas posteriores de cualquier aumento de dosis.

5.3.6. Inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (35, 42, 43)

El ibrutinib es un inhibidor oral irreversible de la tirosina quinasa de Bruton (IBTK) de primera línea. Se ha asociado a complicaciones hemorrágicas y arritmias, tales como FA, arritmias ventriculares que no tienen relación con la prolongación del intervalo QT e HTA.

Se debe educar a los pacientes para el control domiciliario semanal de la TA durante los primeros 3 meses y luego continuarlo en forma mensual, así como en cada visita al consultorio. (Clase I, nivel de evidencia B)

Se debe realizar en ETT basal y en cualquier momento del tratamiento en el cual presente una FA (Clase I, nivel de evidencia C).

Dada la prevalencia de arritmias supraventriculares inducidas por estos fármacos, se recomienda la pesquisa de estas mediante control de pulso o ECG en las consultas. (Clase I, nivel de evidencia C).

5.3.7. Inhibidores del punto del control inmunitario (35, 44, 45)

Se recomienda valorar con ECG y dosaje de biomarcadores a cada paciente que va a comenzar la terapia con estos fármacos y en pacientes de alto riesgo también está indicada la realización de un ecocardiograma trans-torácico. (Clase I B) Debido a la gran variabilidad en la incidencia de miocarditis y disfunción ventricular rela-

cionadas con los ICI, así como la ausencia de scores de riesgo específicos ampliamente validados con estas drogas, se sugiere realizar un ecocardiograma basal a los pacientes en plan de recibir esquemas que incluyan ICI. Tener un valor basal facilita el seguimiento ante resultados anormales del ECG, troponinas o ETT durante la terapia con ICI.

Debido al riesgo de desarrollar miocarditis, pueden realizarse determinaciones de troponinas cardíacas en los ciclos 2, 3 y 4 de inmunoterapia acompañadas de monitoreo con ECG. Si no hay variaciones, los controles pueden realizarse aumentando los intervalos. (Clase IIa, nivel de evidencia B)

En aquellos pacientes que tengan alto riesgo de desarrollar toxicidad relacionada con el tratamiento del cáncer, es menester una evaluación cada 6 a 12 meses si requieren un tratamiento que exceda el año (Clase I, nivel de evidencia C). Esto mismo puede replicarse en aquellos pacientes que deban continuar su tratamiento más allá de los 12 meses, independientemente del riesgo basal que presenten.

5.3.8. Terapia de privación de andrógenos para el cáncer de próstata (35, 46, 47)

Debe realizarse la valoración de score de riesgo inicial mediante sistemas de puntuación SCORE2/SCORE2-OP/SCORE2-LAC de ECV a 10 años en pacientes que van a ser tratados con estos fármacos y repetir esta evaluación cada año durante el tiempo que dure la terapia derivadora de andrógenos (Clase I, nivel de evidencia B).

De igual manera, se recomienda evaluar el segmento QTc basal en pacientes con riesgo de prolongación del QT (Clase I, nivel de evidencia B).

5.3.9. Tratamientos endócrinos para el cáncer de mama (35, 48)

Hasta el 70% de las pacientes con cáncer de mama poseen receptores positivos hormonales. El tratamiento de este tipo de tumores aumenta el riesgo de alteraciones del perfil lipídico, síndrome metabólico, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca y episodios tromboembólicos.

Se recomienda evaluar el riesgo cardiovascular inicial y reevaluar cada año mientras dura el tratamiento (Clase I, nivel de evidencia C).

En aquellas pacientes que tengan riesgo moderado o bajo, se debe reconsiderar esta evaluación cada 5 años a fin de una nueva estadificación de ser necesaria.

5.3.10. Tratamientos del mieloma múltiple (35, 49, 52)

Los pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple (MM) y factores de riesgo para trombosis venosa profunda, que no incluyan TVP previa, deben recibir dosis terapéuticas de heparina de bajo peso molecular (HBPM) durante al menos los primeros 6 meses de tratamiento de su enfermedad (Clase I, nivel de evidencia A).

Quienes hayan tenido previamente una trombosis profunda y tengan diagnóstico de MM, deben recibir dosis terapéuticas de HBPM (Clase I, nivel de evidencia B).

Se puede recomendar aspirina como alternativa a la HBPM en los pacientes que no tienen factores de riesgo para trombosis venosa profunda, por lo menos durante los primeros 6 meses de tratamiento para el mieloma múltiple (Clase IIa, nivel de evidencia B). Aquellos pacientes que tengan factores de riesgo para trombosis venosa profunda, pueden comenzar con dosis bajas de anticoagulantes directos (rivaroxabán - apixabán) como alternativa tanto a la HBPM como a la aspirina los primeros 6 meses de su tratamiento (Clase IIb, nivel de evidencia C).

Todos los pacientes que iniciarán el tratamiento del MM deben tener un ETT basal (Clase I, nivel de evidencia C). En pacientes de alto y muy alto riesgo, se debe monitorizar con ETT cada 3 ciclos. De igual manera, aquellos pacientes que tienen diagnóstico de amiloidosis de cadenas ligeras deben ser monitorizados cada 3 a 6 ciclos con ETT. (Clase IIa).

Los pacientes tratados con inhibidores del proteasoma deberán ser controlados clínicamente en cada visita, mediante control de la TA y dosaje de biomarcadores. (Clase I, nivel de evidencia C)

También se debe considerar controles ambulatorios de la TA durante los primeros 3 meses y el dosaje de péptido natriurético tanto basal como antes de cada ciclo durante los primeros 6 ciclos (Clase IIa, nivel de evidencia B).

Se debe determinar el péptido natriurético antes de iniciar el tratamiento en pacientes de riesgo alto y muy alto, así como dosar troponinas cardíacas cada 3 y 6 meses en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras (Clase I, nivel de evidencia B).

5.3.11. Tratamiento con inhibidores de la quinasa de crecimiento acelerado de fibrosarcoma y de la quinasa regulada por señal extracelular activada por mitógeno (RAF/MEK) (35, 53, 54)

Se debe monitorizar la TA en cada visita y educar al paciente sobre el monitoreo domiciliario, en forma semanal los primeros 3 meses y luego cada mes (Clase I, nivel de evidencia C). Además, en aquellos pacientes que están siendo tratados con cobimetinib – vemurafenib es recomendable realizar un ECG luego de 2 semanas de iniciado el tratamiento y posteriormente repetirlo al mes. Este monitoreo se debe continuar cada 3 meses mientras dure el mismo. (Clase I, nivel de evidencia C)

Se puede considerar la realización de un ETT para evaluar la FEVI basal antes de comenzar la terapia combinada con inhibidores de RAF y MEK (Clase IIb, nivel de evidencia C).

5.3.12. Inhibidores de la quinasa del linfoma anaplásico e inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (35, 55, 56)

Se recomienda evaluar el riesgo cardiovascular inicial en todos los pacientes que van a comenzar su tratamiento con inhibidores de ALK e inhibidores de EGFR (Clase I, nivel de evidencia C) y realizar una ecografía basal (Clase I, nivel de evidencia B).

Quienes se hallen en tratamiento con brigatinib, crizotinib o lorlatinib deberán controlar en forma ambulatoria su TA, mantener controles del perfil lipídico cada 3 y 6 meses y monitoreo con ETT cada 3 meses, todo lo referido se debe realizar mientras dure el tratamiento.

Se debe considerar controlar mediante el ECG la presencia de alteraciones del ritmo cardíaco al mes y luego cada 3 a 6 meses de iniciado el tratamiento (Clase IIa, nivel de evidencia C).

5.3.13. Terapias con células T con receptores quiméricos de antígenos y linfocitos infiltrantes del tumor (35, 57)

Se recomienda en la evaluación basal realizar un ECG y el dosaje de biomarcadores. En pacientes que desarrollen síndrome de liberación de citoquinas se recomienda agregar el ETT a los estudios previos. (Clase I, nivel de evidencia C).

5.3.14. Radioterapia (35, 58– 61)

Se recomienda evaluar el riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años a los pacientes que van a recibir radioterapia. (Clase I, nivel de evidencia B).

Se debe considerar la realización de ETT basal cuando el volumen de la RT dirigido incluya el corazón (Clase IIa, nivel de evidencia C). Los pacientes que recibieron radioterapia en regiones vasculares (cuello, tórax, región pélvica) pueden tener compromiso vascular, por lo que se debe realizar chequeo del compromiso arterial según el territorio potencialmente afectado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J* 2022;43:280–99. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab674>.
2. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1945–60. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1920>.
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227–337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
4. Caro-Codón J, López-Fernández T, Álvarez-Ortega C, Zamora Aruñón P, Rodríguez IR, Gómez Prieto P, et al.; CARDIOTOX registry investigators. Cardiovascular risk factors during cancer treatment. Prevalence and prognostic relevance: insights from the CARDIOTOX registry. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:859–68. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa034>.
5. Rossello X, Dorresteijn JAN, Janssen A, Lambrinou E, Scherrenberg M, Bonnefoy-Cudraz E, et al. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: A report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). *Eur J Cardiovasc Nurs* 2019;18:534–44. <https://doi.org/10.1177/1474515119856207>.
6. Zhang L, Reynolds KL, Lyon AR, Palaskas N, Neilan TG. The Evolving Immunotherapy Landscape and the Epidemiology, Diagnosis, and Management of Cardiotoxicity: JACC: CardioOncology Primer. *JACC CardioOncol* 2021;3:35–47. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.012>.
7. McGregor PC, Moura FA, Banchs J, Aragam JR. Role of myocardial strain imaging in surveillance and management of cancer therapeutic-related cardiac dysfunction: A systematic review. *Echocardiography* 2021;38:314–28. <https://doi.org/10.1111/echo.14944>.
8. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, Lu LS, Lyu LF, Yeh ET. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med* 2012;18:1639–42. <https://doi.org/10.1038/nm.2919>.
9. Cardinale D, Ciceri F, Latini R, Franzosi MG, Sandri MT, Civelli M, et al.; ICOS-ONE Study Investigators. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. *Eur J Cancer* 2018;94:126–37. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.02.005>.
10. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al. Management of cardiac disease in patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol* 2020;31:171–90. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.023>.
11. Macedo AVS, Hajar LA, Lyon AR, Nascimento BR, Putzu A, Rossi L, et al. Efficacy of dexrazoxane in preventing anthracycline cardiotoxicity in breast cancer. *JACC CardioOncol* 2019;1:68–79. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.003>.
12. Li X, Li Y, Zhang T, Xiong X, Liu N, Pang B, et al. Role of cardioprotective agents on chemotherapy-induced heart failure: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacol Res* 2020;151:104577. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104577>.
13. Bosch X, Rovira M, Sitges M, Domenech A, Ortiz-Perez JT, De Caralt TM, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2355–62. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.072>.
14. Cardinale D, Ciceri F, Latini R, Franzosi MG, Sandri MT, Civelli M, et al.; ICOS-ONE Study Investigators. Anthracycline-induced cardiotoxicity: a multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: the International CardioOncology Society-one trial. *Eur J Cancer* 2018;94:126–37. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.02.005>.
15. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR Jr, das Dores Cruz F, Gonçalves Brandão SM, Rigaud VOC, et al. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: the CECCY trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2281–90. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.049>.
16. Henriksen PA, Hall P, MacPherson IR, Joshi SS, Singh T, Maclean M, et al. High-sensitivity cardiac troponin I-guided combination angiotensin receptor blockade and beta-blocker therapy to prevent anthracycline cardiotoxicity: the CardiacCARE trial. *Circulation* 2023;148:1680–90. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064274>.
17. Neilan TG, Quinaglia T, Onoue T, Mahmood SS, Drobni ZD, Gilman HK, et al. Atorvastatin for anthracycline-associated cardiac dysfunction: the STOP-CA randomized clinical trial. *JAMA* 2023;330:528–36. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.11887>.

18. Hundley WG, D'Agostino RB Jr, Crotts T, Craver K, Hackney MH, Jordan JH, et al. Statins and left ventricular ejection fraction following doxorubicin treatment. *NEJM Evid* 2022;1:10.1056/evidoa2200097. <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2200097>.
19. Abdel-Qadir H, Bobrowski D, Zhou L, Austin PC, Calvillo-Arguelles O, Amir E, et al. Statin exposure and risk of heart failure after anthracycline-or-trastuzumab-based chemotherapy for early breast cancer: a propensity score matched cohort study. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e018393. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.018393>.
20. ClinicalTrials.gov. Empagliflozin in the prevention of cardiotoxicity in cancer patients undergoing chemotherapy based on anthracyclines –EMPACT–. ClinicalTrials.gov identifier: NCT05271162. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2022.
21. Greco A, Quagliariello V, Rizzo G, Tedeschi A, Schirinzi S, Turco A, et al. SGLT2i dapagliflozin in primary prevention of chemotherapy-induced cardiotoxicity in breast cancer patients treated with neo-adjuvant anthracycline-based chemotherapy +/- trastuzumab: rationale and design of the multicenter PROTECT trial. *Cardio-Oncology* 2025;11:79. <https://doi.org/10.1186/s40959-025-00368-9>.
22. National Cancer Institute. Carvedilol and/or empagliflozin for the prevention of cardiotoxicity in breast cancer patients receiving HER2-directed therapy, HER2HEART-US trial. NCI clinical trial record: NCI-2025-02017. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2025.
23. Bhalraam U, Veerni RB, Paddock S, Meng J, Piepoli M, López-Fernández T, et al. Impact of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on heart failure outcomes in cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2026;33(2):214–226. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaf026>.
24. Rizk SI, Costa IBSDS, Cruz CBBV, Pileggi B, de Almeida Andrade FT, Gonzalez TB, et al. Randomized, placebo-controlled, triple-blind clinical trial of ivabradine for the prevention of cardiac dysfunction during anthracycline-based cancer therapy. *J Am Heart Assoc* 2025;14:e039745. <https://doi.org/10.1161/JAHA.124.039745>.
25. Bonatto MG, Avila MS, Ayub Ferreira SM, Lechinewski LD, Torres RA, Costa AN, et al. Sacubitril-valsartan for the prevention of anthracycline cardiotoxicity in patients with elevated hs-cTnI concentrations during chemotherapy: the SARAH trial. *Circulation* 2025;152:1742–55. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.125.073322>.
26. Omland T, Heck SL, Holte E, Mecinaj Lilleaasen A, Gynnild MN, Fagerland MW, et al. Sacubitril-valsartan and prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy: the PRADA II randomized clinical trial. *Circulation* 2025;152:1136–45. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.125.076616>.
27. Tajstra M, Dyrbus M, Rutkowski T, Skłodowski K, Sosnowska-Pasiarska B, Góźdz S, et al. Sacubitril/valsartan for cardioprotection in breast cancer (MAINSTREAM): design and rationale of the randomized trial. *ESC Heart Fail* 2023;10:3174–83. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14466>.
28. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673–84. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052122>.
29. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffmann P, Schulz-Menger J, Fagerland MW, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy –PRADA–: a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J* 2016;37:1671–80. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw022>.
30. Pituskin E, Mackey JR, Koshman SL, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ, et al. Multidisciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology research trial MANTICORE 101 Breast: a randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. *J Clin Oncol* 2017;35:870–7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.7830>.
31. Guglin M, Krischer J, Tamura R, Fink A, Bello-Matricaria L, McCaskill-Stevens W, et al. Randomized trial of lisinopril versus carvedilol to prevent trastuzumab cardiotoxicity in patients with breast cancer. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2859–68. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.495>.
32. Lynce F, Barac A, Geng X, Dang C, Yu AF, Smith KL, et al. Prospective evaluation of the cardiac safety of HER2-targeted therapies in patients with HER2-positive breast cancer and compromised heart function: the SAFE-HEaRt study. *Breast Cancer Res Treat* 2019;175:595–603. <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05191-2>.
33. Lynce F, Barac A, Geng X, Yu AF, Smith KL, Gallagher C, et al. Long-term follow-up assessment of cardiac safety in SAFE-HEaRt: a prospective study of HER2-targeted therapies in patients with breast cancer and compromised heart function. *Breast Cancer Res Treat* 2021;185:863–8. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-06053-y>.
34. Lyhne JD, Hansen VB, Vestergaard LD, Hosbond SE, Busk M, Gnanaganesh M, et al. Primary prevention of cardiotoxicity in cancer patients treated with fluoropyrimidines: a randomized controlled trial. *Cardiooncology* 2025;11:48. <https://doi.org/10.1186/s40959-025-00344-3>.
35. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43:4229–361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>.

36. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015;131:1981–8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777>.
37. Meessen JMTA, Cardinale D, Ciceri F, Sandri MT, Civelli M, Bottazzi B, et al.; ICOS-ONE Study Investigators. Circulating biomarkers and cardiac functions over 3 years after chemotherapy with anthracyclines: the ICOS-ONE trial. *ESC Heart Fail* 2020;7:1452–66. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12695>.
38. Zardavas D, Suter TM, Van Veldhuisen DJ, Steinseifer J, Noe J, Lauer S, et al. Role of troponins I and T and N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide in monitoring cardiac safety of patients with early-stage HER2-positive breast cancer receiving trastuzumab. *J Clin Oncol* 2017;35:878–884. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.7916>.
39. Pandey AK, Singhi EK, Arroyo JP, Ikizler TA, Gould ER, Brown J, et al. Mechanism of VEGF inhibitor-associated hypertension and vascular disease. *Hypertension* 2018;71:e1–e8. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10271>.
40. Steingart RM, Bakris GL, Chen HX, Chen MH, Force T, Ivy SP, et al. Management of cardiac toxicity in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *Am Heart J* 2012;163:156–163. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.10.018>.
41. Cirmi S, El Abd A, Letinier L, Navarra M, Salvo F. Cardiovascular toxicity of tyrosine kinase inhibitors used in chronic myeloid leukemia: an analysis of the FDA Adverse Event Reporting System database (FAERS). *Cancers (Basel)* 2020;12:826. <https://doi.org/10.3390/cancers12040826>.
42. Shanafelt TD, Parikh SA, Noseworthy PA, Goede V, Chaffee KG, Bahlo J, et al. Atrial fibrillation in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2017;58:1630–1639. <https://doi.org/10.1080/10428194.2016.1257795>.
43. Gribben JG, Bosch F, Cymbalista F, Geisler CH, Ghia P, Hillmen P, et al. Optimising outcomes for patients with chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib therapy: European recommendations for clinical practice. *Br J Haematol* 2018;180:666–679. <https://doi.org/10.1111/bjh.15080>.
44. Rini B, Moslehi JJ, Bonaca M, Schmidinger M, Albiges L, Choueiri TK, et al. Prospective cardiovascular surveillance of immune checkpoint inhibitor-based combination therapy in patients with advanced renal cell cancer: data from the phase 3 JAVELIN Renal 101 trial. *J Clin Oncol* 2022;40:1929–1938. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01806>.
45. Özdemir BC, Espinosa da Silva C, Arangalage D, Monney P, Guler SA, Huynh-Do U, et al. Multidisciplinary recommendations for essential baseline functional and laboratory tests to facilitate early diagnosis and management of immune-related adverse events among cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 2023;72:1991–2001. <https://doi.org/10.1007/s00262-023-03436-0>.
46. Bhatia N, Santos M, Jones LW, Beckman JA, Penson DF, Morgans AK, et al. Cardiovascular effects of androgen deprivation therapy for the treatment of prostate cancer: ABC steps to reduce cardiovascular disease in patients with prostate cancer. *Circulation* 2016;133:537–541. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.012519>.
47. Barber M, Nguyen L, Wassermann J, Spano J, Funck-Brentano C, Salem JE. Cardiac arrhythmia considerations of hormone cancer therapies. *Cardiovasc Res* 2019;115:878–894. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz020>.
48. Okwuosa TM, Morgans AK, Rhee JW, Reding KW, Maliski S, Plana JC, et al. Impact of hormonal therapies for treatment of hormone-dependent cancers on the cardiovascular system: effects and modifications: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med* 2021;14:e000082. <https://doi.org/10.1161/HCG.0000000000000082>.
49. Li W, Garcia D, Cornell RF, Gailani D, Laubach J, Maglio ME, et al. Cardiovascular and thrombotic complications of novel multiple myeloma therapies: a review. *JAMA Oncol* 2017;3:980–988. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.3350>.
50. Piedra K, Peterson T, Tan C, Orozco J, Hultcrantz M, Hassoun H, et al. Comparison of venous thromboembolism incidence in newly diagnosed multiple myeloma patients receiving RVD or KRd with aspirin or rivaroxaban thromboprophylaxis. *Br J Haematol* 2022;196:105–109. <https://doi.org/10.1111/bjh.17772>.
51. Cornell RF, Goldhaber SZ, Engelhart BG, Moslehi J, Jagasia M, Harrell S, et al. Primary prevention of venous thromboembolism with apixaban for multiple myeloma patients receiving immunomodulatory agents. *Br J Haematol* 2020;190:555–561. <https://doi.org/10.1111/bjh.16653>.
52. Lendvai N, Tsakos I, Devlin SM, Schaffer WL, Hassoun H, Lesokhin AM, et al. Predictive biomarkers and practical considerations in the management of carfilzomib-associated cardiotoxicity. *Leuk Lymphoma* 2018;59:1981–1985. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1403020>.
53. Mincu RI, Mahabadi AA, Michel L, Mrotzek SM, Schadendorf D, Rassaf T, et al. Cardiovascular adverse events associated with BRAF and MEK inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019;2:e198890. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.8890>.
54. Glen C, Tan YY, Waterston A, Evans TRJ, Jones RJ, Petrie MC, et al. Mechanistic and clinical overview cardiovascular toxicity of BRAF and MEK inhibitors: JACC: CardioOncology state-of-the-art review. *JACC CardioOncol* 2022;4:1–18. <https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2022.01.096>.

55. Kunimasa K, Kamada R, Oka T, Oboshi M, Kimura M, Inoue T, et al. Cardiac adverse events in EGFR-mutated non-small cell lung cancer treated with osimertinib. *JACC CardioOncol* 2020;2:1-10. <https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2020.02.003>.
56. Thein KZ, Swarup S, Ball S, Quirch M, Vorakunthada Y, Htwe KK, et al. Incidence of cardiac toxicities in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with osimertinib: a combined analysis of two phase III randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2018;29:viii500. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy292.011>.
57. Maus MV, Alexander S, Bishop MR, Brudno JN, Callahan C, Davila ML, et al. Society for Immunotherapy of Cancer clinical practice guideline on immune effector cell-related adverse events. *J Immunother Cancer* 2020;8:e001511. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001511>.
58. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013;368:987-998. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209825>.
59. Bergom C, Bradley JA, Ng AK, Samson P, Robinson C, Lopez-Mattei J, et al. Past, present and future of radiation-induced cardiotoxicity: refinements in targeting, surveillance and risk stratification. *JACC CardioOncol* 2021;3:343-359. <https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2021.06.007>.
60. Carlson LE, Watt GP, Tonorezos ES, Chow EJ, Yu AF, Wood M, et al. Coronary artery disease in young women after radiation therapy for breast cancer. *JACC CardioOncol* 2021;3:381-392. <https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2021.07.008>.
61. Hoppe BS, Bates JE, Mendenhall NP, Morris CG, Louis D, Ho MW, et al. The meaningless mean heart dose in mediastinal lymphoma in the modern radiation therapy era. *Pract Radiat Oncol* 2020;10:e147-e154.

6. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA TOXICIDAD CARDIOVASCULAR AGUDA Y SUBAGUDA

6.1. Disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer

La identificación precoz de enfermedades cardiovasculares preexistentes antes del inicio de terapias antineoplásicas potencialmente cardiotóxicas constituye un componente esencial de la estratificación basal del riesgo cardiovascular en pacientes con cáncer. En este contexto, el ecocardiograma transtorácico (ETT) representa la técnica de imagen de primera línea para la evaluación integral de la estructura y función cardíaca, permitiendo valorar la función sistólica y diastólica de ambos ventrículos, el tamaño de las cavidades cardíacas, el espesor parietal, las alteraciones segmentarias de la motilidad, la presencia y gravedad de valvulopatías, la estimación de las presiones pulmonares y la detección de compromiso pericárdico, en las distintas etapas del paciente: antes, durante y posterior al tratamiento oncológico.

Se recomienda realizar un ETT basal en todos los pacientes que van a recibir tratamientos con potencial cardiotóxico. La evaluación debe incluir, de manera sistemática, la medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), preferentemente mediante métodos tridimensionales, cuando estén disponibles. La incorporación del análisis de la deformación miocárdica mediante strain longitudinal global (SLG) ha demostrado mejorar la sensibilidad para detectar daño miocárdico subclínico en etapas precoces, incluso antes de evidenciarse una caída significativa de la FEVI. Esta valoración basal permite establecer un patrón de referencia individual, optimizar la estratificación del riesgo de toxicidad cardiovascular y facilitar la toma de decisiones terapéuticas y de seguimiento.

Es importante registrar las condiciones hemodinámicas al momento del estudio, particularmente la frecuencia cardíaca y la presión arterial, debido a su influencia sobre los parámetros ecocardiográficos y la posible variabilidad en la evaluación de la función ventricular.

La definición de disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer (DC-RTC) se ha modificado significativamente en los últimos años y continúa siendo heterogénea entre ensayos clínicos y documentos de consenso, lo que dificulta la comparación entre estudios y la determinación precisa de su prevalencia real. (1) Las definiciones contemporáneas propuestas por sociedades científicas internacionales incorporan no sólo la reducción de la FEVI, sino también biomarcadores y parámetros de deformación miocárdica. En términos generales, la DC-RTC se define por una disminución absoluta de la FEVI ≥ 10 puntos porcentuales respecto del valor basal, asociada a una FEVI por debajo del límite inferior de normalidad (habitualmente $< 53\%$). (2) Los pacientes con FEVI basal limítrofe (50–55%) representan una población de mayor vulnerabilidad y requieren una vigilancia clínica e imagenológica más estrecha durante el tratamiento.

El rápido desarrollo de nuevas terapias antineoplásicas ha ampliado considerablemente el espectro de agentes asociados a toxicidad cardiovascular. (3) Si bien la mayor evidencia clínica continúa correspondiendo a las antraciclinas y a las terapias dirigidas contra HER2, como el trastuzumab, múltiples tratamientos modernos pueden inducir DC-RTC mediante mecanismos fisiopatológicos diversos. Entre ellos se incluyen los ITK, los inhibidores de la vía del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), los inhibidores de los puntos de control inmunitario (ICI), las terapias celulares avanzadas —como las células T con receptor quimérico para el antígeno, los inhibidores del proteasoma (IP) y el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), entre otros.

Diversos factores basales se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar disfunción ventricular izquierda (DVI) durante el tratamiento oncológico. Un valor basal de FEVI entre 50–54%, o particularmente inferior al 50%, se relaciona con una probabilidad significativamente mayor de desarrollar insuficiencia cardíaca o deterioro ventricular durante terapias potencialmente cardiotóxicas, especialmente con antraciclinas y trastuzumab. Asimismo, un aumento del volumen telediastólico indexado del ventrículo izquierdo previo al tratamiento se ha asociado con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares mayores, incluyendo insuficiencia cardíaca y mortalidad cardiovascular.

El seguimiento ecocardiográfico seriado, que comienza con un ecocardiograma basal y debe continuarse durante y después del tratamiento, constituye una herramienta clave para la detección temprana de cardiotoxicidad y la implementación precoz de estrategias cardioprotectoras, con el objetivo de minimizar la progresión del daño miocárdico y optimizar la continuidad del tratamiento oncológico.

6.1.1 Incidencia y formas de presentación según las drogas

La incidencia de DC-RTC con las drogas de uso más frecuente se detalla en la *Tabla 1*.

6.1.1.1. Antraciclinas

La doxorubicina (adriamicina), daunorrubicina, idarrubicina, epirubicina y mitoxantrona se encuentran entre las drogas quimioterápicas de uso más frecuente en diferentes tipos de tumores sólidos y líquidos (especialmente cáncer de mama, patologías oncohematológicas y sarcomas). Constituyen los fármacos mejor caracterizados, gracias a la extensa experiencia clínica acumulada a lo largo de los años en su utilización.

Su efecto secundario más frecuente es la DVI sistólica o diastólica, tanto sintomática como asintomática. La forma de manifestación de la toxicidad puede ser aguda, subaguda o crónica tardía. (4)

La toxicidad aguda se observa durante el período en el cual se administra el tratamiento (luego de la primera dosis o del primer ciclo hasta las 2 semanas posteriores), en la etapa de vigilancia oncológica activa durante la cual el paciente es visto frecuentemente por el oncólogo. La mayoría de estos casos suelen ser DVI asintomática. La IC clínica en este período ocurre en menos del 1% de los casos. Puede asociarse a la aparición esporádica de arritmias, desarrollo de derrame pericárdico, dolor precordial y cambios electrocardiográficos inespecíficos.

TABLA 1. Incidencia de disfunción ventricular izquierda asociada a las drogas antineoplásicas de uso más frecuente

Droga	Incidencia (%)	Droga	Incidencia (%)
Antraciclinas		Anticuerpos monoclonales	
Doxorrubicina 400 mg/m ²	3-5	Trastuzumab	1,7-20,1
550 mg/m ²	7-26	Bevacizumab	1,6-4
700 mg/m ²	18-48	Pertuzumab	0,7-1,2
Idarrubicina (90 mg/m ²)	5-18	Inhibidores de las tirosina quinasas	
Epirubicina (900 mg/m ²)	0,9-11,4	Sunitinib	2,7-19
Mitoxantrona (120 mg/m ²)	2,6	Pazopanib	7-11
Antraciclina liposomal	2	Sorafenib	4-8
Agentes alquilantes		Dasatinib	2-4
Ciclofosfamida	7-28	Imanitib	0,2-2,7
Ifosfamida <10 g/m ²	0,5	Lapatinib	0,2-1,5
Ifosfamida 2,5-16 g/m ²	17	Nilonitib	1
Antimetabolitos		Inhibidor del proteasomas	
Clofarabine	27	Carfilzomib	11-25
Agentes anti microtúbulo		Bortezomib	2-5
Docetaxel	2,3-13	Inhibidores de los puntos de control inmunitario	0,1-2
Paclitaxel	<1		

Cabe destacar que la dosis acumulada es el predictor más robusto de cardiotoxicidad, de forma que el riesgo de IC aumenta en forma exponencial a mayor dosis. La IC ocurre hasta en el 30% de los pacientes cuando la dosis de doxorubicina excede el límite de 550 mg/m².

La forma subaguda ocurre en el 1,6% al 2,1% de los pacientes, desde las 2 semanas de finalizado el primer ciclo hasta el primer año de inicio del tratamiento. Es el momento en que con mayor frecuencia se registra el pico de incidencia de IC o de caída asintomática de la FEVI, que varía en relación con la dosis acumulada. En esta etapa, los controles oncológicos son más espaciados y no siempre incluyen la evaluación de la FEVI, por lo que puede pasar inadvertida en casos asintomáticos u oligosintomáticos. Por ello, resulta fundamental destacar la necesidad de realizar una evaluación cardiológica basal y un seguimiento periódico a lo largo del tratamiento oncológico, ya que la detección precoz de la disfunción ventricular y su intervención oportuna permiten limitar su progresión. (5) El seguimiento de los pacientes bajo tratamiento con antraciclinas, basado en la estratificación basal de riesgo de cardiotoxicidad y su control sistemático posterior, permite detectar la mayoría de los casos dentro del primer año de terapia, predominantemente en forma de disfunción ventricular izquierda. (6) Esta DVI suele expresarse como una miocardiopatía dilatada con deterioro de la FEVI asintomática, en la mayoría de los casos, o sintomática; y en ocasiones con disfunción diastólica.

Los casos severos son de mal pronóstico, pudiendo llevar a la IC terminal y/o muerte. En series pequeñas se ha referido una mortalidad del 50% a los 2 años desde el comienzo de los síntomas. Otras series describen una incidencia de disfunción ventricular que alcanza el 40% entre los 10 a 15 años posteriores al tratamiento con antraciclinas, y en la mitad de estos casos la disfunción es moderada a grave. (7) Clásicamente se consideró irreversible y dependiente de la dosis total acumulada de antraciclinas. Sin embargo, muchos de los pacientes clasificados dentro del grupo de disfunción tardía representan la evolución avanzada del compromiso ventricular precoz no diagnosticado y potencialmente tratable con posibilidad de reversión. (8)

La *Tabla 1* muestra la probabilidad de desarrollar DC-RTC por las drogas antineoplásicas de uso más frecuente, entre ellas la inducida por doxorubicina. Estos datos llevaron a la recomendación de no superar los 400-550 mg/m² como dosis total acumulada durante el tiempo de vida. Sin embargo, se ha documentado una considerable variabilidad en la tolerancia individual a los efectos adversos relacionados con el aumento de la dosis, evidenciándose manifestaciones de toxicidad incluso a dosis bajas. (9,10) La epirubicina o la idarrubicina se asocian a una menor incidencia de IC. (11) En forma empírica se han establecido dosis limitantes para cada una de las drogas: doxorubicina 450-550 mg/m², daunorrubicina 400-550 mg/m², epirubicina 650 mg/m², idarrubicina 150-225 mg/m², mitoxantrona 120-140 mg/m². (4)

6.1.1.2. Anticuerpos monoclonales

6.1.1.2a Inhibidores del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (anti HER2)

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal utilizado para el tratamiento del cáncer de mama con receptor HER2+ (receptor del factor de crecimiento epidérmico humano positivo), que constituye aproximadamente el 20% de las pacientes con esta patología. (12) Su utilización redujo un 33% la mortalidad. La cardiotoxicidad asociada al trastuzumab se manifiesta generalmente como una reducción asintomática de la FEVI y, con menor frecuencia, con síntomas de insuficiencia cardíaca. Su presentación puede variar según el esquema terapéutico empleado. Cuando se utiliza en forma concomitante a las antraciclinas se describen tasas de disfunción ventricular asintomática del 30% y de IC grave del 4,1%. (13,14) La incidencia más baja se observó en los esquemas sin antraciclinas o que separan temporalmente ambas drogas. (15) Un intervalo de tres meses entre la última dosis de antraciclinas y el inicio del tratamiento con trastuzumab tuvo una incidencia menor de efectos adversos, similar a la de aquéllos que no habían recibido antraciclinas previamente, por lo cual se podría inferir que el trastuzumab actuaría como un modulador de la toxicidad de las antraciclinas, 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. (4) A diferencia de las antraciclinas, 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. (16,17) 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 miocardiocito. Esta inhibición interfiere con el crecimiento normal, la reparación y la supervivencia del miocito y produce depleción del ATP y disfunción contráctil. El ado-trastuzumab emtansine es un anticuerpo monoclonal conjugado anti HER2 que se utiliza en pacientes con cáncer de mama refractario metastásico con muy baja tasa de toxicidad cardiovascular. (18)

6.1.1.2 b Anticuerpos monoclonales anti-VEGF

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal cuyo efecto adverso principal es la hipertensión arterial. Con el tiempo, el aumento de la poscarga cardíaca conduce a una disfunción ventricular izquierda y un remodelado cardíaco negativo, lo que precipita la IC congestiva en estos pacientes. Se ha informado que entre el 2% y el 4% de los pacientes tratados con bevacizumab desarrollarán IC. (19)

6.1.1.3. Inhibidores de la vía de señalización del factor de crecimiento endotelial vascular.

Este grupo incluye a los ITK de molécula pequeña, y anticuerpos monoclonales. Estos agentes se utilizan en tumores sólidos (por ejemplo: cáncer colorrectal, carcinoma de células renales y cáncer de ovario).

El sunitinib es un ITK de administración vía oral. Se ha descrito que hasta un 18,9% de los pacientes bajo este tratamiento desarrollaron DVI y un 6,9% presentaron IC, con mayor frecuencia en pacientes con antecedentes de hipertensión y enfermedad coronaria. La mediana del número de ciclos de sunitinib administrados antes de la insuficiencia cardíaca congestiva fue de 3. El 41,7% presentaron disfunción persistente de la FEVI tras la interrupción del sunitinib y el inicio del tratamiento estándar para la insuficiencia cardíaca, versus el 58,3% que recuperaron el valor de la FEVI tras la interrupción del tratamiento. (20)

6.1.1.4. Inhibidores de los puntos de control inmunitario

Los inhibidores de los puntos de control inmunitario (ICI) han transformado el tratamiento oncológico moderno, mejorando significativamente la supervivencia en múltiples neoplasias. Sin embargo, su utilización se asocia al desarrollo de eventos adversos inmunomediados cardiovasculares potencialmente graves. La incidencia global de toxicidad cardiovascular asociada a los ICI continúa siendo relativamente baja, aunque probablemente subestimada en los estudios iniciales. Datos contemporáneos muestran que la incidencia de eventos cardiovasculares es mayor con la terapia combinada respecto de la monoterapia, alcanzando aproximadamente entre el 5 y el 6% en esquemas duales frente a 3% en monoterapia. (21,22)

Las manifestaciones cardiovasculares asociadas a los ICI comprenden un amplio espectro clínico que incluye miocarditis, insuficiencia cardíaca, arritmias auriculares y ventriculares, enfermedad pericárdica, síndrome coronario agudo, vasculitis y eventos trombóticos. Un meta-análisis reciente demostró que la miocarditis representa aproximadamente el 50% de los eventos cardiovasculares graves asociados a los ICI, seguida por fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca aguda. (21,22)

En los últimos años se ha descrito además una forma de disfunción ventricular inducida por ICI no necesariamente asociada a inflamación miocárdica activa. Esta entidad, denominada disfunción ventricular inducida por ICI no inflamatoria, se caracteriza por una reducción de la función sistólica ventricular izquierda y/o derecha en ausencia de evidencia clínica, bioquímica o por imágenes de inflamación miocárdica activa, y sin otra etiología primaria que explique completamente el deterioro ventricular. A diferencia de la miocarditis clásica, esta forma suele presentarse de manera más tardía, frecuentemente luego de las 24 a 26 semanas de exposición al tratamiento, y podría relacionarse con mecanismos de toxicidad metabólica, disfunción microvascular o remodelado miocárdico inmunomediado subclínico. (23,24)

6.1.1.4 a. Miocarditis Inducida por ICI

La miocarditis asociada a ICI constituye la complicación cardiovascular inmunomediada más temida debido a su elevada morbilidad. Aunque su incidencia estimada es relativamente baja (0,3–1%), probablemente se encuentre subdiagnosticada debido a la heterogeneidad clínica y a la existencia de formas subclínicas. (21,22)

Debe sospecharse miocarditis inducida por ICI en todo paciente expuesto recientemente a inmunoterapia que presente síntomas cardiovasculares nuevos, elevación de troponinas y/o alteraciones electrocardiográficas. Las manifestaciones clínicas pueden incluir dolor torácico, disnea, insuficiencia cardíaca aguda, síncope o shock cardiogénico. Las anomalías electrocardiográficas más frecuentes incluyen trastornos de conducción auriculoventriculares, extrasistolia ventricular, taquiarritmias auriculares o ventriculares y cambios inespecíficos de repolarización. Si bien la mayoría de los casos ocurre dentro de las primeras 12 semanas del inicio del tratamiento, se han comunicado presentaciones tardías incluso después de las 20 semanas. (25–27)

La terapia combinada con ICI se asocia a formas clínicas más graves y peor pronóstico en comparación con la monoterapia. Asimismo, la coexistencia de otras toxicidades inmunomediadas, particularmente miositis y síndrome miastenia-like, debe aumentar significativamente la sospecha diagnóstica debido a la conocida superposición fisiopatológica ("*overlap syndrome*"), vinculada a elevada mortalidad. (26)

Ante la sospecha clínica, resulta esencial realizar una evaluación cardiovascular urgente que incluya biomarcadores, electrocardiograma, ecocardiograma y resonancia magnética cardíaca (RMC), además de descartar causas alternativas de lesión miocárdica, particularmente síndrome coronario agudo o miocarditis infecciosa. La RMC constituye actualmente la técnica de imagen no invasiva de elección, aunque su sensibilidad puede ser limitada en etapas precoces de la enfermedad. (27)

La biopsia endomiocárdica (BEM) continúa siendo el patrón de referencia diagnóstico, permitiendo demostrar infiltrado inflamatorio linfocítico y necrosis miocitaria. Sin embargo, debido a la distribución parcheada de las lesiones, la BEM puede presentar falsos negativos y su realización debe balancearse frente a los riesgos del procedimiento. Por este motivo, las guías recientes proponen criterios diagnósticos integrando datos clínicos, biomarcadores, ECG y hallazgos por RMC. En pacientes con alta sospecha clínica y compromiso hemodinámico, el inicio del tratamiento inmunosupresor no debe retrasarse esperando confirmación histológica. (25,27)

En los últimos años, el rol de los biomarcadores ha adquirido creciente relevancia en el diagnóstico, estratificación pronóstica y seguimiento de la miocarditis asociada a ICI. La troponina cardíaca continúa siendo el biomarcador central ante la sospecha diagnóstica, ya que su elevación forma parte de los criterios utilizados en las guías actuales y se asocia con mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos. Sin embargo, publicaciones recientes han demostrado diferencias relevantes entre troponina I cardíaca (cTnI) y troponina T cardíaca (cTnT), particularmente en pacientes con toxicidad muscular concomitante. (28–30)

La cTnT puede elevarse de manera más marcada en presencia de miositis o miopatía inmunomediada asociada a ICI, probablemente debido a expresión o reexpresión de isoformas musculares esqueléticas y a la liberación secundaria vinculada al daño muscular. Esto puede dificultar la interpretación aislada del biomarcador en pacientes con síndrome *overlap*. En este contexto, la cTnI tendría mayor especificidad para injuria miocárdica, por lo que su dosaje puede aportar información adicional cuando existe superposición con miositis, elevación de CPK, debilidad muscular, ptosis, diplopía o síntomas compatibles con síndrome *miastenia-like*. (28,29)

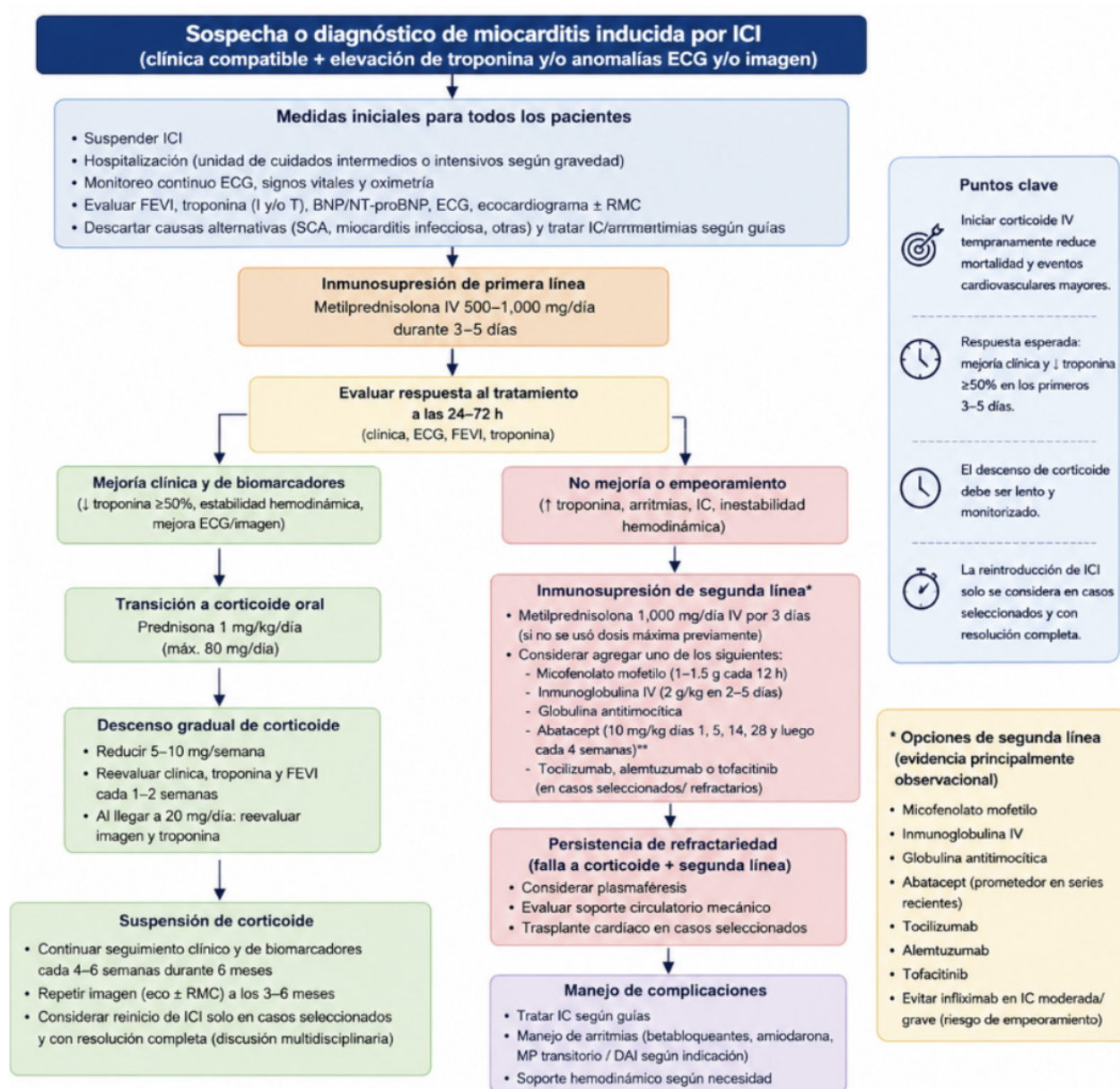
El análisis del *International ICI-Myocarditis Registry* sobre biomarcadores cardíacos demostró que tanto cTnI como cTnT son útiles para el diagnóstico y pronóstico de la miocarditis por ICI, aunque su rendimiento puede variar según la presencia de compromiso muscular concomitante. Por ello, en pacientes con sospecha de miocarditis y miositis asociada, se recomienda interpretar la troponina junto con CPK, síntomas neuromusculares, ECG, ETT y RMC, evitando decisiones basadas exclusivamente en un único biomarcador. (28) Otro estudio reciente demostró diferencias clínicas y pronósticas entre pacientes con miocarditis aislada y aquellos con miocarditis asociada a miopatía inmunomediada. Los pacientes con síndrome *overlap* presentaron valores significativamente más elevados de hs-cTnT y CPK, reforzando la importancia de interpretar la troponina T en el contexto clínico adecuado. (31,32) La elevación simultánea de biomarcadores cardíacos y del músculo esquelético refleja la activación inmunitaria sistémica más amplia que caracteriza a los ICI. Este síndrome de *overlap* se asocia con presentaciones más graves y mayor mortalidad, siendo la insuficiencia respiratoria por miositis de los músculos respiratorios una causa común de muerte y que se suma a las complicaciones cardiovasculares. En un estudio, la mortalidad fue mayor cuando todos los biomarcadores (CPK, aspartato aminotransferasa, alanina aminotransferasa, lactato deshidrogenasa y troponina cardíaca) estaban elevados, mientras que los pacientes con CPK normal o levemente aumentada tuvieron mejores resultados de supervivencia. (59)

La elevación de significado incierto de los niveles de cTnT (menos del doble del límite superior de la normalidad; es decir, <28 ng/L) es frecuente en personas que reciben ICI y suele ser benigna y autolimitada. La elevación de troponina por sí sola no justifica la interrupción del tratamiento con ICI ni el inicio de la inmunosupresión. La decisión sobre la continuación o la interrupción del tratamiento debe ser multidisciplinaria. Dado que este escenario podría representar una miocarditis subclínica temprana inducida por ICI, se justifica el monitoreo seriado de biomarcadores cardíacos, ecocardiograma y signos y síntomas de enfermedad cardiovascular, con o sin tratamiento con ICI. (60)

Recientemente, se publicó un estudio multicéntrico sobre miocarditis asociada a ICI, que incluyó 748 pacientes de 17 países. Este confirmó la elevada morbimortalidad de esta entidad, con una incidencia a 30 días del objetivo combinado de eventos graves (arritmias graves, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria y muerte relacionada) del 33%, mientras que la mortalidad específica por cardiomiotoxicidad alcanzó el 13%. El estudio identificó como predictores independientes de peor evolución la presencia de timoma activo, síntomas cardiomusculares concomitantes, bajo voltaje del QRS en el ECG, FEVI <50% y elevaciones marcadas de troponina. A partir de estos hallazgos se desarrolló un score pronóstico validado externamente, capaz de estratificar el riesgo de complicaciones graves tempranas y potencialmente útil para orientar decisiones terapéuticas e intensidad de monitoreo clínico. (33)

El tratamiento debe iniciarse precozmente con corticoides intravenosos a altas dosis, dado que la instauración temprana de inmunosupresión se asocia con menor incidencia de eventos cardiovasculares mayores y reduc-

FIGURA 1. Algoritmo terapéutico de la miocarditis inducida por ICI.



RMC: resonancia magnética cardíaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardíaca; SCA: síndrome coronario agudo; BNP/NT-proBNP: péptido natriurético tipo B.

Adaptado de: Brahmer JR et al. J Immunother Cancer. 2021;9:e002435. Lyon AR et al. Eur Heart J. 2022;43:e333–465. Power JR et al. Eur Heart J. 2026;47:1050–1062.

** Dosis orientativas según series publicadas.

ción de mortalidad. Se recomienda metilprednisolona intravenosa 500–1000 mg/día durante 3–5 días, seguida de prednisona oral 1 mg/kg/día (máximo 80 mg/día) en pacientes con respuesta clínica favorable, definida por mejoría sintomática, reducción significativa de troponinas y estabilización eléctrica y hemodinámica. Posteriormente, el descenso debe realizarse de forma gradual y monitorizada, generalmente reduciendo 5–10 mg/semana según evolución clínica, biomarcadores y función ventricular. Se sugiere realizar una evaluación de la FEVI cuando se halla reducido a 20 mg/día y continuar con una reducción de 5 mg por semana hasta alcanzar 5 mg/día, para luego reducir a 1 mg por semana. (25,27)

En casos refractarios a corticoides no existe aún un esquema inmunosupresor de segunda línea universalmente establecido. Diversos agentes han mostrado resultados favorables en series observacionales y reportes de casos, incluyendo micofenolato mofetilo, inmunoglobulina intravenosa, globulina antitimocítica, plasmaféresis, abatacept, tocilizumab, alemtuzumab y tofacitinib. En particular, abatacept ha emergido como una estrategia prometedora debido a su racional fisiopatológico sobre la vía CTLA-4 y actualmente se encuentra en evaluación en estudios prospectivos. Debe evitarse el uso de infliximab en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave debido al potencial riesgo de deterioro hemodinámico. (25,27) Existen reportes de casos que aportan evidencia en miocarditis fulminante por ICI, refractaria a corticoides, en donde la combinación de abatacept (modulador selectivo de la coestimulación de linfocitos T CTLA-4) y ruxolitinib (inhibidor de JAK1/2, reduce la señalización de citocinas proinflamatorias) puede ser una opción de rescate con recuperación significativa de la FEVI y resolución del cuadro, lo que sugiere un efecto sinérgico de ambas drogas en casos refractarios. Son necesarios más ensayos clínicos para estos escenarios críticos. (61)

En la actualidad se está estudiando una estrategia experimental en pacientes con alto riesgo de toxicidad grave, donde se podría considerar la profilaxis con inmunomoduladores (por ejemplo: abatacept, ruxolitinib, micofenolato, infliximab) para prevenir recurrencias. (62)

6.1.1.5. Terapias con linfocitos T con receptor quimérico para el antígeno y linfocitos infiltrantes del tumor

La terapia con linfocitos T con receptor quimérico para el antígeno (CAR-T) puede tener un impacto significativo a nivel cardíaco. El mecanismo principal es el SLC, una respuesta inflamatoria sistémica que puede ser desencadenada por estas terapias.

Entre el 10% y el 20% de los pacientes que desarrollan SLC de alto grado después de la terapia CAR-T experimentan disfunción cardíaca. (34) La gravedad de la DC-RTC se correlaciona con la severidad del SLC.

Por ello, es necesaria una evaluación cardiovascular previa a la terapia y un manejo cuidadoso del SLC, incluyendo el uso de tocilizumab, para mitigar el riesgo de insuficiencia cardíaca y otras complicaciones. También se considera importante la vigilancia ecocardiográfica periódica en pacientes con SLC de alto grado.

6.1.1.6. Inhibidores del proteasoma

Los IP se han convertido en el tratamiento de referencia del mieloma múltiple. El bortezomib se usa predominantemente como tratamiento de primera línea, mientras que el carfilzomib de segunda generación ha sido eficaz en la recaída/refractariedad. El carfilzomib, con sus propiedades de inhibición irreversible del proteasoma, se asocia con un aumento en la incidencia de HTA (9%–27%), IC/disfunción sistólica del VI (4%–16%), cardiopatía isquémica (1,8%–17,6%) y arritmias (2,4%–7%). El bortezomib también se asocia con toxicidad cardiovascular, pero en menor medida que el carfilzomib. (35,36) La evidencia actual indica que la enfermedad cardiovascular preexistente, la edad mayor a 75 años, la obesidad, los esquemas de tratamiento con carfilzomib de 2 veces por semana, el uso concomitante de inmunomoduladores, dosis de carfilzomib mayores a 45 mg/m² y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, aumentan el riesgo de cardiotoxicidad por carfilzomib. (37)

Los pacientes que reciben tratamiento con carfilzomib deberían ser evaluados con ecocardiograma basal y luego cada 3 ciclos.

6.1.2. Insuficiencia cardíaca durante el trasplante de células madre hematopoyéticas

Los eventos de disfunción cardíaca en el contexto del trasplante de se atribuyen a la naturaleza cardiotóxica

inherente de los regímenes de acondicionamiento, los altos volúmenes de infusión y el desbalance entre la oferta y demanda de oxígeno de múltiples etiologías (anemia, infecciones, etc).

La cardiotoxicidad directa resultante de la exposición previa a quimioterapia combinada con antraciclinas, de la radiación mediastínica o de la irradiación corporal total o regional, o regímenes de acondicionamiento basados en ciclofosfamida, agrava la situación, predisponiendo a desarrollar eventos adversos cardiovasculares, durante el TPH y posterior al mismo. (38)

Dentro de los más comunes que se manifiestan en los primeros 100 días post PTH, encontramos a la fibrilación auricular, seguida por IC congestiva reportándose una incidencia de esta última del 2,2%. En este sentido, se ha observado que los pacientes con una FEVI inferior al 50% presentan 5,3 veces más probabilidades de sufrir un evento cardiovascular en comparación con aquellos con una FEVI superior al 60% ($p = 0,02$). (30)

Cabe mencionar que la ciclofosfamida postrasplante en dosis altas (>150 mg/kg), estrategia eficaz para la prevención de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), se ha asociado con insuficiencia cardíaca secundaria a miocarditis hemorrágica, que a menudo se manifiesta dentro de los 10 días posteriores a la administración del fármaco. (39)

En caso de desarrollar IC, el manejo debe realizarse de acuerdo con las recomendaciones establecidas en las guías de las sociedades científicas. Existen pocos estudios que aborden las estrategias terapéuticas específicas a implementar durante el tratamiento, con el fin de prevenir la toxicidad cardiovascular tanto aguda como tardía. La principal estrategia corresponde a la correcta estratificación previa al TPH que incluya ECG, ETT y la determinación de biomarcadores, abordando el control de los FRCV y las patologías CV previas, como el correcto cribado de enfermedad coronaria asociada en población seleccionada de alto riesgo cardiovascular.

6.1.3. Síndrome de tako-tsubo

La coexistencia de una neoplasia con síndrome de tako-tsubo (STT) constituye un escenario clínico de mal pronóstico para el paciente. El cáncer, así como algunos tratamientos oncológicos, el estrés asociado al diagnóstico y el tratamiento son factores predisponentes.

Según un meta-análisis de reportes de casos publicado en 2021, los tratamientos oncológicos asociados con mayor frecuencia son: 5-fluorouracilo (36,5%), capecitabina (9,7%), trastuzumab (9,7%) y los ICI (9,7%). (40)

Clínicamente, se manifiesta con anomalías transitorias en la motilidad regional de la pared cardíaca, nuevos cambios en el ECG y elevación de troponina y NT-proBNP. Ante la sospecha diagnóstica, es esencial interrumpir el tratamiento oncológico, siempre descartar un síndrome coronario agudo (SCA) y evitar fármacos que prolonguen el intervalo QTc. (41)

Una vez superada la fase aguda y alcanzada la estabilidad clínica, la decisión de reiniciar o continuar la terapia oncológica debe ser evaluada en forma individualizada en un equipo multidisciplinario. Si se decide continuar con el tratamiento, se recomienda realizar un seguimiento estrecho mediante imágenes y biomarcadores.

El STT asociado a los ICI es una presentación poco común que suele manifestarse de manera tardía (entre los 3 y 8 meses de iniciado el tratamiento). (42,43) Sin embargo, es importante destacar que existe una frecuente superposición entre el STT y la miocarditis, por lo que si en la RMC se evidencia inflamación miocárdica junto con un patrón de STT, es razonable considerar la administración de metilprednisolona intravenosa. (44)

6.1.4. Seguimiento durante el tratamiento antineoplásico

Se debe obtener una evaluación de la FEVI antes del inicio del tratamiento para completar la estratificación basal del paciente y disponer de un valor de referencia que servirá para la comparación con estudios posteriores. Se recomienda que la metodología inicial se utilice durante el seguimiento para facilitar la comparación seriada. Es importante que esta valoración (sobre todo en pacientes de alto riesgo) se complemente con una valoración cardiológica clínica inicial, a cargo de un cardiólogo que esté en comunicación con el equipo de oncología/hematología tratante, para garantizar el diálogo entre especialistas desde el comienzo y consensuar conductas si

fuera necesario. En pacientes con una FEVI $\leq 40\%$ no se recomienda iniciar tratamiento con drogas de alto potencial cardiotoxico. Con una FEVI $>40\%$ y $<53\%$ se debe evaluar conjuntamente con el oncólogo la posibilidad de un esquema alternativo con menor potencial cardiotoxico, reconociendo que se realizará un monitoreo más intensivo.

Durante el tratamiento oncológico, la selección de la modalidad de monitoreo de la FEVI dependerá de la disponibilidad, reproducibilidad, costo, tipo de toxicidad y experiencia de cada centro. Se recomienda utilizar siempre la misma modalidad y comprender la importancia de comparar la función ventricular mediante el análisis de las imágenes grabadas.

En la *Figura 2* se esquematiza la frecuencia del monitoreo del tratamiento con potencial impacto miocárdico en el paciente asintomático. En las *Figuras 3 y 4* se grafica el manejo de los pacientes con disfunción ventricular izquierda. (22–44)

La DC-RTC durante la quimioterapia con antraciclinas (*Figura 3*) puede ser sintomática o asintomática, siendo detectada por métodos de imágenes y/o biomarcadores. El diagnóstico de DC-RTC se basa en la presencia de síntomas cardiovasculares, compromiso de la función ventricular y/o un incremento de biomarcadores cardíacos. Ante la presencia de DC-RTC sintomática moderada o grave, se recomienda suspender el tratamiento con antraciclinas e iniciar tratamiento farmacológico de acuerdo con las guías vigentes de IC. En los casos de DC-RTC sintomática leve, se recomienda el inicio de tratamiento farmacológico de IC y la decisión de interrumpir o continuar la terapia deberá ser evaluada en forma individualizada por un equipo multidisciplinario, considerando la relación riesgo/beneficio, la disponibilidad de alternativas oncológicas y el pronóstico global. En el caso de reiniciar el tratamiento quimioterápico o no suspenderlo (DC-RTC leve), se requerirá un monitoreo más intensivo cada 1–2 ciclos. Asimismo, se valorará reducir la dosis de antraciclina, cambiar a la forma liposomal y eventualmente la utilización de dexrazoxano previo a cada ciclo de quimioterapia.

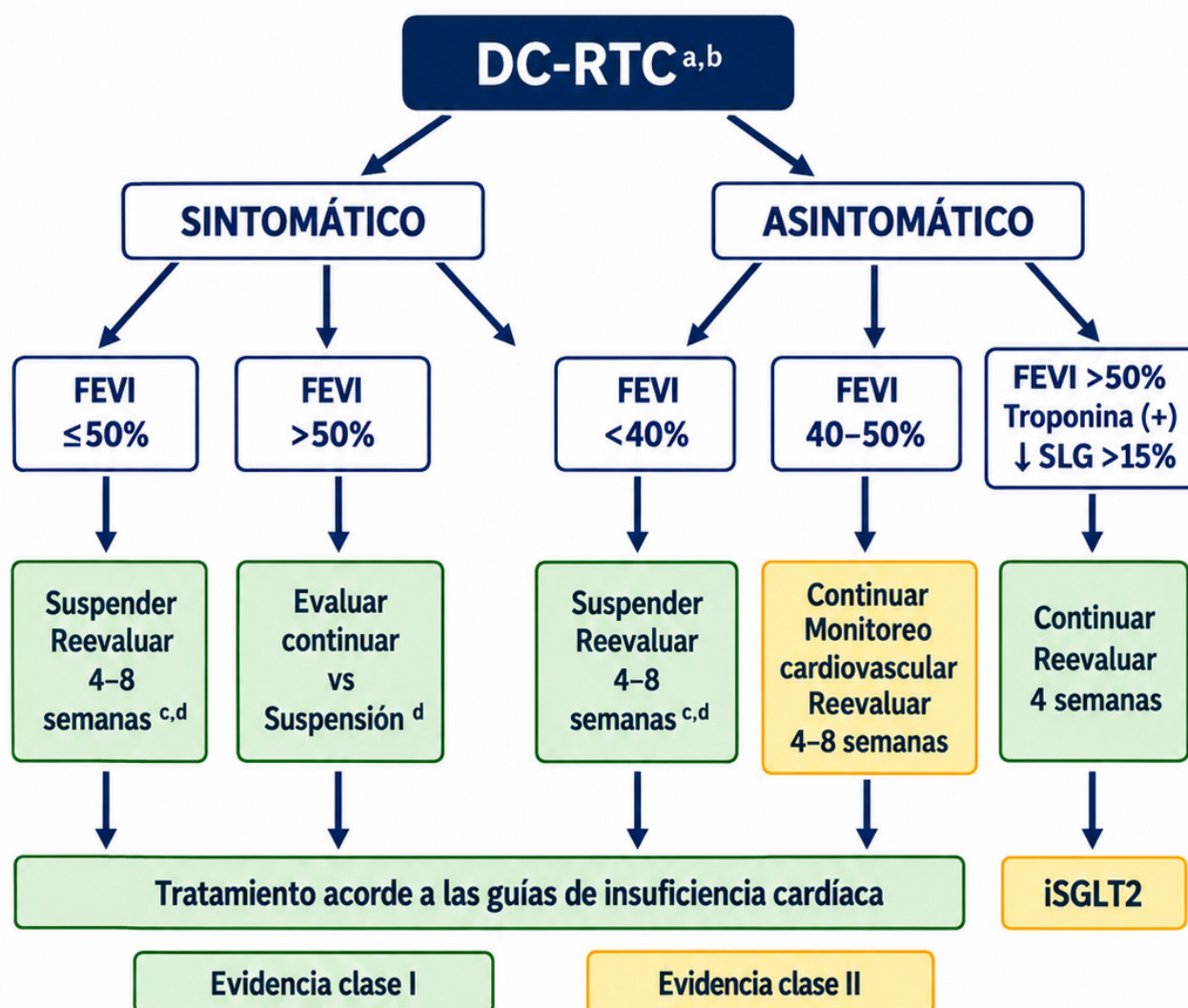
El diagnóstico de DC-RTC asociada con el tratamiento anti-HER2 (*Figura 4*) se basa en la integración de la aparición de nuevos síntomas cardiovasculares sumado a las imágenes y la presencia de biomarcadores positivos. Es fundamental iniciar un tratamiento precoz de la DC-RTC sintomática y asintomática siguiendo las recomendaciones de la guía de insuficiencia cardíaca. Se recomienda suspender temporalmente el tratamiento con anticuerpos anti HER2 en presencia de DC-RTC sintomática moderada a grave o DC-RTC asintomática grave (FEVI $<40\%$). En pacientes con DC-RTC sintomática leve debe evaluarse en equipo multidisciplinario la interrupción o no del tratamiento oncológico. En presencia de DC-RTC moderada asintomática (FEVI 40–49%), la terapia dirigida a HER2 debería continuar acompañada del tratamiento para IC con monitoreo frecuente. En pacientes con DC-RTC leve asintomática (FEVI $\geq 50\%$ con reducción significativa nueva en el strain longitudinal sistólico y/o aumento de los biomarcadores cardíacos), se recomienda continuar la terapia dirigida a HER2 e iniciar tratamiento anti remodelado ventricular.

La *Tabla 4* codifica en colores emulando un semáforo como una forma clara de rotular el riesgo inicial del paciente para el desarrollo de DC-RTC y de establecer niveles de alerta para la continuidad del tratamiento oncológico y el eventual inicio de tratamiento anti remodelado o para la insuficiencia cardíaca en cada paciente. (45) Es de destacar que la decisión de la suspensión del tratamiento oncológico potencialmente cardiotoxico siempre deberá ser consensuada con los oncólogos tratantes, evaluando cada caso de forma individualizada y en el contexto terapéutico correspondiente según se trate de terapia adyuvante o neoadyuvante y la existencia o no de alternativas terapéuticas.

Para los pacientes en situación basal, el color verde implica que puede seguir adelante con el tratamiento oncológico propuesto ya que presenta riesgo bajo para el desarrollo de DC-RTC. El color rojo significa que el paciente presenta disfunción ventricular basal y contraindicación para recibir tratamiento con potencial cardiotoxico; estos pacientes deben recibir tratamiento adecuado para su cardiopatía. Los pacientes en color amarillo son pacientes con riesgo elevado para desarrollar DC-RTC o bien con disfunción ventricular leve a moderada en situación basal. Se aconseja que estos pacientes reciban tratamiento anti remodelado. La posibilidad de iniciar un tratamiento oncológico con potencial cardiotoxico deberá ser consensuada con los oncólogos tratantes, como ya se ha mencionado.

FIGURA 2. Frecuencia del monitoreo del tratamiento con esquemas con potencial impacto miocárdico en paciente asintomático



FIGURA 3. Antraciclinas: manejo de los pacientes con disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer (DC-RTC)

a La disfunción ventricular asintomática con FEVI <50% o sintomática requiere evaluación cardio-oncológica. La continuación del tratamiento surgirá de una evaluación del equipo de tratamiento analizando riesgo y beneficios de cada estrategia terapéutica. La indicación IIA de continuación del tratamiento requiere evaluación individualizada.

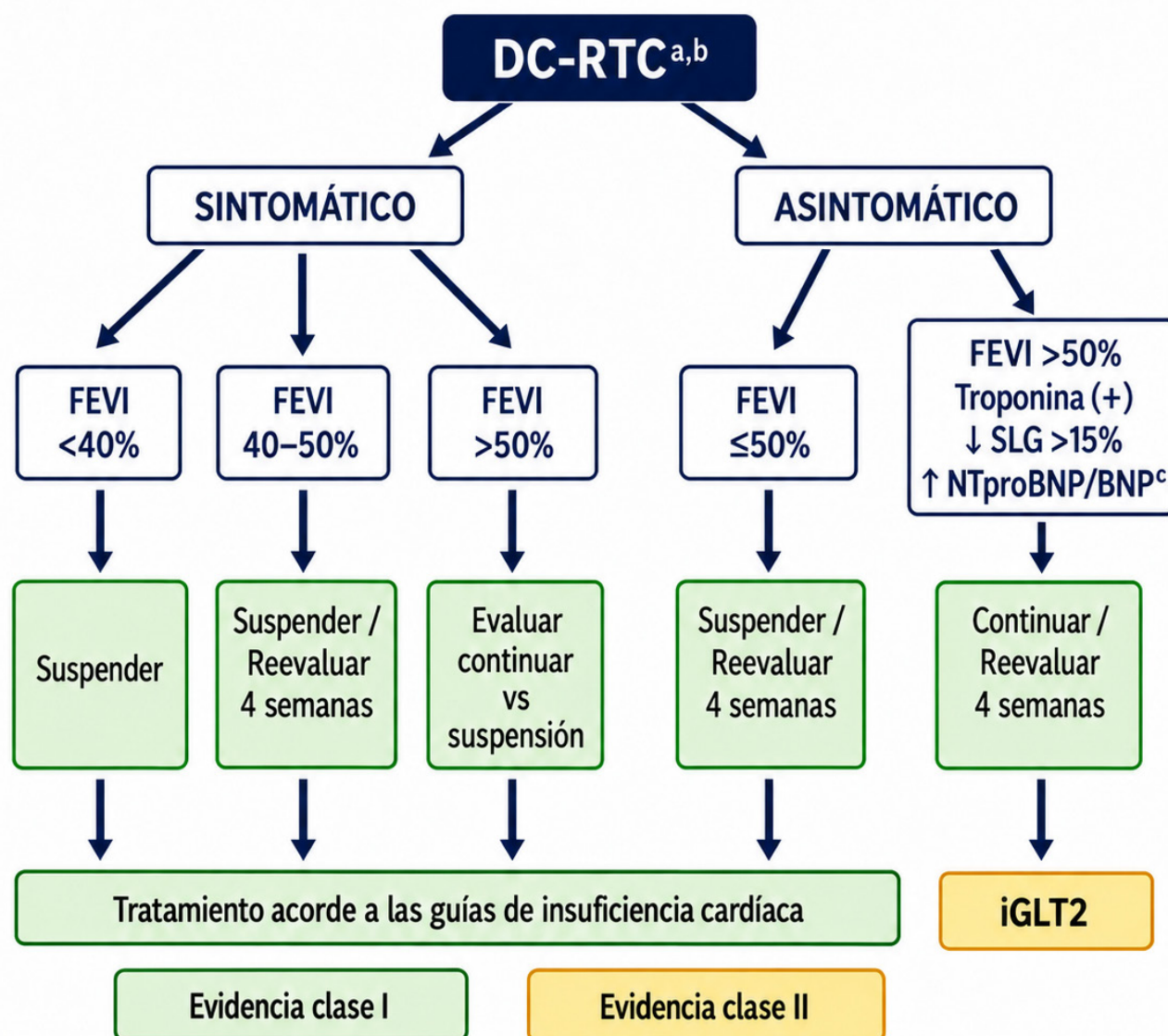
b Los pacientes deben tener seguimiento clínico semanal y deben recibir pautas de alarma.

c En pacientes en quienes se ha interrumpido la terapia dirigida a receptores HER2, con ICC que persiste y/o FEVI <40% sin otra opción alternativa, se puede evaluar reiniciar la terapia dirigida al receptor HER2. En el paciente con cáncer avanzado que sólo responde bien al trastuzumab, la relación riesgo/beneficio puede justificar la continuación de la terapia si otras opciones siguen siendo limitadas.

d En pacientes en quienes se ha interrumpido la terapia dirigida al receptor HER2 y que han recuperado una FEVI ≥40% y están asintomáticas, se debe considerar reanudar la terapia dirigida a HER2, respaldada por la terapia para la IC, y una ecocardiografía y una evaluación de biomarcadores cardíacos cada dos ciclos durante los primeros cuatro ciclos después de reiniciar, y luego se puede reducir la frecuencia.

FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda, **SLG:** strain longitudinal global, **ICC:** insuficiencia cardíaca congestiva

FIGURA 4. Drogas anti HER2: manejo de los pacientes con disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer (DC-RTC)



^a La disfunción ventricular asintomática con FEVI<50% o sintomática requiere evaluación cardio-oncológica. La continuación del tratamiento surgirá de una evaluación del equipo de tratamiento analizando riesgo y beneficios de cada estrategia terapéutica.

^b Los pacientes deben tener seguimiento clínico semanal y deben recibir pautas de alarma.

^c La evidencia de tratamiento basada en valores de péptidos natriuréticos es menos robusta (IIb).

SLG: strain longitudinal global

TABLA 2. Recomendaciones para el abordaje de la toxicidad por antraciclinas

RECOMENDACIONES	CLASE	NIVEL DE EVIDENCIA
DC-RTC Sintomática inducida por el tratamiento con antraciclinas		
Se recomienda iniciar el tratamiento de IC para los pacientes que desarrollan DC-RTC sintomática durante la quimioterapia con antraciclinas.	I	B
Se recomienda la interrupción de la quimioterapia con antraciclinas en los pacientes que desarrollen DC-RTC grave sintomática.	I	C
Se recomienda la interrupción temporal de la quimioterapia con antraciclinas en los pacientes que desarrollen DC-RTC moderada sintomática y un enfoque multidisciplinario con respecto a la decisión de reiniciar el tratamiento.	I	C
Se recomienda un enfoque multidisciplinario con respecto a interrumpir frente a continuar la quimioterapia con antraciclinas en los pacientes que desarrollen DC-RTC sintomática leve.	I	C
DC-RTC Asintomática inducida por el tratamiento con antraciclinas		
Se recomienda una interrupción temporal de la quimioterapia con antraciclinas e inicio del tratamiento de IC en los pacientes que desarrollen DC-RTC moderada a grave asintomática (FEVI $\leq 40\%$).	I	C
Se recomienda un abordaje multidisciplinario en cuanto a la decisión del momento de reiniciar la quimioterapia en todos los pacientes con DC-RTC moderada o grave asintomática (FEVI $\leq 40\%$).	I	C
Se recomienda continuar la quimioterapia con antraciclinas en los pacientes asintomáticos que tengan una FEVI $\geq 50\%$ y hayan desarrollado una caída significativa en el SLG o una elevación de troponina o biomarcadores.	I	C
Se debe considerar el tratamiento con iSGLT2 en los pacientes asintomáticos con FEVI $\geq 50\%$ que hayan desarrollado una caída significativa en el SLG o elevación de la troponina.	IIa	B
Se debe considerar el tratamiento con iSGLT2 en los pacientes asintomáticos con FEVI 41-49%.	IIa	B
Se debe considerar el tratamiento con iSGLT2, ARM, ARNI y BB en los pacientes asintomáticos con FEVI $\leq 40\%$.	IIa	B
Se puede considerar el tratamiento con ARM, ARNI y BB en los pacientes asintomáticos con FEVI 41-49%.	IIb	C
Se puede considerar el tratamiento con iSGLT2 en los pacientes asintomáticos con FEVI $\geq 50\%$ con elevación de biomarcadores.	IIb	C
Estrategias para reanudar la quimioterapia con antraciclinas en los pacientes con DC-RTC		
Se puede considerar el uso de antraciclinas liposomales en los pacientes con DC-RTC sintomática o asintomática moderada o grave que requieran más quimioterapia con antraciclinas para reducir el riesgo de toxicidad cardiovascular adicional.	IIb	C
Se puede considerar el dexrazoxano en los pacientes con DC-RTC asintomática o sintomática moderada o grave que requieran más quimioterapia con antraciclinas para reducir el riesgo de toxicidad cardiovascular adicional.	IIb	C

Para los pacientes que se encuentran en seguimiento intratratamiento oncológico, el color verde implica que el paciente puede continuar con el tratamiento propuesto por no presentar signos o síntomas de DC-RTC, y realizar el monitoreo de la FEVI de forma convencional. Los pacientes que cumplan criterios para color rojo han desarrollado DC-RTC y deben suspender el tratamiento oncológico con potencial cardiotoxico. En estos casos se intensificará el monitoreo de la FEVI, se instaurará el tratamiento para la disfunción ventricular o la insuficiencia cardíaca y se informará al oncólogo tratante para la revaloración del tratamiento oncológico de forma individual y multidisciplinaria. Los pacientes en color amarillo presentan caídas en los parámetros de función sistólica y/o marcadores bioquímicos de injuria miocárdica positivos. Se aconseja que estos pacientes reciban tratamiento anti remodelado con la intención de disminuir la progresión de la disfunción ventricular y que puedan continuar con su tratamiento oncológico como estaba planificado. Es de suma importancia alertar al oncólogo tratante de la situación del paciente. (46)

TABLA 3. Recomendaciones para el abordaje de la toxicidad por inhibidores del HER2

RECOMENDACIONES	CLASE	NIVEL DE EVIDENCIA
DC-RTC sintomática inducida por el tratamiento dirigido a HER2		
Se recomienda el tratamiento de la insuficiencia cardíaca para los pacientes que desarrollen DC-RTC sintomática de moderada a grave con FEVI <50% durante el tratamiento dirigido a HER2.	I	B
Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento dirigido a HER2 en pacientes que desarrollen DC-RTC sintomática moderada o grave; la decisión de reanudar el tratamiento debe basarse en un enfoque multidisciplinario una vez que ha mejorado la función FEVI y se han resuelto los síntomas.	I	C
En los pacientes que desarrollen DC-RTC sintomática leve, se recomienda el tratamiento de IC y un enfoque multidisciplinario con respecto a la decisión de continuar o interrumpir el tratamiento dirigido a HER2.	I	C
DC-RTC asintomática inducida por el tratamiento dirigido a HER2		
Se recomienda una interrupción temporal de la quimioterapia dirigida a HER2 e inicio del tratamiento de IC en los pacientes que desarrollen DC-RTC asintomática grave.	I	C
Se recomienda un abordaje multidisciplinario en cuanto a la decisión del momento de reiniciar el tratamiento dirigido a HER2 en los pacientes con DC-RTC grave asintomática.	I	C
Se recomienda continuar el tratamiento dirigido a HER2 en los pacientes que desarrollen DC-RTC leve (FEVI $\geq$ 53%) asintomática con una monitorización cardíaca más frecuente.	I	C
Se recomienda el tratamiento con iSGLT2 en los pacientes que desarrollen DC-RTC moderada (FEVI $\geq$ 40) asintomática durante el tratamiento dirigido a HER2.	I	C
Se debe considerar continuar el tratamiento dirigido a HER2 en los pacientes que desarrollen DC-RTC moderada (FEVI 40-52%) asintomática con monitorización cardíaca más frecuente.	Ila	B
Se debe considerar el tratamiento con iSGLT2 en los pacientes asintomáticos tratados con terapias dirigidas a HER2 que tengan una FEVI $\geq$ 50% pero desarrollan una caída significativa en el strain longitudinal sistólico del VI.	Ila	B
Se debe considerar el tratamiento con iSGLT2 en los pacientes asintomáticos con FEVI 41-49%	Ila	B
Se debe considerar el tratamiento con iSGLT2, ARM, ARNI y BB en los pacientes asintomáticos con FEVI $\leq$ 40%.	Ila	B
Se puede considerar el tratamiento con ARM, ARNI y BB en los pacientes asintomáticos con FEVI 41-49%.	Ila	C

6.1.5. Tratamiento

Ante la ausencia de guías específicas para el tratamiento de la disfunción ventricular e IC en pacientes oncológicos, se aplican las mismas recomendaciones utilizadas en otras etiologías, tanto en el contexto agudo como en el seguimiento. La disfunción ventricular izquierda inducida por quimioterapia es, en muchos casos, reversible con un tratamiento precoz y adecuado, lo que puede permitir la reanudación del tratamiento antineoplásico y optimizar el beneficio clínico. Las drogas que habitualmente se usan para el tratamiento de la IC pueden permitir la remodelación inversa del VI, 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. Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, (47) los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, los inhibidores de la neprilisina, las gliflozinas y los betabloqueantes son utilizados, y se ha referido en algunos estudios no randomizados el beneficio del carvedilol. (48,49) Es útil también el empleo de diuréticos y antialdosterónicos. La combinación de sacubitrilo/valsartán es recomendada en las últimas guías de tratamiento de la IC para pacientes con síntomas persistentes a pesar del tratamiento óptimo con antagonistas neurohormonales. (50)

Existen varios estudios que sostienen la hipótesis de que los iSGLT2 pueden reducir el riesgo de insuficiencia cardíaca en pacientes que reciben quimioterapia e incluso muestran una menor tasa de mortalidad, si bien no significativa. (51-55)

Un párrafo aparte merecen los pacientes con FEVI recuperada luego de haber presentado DC-RTC. Si bien los principales ensayos que han estudiado el tema son heterogéneos en cuanto a la definición de este subgrupo de pacientes, en ellos no se han incluido pacientes con DC-RTC. El pronóstico de este subgrupo es mejor que el de los pacientes que persisten con FEVI reducida, suele recomendarse la continuidad del tratamiento farmacológico para la disfunción ventricular de forma indefinida porque la suspensión del tratamiento conlleva el riesgo de un nuevo deterioro de la función ventricular. (56,57) Hasta no conocer datos objetivos del comportamiento de los pacientes con FEVI recuperada en el ámbito de la DC-RTC, creemos prudente que en este subgrupo el tratamiento farmacológico para la disfunción ventricular debe mantenerse en el largo plazo con la intención de mantener la función ventricular y evitar nuevos deterioros de la misma.

TABLA 4. Tablero esquemático de monitoreo de la función ventricular durante el tratamiento antineoplásicos con drogas con potencial efecto cardiotóxico

Valoración Basal Pre-tratamiento oncológico	FRCV y FR DC-RTC	ECG	FEVI (%)	Troponina	SLG [%]	ICC	Consulta Cardio - Oncológica	Tratamiento FRC ó anti remodelado	Intratamiento oncológico cardiotóxico
	No o bajo riesgo	Normal	>53%	-	>15%	No	No	No	Puede iniciar
	Sí	Anormal	40-53%	+	<15%	No	Sí	Iniciar	Evaluar con Oncólogos
			<40%			Sí	Sí	Sí	NO
Intratamiento oncológico (Antracilinas/ Trastuzumab)			FEVI (%) ↓FEVI (puntos)	Troponina	↓ SLG (%)	ICC	Consulta Cardio - Oncológica	Tratamiento FRC ó anti remodelado	Intratamiento oncológico cardiotóxico
Monitoreo Convencional			>53%, <10 p	-	<15	No	No	No	Puede continuar
Monitoreo más frecuente			>53 %, >20 p 45-53%, <10 p	+	>15	No	Sí	Iniciar	Alertar a Oncólogos, evaluar caso individual
Seguimiento individualizado al paciente			45-53%, >10p <45%			Sí	Sí	Sí	Suspender 3-4 semanas, reevaluar con oncólogos

En pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, caracterizada por un deterioro grave de la función ventricular izquierda y refractaria al tratamiento médico, sin evidencia de recurrencia tumoral, puede considerarse la indicación de un resincronizador y un cardiodesfibrilador implantable, un dispositivo de asistencia ventricular mecánica o el trasplante cardíaco. La decisión debe realizarse tras la evaluación individual de cada caso, dado que el tratamiento inmunosupresor posterior al trasplante puede favorecer tanto la recurrencia como la aparición de nuevas neoplasias. En este contexto, las guías de trasplante cardíaco mencionan como estándar un período de ≥ 5 años de remisión para tumores sólidos antes de la elegibilidad. (58)

Las excepciones para neoplasias de bajo riesgo (ejemplo carcinoma basocelular, cáncer de tiroides diferenciado) aparecen en revisiones clínicas que discuten casos aceptados con intervalos más cortos. Los cánceres hematológicos suelen requerir más tiempo por el riesgo de recaída tardía, algo señalado en series de casos y recomendaciones de expertos. En pediatría y cardiopatías congénitas, la literatura enfatiza la evaluación caso por caso, porque la supervivencia depende tanto de la corrección quirúrgica como de la evolución del cáncer infantil. (59)

6.1.5.a. Recomendaciones para el tratamiento de la DC-RTC y la insuficiencia cardíaca

Teniendo en cuenta la información disponible, se recomienda:

- El inicio del tratamiento para la disfunción ventricular asintomática y la insuficiencia cardíaca (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, betabloqueantes, gliflozinas, valsartán/sacubitrilo, 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.269>
2. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the ASE and the EACVI. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:911-39. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.07.012>
3. Maurea N, Spallarossa P, Cadeddu C, Madonna R, Mele D, Monte I, et al. A recommended practical approach to the management of target therapy and angiogenesis inhibitors cardiotoxicity: an opinion paper of the working group on drug cardiotoxicity and cardioprotection, Italian Society of Cardiology. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2016;17:S93-104. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000383>
4. Grenier MA, Lipshultz SE. Epidemiology of anthracycline cardiotoxicity in children and adults. *Semin Oncol* 1998;25:72-85.
5. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:213-20. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.095>
6. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015;131:1981-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777>
7. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, McNamara DM, Bristow MR, Baughman KL, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1077-84. <https://doi.org/10.1056/NEJM200004133421502>

8. 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;13:699-709. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf132>
9. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97:2869-79. <https://doi.org/10.1002/cncr.11407>
10. Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino R Jr, Lawrence J, Avis N, Ellis LR, et al. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:877-85. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.11.017>
11. Gharib MI, Burnett AK. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: current practice and prospects of prophylaxis. *Eur J Heart Fail* 2002;4:235-42. [https://doi.org/10.1016/S1388-9842\(01\)00201-X](https://doi.org/10.1016/S1388-9842(01)00201-X)
12. Lara-Medina F, Pérez-Sánchez V, Saavedra-Pérez D, Blake Cerda M, Arce C, Motola-Kuba D, et al. Triple-negative breast cancer in Hispanic patients: high prevalence, poor prognosis, and association with menopausal status, body mass index, and parity. *Cancer* 2011;117:3658-69. <https://doi.org/10.1002/cncr.25961>
13. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE Jr, Ewer MS, Keefe DL, 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.4091>
14. Russell SD, Blackwell KL, Lawrence J, Pippen JE Jr, Roe MT, Wood F, et al. Independent adjudication of symptomatic heart failure with doxorubicin and cyclophosphamide followed by trastuzumab adjuvant therapy: combined review of cardiac data from the NSABP B-31 and NCCTG N9831 clinical trials. *J Clin Oncol* 2010;28:3416-21. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.6950>
15. 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. <https://doi.org/10.1007/s11523-009-0112-2>
16. Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, Durand JB, Broglio K, Hess KR, 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.9551>
17. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, Woods ML, Davis JR, Valero V, 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.13.300>
18. Baron JM, Boster BL, Barnett CM. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1): a novel antibody-drug conjugate for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer. *J Oncol Pharm Pract* 2015;21:132-42. <https://doi.org/10.1177/1078155214527144>
19. Economopoulou P, Kotsakis A, Kapiris I, Kentepozidis N. Cancer therapy and cardiovascular risk: focus on bevacizumab. *Cancer Manag Res* 2015;7:133-43. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S77400>
20. Di Lorenzo G, Autorino R, Bruni G, Carteni G, Ricevuto E, Tadini M, et al. Cardiovascular toxicity following sunitinib therapy in metastatic renal cell carcinoma: a multicenter analysis. *Ann Oncol* 2009;20:1535-42. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp025>
21. Rubio-Infante N, Ramírez-Flores YA, Castillo EC, Lozano O, García-Rivas G, Torre-Amione G. Cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitor therapy: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2021;23:1739-47. <https://doi.org/10.1002/ehjhf.2289>
22. Dolladille C, Akroun J, Morice PM, Domp Martin A, Ezine E, Sassier M, et al. Cardiovascular immunotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a safety meta-analysis. *Eur Heart J* 2021;42:4964-77. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab618>
23. Andres MS, Ramalingam S, Rosen SD, Baksi J, Khattar R, Kirichenko Y, et al. The spectrum of cardiovascular complications related to immune-checkpoint inhibitor treatment: Including myocarditis and the new entity of non inflammatory left ventricular dysfunction. *Cardiooncology* 2022;8:21. <https://doi.org/10.1186/s40959-022-00147-w>
24. Chen YC, Dolladille C, Rao A, Palaskas NL, Deswal A, Lehmann L, et al; International ICI Myocarditis Registry. Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis and Left Ventricular Systolic Dysfunction. *JACC CardioOncol* 2025;7:234-48. <https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2025.01.020>
25. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, Brufsky J, Cappelli LC, Cortazar FB, et al. Society for Immunotherapy of Cancer clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer* 2021;9:e002435. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002435>
26. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2016;375:1749-55. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609214>

27. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association, the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology and the International Cardio-Oncology Society. *Eur Heart J* 2022;43:e333-465.
28. Lehmann LH, Heckmann MB, Bailly G, Finke D, Procureur A, Power JR, et al; International ICI-Myocarditis Registry Contributors. Cardiomuscular Biomarkers in the Diagnosis and Prognostication of Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis. *Circulation* 2023;148:473-86. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.062405>
29. Barac A, Wadlow RC, Deeken JF, deFilippi C. Cardiac Troponin I and T in ICI Myocarditis Screening, Diagnosis, and Prognosis. *JACC CardioOncol* 2024;6:804-7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.07.001>
30. Murtagh G, deFilippi C, Zhao Q, Barac A. Circulating biomarkers in the diagnosis and prognosis of immune checkpoint inhibitor-related myocarditis: time for a risk-based approach. *Front Cardiovasc Med* 2024;11:1350585. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1350585>
31. Itzhaki Ben Zadok O, O'Hare MJ, Nohria A. Immune Checkpoint Inhibitor-Related Myocarditis With or Without Concomitant Myopathy: Clinical Findings and Cardiovascular Outcomes. *JACC CardioOncol* 2025;7:252-64. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.02.005>
32. Cheng E, Ivanovic M, Chan A, Xu S, Franquiz M, Lee C, et al. Cardiac Troponin Screening and Clinical Outcomes in Patients Receiving Immunotherapy. *JACC CardioOncol* 2025;7:708-21. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.06.009>
33. Power JR, Dolladille C, Ozbay B, Procureur A, Ederhy S, Palaskas NL, et al; International ICI-Myocarditis Registry. Immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: a novel risk score. *Eur Heart J* 2026;47:1050-62. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf315>
34. Ganatra S, Dani SS, Yang EH, Park JH, Nohria A, Neilan TG, et al. Cardiotoxicity of T-cell antineoplastic therapies: JACC: Cardio Oncology primer. *JACC CardioOncol* 2022;4:616-23. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.07.014>
35. Bishnoi R, Xie Z, Shah C, Bian J, Li Y, Liu H, et al. Real-world experience of carfilzomib-associated cardiovascular adverse events: SEER-Medicare data set analysis. *Cancer Med* 2021;10:70-8. <https://doi.org/10.1002/cam4.3568>
36. Waxman AJ, Clasen S, Hwang WT, Garfall AL, Vogl DT, Carver JR, et al. Carfilzomib-associated cardiovascular adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;4:e174519. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4519>
37. Georgiopoulos G, Makris N, Laina A, Theodorakakou F, Briassoulis A, Trougakos IP, et al. Cardiovascular toxicity of proteasome inhibitors: underlying mechanisms and management strategies. *JACC CardioOncol* 2023;5:1-21. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.12.005>
38. Getz KD, Sung L, Ky B, Gerbing RB, Leger KJ, Leisenring WM, et al. Occurrence of treatment-related cardiotoxicity and its impact on outcomes among children treated in the AAML0531 clinical trial. *J Clin Oncol* 2019;37:12-21. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00313>
39. Hundal J, Curley T, Hamilton BK. Cardiovascular considerations in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Curr Treat Options Oncol* 2024;25:1027-37. <https://doi.org/10.1007/s11864-024-01240-1>
40. Carbone A, Bottino R, Russo V, D'Andrea A, Liccardo B, Maurea N, et al. Takotsubo cardiomyopathy as epiphenomenon of cardiotoxicity in patients with cancer: a meta-summary of case reports. *J Cardiovasc Pharmacol* 2021;78:e20-29. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001026>
41. Zito C, Manganaro R, Ciappina G, Spagnolo CC, Racanelli V, Santarpia M, et al. Cardiotoxicity induced by immune checkpoint inhibitors: what a cardio-oncology team should know and do. *Cancers (Basel)* 2022;14:5403. <https://doi.org/10.3390/cancers14215403>
42. Chen DY, Huang WK, Wu VC, Chang WC, Chen JS, Chuang CK, et al. Cardiovascular toxicity of immune checkpoint inhibitors in cancer patients: a review when cardiology meets immuno-oncology. *J Formos Med Assoc* 2020;119:1461-75. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2019.07.025>
43. Shalata W, Abu-Salman A, Steckbeck R, Jacob BM, Massalha I, Yakobson A. Cardiac toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Cancers (Basel)* 2021;13:5218. <https://doi.org/10.3390/cancers13205218>
44. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, et al. International expert consensus document on Takotsubo syndrome (part II): diagnostic workup, outcome, and management. *Eur Heart J* 2018;39:2047-62. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy077>
45. Jones AL, Barlow M, Barrett-Lee PJ, Canney PA, Gilmour IM, Robb SD, et al. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *Br J Cancer* 2009;100:684-92. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604909>
46. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol* 2010;28:3910-6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.3615>

47. 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. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf132>
48. Fazio S, Palmieri EZ, Ferravane B, Russo V, Giordano A, Biondi-Zoccai G. Doxorubicin-induced cardiomyopathy treated with carvedilol. *Clin Cardiol* 1998;21:777-9. <https://doi.org/10.1002/clc.4960211017>
49. Noori A, Lindenfeld J, Wolfe E, Costanzo MR, Klein L, Spertus JA. Beta blockade in adriamycin-induced cardiomyopathy. *J Card Fail* 2000;6:115-9. <https://doi.org/10.1054/jcaf.2000.7505>
50. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
51. Abdel-Qadir H, Carrasco R, Austin PC, Chen Y, Zhou L, Fang J, et al. The association of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors with cardiovascular outcomes in anthracycline-treated patients with cancer. *JACC CardioOncol* 2023;5:318-28. <https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2023.03.011>
52. Avula V, Sharma G, Kosiborod MN, Vaduganathan M, Neilan TG, Lopez T, et al. SGLT2 inhibitor use and risk of clinical events in patients with cancer therapy-related cardiac dysfunction. *JACC Heart Fail* 2024;12:67-78. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2023.08.026>
53. Osataphan N, Abdel-Qadir H, Zebrowska AM, Borowiec A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors during cancer therapy: benefits, risks, and ongoing clinical trials. *Curr Oncol Rep* 2024;26:1188-96. <https://doi.org/10.1007/s11912-024-01577-8>
54. Gongora CA, Drobni ZD, Quinaglia Araujo Costa Silva T, Zafar A, Gong J, Zlotoff DA, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and cardiac outcomes among patients treated with anthracyclines. *JACC Heart Fail* 2022;10:559-67. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2022.03.006>
55. Chiang CH, Chiang CH, Chiang CH, Ma KS, Peng CY, Hsia Y, et al. Impact of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on heart failure and mortality in patients with cancer. *Heart* 2023;109:470-7. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2022-321545>
56. Gulati G, Udelson J. Heart failure with improved ejection fraction: is it possible to escape one's past? *JACC Heart Fail* 2018;6:725-33. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2018.05.004>
57. Lupon J, Diez-Quevedo C, Cano L, de Antonio M, Vila J, Rodríguez G, et al. Recovered heart failure with reduced ejection fraction and outcomes: a prospective study. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1615-23. <https://doi.org/10.1002/ehf.824>
58. Taylor DO, Stehlik J, Edwards LB, Aurora P, Christie JD, Dobbels F, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Heart Transplantation Report-2009. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:1007-22. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2009.08.014>

6.2 Enfermedad coronaria

Los pacientes con cáncer presentan una alta prevalencia de enfermedad coronaria (EC) (1) debido en parte a la coexistencia de múltiples factores de riesgo compartidos, como dieta inadecuada, sedentarismo, tabaquismo, consumo de alcohol y un estado inflamatorio crónico sostenido. (2) Además, aquellos que se encuentran bajo tratamiento oncológico activo muestran un riesgo significativamente mayor de isquemia miocárdica en comparación con la población general. La prevalencia de síndrome coronario agudo (SCA) en esta población varía entre el 3% y el 16%, siendo la presentación sin elevación del ST la más frecuente. (3) Esta compleja situación plantea tres grandes desafíos escalonados: la interpretación diagnóstica, la decisión terapéutica y finalmente la estrategia antiagregante.

Los pacientes con cáncer pueden presentar infarto de miocardio con o sin enfermedad coronaria obstructiva, atribuible a mecanismos como ruptura de placa, vasoespasmo, disfunción microvascular, desbalance oferta-demanda o disección coronaria espontánea, al igual que la población sin cáncer. (5) Los mecanismos fisiopatológicos propios de la progresión tumoral incrementan el riesgo cardiovascular a través de la liberación de metabolitos y citoquinas, la activación neurohormonal y la consiguiente disfunción endotelial. (6,7) A su vez, múltiples terapias oncológicas contribuyen al daño vascular mediante inflamación, vasoespasmo, disfunción endotelial, formación de placa aterosclerótica y alteraciones en la regulación hemostática. (8) El cisplatino y los inhibidores de los puntos de control inmunitario (ICI) se han asociado con un aumento del riesgo de eventos trombóticos arteriales. (9–11) El vasoespasmo coronario epicárdico se ha vinculado particularmente al uso de fluoropirimidinas como el 5-fluorouracilo (5-FU) y la capecitabina, el cisplatino, los taxanos, los inhibidores de tirosina quinasa (ITK), los inhibidores del proteasoma (IP) y la radioterapia. (12,13) La disfunción microvascular coronaria, por su parte, se ha relacionado con inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) como el bevacizumab, ITK como el sunitinib y ponatinib y otros agentes con efectos adversos sobre el endotelio vascular. (14–18) El desbalance entre la oferta y la demanda de oxígeno en el miocardio (infarto tipo 2) es frecuente en pacientes oncológicos, se asocia a condiciones como anemia, hipotensión o arritmias, (19) y se ha vinculado con un peor pronóstico en comparación con el infarto tipo 1 (*Figura 1*). (20)

Fisiopatología de la isquemia miocárdica en pacientes bajo tratamiento oncológico.

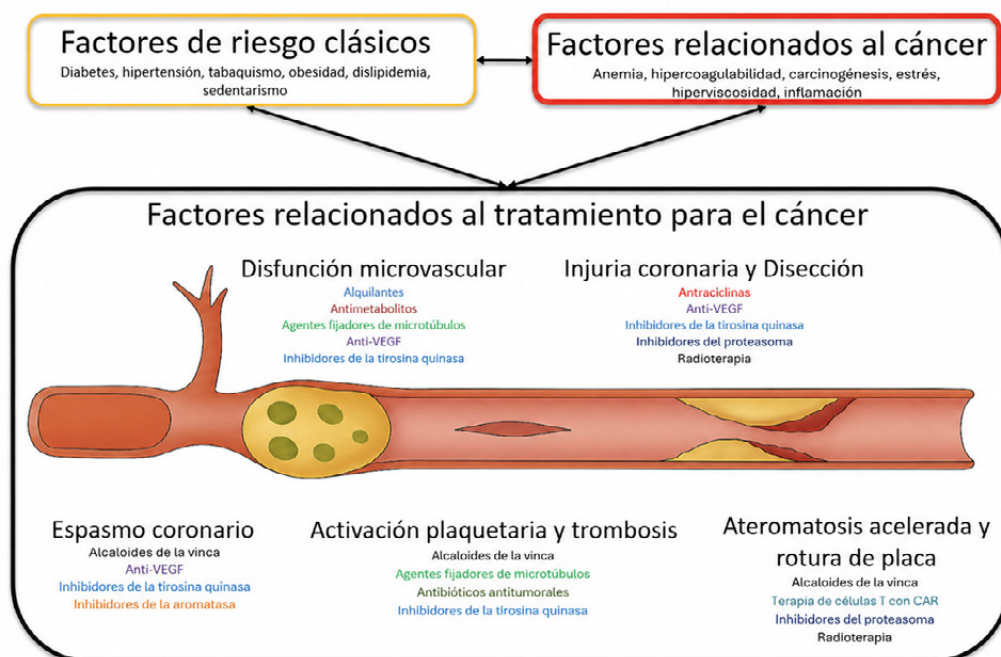


FIGURA 1.
Fisiopatología de la isquemia miocárdica en pacientes en tratamiento oncológico

El diagnóstico de isquemia miocárdica en pacientes oncológicos bajo tratamiento plantea un escenario complejo en el contexto de la ausencia de síntomas claros y de la posibilidad de la elevación de biomarcadores como la troponina T ultrasensible (TnT-US) por daño directo (injuria miocárdica). (21) Los síntomas atípicos de isquemia en pacientes con cáncer pueden confundirse con dolor de origen neuropático o relacionado con procedimientos invasivos que dificultan el diagnóstico. (22) La interpretación clínica de un evento isquémico agudo se rige por las guías de práctica clínica vigentes que han demostrado ser seguras y eficaces en múltiples trabajos y bases de datos. (23-25) Es importante destacar que la utilidad pronóstica de la troponina en pacientes con cáncer sigue siendo objeto de estudio y no existe consenso absoluto sobre los puntos de corte óptimos para su interpretación clínica. (26) Esto genera un incremento de hospitalizaciones con mayor número de estudios por paciente para definir el cuadro clínico comparado con la población sin cáncer, ya que los pacientes oncológicos pueden presentar elevación de troponinas por otras causas distintas al SCA. Cabe remarcar que la presentación más común en pacientes bajo tratamiento oncológico es el SCA sin elevación del segmento ST, por lo que la utilidad de las imágenes (ecocardiograma Doppler color) cobra un rol preponderante en la toma de decisiones, a diferencia de otras poblaciones. (27)

La sospecha de isquemia miocárdica fuera del contexto del SCA en pacientes con cáncer activo se estudia con las mismas herramientas utilizadas en aquellos pacientes sin patología oncológica. Si la isquemia miocárdica tiene alta relación con el tratamiento, la conducta inicial será la suspensión del fármaco, evaluación y tratamiento de la isquemia. (28)

6.2.1. Tratamiento del SCA en pacientes con cáncer

El tratamiento del SCA en pacientes con cáncer requiere un enfoque individualizado y multidisciplinario. En casos de IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST), el tratamiento debe ser equivalente al de la población general. (29) A pesar de su beneficio, la estrategia invasiva está infrautilizada en pacientes oncológicos: la intervención coronaria percutánea (ICP) se indica sólo en el 54 al 70% frente al 82% en pacientes sin cáncer, y con mayor demora en el tiempo puerta-balón. (30)

Para el IAM sin elevación del segmento ST (IAMSEST) la decisión entre tratamiento invasivo (intervención coronaria percutánea) o médico se debe basar en la evaluación del estadio oncológico, la expectativa de vida y el riesgo clínico. (31)

En pacientes con IAMSEST, estables, con expectativa de vida <6 meses o alto riesgo hemorrágico (metástasis, trombocitopenia), se puede considerar una estrategia conservadora. (30)

Se recomienda el acceso radial para reducir las complicaciones vasculares y el implante de stents farmacológicos de tercera generación con el apoyo de imágenes intracoronarias (IVUS, OCT, FFR) para poder disminuir el tiempo de doble terapia antiagregante de ser necesario. (29,32)

La evidencia en relación al uso de antiagregantes y trombocitopenia es escasa. Se deben considerar los umbrales plaquetarios recomendados:

- Aspirina es segura si las plaquetas (PLT) son $\geq 10\,000/\mu\text{L}$.
- Doble antiagregación plaquetaria con clopidogrel si las plaquetas son $\geq 30\,000/\mu\text{L}$.
- Transfusión si las PLT son $<10\,000/\mu\text{L}$ o con sangrado.
- Evitar ticagrelor, prasugrel o inhibidores IIb-IIIa si las PLT son $<50\,000/\mu\text{L}$. (33, 34)

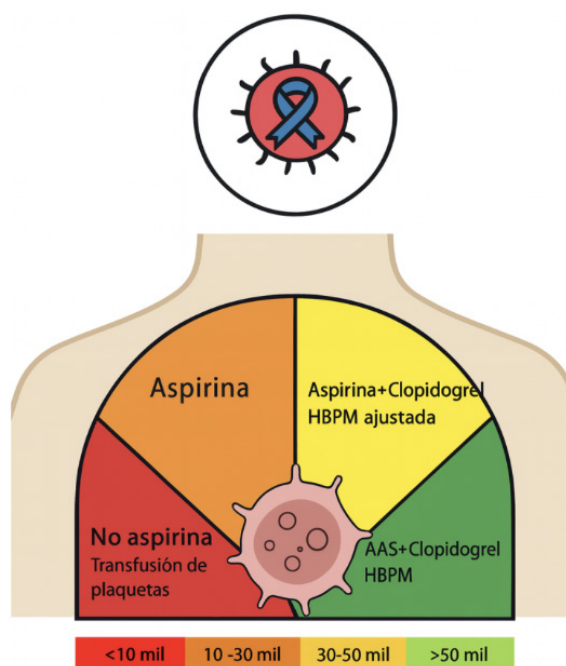


FIGURA 2. Manejo de doble antiagregación y anticoagulación en contexto de trombocitopenia

En cuanto a la elección del antiplaquetario, hay escasa evidencia para el uso de ticagrelor o prasugrel, por lo que se suele recomendar el uso de clopidogrel. Se sugiere realizar un esquema abreviado de doble antiagregación plaquetaria de 6 meses en pacientes de alto riesgo isquémico y abreviarlo aún más a 1-3 meses en pacientes con cáncer activo con alto riesgo hemorrágico. (35)

6.2.2 Tratamiento de la isquemia miocárdica con angioplastia fuera del síndrome coronario

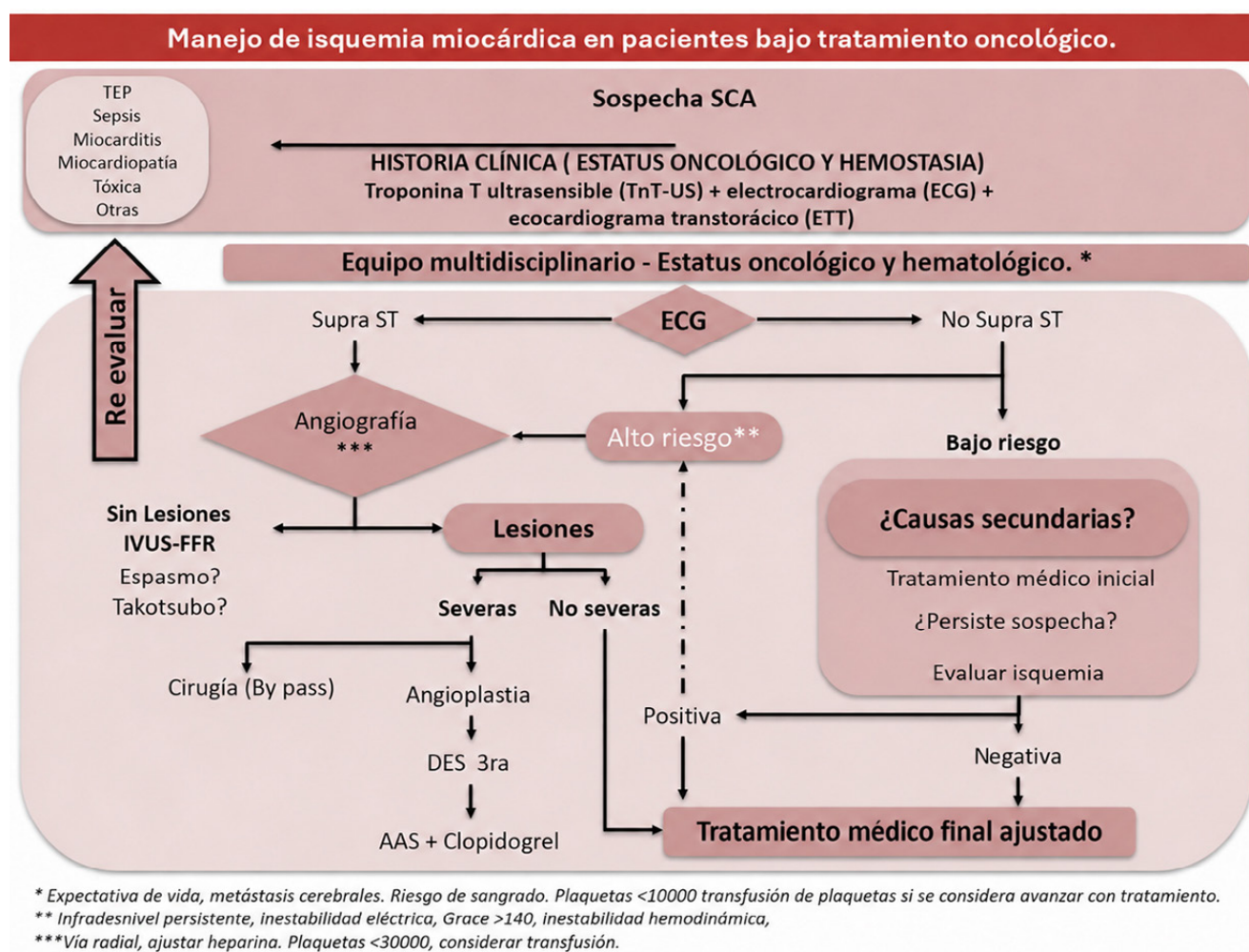
La decisión de la IPC en pacientes con isquemia documentada oligosintomática requiere un análisis individual de cada caso debido al alto porcentaje de falsos positivos y mecanismos de isquemia no obstructiva que presentan estos pacientes. (36-37) Si el monto isquémico es de moderado a alto riesgo y no existen medidas clínicas para mejorar la oferta de oxígeno miocárdico, se procederá con la angiografía coronaria y tratamiento con *stents* liberadores de drogas de tercera generación, a fin de reducir los plazos de terapia antiagregante. (38) En cuanto a la selección de tienopiridina en pacientes a los que se les realiza una angioplastia programada, es decir, fuera de un evento agudo, la doble antiagregación plaquetaria (DAP) sugerida es aspirina y clopidogrel en lugar de ticagrelor/prasugrel, que implican mayor riesgo de sangrado y carecen de validación en oncología. Solo en casos seleccionados (por ejemplo, trombosis de stent bajo clopidogrel), podría considerarse su uso con evaluación individualizada. (31)

6.2.3. Consideraciones perioperatorias y sangrado

Si se requiere cirugía urgente, se recomienda interrumpir los antiagregantes como en la población general.

El sangrado es frecuente en esta población y puede empeorar la evolución del SCA. La estrategia de tratamiento y la caracterización es similar a la población no oncológica. (39) En eventos menores (hematomas), se puede continuar con la DAP. En sangrado moderado/severo, se debe suspender y considerar la monoterapia con clopidogrel. (40)

FIGURA 3. Esquema de manejo ante la sospecha de síndrome coronario agudo (SCA)



6.2.4. Reinicio del tratamiento oncológico

Luego de un SCA, debe revisarse el esquema oncológico. De ser posible, se recomienda interrumpir agentes con riesgo de trombosis o infarto. Si no hay alternativas efectivas, la decisión de reiniciar estos fármacos debe ser evaluada por un equipo multidisciplinario, que incluya la opinión/decisión del paciente plenamente informado.

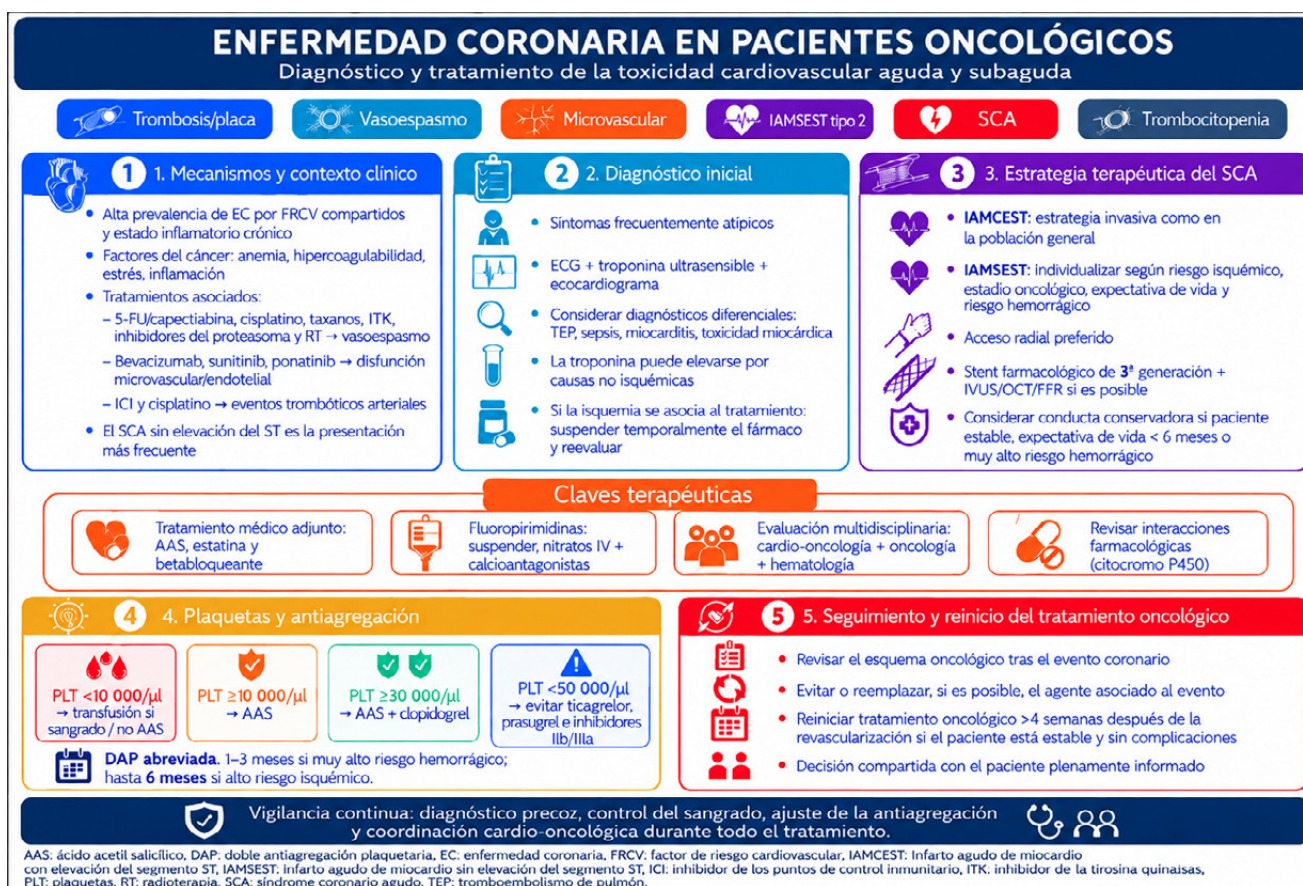
Se puede retomar el tratamiento oncológico a las 4 semanas de completada la revascularización con fármacos en los que el infarto no sea una de sus complicaciones (cuando sea necesario), cuando el paciente esté clínicamente estable y sin complicaciones. Se debe considerar la interacción farmacológica entre el tratamiento oncológico y el antiisquémico, sobre todo a nivel de citocromo P450, a fin de garantizar la mejor concentración en biofase de todos los fármacos sin perjuicio de ninguna de las estrategias (*Tabla 1*). (31)

TABLA 1. Fármacos que se utilizan en un síndrome coronario agudo y que se metabolizan a nivel del citocromo p450

FÁRMACO / CLASE	METABOLISMO PRINCIPAL	CYP(S)
Aspirina	Hidrólisis a salicilato → conjugación (glucurónidos/glicina)	No CYP relevante
Clopidogrel (tienopiridina)	Profármaco → metabolito activo vía CYP	CYP2C19 (crítico), 3A4, 2B6, 1A2
Prasugrel (tienopiridina)	Profármaco (esterasas) → activación CYP	3A/3A5 y 2B6 (principal); menos 2C9/2C19
Ticagrelor (no tienopiridina)	Activo; metabolito activo	CYP3A4 (principal) / 3A5
BETABLOQUEANTES		
Metoprolol	Hepático	CYP2D6 (principal)
Carvedilol	Hepático	CYP2D6, 2C9 (± 3A4, 2C19, 1A2)
Propranolol	Hepático	CYP2D6, 1A2, 2C19
Atenolol	No hepático significativo	No CYP relevante
IECA		
Enalapril	Profármaco → esterasas → enalaprilato	No CYP relevante
Ramipril	Profármaco → esterasas → ramiprilato	No CYP relevante
Fosinopril	Profármaco (esterasas) + glucuronidación	No CYP relevante
ARA-II		
Losartán	Oxidación a metabolito activo E-3174	CYP2C9 (principal), 3A4
Valsartán	Metabolismo mínimo	No CYP relevante
Candesartán cilexetil	Profármaco → hidrolizado a candesartán	No CYP relevante
Olmesartán medoxomil	Profármaco → hidrolizado (CMBL/esterasas)	No CYP relevante
ESTATINAS		
Atorvastatina	Hepático	CYP3A4
Simvastatina / Lovastatina	Hepático	CYP3A4
Fluvastatina	Hepático	CYP2C9
Rosuvastatina	Hepático (parcial)	CYP2C9 (≈10%)
Pravastatina	Mínimo CYP	No CYP relevante
Ezetimibe	Glucuronidación (UGT1A1/1A3)	No CYP relevante
Ácido bempedoico	UGT2B7 (ácil-glucurónido); AKR a metabolito activo	No CYP relevante
Dapagliflozina (SGLT2)	UGT1A9 (glucuronidación)	No CYP relevante
Sacubitril/valsartán (Entresto)	Sacubitril esterasas → LBQ657; valsartán con mínimo CYP	No CYP relevante
ANTIADOSTERÓNICOS		
Eplerenona	Hepático	CYP3A4 (principal)
Espironolactona	Hepático (múltiples metabolitos)	inhibe CYP2C8 y CYP3A4/5 in vitro; sustrato hepático

RECOMENDACIONES	CLASE	NIVEL DE EVIDENCIA
Se recomienda una estrategia invasiva en los pacientes oncológicos que presenten IAMCEST o SCASEST de alto riesgo con una expectativa de vida $\geq$ a 6 meses.	I	B
Se recomienda la utilización de imagen intracoronaria (IVUS, OCT, FFR) para objetivas correcta expansión.	I	B
Se recomienda una interrupción del tratamiento oncológico cuando exista la sospecha de que la terapia del cáncer es una causa contribuyente del evento coronario.	I	C
Se debe suspender la administración de 5-fluorouracilo ante síntomas durante la infusión, iniciar tratamiento con nitritos intravenosos y bloqueantes cálcicos por vía oral e internación en cuidados intensivos.	I	C
Se debe considerar una estrategia conservadora no invasiva en los pacientes con una esperanza de vida < 6 meses y/o riesgo muy alto de sangrado que presenten SCASEST.	Ila	C
Se debe considerar el tratamiento médico con betabloqueantes, estatinas y aspirina en pacientes oncológicos con sospecha de SCASEST con plaquetas > 10.000.	Ila	C
Se debe considerar en SCA tratados con ICP una DAP abreviada (1-3 meses) en pacientes con cáncer activo con muy alto riesgo hemorrágico.	Ila	C
Se puede considerar el tratamiento con ticagrelor o prasugrel en los pacientes oncológicos con riesgo de sangrado no muy alto y riesgo trombótico excesivo que estén siendo tratados con ICP por SCA.	Ilb	C
En los pacientes oncológicos con trombocitopenia y SCA, no se recomienda el tratamiento con aspirina si las plaquetas son < 10000/ μ l.	III	C
En los pacientes oncológicos con trombocitopenia y SCA, no se recomienda el tratamiento con clopidogrel si las plaquetas son < 30000/ μ l.	III	C
En los pacientes oncológicos con trombocitopenia y SCA, no se recomienda el tratamiento con prasugrel o ticagrelor si las plaquetas son < 50000/ μ l.	III	C

FIGURA CENTRAL. Enfermedad coronaria en pacientes oncológicos.



BIBLIOGRAFÍA

- Marenzi G, Cosentino N, Cardinale D. Ischaemic and bleeding risk in cancer patients undergoing PCI: Another brick in the wall. *Eur Heart J* 2021;42:1035-7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1109>
- Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. *Circulation* 2016;133:1104-14. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406>
- Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J Thromb Haemost* 2013;11:223-33. <https://doi.org/10.1111/jth.12075>
- Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic Review of Patients Presenting with Suspected Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Arteries. *Circulation* 2015;131:861-70. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201>
- Anker MS, Hadzibegovic S, Lena A, Belenkov Y, Bergler Klein J, Boer RA, et al; Heart Failure Association Cardio-Oncology Study Group of the European Society of Cardiology. Recent advances in cardio-oncology: a report from the 'Heart Failure Association 2019 and World Congress on Acute Heart Failure 2019'. *ESC Heart Fail* 2019;6:1140-8. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12551>
- De Boer RA, Meijers WC, Van der Meer P, van Veldhuisen DJ. Cancer and heart disease: Associations and relations. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1515-25. <https://doi.org/10.1002/ehf.1539>
- Singh S, Singh K. Atherosclerosis, Ischemia, and Anticancer Drugs. *Heart Views* 2021;22:127-33. https://doi.org/10.4103/HEARTVIEWS.HEARTVIEWS_45_20
- Cautela J, Roubey F, Salem J, Alexandre J, Scemama U, Dolladille C, et al. Acute Coronary Syndrome with Immune Checkpoint Inhibitors: a Proof-of-Concept Case and Pharmacovigilance Analysis of a Life-Threatening Adverse Event. *Can J Cardiol* 2020;36:476-81. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.11.035>

9. Tomita Y, Sueta D, Kakiuchi Y, Saeki S, Saruwatari K, Sakata S, et al. Acute coronary syndrome as a possible immune-related adverse event in a lung cancer patient achieving a complete response to anti-PD-1 immune checkpoint antibody. *Ann Oncol* 2017;28:2893–5. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx326>
10. Masson R, Manthripragada G, Liu R, Tavakoli J, Mok K. Possible Precipitation of Acute Coronary Syndrome with Immune Checkpoint Blockade: A Case Report. *Perm J* 2020;24:1–4. <https://doi.org/10.7812/TPP/20.037>
11. Montone RA, Niccoli G, Fracassi F, Russo M, Gurgoglione F, Cammà G, et al. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests. *Eur Heart J* 2018;39:91–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx667>
12. Tsibiribi P, Bui-Xuan C, Bui-Xuan B, Lombard-Bohas C, Duperret S, Belkhiria M, et al. Cardiac lesions induced by 5-fluorouracil in the rabbit. *Hum Exp Toxicol* 2006;25:305–9. <https://doi.org/10.1191/0960327106ht6280a>
13. Herrmann J, Kaski JC, Lerman A. Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: from mystery to reality. *Eur Heart J* 2012;33:2771–82b. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs246>
14. Economopoulou P, Kotsakis A, Kapisir I, Kentepozidis N. Cancer therapy and cardiovascular risk: focus on bevacizumab. *Cancer Manag Res* 2015;7:133–43. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S77400>
15. Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer* 2007;96:1788–95. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603813>
16. Totzeck M, Mincu RI, Rassaf T. Cardiovascular Adverse Events in Patients with Cancer Treated with Bevacizumab: a Meta-Analysis of more than 20 000 Patients. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006270. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006278>
17. Oladiran O, Nazir S. Bevacizumab: a Rare Cause of Non-ischemic Cardiomyopathy. *Case Rep Cardiol* 2018;2018:1361326. <https://doi.org/10.1155/2018/1361326>
18. Katoh M, Takeda N, Arimoto T, Abe H, Oda K, Osuga Y, et al. Bevacizumab-Related Microvascular Angina and its Management with Nicorandil. *Int Heart J* 2017;58:803–5. <https://doi.org/10.1536/ihj.16-537>
19. Latifi Y, Moccetti F, Wu M, Xie A, Packwood W, Qi Y, et al. Thrombotic microangiopathy as a cause of cardiovascular toxicity from the BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitor ponatinib. *Blood* 2019;133:1597–606. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-10-881557>
20. Nestelberger T, Boeddinghaus J, Badertscher P, Twerenbold R, Wildi K, Breitenbücher D, et al; APACE Investigators. Effect of Definition on Incidence and Prognosis of Type 2 Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1558–68. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.774>
21. Balanescu DV, Donisan T, Deswal A, Palaskas N, Song J, Lopez-Mattei J, et al. Acute myocardial infarction in a high-risk cancer population: Outcomes following conservative versus invasive management. *Int J Cardiol* 2020;313:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.04.050>
22. Iakobishvili Z, Rozenbaum Z, Wasserstrum Y, et al. Cancer and myocardial infarction: a challenging combination. *Am J Med* 2014;127:748–53.
23. Faron A, Sprinkart AM, Kuetting DLR, et al. Diagnosis of acute chest pain in cancer patients—clinical challenges and role of cardiovascular imaging. *Cancers (Basel)*. 2020;12:2072.
24. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2231–64. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000617>
25. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42:1289–367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
26. Samuel NA, Roddick A, Glampson B, Mulla A, Davies J, Papadimitriou D, et al. Prognostic significance of troponin in patients with malignancy (NIHR Health Informatics Collaborative TROP-MALIGNANCY study). *Cardiooncology* 2024;10:41. <https://doi.org/10.1186/s40959-024-00238-w>
27. Felder S, Bossard M, Conen A, et al. Cardiac troponin I levels in patients with cancer presenting with suspected acute coronary syndrome. *JACC CardioOncol*. 2020;2:747–54.
28. Niroula A, Dong V, Chockalingam A, et al. Elevated cardiac troponin in cancer patients: prevalence, mechanisms, and clinical implications. *JACC CardioOncol*. 2020;2:597–607.
29. Gevaert SA, Halvorsen S, Sinnaeve PR, Sambola A, Gulati G, Lancellotti P, et al. Evaluation and management of cancer patients presenting with acute cardiovascular disease: a Consensus Document of the Acute CardioVascular Care (ACVC) association and the ESC Council of Cardio-Oncology—Part 1: acute coronary syndromes and acute pericardial diseases. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2021;10:947–59. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab056>

30. Carrillo M, Garcia-Hernandez N, Hernandez-Pineda AH, Leocachin-Parra DL, Antezana-Castro JF. Current treatment of acute coronary syndromes in cancer patients: the need for improvement. *Eur Heart J* 2023;44(Supl 2):ehad655.2710. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad655.2710>
31. Lucà F, Parrini I, Abrignani MG, Rao CM, Piccioni L, Di Fusco SA, et al. Management of Acute Coronary Syndrome in Cancer Patients: It's High Time We Dealt with It. *J Clin Med* 2022;11:1792. <https://doi.org/10.3390/jcm11071792>
32. Ferrante G, Rao SV, Jüni P, et al. Radial versus femoral access for coronary interventions across the entire spectrum of patients with coronary artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1419–34. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.04.014>
33. Kwok CS, Wong CW, Kontopantelis E, Barac A, Brown SA, Velagapudi P, et al. Percutaneous coronary intervention in patients with cancer and readmissions within 90 days for acute myocardial infarction and bleeding in the USA. *Eur Heart J* 2021;42:1019–34. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1032>
34. Iliescu CA, Grines CL, Herrmann J, Yang EH, Cilingiroglu M, Charitakis K, et al. SCAI Expert consensus statement: Evaluation, management, and special considerations of cardio-oncology patients in the cardiac catheterization laboratory (Endorsed by the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervencionista). *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;87:895–9. <https://doi.org/10.1002/ccd.26375>
35. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43:4229–361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
36. Al Bitar M, Shantouf R, Al Azzoni A, Al Mahmeed W, Atallah B. Ischemia with no obstructed coronary arteries and microvascular testing procedures: a review of utility, pharmacotherapy, and current challenges. *Front Cardiovasc Med* 2025;12:1523352. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1523352>
37. Chang A, Kang N, Chung J, Gupta AR, Parwani P. Evaluation of Ischemia with No Obstructive Coronary Arteries (INOCA) and Contemporary Applications of Cardiac Magnetic Resonance (CMR). *Medicina (Kaunas)* 2023;59:1570. <https://doi.org/10.3390/medicina59091570>
38. Bajraktari G, Bytyçi I, Abdylil G, Ibrahim P, Bajraktari A, Karahoda R, et al. One-Month Dual Antiplatelet Therapy Reduces Major Bleeding Compared With Longer-Term Treatment Without Excess Stent Thrombosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Cardiol* 2023;227:91–7. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2024.07.010>
39. Lyons MD, Pope B, Alexander J. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy. *JAMA* 2024;332:420–1. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.5880>
40. Premji AM, Blegen MB, Corley AM, Ulloa J, Booth MS, Begashaw M, et al. Dual antiplatelet management in the perioperative period: updated and expanded systematic review. *Syst Rev* 2023;12:185. <https://doi.org/10.1186/s13643-023-02360-9>

6.3. Valvulopatías

Existen cuatro mecanismos principales por los cuales un paciente con cáncer desarrolla o empeora una enfermedad valvular:

6.3.1. Valvulopatía inducida por radiación: la radioterapia en el tórax, principalmente la utilizada para el tratamiento del linfoma de Hodgkin o el cáncer de mama izquierda, puede causar fibrosis y calcificación valvular. La enfermedad valvular inducida por radiación es un proceso degenerativo que comienza con la retracción de las válvulas, lo que genera en primera instancia regurgitación valvular, pero en una etapa posterior, cuando el engrosamiento y la calcificación predominan, puede generar estenosis. La regurgitación valvular es más común que la estenosis, siendo más frecuente la afectación de las cavidades izquierdas en comparación con las derechas, y dentro de éstas, la válvula aórtica por encima de la mitral. (3-4) El daño de la válvula aórtica se caracteriza por engrosamiento difuso, calcificación y fibrosis que puede afectar no solo a las valvas, sino también al anillo, a la aorta torácica proximal y la fibrosa mitro-aórtica (FMA). Esto último es de gran importancia ya que el engrosamiento de la FMA es un marcador de mal pronóstico quirúrgico. (3) Cuando la radioterapia compromete la válvula mitral, generalmente afecta el anillo y la región media y basal de las valvas, respetando los bordes libres y las comisuras. Esta característica particular, la diferencia de la enfermedad mitral reumática que habitualmente afecta las comisuras y provoca engrosamiento de los bordes de coaptación valvar. Los factores de riesgo para el desarrollo de disfunción cardiovascular radioinducida incluyen: dosis de radiación (≥ 30 Gy), tiempo desde la terapia, factores de riesgo cardiovasculares previos y la radioterapia asociada con la administración de antraciclinas. (6-7)

El periodo de latencia hasta la aparición de la valvulopatía puede extenderse a 10 o 20 años luego del tratamiento, por lo cual hoy estamos detectando pacientes que fueron tratados con técnicas que ya no se utilizan como la cobaltoterapia entre otras. En la actualidad, las mejoras en la planificación y dosificación de la radioterapia (dosis inferiores a 30 Gy), utilizando técnicas de mayor precisión, han permitido una reducción de la prevalencia de enfermedad valvular asociada a radioterapia a 1,4% a los 30 años. (4,6)

6.3.2. Valvulopatía secundaria a quimioterapia: la disfunción y la dilatación ventricular que pueden inducir algunas drogas (antraciclinas, trastuzumab y otros) provocan tironeamiento de las cuerdas tendinosas e hipoquinesia parietal que impide la correcta coaptación de las válvulas lo que genera una regurgitación de tipo secundaria, ya que no generan un daño directo sobre la válvula. Frecuentemente, este tipo de regurgitación mitral o tricuspídea es reversible al iniciar la terapia antiremodelado.

Algunos estudios recientes sugieren que el tratamiento quimioterápico con antraciclinas podría afectar directamente al aparato valvular, provocando fibrosis y disfunción directa del músculo papilar, con el consiguiente desarrollo de insuficiencia mitral. (7)

6.3.3. Valvulopatía por endocarditis trombótica no bacteriana: también conocida como endocarditis marántica, se debe al estado de hipercoagulabilidad provocado por el cáncer. Para obtener más información sobre este apartado remitimos al lector al capítulo correspondiente de endocarditis y cáncer.

6.3.4. Valvulopatía carcinoide: es una de las complicaciones más graves y específicas del síndrome carcinoide. Ocurre en aproximadamente del 20 al 50% de los pacientes con síntomas sistémicos, y es un marcador tardío y de mal pronóstico. Se debe a la producción de sustancias vasoactivas (serotonina) por parte de tumores del tubo digestivo que provocan metástasis hepáticas. La serotonina liberada por dichas metástasis estimula los receptores de la 5-hidroxitriptamina en los fibroblastos, provocando el depósito de placas de tejido fibroso blanquecino en el endocardio del corazón derecho. La monoaminoxidasa presente en los pulmones metaboliza la serotonina antes que llegue a las cavidades izquierdas, por ello el compromiso valvular izquierdo es infrecuente y se produce sólo por la presencia de un foramen oval permeable o de tumores neuroendocrinos pulmonares.

Las placas fibrosas pueden comprometer el endocardio de las aurículas y de los ventrículos provocando arritmias, y en las válvulas tricúspide y pulmonar generan fibrosis, tanto de las valvas como del aparato subvalvular, dando origen a regurgitación valvular grave.

El NT-proBNP es un marcador sensible para detectar la presencia y gravedad del compromiso cardíaco. Se debe medir en todos los pacientes con 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) (producto del metabolismo de la serotonina) elevado, utilizando un nivel de corte de 235–260 pg/ml para sospechar el compromiso cardíaco. Una secreción urinaria de 5-HIAA ≥ 50 umol también es compatible con el diagnóstico de compromiso cardíaco. (8)

La clínica y el ecocardiograma doppler color son claves para el diagnóstico y definición de la valvulopatía. La resonancia magnética es de gran utilidad complementaria.

El tratamiento debe abordar el control del tumor y de la insuficiencia cardíaca. Se indican diuréticos para la congestión y análogos de la somatostatina (octreotide y lanreotide) para reducir la serotonina plasmática y evitar que la fibrosis progrese. Si el paciente tiene una expectativa de vida razonable (>12 meses) y la valvulopatía es grave, se indica el recambio valvular. La mortalidad quirúrgica es del 11% a 1 mes, 31% a 12 meses y 56% a 24 meses. (9)

Existe controversia sobre el tipo de prótesis, pero dado el compromiso hepático y para evitar el riesgo de hemorragia se prefieren las prótesis biológicas, a pesar del riesgo de que la fibrosis carcinoide pueda comprometerlas. (10)

El reemplazo transcáteter de ambas válvulas es posible en un procedimiento aislado o simultáneo, proporcionando una terapia efectiva para pacientes con alto riesgo quirúrgico. (11–13) Cualquier intervención, cardíaca o no, requiere una infusión continua de octreótido endovenoso para prevenir una crisis carcinoide intraoperatoria, que puede ser fatal. (14)

La existencia previa o la detección al inicio del tratamiento oncológico de una valvulopatía grave es un factor de alto riesgo, sobre todo cuando se indican antraciclinas, terapias dirigidas a HER2 o inhibidores BRAF MEK. En el caso de otros tratamientos que requieran la infusión de alto volumen (por ejemplo platinos), la droga puede no tener efecto directo, pero la sobrecarga puede llevar al desarrollo de IC.

El envejecimiento de la población y la mejora en la supervivencia oncológica han llevado a que una proporción creciente de pacientes presenten concomitantemente estenosis aórtica grave y cáncer. La toma de decisiones debe basarse en las indicaciones establecidas por las guías actuales de práctica clínica para la población general, considerando además el pronóstico oncológico y las preferencias del paciente, con el objetivo de ofrecer un enfoque individualizado y seguro. Para citar un ejemplo, es válido destacar el peor pronóstico que tienen aquellos pacientes oncológicos con estenosis aórtica grave con indicación de intervención que no son tratados, particularmente cuando el estatus oncológico es favorable. (15,16)

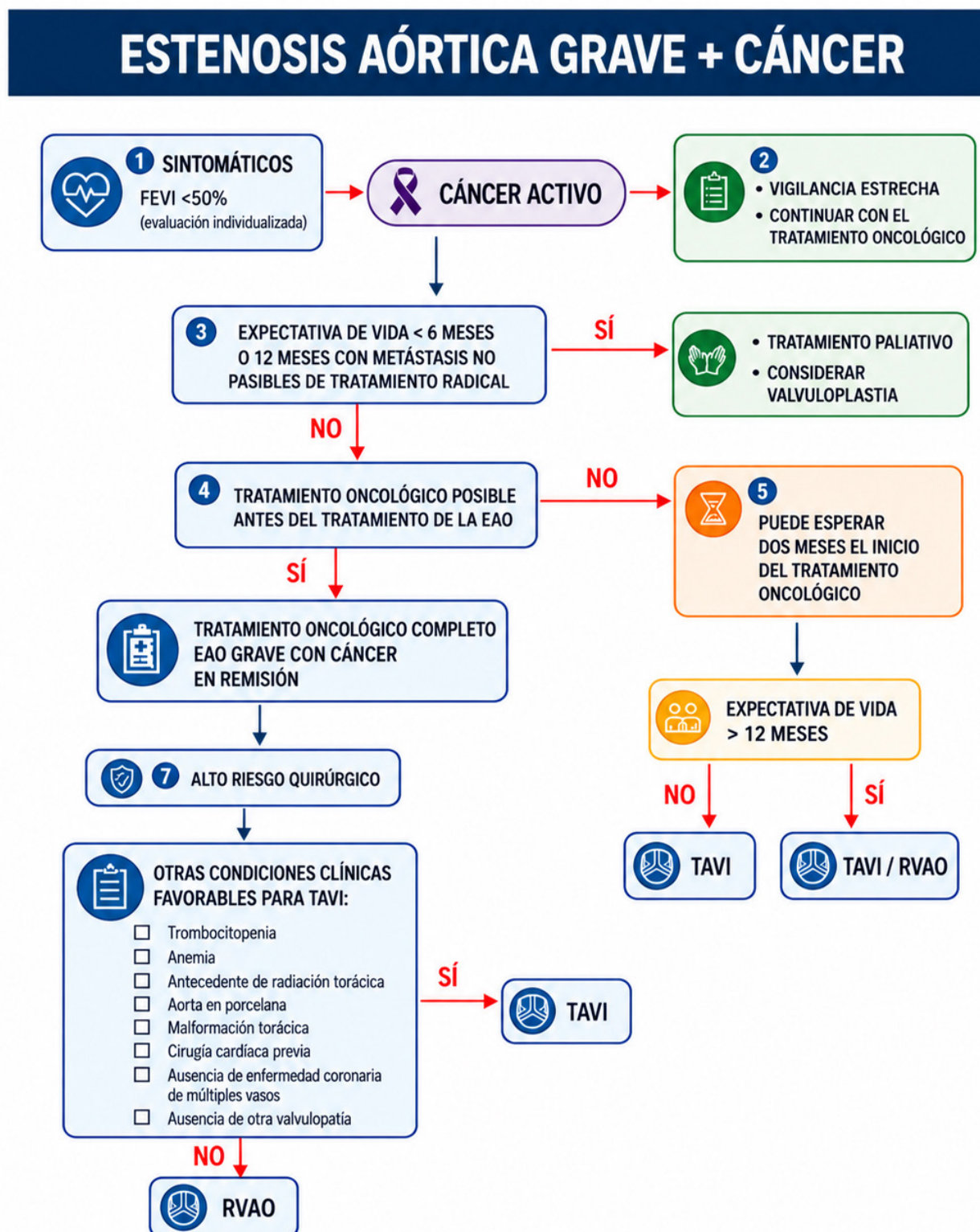
La cirugía cardíaca representa un desafío en pacientes con cáncer debido a la presencia de comorbilidades asociadas, fragilidad, citopenias, fibrosis mediastínica secundaria a radioterapia previa, dificultades en la cicatrización y la necesidad de iniciar con urgencia tratamientos oncológicos como cirugía, quimioterapia o terapias dirigidas que pueden afectar aún más la recuperación. Dadas las posibles complicaciones asociadas a la quimioterapia, como trombocitopenia, trastornos de la coagulación, inmunosupresión y mayor susceptibilidad a infecciones, deben considerarse estrategias terapéuticas que no requieran anticoagulación o antiagregación prolongadas, por lo que debería evitarse el implante de válvulas mecánicas.

Si el paciente presenta alto riesgo quirúrgico debido al cáncer u otras condiciones biológicas, se deben considerar procedimientos menos invasivos como el implante transcáteter de válvula aórtica (TAVI), la valvuloplastia aórtica con balón como tratamiento paliativo, o cuando esté justificado, la reparación percutánea borde con borde de la válvula mitral con MitraClip. (17–20) Estos procedimientos se presentan como una alternativa eficaz y menos invasiva para pacientes oncológicos ya que permiten acortar el tiempo de recuperación de dos meses a dos semanas y evitar demoras en el inicio o continuidad del tratamiento contra el cáncer. (21–23) Para ser candidatos a TAVI el paciente debería tener una expectativa de vida mayor a 1 año. (19)

Proponemos el siguiente algoritmo para el manejo de la estenosis aórtica grave en pacientes oncológicos (modificado de Faggiano y cols.) (24) *Figura 1.*

El manejo de la antiagregación plaquetaria (AAPT) en pacientes que se someten a un TAVI y tienen cáncer es uno de los mayores desafíos, ya que estos pacientes presentan un alto riesgo trombótico (por el cáncer y la prótesis) y un alto riesgo de sangrado (por la quimioterapia, las metástasis o las cirugías oncológicas pendientes). En pacientes oncológicos (y en pacientes con TAVI en general), la monoterapia, salvo que existan otras indicaciones (como un stent coronario reciente) se halla indicada con aspirina 100 mg/día de por vida. (25)

FIGURA 1. Algoritmo de Estenosis aórtica grave y cáncer.



EAO: estenosis aórtica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo;
RVAO: reemplazo valvular aórtico; TAVI: implante transcatóter de la válvula aórtica

TABLA 1. Recomendaciones para el manejo de valvulopatías en pacientes oncológicos

RECOMENDACIONES	CLASE	NIVEL DE EVIDENCIA
Se recomienda el manejo según el último consenso de valvulopatías de la SAC 2025, teniendo en cuenta el pronóstico oncológico y las preferencias del paciente.	I	C
Se debe considerar intervenir la estenosis aórtica grave (TAVI/RVAO), según el consenso valvulopatías de la SAC 2025 en pacientes con expectativa de vida mayor a 12 meses.	Ila	C

FIGURA CENTRAL. Valvulopatías en el paciente con cáncer



BIBLIOGRAFÍA

1. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, Davin L, et al; European Society of Cardiology Working Groups on Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomography and Cardiovascular Magnetic Resonance; American Society of Nuclear Cardiology; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance; Society of Cardiovascular Computed Tomography. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:721-40. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jet123>
2. Desai MY, Windecker S, Lancellotti P, Bax JJ, Griffin BP, Cahlon O, et al. Prevention, Diagnosis, and Management of Radiation-Associated Cardiac Disease: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:905-27. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.006>
3. Desai MY, Wu W, Masri A, Popovic ZB, Agarwal S, Smedira NG, et al. Increased aorto-mitral curtain thickness independently predicts mortality in patients with radiation-associated cardiac disease undergoing cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2014;97:1348-55. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.12.029>
4. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, Hauptmann M, van Nimwegen FA, Krol ADG, et al. Risk of valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:djv008. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv008>
5. Aleman BMP, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, van 't Veer MB, Baaijens MHA, de Boer JP, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood* 2007;109:1878-86. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-034405>
6. Gujral DM, Lloyd G, Bhattacharyya S. Radiation-induced valvular heart disease. *Heart* 2016;102:269-76. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308765>
7. Zahler D, Arnold JH, Bar-On T, Raphael A, Khoury S, Rozenbaum Z, et al. Valvular Heart Disease following Anthracycline Therapy—Is It Time to Look beyond Ejection Fraction? *Life (Basel)* 2022;12:1275. <https://doi.org/10.3390/life12081275>
8. Grozinsky-Glasberg S, Davar J, Hofland J, Dobson R, Prasad V, Pascher A, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2022 Guidance Paper for Carcinoid Syndrome and Carcinoid Heart Disease. *J Neuroendocrinol* 2022;34:e13146. <https://doi.org/10.1111/jne.13146>
9. Namkoong J, Andraweera PH, Pathirana M, Munawar D, Downie M, Edwards S, et al. A systematic review and meta-analysis of the diagnosis and surgical management of carcinoid heart disease. *Front Cardiovasc Med* 2024;11:1353612. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1353612>
10. Hack M, Bhamidipati CM. Management of carcinoid heart disease. *Curr Probl Cancer* 2024;52:101128. <https://doi.org/10.1016/j.crrprobcancer.2024.101128>
11. Heidecker B, Moore P, Bergsland EK, Merrick SH, Rao RK. Transcatheter pulmonic valve replacement in carcinoid heart disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:1046. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev121>
12. Khan JN, Doshi SN, Rooney SJ, Bhabra MS, Steeds RP. Transcatheter pulmonary and tricuspid valve-in-valve replacement for bioprosthesis degeneration in carcinoid heart disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:114. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev279>
13. Dannenberg V, Demirel C, Raderer M, Kiesewetter B, Reider L, Bartunek A, et al. Simultaneous Transcatheter Pulmonary and Tricuspid Valve Replacement in Carcinoid Heart Disease. *JACC Case Rep* 2025;30:103546. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2025.103546>
14. Xu A, Suz P, Reljic T, Are AC, Kumar A, Powers B, et al. Perioperative Carcinoid Crisis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2022;14:2966. <https://doi.org/10.3390/cancers14122966>
15. Minamino-Muta E, Kato T, Morimoto T, Taniguchi T, Nakatsuma K, Kimura Y, et al. Malignant disease as a comorbidity in patients with severe aortic stenosis: clinical presentation, outcomes, and management. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2018;4:180-8. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcy010>
16. Hita A, Stutzbach P, Carosella V, Carrero MC, Parcerisa MF, y cols. Consenso de valvulopatías. *Rev Argent Cardiol* 2025;93(Suplemento 14):1-136. <https://doi.org/10.7775/rac.v93.i1.20867>
17. Ye J, Soon JL, Webb J. Aortic valve replacement vs. transcatheter aortic valve implantation: Patient selection. *Ann Cardiothorac Surg* 2012;1:194-9.
18. Landes U, Iakobishvili Z, Vronsky D, Zusman O, Barsheshet A, Jaffe R, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Oncology Patients With Severe Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:78-86. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.10.026>
19. Coisne A, Lancellotti P, Habib G, Garbi M, Dahl JS, Barbanti M, et al. ACC/AHA and ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Diseases: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol* 2023;82:721-34. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.05.061>

20. Abu Ghosh Z, Shuvy M, Beerli R, Gotsman I, Falah B, Ibrahimi M, et al. Percutaneous Mitral Valve Repair in Cancer Patients with Heart Failure and Severe Mitral Regurgitation. *Isr Med Assoc J* 2022;24:140–3.
21. Płońska-Gościński E, Piotrowski G, Wojakowski W, Gościński P, Olszowska M, Lesiak M, et al. Management of valvular heart disease in patients with cancer: Multidisciplinary team, cancer-therapy related cardiotoxicity, diagnosis, transcatheter intervention, and cardiac surgery. *Kardiologia Polska* 2023;81:82–101. <https://doi.org/10.33963/KPa2023.0023>
22. Schechter M, Balanescu DV, Donisan T, Dayah TJ, Kar B, Gregoric I, et al. An update on the management and outcomes of cancer patients with severe aortic stenosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019;94:438–45. <https://doi.org/10.1002/ccd.28052>
23. Santangelo G, Moscardelli S, Barbieri L, Faggiano A, Carugo S, Faggiano P, et al. Aortic Valve Stenosis and Cancer: Problems of Management. *J Clin Med* 2023;12:5804. <https://doi.org/10.3390/jcm12185804>
24. Faggiano P, Lorusso R, Carugo S, Faggiano A. Heart Valve Team Conundrum: The Optimal Management Strategy of Severe Aortic Stenosis in Cancer Patients. *JACC Adv* 2023;2:100190. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2022.100190>
25. Capodanno D, Collet J-P, Dangas G, Montalescot G, Ten Berg JM, Windecker S, et al. Antithrombotic Therapy After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14:1688–703. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.06.020>

6.4. Arritmias cardíacas

Las arritmias observadas durante el tratamiento del cáncer son frecuentes, subdiagnosticadas y clínicamente relevantes en múltiples ocasiones.

La información en referencia a la incidencia y prevalencia es muy variable, ya que depende de muchos factores que predisponen a distintos tipos de arritmias y a la utilización de combinaciones de fármacos. Esto se traduce en una compleja adjudicación de un tipo particular de arritmia desencadenada, a una droga específica.

Las arritmias como manifestación de TCV-RTC incluyen TSV o ESV, TV o EV, FA, AA, prolongación del intervalo QTc con la consecuente torsades de pointe (TdP), BS o BAV. Este tipo de arritmias pueden manifestarse con síntomas leves o graves. El manejo terapéutico es complejo y requiere un abordaje integral: debe priorizar la estabilidad clínica, la corrección de factores reversibles, la evaluación de interacciones farmacológicas y la continuidad segura del tratamiento oncológico mediante discusión multidisciplinaria. (1)

Las arritmias en el contexto de un tratamiento antineoplásico ocurren frecuentemente por múltiples fenómenos:

1. Los pacientes más añosos son una población con una mayor incidencia de cáncer y también de arritmias, como la FA. Esto implica que la presencia de arritmias en este grupo etario sea frecuente.
2. Los esquemas antineoplásicos involucran múltiples fármacos con diferentes mecanismos de acción, por lo que resulta dificultoso identificar el efecto proarrítmico de un determinado fármaco.
3. Las alteraciones hidroelectrolíticas (sodio, potasio, calcio, magnesio, fósforo e hidrogeniones), la anemia, el estado nutricional, los antecedentes cardiovasculares, la presencia de factores de riesgo cardiovascular y las alteraciones previas del intervalo QT favorecen la aparición de eventos arrítmicos.
4. Muchos medicamentos coadyuvantes (metoclopramida, inhibidores del receptor 5-HT, inhibidores de receptores H2, quinolonas y antifúngicos) son potencialmente arritmogénicos.
5. Los pacientes con HTA, DBT, EV y tabaquismo presentan un riesgo incrementado de arritmia durante el tratamiento.

6.4.1 Fibrilación auricular

A pesar de la dificultad para conocer su real incidencia, diversos informes muestran un mayor riesgo de FA en los pacientes con cáncer. Un estudio danés de 28.333 pacientes con cáncer colorrectal mostró una mayor incidencia de FA que en el grupo control (OR: 11,8; IC 95%: 9,3–14,9). (2) En otro trabajo con 20.000 pacientes con cáncer de colon y de mama también se observó un mayor riesgo de FA (HR: 3,4; IC 95%: 2,1–5,6). (3)

El diagnóstico reciente de cáncer se asoció, dentro del primer año, con una incidencia de FA 4,4 veces mayor, ajustada por otros factores de riesgo. Además, es más frecuente en las cirugías oncológicas, principalmente en la de cáncer de pulmón (6–32%) y de colon (4–5%). (2)

Asimismo, la aparición de FA duplica el riesgo de embolismo y cuadruplica el de insuficiencia cardíaca. También aumenta la incidencia de sangrado mayor y empeora el pronóstico. (4,5) Existe un listado de drogas oncológicas señaladas como desencadenantes de FA, aunque esto no es fácil de establecer dada la presencia concomitante de múltiples factores de riesgo para desarrollar esta arritmia. La incidencia de FA asociada a drogas como el ibrutinib, melfalán y las antraciclinas es de alrededor del 10% (Tabla 1).

Tratamiento de la fibrilación auricular

El manejo terapéutico de la FA en el contexto del cáncer debe seguir las guías y no debería ser diferente al de los pacientes sin cáncer. Ante una aparición aguda con compromiso hemodinámico, la cardioversión eléctrica es de elección. En pacientes sin deterioro hemodinámico, se deberá evaluar la reversión farmacológica o eléctrica, o bien considerar el control de la frecuencia.

En los pacientes con cáncer activo existen situaciones clínicas que priorizan el control de frecuencia por sobre el control del ritmo (*Figura 1*). Los fármacos de elección son los BB solos o en combinación con digoxina. También podrían utilizarse BICa no dihidropiridínicos en casos seleccionados con FEVI conservada o ante inadecuada respuesta o intolerancia a los BB. Se sugiere mantener una FC en reposo inferior a 80 lpm, aunque algunos estudios avalan un control menos estricto inferior a 100 lpm (*lenient control*). (6,7)

TABLA 1. Incidencia de fibrilación auricular con las distintas drogas oncológicas

DROGAS		INCIDENCIA $\geq 10\%$	INCIDENCIA 1-10%
Antraciclinas	Doxorrubicina	X	
	Epirubicina	X	
	Idarrubicina	X	
	Mitoxantrona	X	
Antimetabolitos	Clofarabine+citarabina	X	
	5-fluoruracilo		X
	Capecitabina		X
	Gemcitabina		X
Alquilantes	Ciclofosfamida		X
	Melfalán (TAMO)	X	
ITK a. ITKB b. BCR-ABL c. Otros ITK	Ibrutinib		X
	Acalabrutinib		X
	Zanubrutinib		X
	Ponatinib		X
	Nilotinib		X
	Trametinib		X
	Ribociclib		X
IVEGF	Sorafenib		X
IBRAF	Vemurafenib		X
Anticuerpos monoclonales	Rituximab		X
Inmunomoduladores	Lenalidomida		X
	Interleuquina-2		X
CAR-T	Tisagenlecleucel		X
	Axicabtagene ciloleucel		X

CART-T: célula T con receptor de antígeno quimérico; IBRAF: inhibidor BRAF; ITKB: inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton; ITK: inhibidor de las tirosina quinasa; IVEGF: inhibidor del factor de crecimiento del endotelio vascular; TAMO trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos

El control del ritmo se indica cuando es claro que la FA desencadena IC y no responde al control de frecuencia. También es preferible el control del ritmo si las causas desencadenantes fueron reversibles, como la fiebre, retiro de un fármaco o alteraciones metabólicas. Las drogas más utilizadas una vez obtenida la reversión son la flecainida o propafenona cuando la FEVI está conservada y no hay cardiopatía isquémica asociada. En otros casos se recurre a la amiodarona.

Es fundamental considerar las interacciones farmacológicas entre los fármacos antiarrítmicos y los tratamientos antineoplásicos concurrentes. Por ejemplo, los ITKB como el ibrutinib, pueden elevar su concentración con el uso de amiodarona, diltiazem o verapamilo, ya que estas drogas antiarrítmicas inhiben el CYP3A. El ibrutinib también puede elevar los niveles de digoxina. (8)

Tratamiento anticoagulante

La situación es más compleja en lo que respecta a la prevención del tromboembolismo. Como se mencionó, la FA aumenta el riesgo de trombosis arterial en el cáncer, pero también el riesgo de sangrado. (9) Hay numerosos factores vinculados al cáncer que pueden ocasionar más sangrado por diferentes mecanismos: mielotoxicidad, liberación de factores fibrinolíticos, efecto procoagulante, leucemias, o por la localización del tumor como en el caso de cáncer metastásico, hepático, de vías urinarias o gastrointestinal. (10) También es importante sospechar el diagnóstico de cáncer oculto en los pacientes con FA que presentan sangrado con la anticoagulación. Se han informado casos de sangrado como primera manifestación de un cáncer en pacientes que reciben anticoagulantes orales directos. (11)

El puntaje CHADS2-VASc se utiliza para indicar anticoagulación en los pacientes con cáncer, aunque su uso no ha sido validado en esta población. Algunos tipos de cáncer como el de páncreas, útero y mama tienen una mayor incidencia de tromboembolismo. En estos casos, se pueden indicar anticoagulantes orales en pacientes con puntajes de 0-1. (12) Con respecto a la utilización de herramientas para evaluar riesgo hemorrágico, la más utilizada es el puntaje HAS-BLED.

FIGURA 1. Situaciones clínicas que favorecen el control de la frecuencia fibrilación auricular y cáncer

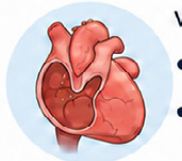
Situaciones clínicas en las que se favorece una estrategia de control de la frecuencia en pacientes oncológicos



- Tratamientos oncológicos proarrítmicos (ejemplo: antraciclinas, agentes alquilantes, inhibidor de la tirosina quinasas, inhibidor del factor de crecimiento vascular endotelial)



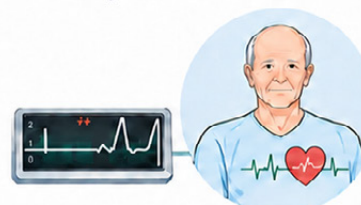
- Pacientes frágiles o ancianos
- Cáncer avanzado o enfermedad metastásica, en los que el objetivo terapéutico es sintomático y de calidad de vida



- Cardiopatía previa con aurícula izquierda dilatada, insuficiencia cardíaca o valvulopatías
- Cuando se prevean interacciones importantes con las drogas antiarrítmicas
- Antecedentes de fracasos o recurrencias con antiarrítmicos y cáncer activo



- Pacientes con cáncer activo, asintomáticos y con buen control de la frecuencia cardíaca



En los pacientes con cáncer y FA la estrategia TBIP es la indicada para el manejo de la anticoagulación es la propuesta por las guías europeas de cardio-oncología, donde:

- **T: Tipo de cáncer y riesgo trombótico según el puntaje CHADS₂-VASc.**
- **B: Riesgo de sangrado (*bleeding risk*):** plaquetas < 50.000, tumor de la vía urinaria o gastrointestinal, hemorragia reciente (<1 mes), lesiones cerebrales, clearance de creatinina < 50 mg/ml, puntaje HAS-BLED > 3.
- **I: Interacciones medicamentosas** (los inhibidores de CYP3A4 o glicoproteína P aumentan la concentración de los ACOD).
- **P: Preferencias del paciente.**

La indicación de anticoagulación en pacientes con FA y cáncer activo debe individualizarse. Los puntajes CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED pueden orientar la decisión, pero no deben utilizarse de manera aislada, ya que no han sido validados específicamente en cáncer activo. La estrategia debe integrar el tipo y estadio tumoral, el riesgo trombótico, el riesgo hemorrágico, el recuento plaquetario, la función renal y hepática, la vía oral, la absorción gastrointestinal, las interacciones farmacológicas y las preferencias del paciente.

Los pacientes con cáncer padecen frecuentemente trastornos metabólicos, interacciones farmacológicas y alimentarias que dificultan el tratamiento con dicumarínicos, por lo que el tratamiento con anticoagulante oral de acción directa (ACOD) es más seguro. Los metaanálisis de los análisis post hoc de estudios aleatorizados y observacionales que compararon ACOD con warfarina en pacientes con FA y cáncer mostraron una menor tasa de accidente cerebrovascular (RR 0,65; IC del 95%, 0,52-0,81; p < 0,001) y de hemorragia grave (RR 0,68, IC 95%, 0,50-0,92; p = 0,01) con los ACOD. (13)

Por estos datos, se sugiere el uso de ACOD en los pacientes con cáncer, a excepción de pacientes con valvulopatía mitral o prótesis valvulares mecánicas en los que se deben indicar antagonistas de la vitamina K. La heparina presenta un mejor rango terapéutico, facilidad de reversión en caso de sangrado o en los estados perioperatorios, pero no hay estudios que demuestren su eficacia en prevenir embolismo en la FA. Puede ser útil en pacientes con plaquetopenia marcada (con especial cuidado por la posibilidad de trombocitopenia inducida por heparina) o en presencia de interacciones farmacológicas.

En la *Tabla 2* se resumen las recomendaciones para el manejo de los pacientes con FA y cáncer.

TABLA 2

RECOMENDACIONES DE MANEJO DE FA	CLASE	NIVEL DE EVIDENCIA
Se recomienda que los pacientes con cáncer y FA tengan una consulta cardio-oncológica previa al inicio del tratamiento para optimizar el tratamiento de los factores de riesgo, reducir las posibilidades de recurrencia de FA, evaluar las posibles interacciones de las drogas, la prolongación del intervalo QT, los efectos pro-arritmicos y las posibilidades de tromboembolismo o hemorragia.	I	C
Se recomienda tomar las decisiones relativas a la reducción de la dosis del tratamiento oncológico o a su interrupción sólo de común acuerdo con el equipo oncológico y con el paciente debidamente informado.	I	C
Se debe considerar el tratamiento con anticoagulantes de acción directa como la primera opción en los pacientes con cáncer y FA (excepto en los pacientes con estenosis mitral moderada-grave y en aquellos con prótesis mecánica), para reducir el riesgo de tromboembolismo. De no estar disponible o poseer contraindicación (disfunción renal avanzada o interacciones farmacológicas significativas) se puede recomendar el uso de los antagonistas de la vitamina K.	Ila	C
Se debe considerar el uso de betabloqueantes para la estrategia de control de la frecuencia cardíaca en pacientes que desarrollan FA en contexto de tratamiento del cáncer activo.	Ila	C

FIGURA CENTRAL. Fibrilación auricular en el paciente con cáncer



6.4.2 Intervalo QT corregido prolongado

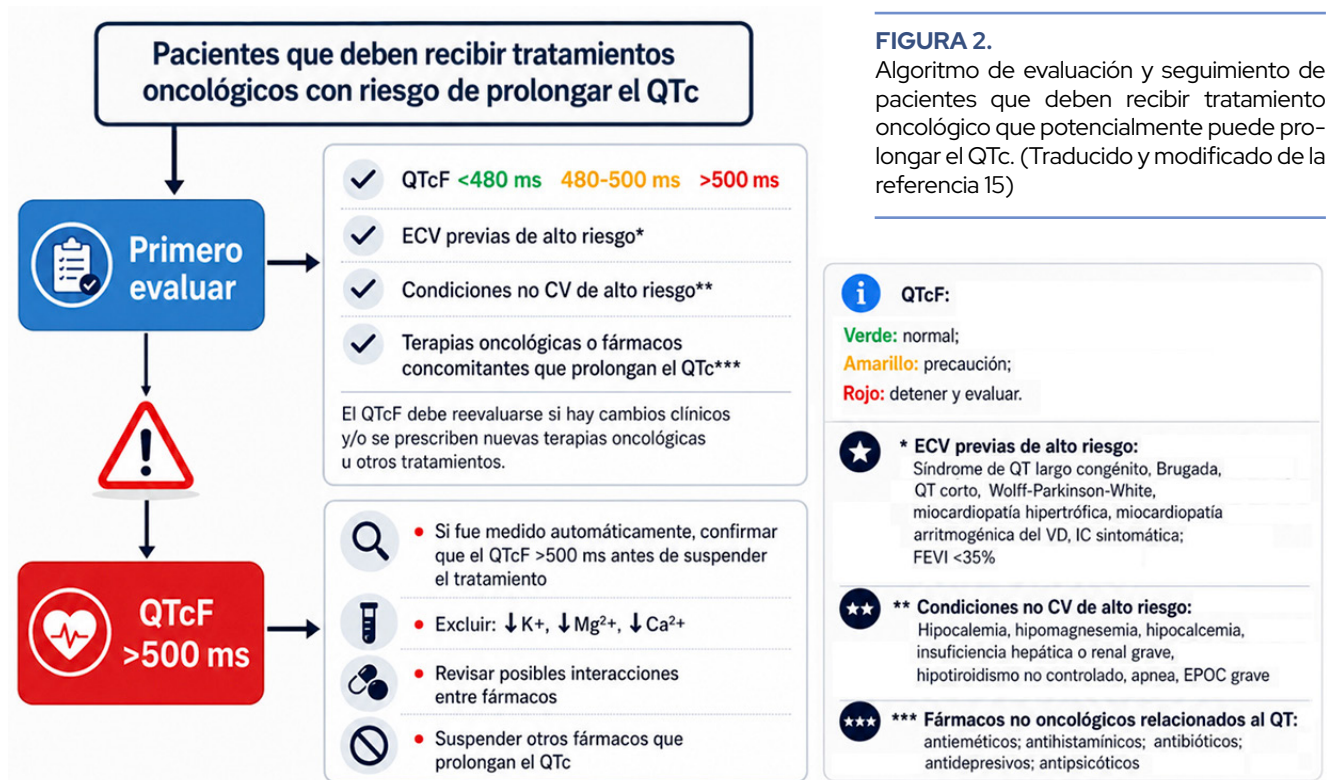
El límite superior para los valores de QTc normales son 450 ms para los hombres y 460 ms para las mujeres. (14)

La prolongación del intervalo QT es un fenómeno que ocurre con relativa frecuencia en esta población, debido al efecto de algunos tratamientos antineoplásicos, sumados a diversos factores que favorecen este fenómeno y que se presentan con mayor frecuencia en los pacientes oncológicos. Por este motivo, la evaluación electrocardiográfica previa al inicio de los tratamientos es indispensable. Para la medición del intervalo QT se debe utilizar la fórmula de Fridericia ($QTc = QT / \sqrt[3]{RR}$) que resulta más precisa en esta población, y sobre todo en los rangos de frecuencia cardíaca más elevada. (15,16)

Los cambios del intervalo QT siempre deben ir acompañados de un exhaustivo análisis de causas clínicas, hidroelectrolíticas o farmacológicas que pudieran favorecer tal prolongación, para evitar adjudicar erróneamente esta complicación al tratamiento antineoplásico (Figura 2). (15-17) Estas eventualidades pueden ocasionar una prolongación del QTc por sí solas o tener un efecto sinérgico con drogas cardiotóxicas (Tabla 3).

El riesgo en la prolongación del QTc reside en que valores por encima de los 500 ms presentan un riesgo tres veces mayor de TdP y muerte, que obliga al monitoreo y toma de decisiones en términos de continuar o modificar el tratamiento.

En este punto el enfoque multidisciplinario es crucial. El manejo y la monitorización en este contexto pueden obligar a la suspensión del tratamiento. No obstante, la decisión de modificar la terapéutica oncológica debe ser considerada también de manera multidisciplinaria, asumiendo muchas veces riesgos necesarios para lograr el control de la patología oncológica. Es importante tener en cuenta que es mucho más frecuente el hallazgo de prolongación del intervalo QTc que el desarrollo de taquicardia ventricular polimorfa. Los cambios en el intervalo QT >60 ms desde el valor basal no deberían afectar de forma rutinaria las decisiones terapéuticas, si el QTc permanece <500 ms. (15)



Muchos fármacos, más allá de los oncológicos, utilizados en esta población favorecen la prolongación del intervalo QTc, como los antieméticos, antibióticos y antidepresivos, entre otros. Un coadyuvante de uso frecuente en los ciclos de quimioterapia que merece ser mencionado es el ondansetrón, que puede prolongar el intervalo QTc y que resulta particularmente riesgoso en los pacientes con sustrato cardíaco previo y en la asociación con fármacos que también producen prolongación del intervalo QTc. Por ello, la dosis de ondansetrón debería ajustarse al peso y evitar superar los 16 mg intravenosos por dosis.

En la *Tabla 4* se describen las recomendaciones para el manejo del intervalo QTc en los pacientes con cáncer.

6.4.3 Bradiarritmias

La BS es un fenómeno común durante el tratamiento oncológico y muchas drogas pueden ocasionarla. Las drogas que más se asocian con la aparición de BS son el paclitaxel, la talidomida, el 5-FU (por espasmo coronario) y los inhibidores ALK (crizotinib y ceritinib) que pueden producir bradicardia sinusal en hasta el 41% de los pacientes. (13) Habitualmente, la disminución de la frecuencia cardíaca es transitoria y asintomática, sin relevancia clínica, pero cuando es grave y sintomática se debe considerar modificar la dosis o el tipo de droga que la ocasiona.

Los BAV inducidos por drogas contra el cáncer suelen ser de primer grado, pero cuando la prolongación del PR alcanza los 300 ms existe riesgo de BAV de mayor grado. El trióxido de arsénico también puede provocar distintos grados de BAV. Es excepcional la necesidad de marcapasos en este contexto y cada caso se debe evaluar de manera individual.

En pacientes tratados con inhibidores de puntos de control inmunitario, la aparición de bradicardia significativa, bloqueo auriculoventricular avanzado, arritmias ventriculares, elevación de troponina o síntomas compatibles con miocarditis debe considerarse una señal de alarma.

La realización de ECG seriados y Holter puede ayudar a la toma de decisiones.

TABLA 4. Recomendaciones para el manejo del intervalo QTc en los pacientes con cáncer.

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD CARCINOIDE CARDÍACA	CLASE	NIVEL DE EVIDENCIA
Se recomienda realizar un ECG previo al inicio del tratamiento del cáncer con drogas cardiotoxicas a todos los pacientes para detectar la presencia de arritmias y evaluar su QTc basal.	I	C
Se recomienda QTc por Fridericia, ECG 7-14 días tras iniciar ITK de alto riesgo, seguimiento mensual los primeros 3 meses y luego cada 3-6 meses.	I	C
En pacientes con QTc prolongado > 450 ms se recomienda realizar ECG seriado, una evaluación de electrolitos y medicación concomitante, y mantener el tratamiento oncológico.	I	C
En pacientes con QTc prolongado > 500 ms, asintomáticos, se recomienda su internación en área con monitoreo cardíológico, suspensión del tratamiento oncológico, monitoreo ECG continuo, evaluación de electrolitos y medicación concomitante, y ECG seriado hasta que el QTc sea menor de 480 ms. Se recomienda reiniciar el tratamiento oncológico con el mismo fármaco en dosis más bajas en los casos donde no pueda sustituirse el antineoplásico causal de la prolongación del QTc.	I	C
En pacientes con QTc prolongado > 500 ms, sintomáticos o con muerte súbita, se recomienda su internación en área de cuidados intensivos, suspensión del tratamiento oncológico, monitoreo ECG continuo, evaluación de electrolitos y medicación concomitante, y ECG horario hasta que el QTc sea menor de 480 ms. Se recomienda no reiniciar el tratamiento oncológico con el fármaco causante de la prolongación del QTc.	I	C

FIGURA CENTRAL. Intervalo QTc prolongado en el paciente oncológico

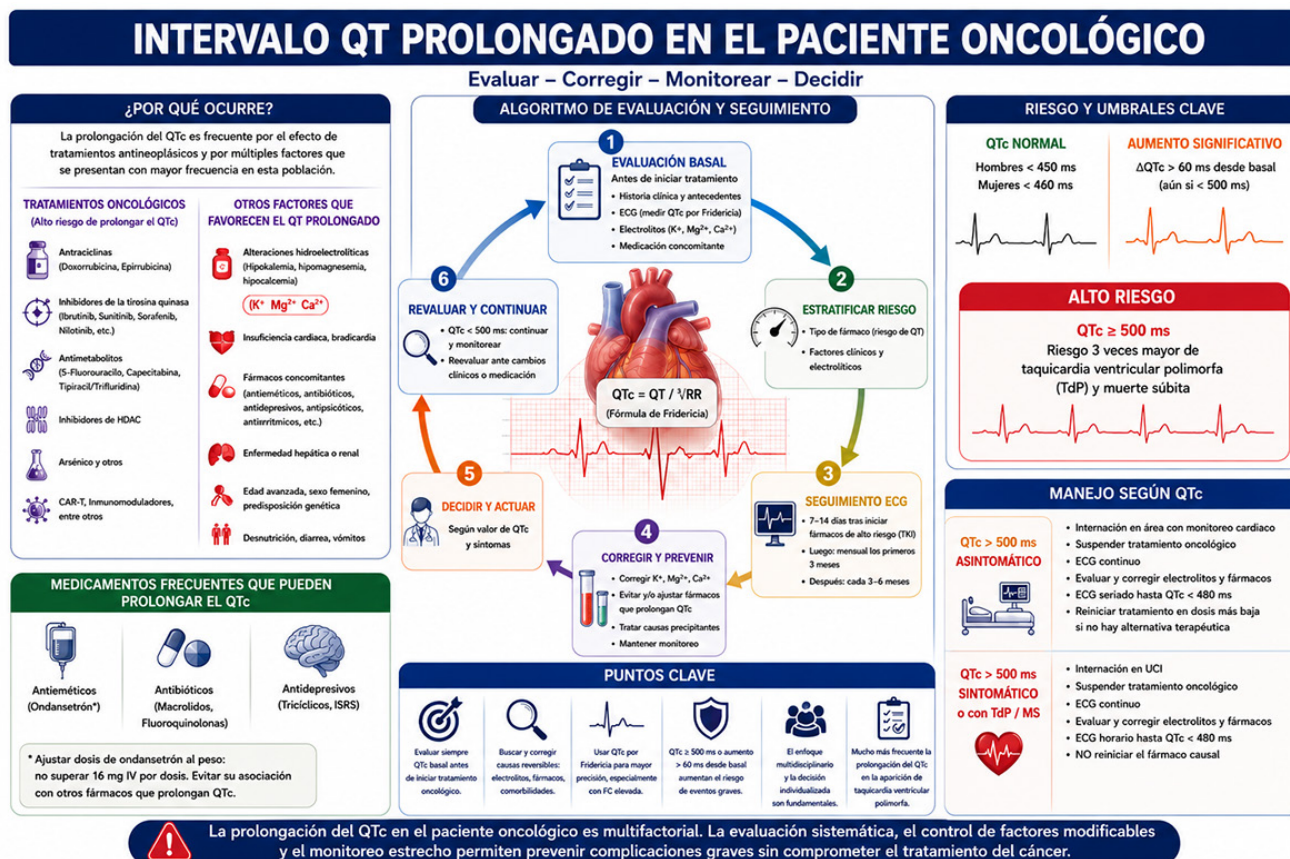
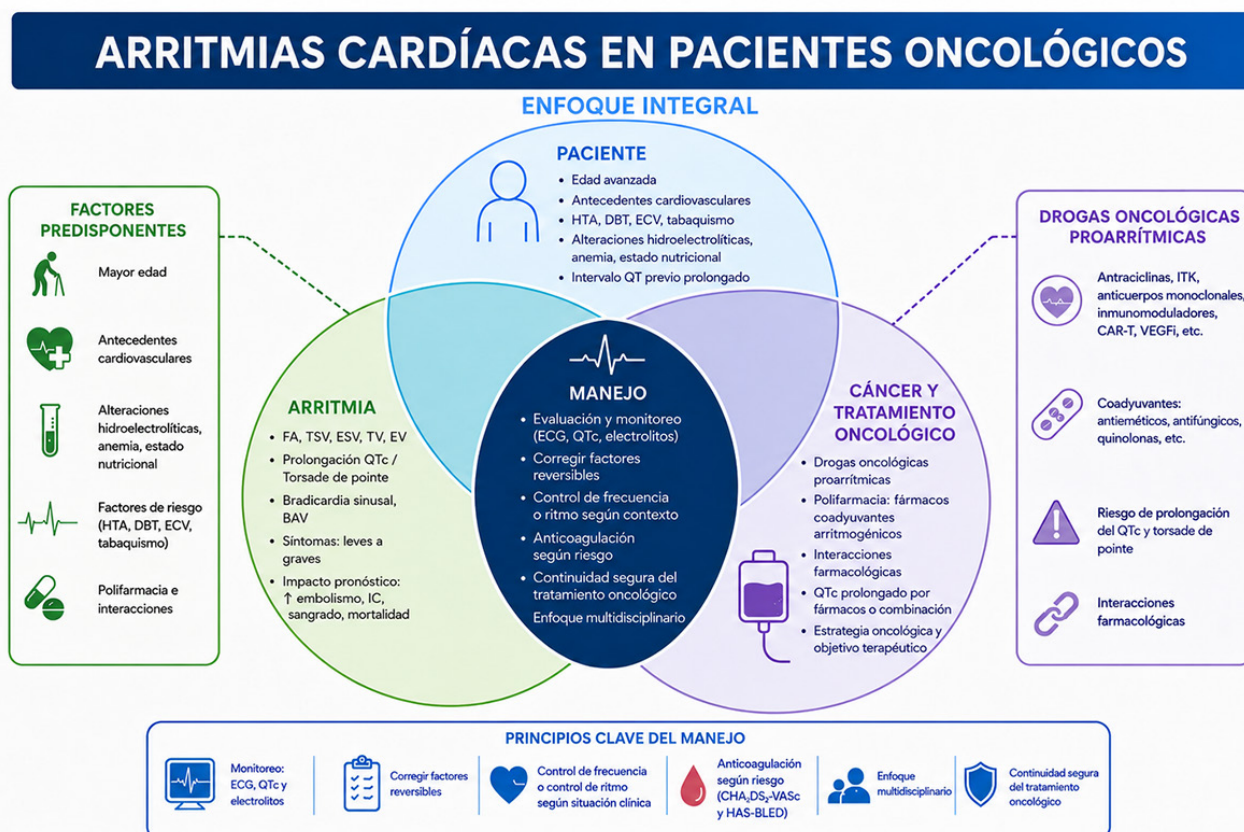


FIGURA CENTRAL. Arritmias cardíacas en el paciente oncológico.



BIBLIOGRAFÍA

1. Fradley MG, Beckie TM, Brown SA, Cheng RK, Dent SF, Nohria A, et al. Recognition, prevention, and management of arrhythmias and autonomic disorders in cardio-oncology: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021;144:e41-e55. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000986>
2. Erichsen R, Christiansen CF, Mehnert F, Weiss NS, Baron JA, Sørensen HT. Colorectal cancer and risk of atrial fibrillation and flutter: a population-based case-control study. *Intern Emerg Med* 2012;7:431-8. <https://doi.org/10.1007/s11739-011-0701-9>
3. Chu G, Versteeg HH, Verschoor AJ, Trines SA, Hemels MEW, Ay C, et al. Atrial fibrillation and cancer - An unexplored field in cardiovascular oncology. *Blood Rev* 2019;35:59-67. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.03.005>
4. Murtaza M, Baig MMA, Ahmed J, Serbanoiu LI, Busnatu SS. Higher Mortality Associated With New-Onset Atrial Fibrillation in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:867002. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.867002>
5. Leiva O, AbdelHameid D, Connors JM, Cannon CP, Bhatt DL. Common Pathophysiology in Cancer, Atrial Fibrillation, Atherosclerosis, and Thrombosis: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol* 2021;3:619-34. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.011>
6. Groenveld HF, Crijns HJ, Van den Berg MP, Van Sonderen E, Alings AM, Tijssen JG, et al; RACE II Investigators. The effect of rate control on quality of life in patients with permanent atrial fibrillation: data from the RACE II study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1795-803. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.055>
7. Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, Casado-Arroyo R, Caso V, Crijns HJGM, et al; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2024;45:3314-414. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>
8. Beavers CJ, Rodgers JE, Bagnola AJ, Beckie TM, Campia U, Di Palo KE, et al; American Heart Association Clinical Pharmacology Committee and Cardio-Oncology Committee of the Council on Clinical Cardiology and Council on Genomic and Precision Medicine; and the Council on Peripheral Vascular Disease. Cardio-Oncology Drug Interactions: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2022;145:e811-38. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001056>
9. Vedovati MC, Giustozzi M, Verdecchia P, Pierpaoli L, Conti S, Verso M, et al. Patients with cancer and atrial fibrillation treated with doacs: A prospective cohort study. *Int J Cardiol* 2018;269:152-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.07.138>
10. Pastori D, Marang A, Bisson A, Menichelli D, Herbert J, Lip GYH, et al. Thromboembolism, mortality, and bleeding in 2,435,541 atrial fibrillation patients with and without cancer: A nationwide cohort study. *Cancer* 2021;127:2122-9. <https://doi.org/10.1002/cncr.33470>
11. Hu YF, Chang SL, Chern CM, Wu CH, Lin YJ, Lo LW, et al. Bleeding and New-Onset Cancers in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Nonvitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Am J Cardiol* 2019;123:782-6. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.11.046>
12. D'Souza M, Carlson N, Fosbøl E, Lamberts M, Smedegaard L, Nielsen D, et al. CHA2DS2-VASc score and risk of thromboembolism and bleeding in patients with atrial fibrillation and recent cancer. *Eur J Prev Cardiol* 2018;25:651-8. <https://doi.org/10.1177/2047487318759858>
13. Mariani MV, Magnocavallo M, Straito M, Piro A, Severino P, Iannucci G, et al. Direct oral anticoagulants versus vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation and cancer a meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2021;51:419-29. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02304-3>
14. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation* 1993;88:782-4. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.88.2.782>
15. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43:4229-361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
16. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J* 2022;43:280-99. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab674>
17. Lax J, Piñeiro D, Zylberman M, Aballay L, Baratta S, Bermann A y cols. Consenso de Cardio-oncología. Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. *Rev Argent Cardiol*. 2019;87(Supl 5):1-88.

6.5. Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es una de las complicaciones más frecuentes de los tratamientos oncológicos, con una prevalencia del 35 al 45%, similar a la población general, pero que puede aumentar significativamente durante el tratamiento oncológico dependiendo del fármaco utilizado y del uso de tratamientos adyuvantes, como son los corticoesteroides, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y la terapia hormonal con antiandrógenos. Otros factores, como el dolor, el estrés, las alteraciones renales, la obesidad y la apnea del sueño también pueden contribuir con la aparición de HTA. (1)

La HTA se asocia con mecanismos multifactoriales, incluidos los efectos vasculares y renales directos de los fármacos oncológicos. Puede manifestarse desde el inicio de la terapia y persistir incluso tras su finalización. Su presencia en valores elevados (180/110) no solo implica la interrupción del tratamiento del cáncer, sino que también incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad.

Los pacientes con cáncer pueden presentar HTA como resultado de la coexistencia de factores de riesgo compartidos y por los efectos directos y/o indirectos del tratamiento oncológico. La toxicidad que afecta a los órganos blancos, ya sea inducida por la HTA o por la quimioterapia, intensifica la respuesta hipertensiva, generando así un círculo vicioso. (2)

Los distintos tipos de HTA se describen en la *Tabla 1*.

La HTA inducida por antiangiogénicos y otros tratamientos se reporta usando los *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), un sistema de clasificación diseñado para evaluar las toxicidades de la quimioterapia. (1) En la *Tabla 2* se describe el cuadro comparativo entre CTCAE y la clasificación de HTA del último Consenso Argentino de HTA 2025.

Es importante aclarar que la clasificación de HTA se ha modificado a lo largo de la última década, y difiere de la utilizada en los estudios de drogas antineoplásicas, lo que puede llevar a confusiones en los reportes y limita la posibilidad de establecer comparaciones.

TABLA 1. Hipertensión arterial y cáncer

TIPO DE HIPERTENSIÓN	DESCRIPCIÓN
Hipertensión de aparición reciente (de novo)	Elevación de la presión arterial que se presenta por primera vez durante tratamiento oncológico.
Hipertensión tardía post-tratamiento	Desarrollo de hipertensión arterial alejada en el tiempo tras finalizar la terapia antineoplásica.
Hipertensión preexistente	Pacientes que ya presentaban presión arterial elevada antes de iniciar el tratamiento contra el cáncer.
Hipertensión agravada por el tratamiento oncológico	Empeoramiento de una hipertensión previa como consecuencia de la terapia antineoplásica.

El desarrollo de HTA relacionado con el tratamiento del cáncer puede ocurrir desde el inicio hasta un año después. La incidencia depende de múltiples variables, como el tipo de fármaco, la dosis y la pauta utilizada, entre otras. La HTA preexistente, la edad > 60 años, el sexo femenino, un índice de masa corporal elevado y la disfunción renal basal son factores de riesgo para el desarrollo de HTA durante el tratamiento oncológico. Se ha evidenciado que la gravedad de la HTA depende de la dosis y parece ser transitoria. (3,4)

En cuanto a la radioterapia, esta también puede inducir HTA mediante distintos mecanismos. La irradiación craneocervical puede dañar los barorreceptores carotídeos y provocar denervación con fallo del reflejo barorreceptor, generando HTA lábil o crisis hipertensivas. También está descripta como causa de HTA secundaria, si bien es infrecuente, a la estenosis de la arteria renal relacionada con la irradiación abdominal. (5)

En la *Tabla 3* se describen los principales tratamientos oncológicos vinculados al desarrollo de HTA.

Los anti-angiogénicos son el grupo de agentes antineoplásicos más relacionado con el desarrollo de HTA. Esta clase de agentes incluyen a los ITK y a los anticuerpos monoclonales.

Los mecanismos implicados dependen del tipo de fármaco, pero entre los más estudiados se destacan:

- La inhibición del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés *vascular endothelial growth factor*) reduce la producción de óxido nítrico (ON), una sustancia vasodilatadora clave, lo que conduce a la vasoconstricción, al aumento de la resistencia periférica con la consiguiente disfunción endotelial, y a la activación del sistema renina angiotensina, lo que genera una elevación de la presión arterial. También incrementa el estrés oxidativo y las especies reactivas del oxígeno, lo que daña el endotelio vascular y contribuye al remodelado vascular. (6)
- Otro mecanismo propuesto es la disminución de la densidad capilar (rarefacción). Se ha observado que la inhibición de la angiogénesis conduce a una pérdida de capilares funcionales, lo que aumenta la resistencia vascular periférica.

Los inhibidores de la calcineurina pueden causar una vasoconstricción generalizada con activación del sistema simpático y activación del sistema renina angiotensina-aldosterona como mecanismo hipertensivo. (7) Los compuestos a base de platino lesionan las células renales tubulares y producen daño mitocondrial celular, aumento del estrés oxidativo, apoptosis y disminución del ON. (8)

El tratamiento hormonal con fármacos antiandrógenos como la abiraterona también producen HTA, porque al inhibir la producción de testosterona incrementa la acumulación de mineralocorticoides. (9)

TABLA 2. Cuadro comparativo de la clasificación de hipertensión arterial según CTCAE v5 (*Common Terminology Criteria for Adverse Events versión 5*) y el Consenso Argentino de HTA 2025. (2)

GRADO / CATEGORÍA	CTCAE V5.0 (ONCOLÓGICO)	CONSENSO ARGENTINO DE HTA 2025	
Grado 1	PAS 120–139 mmHg o PAD 80–89 mmHg	PA normal	<130–<80 mmHg
Grado 2	PAS 140–159 mmHg o PAD 90–99 mmHg	PA Limítrofe	130–139 /80–89 mmHg
Grado 3	PAS >160 mmHg o PAD >100 mmHg	HTA nivel 1	140–159/90–99 mmHg
Grado 4	Amenaza la vida (ej. HTA maligna, daño neurológico)	HTA nivel 2	≥160–≥100 mmHg
Grado 5	Muerte	HTA sistólica aislada	≥140–<90 mmHg

TABLA 3. Principales tratamientos oncológicos vinculados al desarrollo de hipertensión arterial (modificada del Manual cardio-oncología 2024). (1)

CLASE DE FÁRMACOS	EJEMPLOS	INCIDENCIA ESTIMADA DE HTA	COMENTARIOS
Inhibidores de VEGF (antiangiogénicos)	Bevacizumab Aflibercept Ramucirumab	20–60%	Alto riesgo; efecto dosis-dependiente
Inhibidores de tirosinas quinasa (ITK)	Sunitinib Sorafenib Axitinib Lenvatinib	30–70%	Elevada incidencia; puede ser de inicio agudo
Inhibidores BRAF/MEK	Vemurafenib Dabrafenib Encorafenib Trametinib Binimetinib Cobimetinib	19,5%	Más frecuente con BRAF
Inhibidores del proteasoma	Bortezomib Carfilzomib	Variable	Más frecuente con Carfilzomib; también asociado con disfunción endotelial
Inhibidores de la síntesis de andrógenos	Abiraterona Leuprolida	15–26%	Más frecuente con Abiraterona
Compuestos a base de platinos	Cisplatino Carboplatino Oxaliplatino	53%	HTA de aparición más tardía
Inhibidores de la calcineurina	Tacrolimus Ciclosporina	30–60%	Luego del Trasplante de precursores hematopoyéticos
Inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (ITKB)	Ibrutinib Acalabrutinib	71%	HTA de novo y empeoramiento de HTA preexistente
Inhibidores de la quinasa RET	Selpercatinib Pralsetinib	21–41%	Más frecuente con Selpercatinib, mecanismo desconocido
Inhibidores de la aromatasa	Anastrozol Letrozol Exemestano	8–13%	Más frecuente con anastrozol
Inhibidores de mTOR	Everolimus Sirolimus	10–25%	Relacionado con alteración del metabolismo vascular y renal
Inhibidores de los puntos de control inmunitarios (ICI)	Nivolumab Pembrolizumab Ipilimumab	<10%	Menor incidencia, pero con potencial de daño vascular indirecto
Corticoides y AINE (coadyuvantes)	Prednisona Dexametasona Celecoxib	Frecuente	Elevan la PA por retención de sodio y activación del eje renina-angiotensina

6.5.1. Diagnóstico, evaluación, seguimiento y tratamiento de la hipertensión arterial

Es importante destacar que los pacientes con enfermedad oncológica no están adecuadamente representados o son excluidos de los ensayos clínicos aleatorizados que evalúan estrategias terapéuticas cardiovasculares, incluyendo aquellos orientados al tratamiento de la HTA. Esta omisión metodológica ha generado una brecha significativa en la evidencia disponible, dificultando la definición de objetivos terapéuticos óptimos de presión arterial en esta población. (10)

Desde hace más de una década este tema ha sido abordado, a través de sus documentos de posición por las sociedades científicas, nacionales y extranjeras, de diferentes especialidades/disciplinas: cardiología, hipertensión arterial y cardio-oncología, así como por los libros del Consejo de Cardio-Oncología editados por la SAC. (10-14)

En un estudio de cohorte prospectivo sobre más de 17.000 pacientes con cáncer, se determinó que la hipertensión era la comorbilidad más frecuente (prevalencia del 38%). Otro meta-análisis de 29.000 pacientes con cáncer mostró un riesgo relativo 3,8 veces mayor de hipertensión en los pacientes tratados con un inhibidor de la tirosina quinasa, comparados con los sujetos del grupo control. (10)

La correcta determinación de la presión arterial es fundamental para el diagnóstico y manejo de la HTA en esta población. Es importante tener en cuenta que otros factores como el dolor, la ansiedad durante las consultas o el uso de fármacos como AINE, agentes estimulantes de la eritropoyesis y corticosteroides pueden influir en los valores obtenidos en la medición. (11)

La técnica adecuada es la misma que para la población en general. Antes de medir la PA se recomienda que el paciente permanezca sentado en reposo absoluto durante al menos 3 a 5 minutos. Es importante que la vejiga esté vacía y que el paciente no haya realizado actividad física, ingerido cafeína ni fumado en los 30 minutos previos. Durante la medición, el paciente debe mantener los pies apoyados en el suelo, sin cruzar las piernas, y la espalda debe estar recta y bien sostenida. El brazo seleccionado debe estar relajado y colocado a la altura del corazón, el antebrazo en pronación, brazaletes sobre el brazo desnudo. Se sugiere utilizar un tensiómetro automático que esté calibrado y validado, con un brazalete de tamaño apropiado para la circunferencia del brazo del paciente. Se deben realizar tres mediciones consecutivas con un minuto de intervalo y calcular el promedio de los valores obtenidos. En los pacientes diabéticos y en ancianos se deben realizar también mediciones en posición de pie. Si se detectan cifras elevadas de PA es necesario confirmar el diagnóstico de HTA. Se recomienda seguir el esquema para el diagnóstico de HTA sugerido por el Consenso Argentino de Hipertensión Arterial 2025. (2)

Tradicionalmente, los efectos de las drogas oncológicas sobre la PA se han evaluado mediante la medición de la presión arterial de consultorio (PAC). Si bien las mediciones fuera del consultorio han sido poco estudiadas en esta población, son importantes en el seguimiento de estos pacientes. En relación con los dos métodos disponibles, el monitoreo ambulatorio de la presión arterial (MAPA) y el monitoreo domiciliario de la presión arterial (MDPA) ofrecen beneficios relevantes, en el control del tratamiento y en la posibilidad de descartar el fenómeno de "guardapolvo blanco" y la hipertensión enmascarada. En un pequeño estudio retrospectivo que investigó la diferencia entre las mediciones de la PA registradas por médicos y enfermeras en pacientes con cáncer de mama antes del inicio de la quimioterapia, se observó que casi el 60% de los pacientes tenían un efecto de guardapolvo blanco significativo. De manera similar, la hipertensión enmascarada también es bastante frecuente entre los pacientes con cáncer y puede causar un subdiagnóstico en el consultorio. Esto es especialmente cierto para la HTA causada por IVEGF e inhibidores del proteasoma, que pueden ser dependientes de la dosis y transitorias. Azizi y cols. evaluaron el MDPA en 14 pacientes que recibieron sunitinib y encontraron que la PA aumentó en la primera semana del inicio del tratamiento y disminuyó entre la primera y segunda semana después de suspender la terapia. En un estudio observacional prospectivo realizado por Mir y colaboradores, se encontró que el MDPA dos veces al día permitió detectar HTA en etapas tempranas con una frecuencia más de dos veces superior en comparación con las mediciones en consultorio (55% versus 24%; $p < 0,001$).

Como resultado, la mayoría de las pautas recomiendan MAPA o MDPA, especialmente al iniciar o titular medicamentos como los IVEGF, que pueden causar potencialmente un aumento rápido de la PA y una emergencia hipertensiva si no se detectan. (5) Algunos autores sugieren que deberían incorporarse estos métodos complementarios de manera rutinaria en los ensayos clínicos de fármacos no cardiovasculares con el fin de establecer la verdadera incidencia de hipertensión arterial en pacientes oncológicos. En este sentido, en pacientes tratados

con agentes antiangiogénicos, el uso de MAPA ha demostrado una mayor detección de HTA en comparación con la medición de PAC. En un estudio con pacientes tratados con sunitinib, el 20% tenían HTA no controlada previo al inicio del tratamiento. El estudio incluyó 40 pacientes y se realizó MAPA antes de iniciar el ITK y a las 2, 4 y 6 semanas de tratamiento. Un 83% tenían MAPA anormal en la segunda semana. Se diagnosticó HTA en 15/36 pacientes evaluados, 11/36 requirieron aumento de medicación antihipertensiva. Los pacientes con MAPA normal en la semana 2 no desarrollaron alteraciones en las semanas subsiguientes. En un estudio con otro ITK, sorafenib, que realizó MAPA a la semana de iniciar tratamiento, se informó un aumento en el promedio de la PA sistólica y diastólica de 10,8 y 8 mmHg entre los días 6 y 10, con un *plateau* posterior.

En síntesis, no existen normas uniformes para el uso de mediciones ambulatorias de PA por lo cual cada centro debería adaptar las guías de seguimiento publicadas por las sociedades científicas a la realidad institucional y al equipamiento disponible. Se sugiere el uso de MAPA en pacientes oncológicos en los siguientes escenarios:

- Previo al inicio de antiangiogénicos: en pacientes hipertensos en tratamiento, para determinar si están adecuadamente controlados.
- Previo al inicio de antiangiogénicos: en pacientes sin antecedentes de HTA, pero con registro de PAC $\geq$ 140/90 mmHg.
- Entre la semana 4 y 6 de iniciado el tratamiento antiangiogénico.
- En pacientes que desarrollan nuevamente HTA durante el tratamiento antiangiogénico e inician tratamiento antihipertensivo para evaluar respuesta terapéutica.
- En pacientes hipertensos resistentes a terapia antihipertensiva.

Se sugiere MDPA durante los primeros 15 días de iniciado el tratamiento con antiangiogénicos. (12)

El abordaje clínico de este tipo de pacientes requiere una estrategia individualizada que contemple no solo las guías generales para la población hipertensa, sino también los desafíos únicos que presenta el entorno cardio-oncológico. Se sugiere una evaluación inicial del paciente, teniendo en cuenta sus antecedentes y otros factores de riesgo, para estratificar inicialmente según scores vigentes.

Antes de comenzar este tipo de terapias, se recomienda llevar a cabo una evaluación exhaustiva en pacientes con alto riesgo cardiovascular. Aquellos con HTA previa deben iniciar el tratamiento oncológico con las cifras de presión debidamente controladas. Debe realizarse un control semanal de la presión arterial adecuado por lo menos las dos primeras semanas y luego en cada visita médica.

La guía de la Sociedad Europea de Cardiología sobre cardio-oncología publicada en 2022, introdujo un marco formal para la estratificación del riesgo cardiovascular y la intervención preventiva en relación con la HTA inducida por agentes antineoplásicos, con las siguientes recomendaciones:

- Antes del inicio de terapias que puedan aumentar la PA como inhibidores VEGF (IVEGF) o ITK, evaluar los factores modificables: obesidad, apnea del sueño, uso de analgésicos, AINE y corticoides, y estrés, entre otros.
- Realizar mediciones frecuentes de PA antes, durante y después del tratamiento.
- MDPA o MAPA en las primeras semanas tras el inicio de IVEGF dada la aparición precoz de HTA.
- Iniciar tratamiento con PA $\geq$ 130/80 mmHg en pacientes de alto riesgo, o mantener objetivos $<$ 140/90 mmHg en pacientes de bajo riesgo.
- Considerar la suspensión o ajuste del tratamiento oncológico solo ante HTA grado 3 o refractaria, especialmente si compromete la seguridad del paciente.

En cuanto a los umbrales, inicio de tratamiento y objetivos se propone que el manejo según el contexto clínico y el pronóstico del cáncer, y que los pacientes sobrevivientes curados deben seguir las pautas de la población en general.

- En cáncer curable: meta $<$ 140/90 mm Hg, pudiendo llegar a $<$ 130/80 si es bien tolerado.
- En enfermedad metastásica o con pronóstico limitado: objetivo menos estricto 140–160/90–100 mm Hg, con monitorización continua.
- En HTA grave ($\geq$ 180/110): evaluar el riesgo oncológico versus el cardiovascular en un equipo multidisciplinario y suspender temporalmente la terapia oncológica hasta controlar la PA a $<$ 160/100 mmHg. (13)

En relación con el tratamiento farmacológico, se recomiendan los siguientes grupos de fármacos:

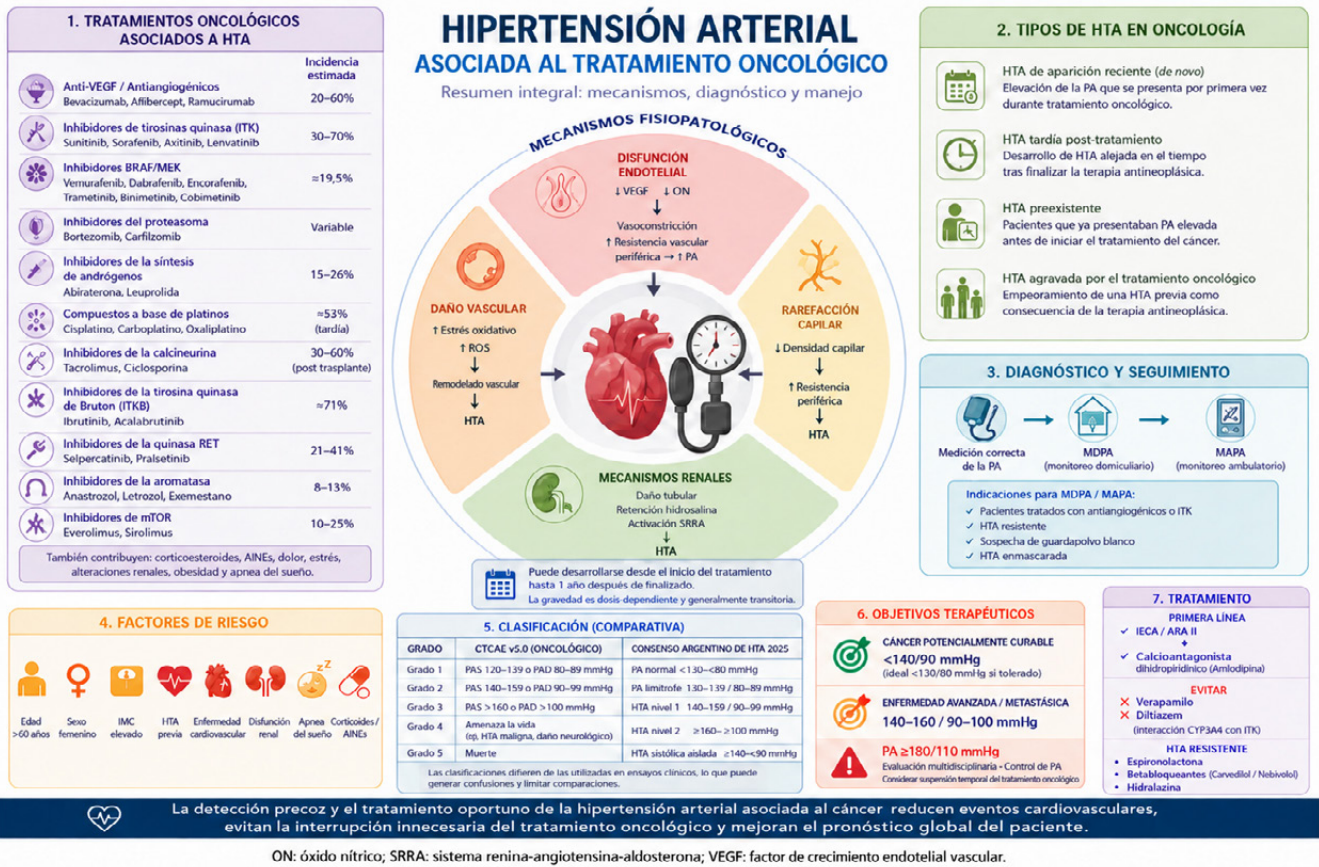
- IECA o ARA II primera línea de tratamiento, si PA $\geq 160/100$: combinar IECA/ARA + BICa dihidropiridínico por rapidez de acción.
- Evitar BICa no dihidropiridínicos (ej. verapamilo/diltiazem) por interacciones con ITK/ IVEGF vía CYP3A4.
- En hipertensión resistente: considerar espironolactona, nitratos, hidralazina; y betabloqueantes preferidos (carvedilol o nebivolol) si existe hiperactivación simpática o indicación específica.

Según la AHA (2023 *Scientific Statement*) se recomienda, tratamiento farmacológico con una recomendación empírica similar a la Guía ESC 2022/2024: IECA/ARA y BICa dihidropiridínico (ej. amlodipina). Añadir diuréticos (espironolactona) o betabloqueantes cuando haya HTA resistente o condiciones específicas (angina, IC, FA). El tratamiento farmacológico está enfocado en el protocolo estándar escalonado: IECA/ARA → añadir BICa o tiazida → triple combinación si persistente. Deben considerarse las interacciones medicamentosas y el riesgo de deshidratación en pacientes oncológicos. (10, 4)

Recomendaciones para la evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial asociada a agentes antineoplásicos.

RECOMENDACIONES	CLASE	NIVEL DE EVIDENCIA
En todo paciente que inicie tratamiento con agentes antineoplásicos debe controlarse la TA (semanalmente las primeras 2 semanas, luego cada 2–3 semanas hasta finalizar el tratamiento y posteriormente en forma habitual) y evaluarse el riesgo cardiovascular.	I	C
En todo paciente con HTA antes, durante o después del tratamiento con agentes antineoplásicos debe evaluarse e iniciarse tratamiento según guía ESC 2022, con objetivo de TA < 140/90 mmHg.	I	C
En todo paciente con incremento ≥ 20 mmHg en la TA diastólica durante el tratamiento, aun con valores absolutos normales, debe iniciarse tratamiento según normas ESH/ESC.	I	C
En todo paciente que deba iniciar antiangiogénicos y presente HTA, debe retrasarse el antiangiogénico hasta controlar la TA.	I	C
En todo paciente que suspenda o finalice tratamiento con antiangiogénicos deben controlarse estrechamente las cifras de TA para evitar hipotensión arterial.	I	C
En todo paciente que suspenda o finalice tratamiento con antiangiogénicos y presente HTA debe suspenderse el tratamiento antihipertensivo.	I	C
En todo paciente que haya recibido tratamiento con antiangiogénicos debe controlarse la TA y evaluar periódicamente el riesgo cardiovascular.	I	C
En pacientes con HTA antes o durante tratamiento antineoplásico debe considerarse evitar o suspender drogas que aumenten la TA (alcohol, AINE, corticoides, eritropoyetina, simpaticomiméticos).	I	C
En pacientes con antiangiogénicos que presentan HTA y control inadecuado pese a tratamiento óptimo, puede reducirse la dosis o suspenderse temporalmente el antiangiogénico.	I	C
En pacientes con antiangiogénicos y HTA mal controlada que obligue a suspensión temporal, se puede considerar reiniciar el tratamiento una vez controlada la TA.	IIa	C
En pacientes con antiangiogénico y HTA grado 2–3 mal controlada pese a tratamiento óptimo o con antecedente de emergencia hipertensiva, debe suspenderse definitivamente el antiangiogénico.	III	C
Los IVEGF están contraindicados en pacientes con IAM reciente, angina inestable, trombosis arterial reciente, HTA no controlada, IC no controlada o QT prolongado.	III	C

FIGURA CENTRAL. Hipertensión arterial en pacientes oncológicos.



BIBLIOGRAFÍA

- Lax J, Palacios K, Serventi P. Manual de cardio oncología: de los casos clínicos a las decisiones. 2da ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Fundación Sanatorio Güemes; 2024.
- Aquieri A, Rodríguez P, Vissani S, y cols. Consenso Argentino de hipertensión arterial. Rev Argent Cardiol 2025;93 (Suplemento 10): 1-70. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v93.s10>
- Lynch TJ, Spigel DR, Brahmer JR, Fischbach N, Garst J, Jahanzeb M, et al. Safety and Effectiveness of Bevacizumab-Containing Treatment for Non-Small-Cell Lung Cancer: Final Results of the ARIES Observational Cohort Study. J Thorac Oncol 2014;9:1332-9. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000257>
- Stortecky S, Suter TM. Insights into cardiovascular side-effects of modern anticancer therapeutics. Curr Opin Oncol 2010;22:312-7. <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e32833ab6f1>
- Pandey S, Kalaria AS, Jhaveri KD, Herrmann J, Kim AS. Management of hypertension in patients with cancer: challenges and considerations. Clin Kidney J 2023;16:2412-23. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad195>
- Neves KB, Rios FJ, van der Mey L, Alves-Lopes R, Cameron AC, Volpe M, et al. VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) Inhibition Induces Cardiovascular Damage via Redox-Sensitive Processes. Hypertension 2018;71:638-47. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10490>
- Textor SC, Canzanello VJ, Taler SJ, Wilson DJ, Schwartz LL, Augustine JE, et al. Cyclosporine-Induced Hypertension After Transplantation. Mayo Clin Proc 1994;69:1182-93. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)65772-3](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)65772-3)
- dos Santos NAG, Carvalho Rodrigues MA, Martins NM, dos Santos AC. Cisplatin-induced nephrotoxicity and targets of nephroprotection: an update. Arch Toxicol 2012;86:1233-50. <https://doi.org/10.1007/s00204-012-0821-7>
- Iacovelli R, Ciccarese C, Bria E, Romano M, Fantinel E, Bimbatti D, et al. The Cardiovascular Toxicity of Abiraterone and Enzalutamide in Prostate Cancer. Clin Genitourin Cancer 2018;16:e645-53. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2017.12.007>

10. Cohen JB, Brown NJ, Brown SA, Dent S, van Dorst DCH, Herrmann SM, et al. Cancer Therapy-Related Hypertension: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2023;80:e46-57. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000224>
11. Arriola-Montenegro J, Roth J, Gonzalez Suarez ML. Navigating the Complexities of Cancer Treatment-Induced Hypertension. *J Cardiovasc Dev Dis* 2025;12:235. <https://doi.org/10.3390/jcdd12060235>
12. Palacios K, Serventi P. Utilidad de la presión ambulatoria en pacientes oncológicos. En: Grupo de trabajo mediciones ambulatorias de la presión arterial y telemedicina. Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial; 2020:96-7.
13. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al;ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43:4229-361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
14. Lax J, Piñeiro D, Zylberman M, Aballay L, Baratta S, Bermann A, y cols. Consenso de cardio-oncología. *Rev Argent Cardiol* 2019;87(Supl 5):1-88.

6.6. Trombosis y eventos tromboembólicos

6.7 Sangrado, complicaciones y manejo

La hemostasia en el paciente con cáncer no representa meramente un estado de hipercoagulabilidad cuantitativo, sino una reprogramación del equilibrio entre los sistemas pro y anticoagulante. (1) A diferencia de la hemostasia fisiológica, donde la formación de fibrina es un evento localizado y autolimitado tras una injuria vascular, en la enfermedad neoplásica la activación del sistema de coagulación es constitutiva y sistémica.

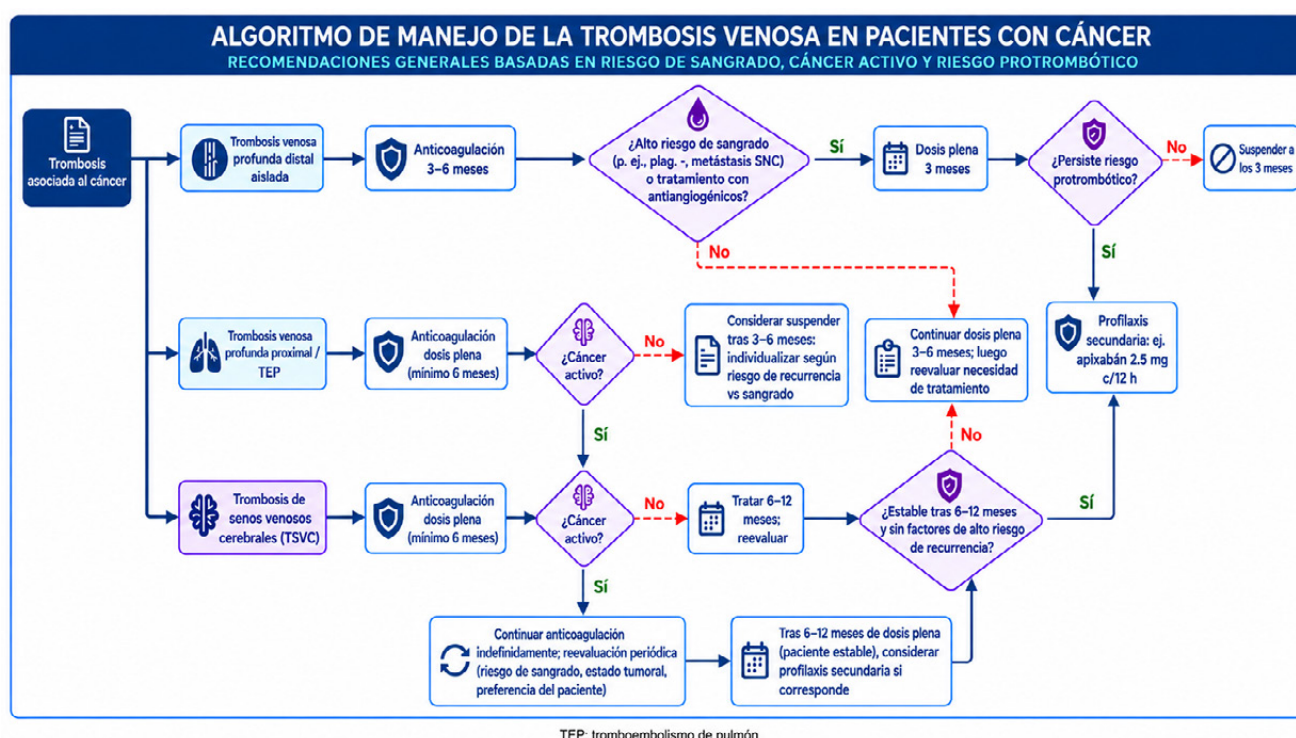
El pilar fundamental de esta disregulación es la pérdida del control sobre el estallido de trombina (*thrombin burst*), fase final de la coagulación donde se genera la trombina. Mientras que en condiciones normales este fenómeno ocurre de manera explosiva sobre la superficie plaquetaria para consolidar el tapón hemostático, en el microambiente tumoral existe una exposición aberrante de factor tisular y una liberación masiva de micropartículas procoagulantes como activadores del plasminógeno y polifosfatos. (1) Este flujo continuo de generación de trombina no solo incrementa el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) y arterial (TEA), sino que actúa como un mediador de la progresión tumoral y la angiogénesis, cerrando un círculo vicioso entre inflamación, trombosis y en algunos casos, progresión tumoral. (2) La trombosis no solo empeora el pronóstico del paciente oncológico aumentando la mortalidad de manera directa, (3) sino que además se ha demostrado que aumenta con el crecimiento tumoral y el riesgo de metástasis. (4)

6.6.1 Tromboembolismo venoso

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en el contexto oncológico se manifiesta en diversos escenarios que nos llevan a tomar una decisión: la trombosis venosa superficial, la trombosis venosa profunda (TVP), la trombosis venosa profunda distal aislada, el tromboembolismo pulmonar (TEP), la ETV incidental, la trombosis asociada a catéter, y la trombosis de senos venosos cerebrales (TSVC).

La ETV es la segunda causa de mortalidad en pacientes con cáncer, sólo superada por la progresión de la enfermedad de base. (5) Su identificación precoz y el inicio inmediato del tratamiento son pilares críticos para mejorar la supervivencia y la calidad de vida. (Figura 1)

FIGURA 1. Algoritmo propuesto para la toma de decisiones.



Eventos tromboticos venosos según localización

6.6.1.1. Trombosis venosa superficial

El diagnóstico es clínico por la aparición de un cordón eritematoso y palpable sobre la superficie cutánea. Se debe realizar un Doppler venoso para medir la extensión y fundamentalmente, la distancia a la unión safeno-femoral o safeno-poplíteo. En el paciente con cáncer, la trombosis venosa superficial no debe subestimarse. Si es recurrente o migratoria (Síndrome de Trousseau), es un marcador de actividad tumoral o de falla terapéutica, lo que obliga a considerar la extensión del tratamiento más allá de los 45 días mientras persista el estado protrombótico.

6.6.1.2. Trombosis venosa profunda

Se caracteriza por la presencia de edema (generalmente unilateral), dolor y desarrollo de circulación colateral. Es fundamental descartar la compresión extrínseca (adenopatías o masas tumorales) como factor mecánico adyuvante, lo cual puede requerir imágenes adicionales (TC/RMN) si el Doppler es sugestivo, pero no concluyente. El Doppler venoso es el método de elección por su alta disponibilidad y costo-efectividad, con una sensibilidad y especificidad superior al 90% para trombosis proximales, aunque con un rendimiento menor en el segmento infrapoplíteo. (6)

Al optar por un anticoagulante oral directo (ACOD), es imprescindible evaluar el riesgo hemorrágico, especialmente en tumores gastrointestinales y genitourinarios (GI/GU) no resecaados, posibles síndromes de malabsorción e interacciones farmacológicas mediadas por el citocromo P450 (CYP3A4) y la glicoproteína P.

6.6.1.3. Trombosis venosa distal aislada (gemelar, segmentaria):

(Incluye venas gemelares, soleares, tibiales y peroneas)

Corresponde al hallazgo de trombosis confinada a las venas profundas por debajo de la vena poplíteo, sin compromiso proximal ni TEP asociado.

El riesgo de progresión a TVP proximal en pacientes oncológicos es significativamente mayor que en pacientes no oncológicos. No se recomienda la conducta expectante o vigilancia con Doppler semanal si el paciente tiene cáncer activo, debido al alto potencial embolígeno de este grupo.

En pacientes con tumores de alto riesgo hemorrágico (como gliomas o metástasis en el sistema nervioso central) o en tratamiento con drogas antiangiogénicas, la decisión de extender la anticoagulación más allá de los 3 meses, debe ser individualizada, priorizando la seguridad sobre la prevención de recurrencia en trombosis de tan pequeño calibre. En la flexibilización del tratamiento en TVP distales y tumores de alto riesgo hemorrágico debe priorizarse el balance seguridad-eficacia en poblaciones vulnerables, ponderando el riesgo de sangrado frente al beneficio potencial en la prevención de recurrencias.

6.6.1.4. Tromboembolismo de pulmón

Se debe sospechar ante un paciente con disnea súbita, taquicardia inexplicada o desaturación. La angiotomografía computarizada (Angio-TC) de tórax con protocolo para TEP es el método de referencia para su diagnóstico, reservando la angiografía invasiva para escenarios de intervención hemodinámica. (7)

El TEP es un hallazgo incidental frecuente (~7%) en tomografías de estadificación en esta población. (8,9) Se debe jerarquizar y tratar de igual manera que el evento sintomático. Se mantienen las mismas precauciones para el uso de ACOD detalladas en TVP (riesgo luminal e interacciones).

6.6.1.5. Enfermedad tromboembólica venosa incidental

Se define como el hallazgo de trombosis (TVP o TEP) en estudios de imagen solicitados por otra indicación (típicamente tomografías de estadificación o respuesta al tratamiento) en pacientes asintomáticos. Representa hasta el 50% de los eventos diagnosticados en la población oncológica. (10)

A diferencia de la población general, en oncología la ETV incidental no es un falso positivo del estudio, sino una manifestación de la alta carga protrombótica. Se requiere una valoración cuidadosa de los TEP incidentales sub-segmentarios aunque sean pequeños, ya que en el paciente con cáncer activo, requieren anticoagulación plena para prevenir la progresión o un nuevo evento fatal. Tienen la misma tasa de recurrencia y de mortalidad que las trombosis no incidentales. (11)

6.6.1.6. Trombosis asociada a catéter

Es una complicación frecuente debido al uso de accesos venosos centrales para quimioterapia. Si bien el cribado ecográfico sistemático puede detectar trombosis asintomáticas en hasta el 72% de los casos, la incidencia de trombosis asociada a catéter sintomático es inferior al 5%. (12) La decisión de tratamiento debe individualizarse según la funcionalidad del catéter y el riesgo embólico. La presencia de una trombosis asociada a catéter no implica la remoción sistemática del dispositivo. Se recomienda mantener el catéter si es funcional, está correctamente ubicado y no existe evidencia de infección. En caso de requerirse la extracción (por disfunción o fin de tratamiento), se sugiere realizarla tras 3 a 5 días de anticoagulación plena para minimizar el riesgo de embolias, completando luego el esquema terapéutico de 3 meses. En concordancia con las guías británicas, no se recomienda tromboprofilaxis primaria para la prevención de trombosis asociada a catéter. (13)

6.6.1.7. Trombosis de senos venosos cerebrales

Los síntomas pueden variar desde un pseudo ictus, hemorragia subaracnoidea con cefalea en estallido o hipertensión endocraneana benigna. (14) El método diagnóstico de elección es la angioresonancia de cerebro o la tomografía de encéfalo con contraste con tiempos venosos. (15)

En pacientes estables, tras 6 a 12 meses de tratamiento pleno, y con el fin de mejorar la seguridad hemorrágica, se podría considerar la transición a dosis de trombopprofilaxis secundaria (ejemplo: rivaroxabán 10 mg o apixabán 2.5 mg cada 12 hs) bajo vigilancia estricta, siempre que no existan factores de muy alto riesgo de recurrencia. (16)

6.6.2 Tromboembolia arterial

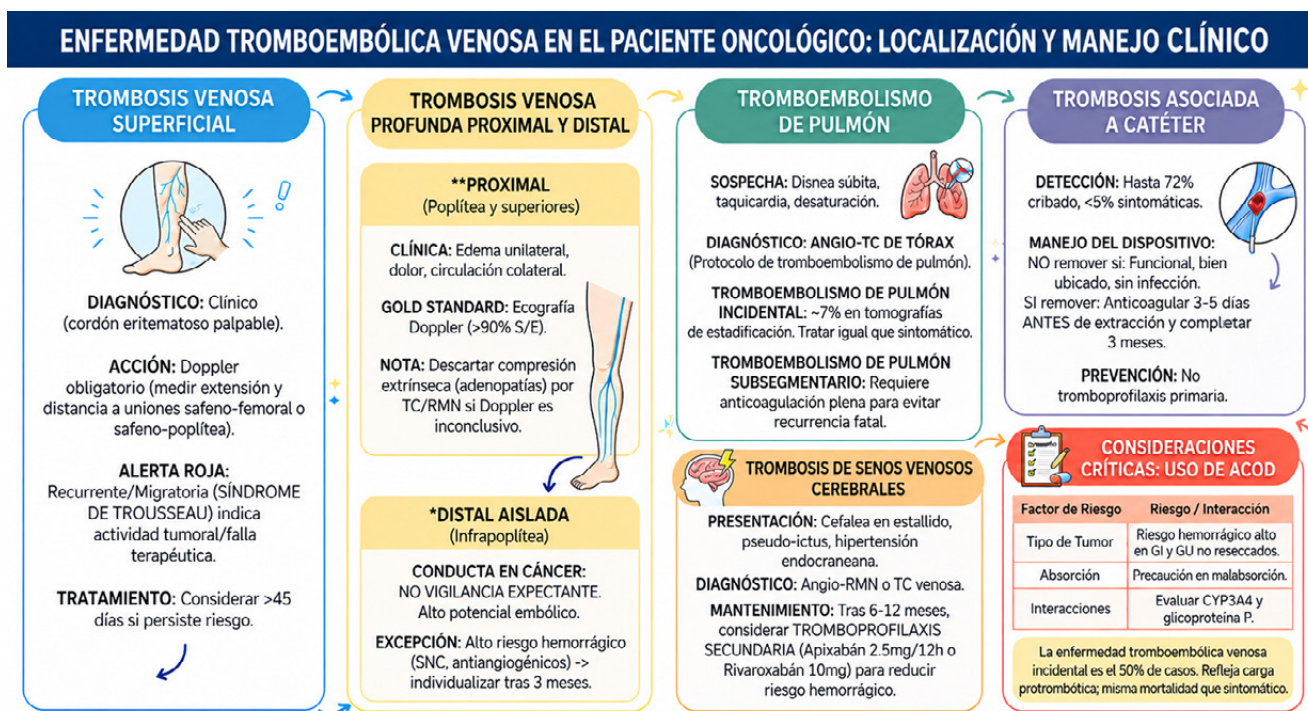
El riesgo de TEA (IAM, ACV e isquemia de miembros) es significativamente mayor en el paciente oncológico, con una incidencia que se duplica respecto a la población general. A diferencia de la ETV, la TEA suele estar vinculada a la toxicidad directa de los antineoplásicos sobre el endotelio y el tono vascular.

6.6.2.1. Mecanismos y fármacos de alto riesgo

- **Vasoespasma coronario:** toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas. Puede presentarse como angina inestable o IAM sin enfermedad coronaria obstructiva (MINOCA). (17)
- **Trombosis arterial aguda:** el cisplatino induce una activación plaquetaria directa y daño endotelial agudo, aumentando el riesgo de eventos durante o inmediatamente después de la infusión. (18)
- **Vasculopatía periférica obliterante:** los ITK de segunda y tercera generación, como el ponatinib y el nilotinib, se asocian con aterosclerosis acelerada y claudicación intermitente. (19)
- **Hipertensión y trombosis:** los anti-VEGF pueden inducir apoptosis de las células endoteliales, favoreciendo la vasoconstricción y la formación de trombos arteriales. (20)

Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del tromboembolismo venoso

RECOMENDACIONES	CLASE	NIVEL DE EVIDENCIA
El Eco-Doppler venoso es el método de elección inicial para el diagnóstico de TVP proximal y distal.	I	A
Ante la sospecha de TEP, la Angio-TC de tórax con protocolo específico es el método de referencia.	I	B
La ETV incidental (hallazgo en tomografías de estadificación) debe ser tratada con la misma estrategia y duración que la ETV sintomática.	I	B
En trombosis asociada a catéter, se debe considerar mantener el dispositivo si es funcional, posicionado correctamente y sin infección.	Ila	C
En TVP distal aislada (gemelares/soleares) en pacientes con cáncer activo, se debe considerar anticoagulación plena por 3 meses en lugar de vigilancia.	Ila	B

FIGURA CENTRAL. Enfermedad tromboembólica en el paciente oncológico: localización y manejo.

6.6.2.2. Estrategia de manejo

Para obtener más información de la estrategia de manejo y las recomendaciones remitimos al lector al capítulo 6.2 Enfermedad coronaria y 6.8 Enfermedad vascular periférica

6.6.3 Trombosis intracardíaca

La presencia de masas intracavitarias en oncología representa un desafío diagnóstico y terapéutico, debiendo diferenciarse principalmente entre trombo hemático, vegetación no bacteriana (marántica) e invasión tumoral directa.

6.6.3.1. Etiopatogenia y factores de riesgo

- **Catéteres venosos centrales (CVC):** la punta del catéter en contacto con la pared de la aurícula derecha es la causa más frecuente de trombosis auricular derecha asociada a dispositivo.
- **Endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB):** se asocia con adenocarcinomas avanzados, como el de páncreas y pulmón). (21) Se produce por el depósito de fibrina y plaquetas en válvulas, principalmente mitral y aórtica, sin infección subyacente. (22)
- **Estados de hipercoagulabilidad extrema:** se observa en tumores productores de mucina que generan trombos espontáneos en ventrículo izquierdo (asociado o no a miocardiopatía por estrés inducido por quimioterapia).

6.6.3.2. Diagnóstico: el rol de la multimodalidad de imágenes

- **Ecocardiograma transtorácico (ETT):** screening inicial.
- **Ecocardiograma Transesofágico (ETE):** método de referencia para caracterizar la masa, ver la base de implantación y diferenciar vegetaciones de trombos en orejuela.
- **Resonancia Magnética Cardíaca (RMC):** fundamental para diferenciar trombo de tumor. El trombo se caracteriza por la ausencia de realce tardío con gadolinio y señal baja en secuencias de caracterización tisular, a diferencia del mixoma o las metástasis (angiosarcoma, linfoma). (23)

6.6.4 Tratamiento anticoagulante

El tratamiento de la ETV en el paciente oncológico se divide en tres fases: inicial (primeros 5-10 días), mantenimiento (hasta los 6 meses) y extensión o profilaxis secundaria (más allá de los 6 meses en pacientes con cáncer

activo). Los ACOD constituyen la opción de preferencia sobre la HBPM para la mayoría de los pacientes, debido a su mayor comodidad y perfil de eficacia. Las recomendaciones para la elección del anticoagulante se resumen en la *Tabla 1*.

Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la trombosis intracardíaca

RECOMENDACIONES	CLASE	NIVEL DE EVIDENCIA
Se recomienda el uso de ETE para la caracterización de masas valvulares, detección de vegetaciones y caracterización de las mismas (como tamaño y localización) (ETNB).	I	B
El tratamiento de elección para la trombosis intracavitaria y la ETNB es la HBPM a dosis plenas.	I	C
Se debe considerar el uso de la RMC para diferenciar trombo hemático (sin realce tardío) de invasión tumoral (con realce).	Ila	B
Se debe considerar la trombectomía quirúrgica en trombos móviles > 10-15 mm con alto riesgo embólico o compromiso hemodinámico.	Ila	C
Los ACOD no se recomiendan como primera línea en trombosis intracavitaria oncológica debido a la falta de evidencia robusta.	III	C

TABLA 1. Recomendaciones para la elección del anticoagulante

ESCENARIO CLÍNICO	ANTICOAGULANTE DE ELECCIÓN	ALTERNATIVA	CLASE/ NIVEL DE EVIDENCIA
Cáncer general (Mama, Pulmón, etc.)	ACOD (apixabán, rivaroxabán, edoxabán)	HBPM	I - A
Tumores GI / GU (No resecados/masa in situ)	HBPM (dalteparina, enoxaparina)	Apixabán (en tumores resecados)	I - B
Tumores SNC (metástasis estables/primarios)	ACOD (especialmente apixabán*)	HBPM	Ila - B
Insuficiencia renal avanzada (ClCr < 30 ml/min)	HBPM (monitoreo anti-Xa)	HNF	I - C
Interacciones medicamentosas (CYP3A4 / P-gp)	HBPM	Ajustar dosis de DOAC	I - C
Trombocitopenia (50.000 - 25.000 plaquetas por mm ³)	HBPM (ajustar dosis al 50% ó tromboprolaxis)	Suspensión temporal	Ila - C
Cáncer y embarazo	HBPM	---	I - C

* Aunque tradicionalmente se usó HBPM por temor al sangrado, los subanálisis de los ensayos con ACOD (62) no mostraron mayor tasa de hemorragia intracraneal que la HBPM.

ClCr: clearance de creatinina; CYP3A4: citocromo P3A4; GI/GU: gastrointestinal/genitourinario; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; P-gp: glicoproteína P; SNC: sistema nervioso central

6.6.4.1. Trombosis venosa superficial

Tratamiento según escenario (24):

1. **A < 3 cm de la unión (cayado):** se considera trombosis venosa superficial de alto riesgo de progresión a TVP. Se debe iniciar anticoagulación a dosis plenas (según Tabla 1). La duración se rige por los criterios de TVP (mínimo 6 meses).
2. **A > 3 cm de la unión y extensión > 5 cm:** se recomienda tratamiento con enoxaparina 40 mg/día (o equivalente) por un período de 45 días. Los ACOD a dosis profilácticas (ejemplo: rivaroxabán 10 mg) son una alternativa válida.
3. **Alejada de la unión y extensión < 5 cm:** se puede considerar tratamiento sintomático con AINE y calor local, con seguimiento clínico estrecho.

6.6.4.2. Trombosis Venosa Profunda

Todo paciente con TVP y cáncer debe recibir tratamiento anticoagulante. La elección del fármaco (ACOD vs. HBPM) debe individualizarse según el sitio primario del tumor y el riesgo hemorrágico, tal como se detalla en la Tabla 1. Se recomienda un período mínimo de 6 meses. La extensión será indefinida mientras persista el cáncer activo (enfermedad detectable o tratamiento sistémico en curso) y/o factores de riesgo protrombóticos persistentes.

6.6.4.3. Trombosis venosa distal aislada (gemelar, segmentaria): (Incluye venas gemelares, soleares, tibiales y peroneas)

A diferencia de la población general (donde se puede vigilar), en el paciente con cáncer activo se recomienda anticoagulación plena. Se sugiere iniciar con dosis terapéuticas (Tabla 1).

El esquema de 3 meses es el estándar inicial. (25) Tras este periodo, si existe recanalización o estabilización del trombo en el Doppler control, se puede considerar la transición a tromboprofilaxis secundaria (ejemplo: apixabán 2.5 mg cada 12 h o rivaroxabán 10 mg/día mientras persista el riesgo protrombótico (cáncer activo o quimioterapia). En este sentido, el ensayo API-CAT demostró que un régimen de dosis reducida de apixabán (2,5 mg dos veces al día) no era inferior a un régimen de dosis completa (5 mg dos veces al día) para la prevención del TEV recurrente en pacientes con cáncer activo que habían completado al menos 6 meses de tratamiento anticoagulante por trombosis venosa profunda proximal o embolia pulmonar. Además, la incidencia de hemorragias clínicamente relevantes fue menor con el régimen de dosis reducida que con el de dosis completa. (26)

Si bien en pacientes con cáncer el tratamiento primario con AVK no es la primera opción, en algunas circunstancias podría contemplarse su uso como en el tratamiento alejado después de 6 meses de anticoagulación, en pacientes con bajo riesgo trombotico persistente sin acceso a otros anticoagulantes. (27)

6.6.4.4. Tromboembolismo de pulmón

En pacientes estables, se mantiene la recomendación de la Tabla 1 (ACOD vs. HBPM). En pacientes con inestabilidad hemodinámica o como puente a intervención, se debe optar por heparina no fraccionada (HNF) en bomba de infusión continua por su reversibilidad. La trombectomía mecánica (sistemas de aspiración de alto flujo) ha demostrado mejorar la función ventricular derecha en pacientes de riesgo intermedio y alto, ofreciendo un perfil de seguridad hemorrágica superior a la trombolisis sistémica o dirigida por catéter, especialmente crítica en el paciente oncológico. (28,29)

La duración mínima del tratamiento es de 6 meses, con extensión indefinida en cáncer activo.

6.6.4.5. Enfermedad tromboembólica venosa incidental

La evidencia actual proviene de los estudios Hokusai-VTE Cancer (30) y SELECT-D (31), demostraron que el riesgo de recurrencia y de mortalidad es equiparable al de los eventos sintomáticos. Por lo tanto, el tratamiento anticoagulante es mandatorio y debe iniciarse con la misma estrategia que un evento sintomático (Tabla 1).

En cuanto a la duración del tratamiento rige la misma recomendación que para los eventos sintomáticos (mínimo 6 meses y extensión según actividad tumoral).

6.6.4.6. Trombosis asociada a catéter

Se recomienda anticoagulación plena según la *Tabla 1*. Los ACOD (especialmente rivaroxabán y apixabán) han demostrado seguridad y eficacia en este escenario.

La duración mínima es de 3 meses y mientras el catéter permanezca in situ. Si el catéter se retira, se deben completar al menos 3 meses de tratamiento desde el diagnóstico. (32)

6.6.4.7. Trombosis de senos venosos cerebrales

El pilar de tratamiento es la anticoagulación plena. Se inicia con HBPM, incluso si existe infarto hemorrágico asociado ya que la hemorragia es secundaria a la hipertensión venosa y no contraindica el tratamiento. En pacientes con leucemia y tratamiento con L-asparaginasa, se deben medir los niveles de antitrombina III y de fibrinógeno. Si los niveles de antitrombina III son < 50-60%, la eficacia del tratamiento con heparina disminuye y por lo tanto se debe administrar antitrombina III. (33) La L-asparaginasa también puede disminuir los niveles de fibrinógeno, y si son menores de 100 mg/dL la anticoagulación está contraindicada.

La duración del tratamiento será de un mínimo de 6 meses. Si bien estudios de extensión en población general sugieren esquemas de hasta un año o reducción de dosis tras el primer semestre (34), en el escenario de cáncer asociado a trombosis la recomendación de consenso es continuar la anticoagulación de forma indefinida mientras la enfermedad oncológica se mantenga activa.

6.6.4.8. Trombosis intracardiaca

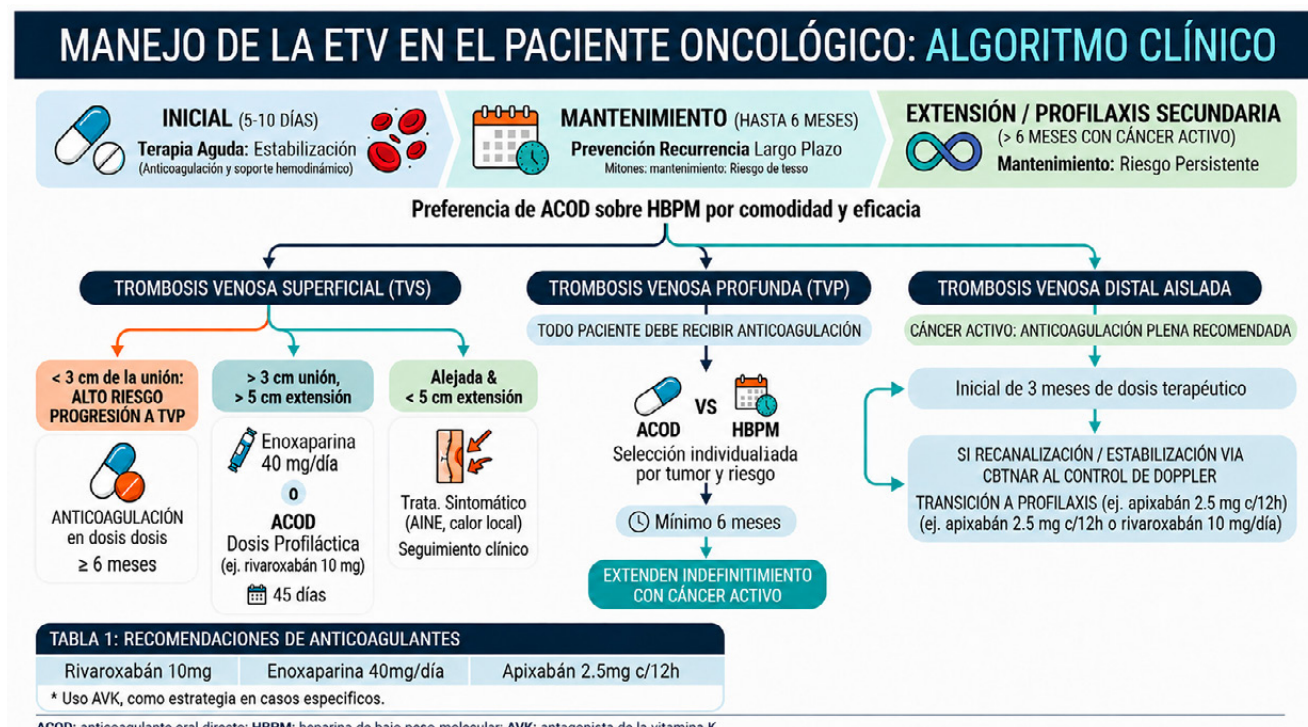
La HBPM a dosis plenas es el tratamiento de elección inicial. (35) Los ACOD tienen evidencia limitada y algunos reportes de casos, pero no se recomiendan como primera línea en trombosis intracavitaria oncológica, especialmente en presencia de válvulas mecánicas (NUNCA) o ETNB. (36)

Se reserva el tratamiento quirúrgico/trombectomía para trombos móviles con alto riesgo de embolia sistémica (> 10-15 mm) o compromiso hemodinámico, daño valvular severo o embolia persistente a pesar de anticoagulación a dosis plenas, siempre evaluando el pronóstico global del paciente. (22)

En el caso de la ETNB, como se explica en el capítulo correspondiente, el control del cáncer de base es la única medida definitiva, pero la anticoagulación sistémica con HBPM es obligatoria para prevenir fenómenos embólicos recurrentes, que son frecuentes a nivel cerebral. (22)

Recomendaciones sobre el tratamiento anticoagulante en el tromboembolismo venoso asociado al cancer

RECOMENDACIONES	CLASE	NIVEL DE EVIDENCIA
Los ACOD (apixabán, rivaroxabán o edoxabán se recomiendan como tratamiento de primera línea en ETV asociada a cáncer (salvo tumores GI/GU no resecados).	I	A
La HBPM (dalteparina o enoxaparina) sigue siendo el estándar de elección en pacientes con tumores luminales (gástrico, esófago, colon, vejiga) por menor riesgo hemorrágico.	I	B
La duración mínima del tratamiento anticoagulante es de 6 meses. Se recomienda la extensión indefinida mientras el cáncer se mantenga activo o bajo tratamiento.	I	B
En pacientes con insuficiencia renal avanzada (ClCr < 30 ml/min), se recomienda el uso de HBPM (con monitoreo de anti-Xa) o HNF sobre los ACOD.	I	C

FIGURA CENTRAL. Manejo de la Enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en el paciente oncológico.

6.6.4.9 Situaciones especiales

6.6.4.9.1 Enfermedad tromboembólica y tumores del sistema nervioso central:

Históricamente, la presencia de neoplasias del sistema nervioso central (primarias o metastásicas) se consideró una contraindicación relativa para el uso de ACOD. No obstante, existe evidencia reciente de alta calidad metodológica (37-39) que demuestra que los inhibidores del factor Xa presentan un perfil de seguridad superior o al menos comparable a la HBPM, con una reducción del riesgo de hemorragia intracraneal de hasta el 50% en tumores primarios. Por lo tanto, se recomienda evaluar el uso de ACOD como una alternativa preferencial, supeditada a una evaluación individual del riesgo hemorrágico lesional, la estabilidad clínica y las preferencias del paciente. Existen sistemas de puntaje específicos como el PANWARDS (40) que permiten estratificar el riesgo de hemorragia intracraneal antes de iniciar la terapia.

6.6.4.9.2 Manejo de la trombocitopenia

El manejo debe ser dinámico y estratificado según el tiempo de evolución del evento (41):

- Plaquetas $>50.000/\text{mm}^3$: anticoagulación a dosis plenas.
- Plaquetas $25.000 - 50.000/\text{mm}^3$:
 - Fase aguda (<30 días): si el riesgo trombótico es elevado (TVP proximal o TEP reciente), se sugiere soporte transfusional para mantener recuentos de $50.000/\text{mm}^3$ y continuar con dosis plenas de HBPM.
 - Fase de mantenimiento (>30 días): se recomienda reducir la dosis de HBPM al 50% (o dosis profiláctica). En este escenario, se debe evitar el uso de ACOD.
- Plaquetas $<25.000/\text{mm}^3$: Suspender la anticoagulación. Evaluar transfusión de plaquetas o filtro de vena cava transitorio solo en escenarios de riesgo vital inminente.

6.6.4.9.3 Filtro de vena cava inferior

El uso de filtro de vena cava inferior en oncología debe ser restrictivo y siempre bajo una estrategia de rescate temporal, nunca como reemplazo de la anticoagulación.

- Indicación absoluta: paciente con ETV aguda (<4 semanas) que presenta una contraindicación absoluta para la anticoagulación (ejemplo: sangrado activo mayor no controlable o cirugía de urgencia programada en las próximas 24-48 hs). (42)

- Indicación relativa: falla del tratamiento anticoagulante correctamente instaurado (recurrencia de TEP bajo dosis terapéuticas confirmadas) o trombocitopenia grave refractaria a transfusión en fase aguda de la ETV.
- Tipo de dispositivo: se recomienda el uso de filtros recuperables (opcionales). Se debe planificar la extracción tan pronto como el riesgo hemorrágico desaparezca y se pueda reiniciar la anticoagulación.

El paciente con cáncer presenta un estado de hipercoagulabilidad persistente. El filtro de vena cava inferior aumenta significativamente el riesgo de TVP distal y síndrome posttrombótico a largo plazo. Por lo tanto, el filtro no previene la extensión del trombo, solo actúa como una "red" para fragmentos mayores. Una vez colocado el filtro de vena cava inferior, la prioridad absoluta es resolver la contraindicación del anticoagulante para reiniciarlo lo antes posible (idealmente en menos de 7-14 días), momento en el cual se debe programar el retiro del dispositivo.

6.6.4.9.4 Contraindicaciones relativas para ACOD

La transición a la vía oral no es universal. La HBPM debe seguir siendo el estándar de cuidado en:

- **Riesgo hemorrágico local:** tumores intraluminales no resecados (gástricos, esofágicos, colorrectales o de vejiga), debido al riesgo incrementado de hemorragia mucosa observado en los estudios. (30,31)
- **Alteraciones de la absorción:** pacientes con síndromes de malabsorción, cirugía bariátrica o emesis persistente que comprometan la biodisponibilidad del fármaco oral.
- **Interacciones farmacológicas:** uso concomitante de fármacos que alteren el eje CYP3A4 y glicoproteína P (ejemplo: azoles, rifampicina, carbamazepina o ciertos ITK), donde la predictibilidad del efecto anticoagulante se pierde.
- **Trombocitopenia grave:** el uso de ACOD en este escenario no está estudiado por lo que ante recuentos plaquetarios menores de 50.000/mm³ se sugiere rotar a HBPM o HNF por su cinética predecible y corta vida media.

6.6.4.9.5 Tromboembolismo venoso recurrente

Según la *International Society on Thrombosis and Haemostasis*, el TEV recurrente se define como un nuevo evento de TVP o TEP que se produce después de las dos primeras semanas de un tratamiento con una notable mejoría de los síntomas y signos clínicos. (43) A su vez, puede ser temprano (dentro de los primeros tres meses) o tardío (posterior de los primeros tres meses). Se considera progresión del TEV ante la aparición de un nuevo evento durante el tratamiento agudo.

Ante la recurrencia o progresión de TEV preexistente en un paciente que ya recibe tratamiento, se debe seguir un proceso sistemático:

Paso 1: confirmación y adherencia

- **Confirmación por imágenes:** asegurar que no sea un hallazgo crónico o secuela (comparar con estudios previos).
- **Evaluar adherencia:** verificar tomas/aplicaciones omitidas.
- **Interacciones y absorción:** descartar vómitos, diarrea o fármacos inductores (ejemplo: dexametasona a altas dosis o fenitoina) que reduzcan niveles de ACOD.

Paso 2: estrategia de tratamiento

Si se confirma la recurrencia a pesar de una adherencia correcta, la conducta depende del tratamiento inicial: (44)

- **ACOD (apixabán/rivaroxabán):** rotar a HBPM a dosis plena (1 mg/kg cada 12 hs de enoxaparina).
- **HBPM (Dosis plena):** aumentar la dosis de HBPM un 20-25% (ejemplo de 1 mg/kg/día a 12 mg/kg/día*) o fraccionar la dosis si era diaria.
- **HBPM (Dosis profiláctica):** aumentar a dosis terapéutica plena.

* En caso de TEV con esa dosis, se puede buscar el objetivo más alto de anti-Xa plasmático como objetivo terapéutico, reevaluando la situación del paciente cada 5-7 días.

Paso 3: evaluación de progresión tumoral

La recurrencia suele ser un marcador de progresión tumoral. Se recomienda re-evaluar el estado de la enfermedad de base.

6.6.4.9.6 Trombosis venosa versus invasión (trombosis) tumoral

Es fundamental distinguir la ETV de la trombosis tumoral (crecimiento directo del tumor dentro del vaso) (Tabla 5), (45,46) especialmente frecuente en la invasión de la vena porta en pacientes con hepatocarcinoma y de la vena cava inferior en casos de carcinoma de células renales.

Conducta Terapéutica

- **Trombosis venosa confirmada:** anticoagulación plena según el algoritmo de la Tabla 1.
- **Trombosis tumoral confirmada:** el pilar es el tratamiento de la enfermedad de base (quimioterapia, radioterapia o cirugía). La anticoagulación aislada no resuelve la obstrucción, aunque puede utilizarse en dosis profilácticas si coexiste un componente trombotico adyacente (trombo de aposición).

En casos de duda diagnóstica (especialmente en masas retroperitoneales o mediastinales que comprimen y deforman el vaso), la PET-TC con FDG puede ser de gran utilidad. La trombosis tumoral suele presentar hiper captación (SUV elevado), mientras que el trombo crónico o agudo suele ser metabólicamente inerte. (47)

Ante una probable trombosis que no responde a las 4 semanas de anticoagulación plena y que expande el diámetro del vaso, se debe sospechar invasión tumoral directa. No se debe aumentar la dosis de anticoagulación; solicitar reevaluación por imágenes con fases arteriales/venosas tardías.

Recomendaciones para el manejo de situaciones especiales

RECOMENDACIONES	CLASE	NIVEL DE EVIDENCIA
Filtro de vena cava inferior: su uso se restringe a pacientes con ETV aguda (<4 semanas) y contraindicación absoluta para la anticoagulación.	I	B
Trombocitopenia: Con recuentos de plaquetas entre 25000 y 50000/mm ³ , se debe considerar reducir la dosis de HBPM al 50% (o dosis profiláctica) en fase de mantenimiento.	Ila	C
En fase aguda (< 30 días) y plaquetas < 50000/mm ³ , se debe priorizar el soporte transfusional para mantener dosis plenas si el riesgo trombotico es alto.	Ila	C
Reurrencia: ante una falla terapéutica con dosis plenas, se debe considerar escalar la dosis de HBPM un 20-25% o rotar de ACOD a HBPM.	Ila	C
Trombosis de los senos venosos: se debe considerar reposición de antitrombina III en pacientes con L-asparaginasa si los niveles son < 60% para asegurar efecto de la heparina.	Ila	C

TABLA 5. Diferencias para el diagnóstico de trombosis venosa versus trombosis tumoral

CARACTERÍSTICA	TROMBOSIS VENOSA	TROMBOSIS TUMORAL
Presentación	Aguda/subaguda	Progresiva/silente
Realce con contraste	No (defecto de llenado)	Sí (vascularización propia)
Expansión del vaso	Variable (distensión leve)	Marcada expansión del diámetro vascular
Continuidad	Separado de la masa primaria	Continuidad directa con el tumor sólido
Doppler	Ausencia de flujo o flujo fásico	Puede presentar flujo arterial interno

6.6.5 Prevención primaria y secundaria del tromboembolismo venoso
6.6.5.1. Prevención primaria

Además de lo mencionado previamente, el riesgo de TEV también depende de la histología. Un estudio danés que comparó más de 400.000 pacientes oncológicos con una población sana, logró identificar que el riesgo relativo de TEV varía según cada tipo de tumor (Tabla 2). (48) A su vez, este riesgo puede variar según el tipo de tratamiento utilizado (Tabla 3).

El riesgo de TEV es un fenómeno dinámico que requiere una evaluación multidimensional: presenta sus picos máximos en los primeros 6 meses después del diagnóstico y tras el inicio de terapias sistémicas, llegando a ser hasta 23 veces superior al de la población general. Esta evaluación se basa en el tipo de neoplasia (Tabla 2),

TABLA 2. Riesgo de Tromboembolismo Venoso según tipo de tumor

NIVEL DE RIESGO	LOCALIZACIÓN DEL TUMOR
Riesgo muy alto	Páncreas, estómago, cerebro (glioblastoma), cáncer de pulmón de células pequeñas.
Riesgo alto	Linfomas, pulmón (no células pequeñas), ginecológicos (ovario), vejiga.
Riesgo intermedio	Colorrectal, riñón, cabeza y cuello, esófago.
Riesgo bajo	Mama, próstata, melanoma, tumores neuroendocrinos.

TABLA 3. Fármacos antineoplásicos asociados a mayor riesgo de trombosis

CLASE DE FÁRMACO	EJEMPLOS	TIPO DE RIESGO PREDOMINANTE	NOTAS CLÍNICAS
Derivados del platino	Cisplatino, oxaliplatino	Venoso y arterial	El cisplatino es el de mayor riesgo (hasta 10% de incidencia de eventos).
Antiangiogénicos	Bevacizumab, sunitinib, sorafenib	Arterial (IAM, ACV) y venoso	Elevan la TA y producen daño endotelial. Riesgo arterial persistente durante el tratamiento.
Inmunomoduladores	Lenalidomida, talidomida, pomalidomida	Venoso	Realizar profilaxis (AAS o HBPM/ACOD) en mieloma múltiple.
ITK BCR-ABL	Ponatinib, nilotinib	Arterial (isquemia de MMII, IAM)	Ponatinib tiene un perfil protrombótico arterial muy agresivo.
Inhibidores de CDK4/6	Abemaciclib, ribociclib, palbociclib	Venoso	Usados en cáncer de mama metastásico; aumentan el riesgo basal del tumor.
Hormonoterapia	Tamoxifeno	Venoso	Especialmente en combinación con quimioterapia o en postoperatorio.
Inhibidores de proteasoma	Carfilzomib	Arterial y venoso	Asociado también a insuficiencia cardíaca y crisis hipertensivas.
Inmunoterapia (ICI)	Pembrolizumab, nivolumab	Arterial y venoso	Riesgo emergente por vasculitis e inflamación sistémica mediada por células T.

AAS: ácido acetil salicílico; ACOD: anticoagulantes orales directos; ACV: accidente cerebrovascular; HBPM: heparina de bajo peso molecular; IAM: infarto agudo de miocardio; TA : tensión arterial por PA: presión arterial

el régimen terapéutico (*Tabla 3*) y los factores intrínsecos del huésped (*Tabla 4*). Para el paciente ambulatorio que inicia quimioterapia, el score de Khorana predice el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes oncológicos. Este score evalúa cinco variables (tipo de cáncer, plaquetas, hemoglobina, leucocitos e IMC) (49) y permanece como la herramienta de tamizaje estándar validada, a pesar de su sensibilidad limitada en tumores específicos como el de pulmón o páncreas. Un puntaje ≥ 2 identifica una cohorte de riesgo elevado que se beneficia de la tromboprofilaxis primaria. Si bien históricamente se consideraba el punto de corte en ≥ 3 , la evidencia contemporánea, respaldada por los ensayos clínicos con ACOD (50,51) sustenta el inicio de tromboprofilaxis primaria en pacientes con un puntaje ≥ 2 , dado que este grupo presenta un beneficio clínico neto significativo en la reducción de eventos trombóticos (Clase IIa, Nivel de Evidencia B).

Es fundamental incorporar sistemas de puntuación específicos según la patología, como el IMPEDE-VTE (52) para mieloma múltiple, que integra variables propias de esta entidad. No obstante, la tromboprofilaxis universal en el ámbito ambulatorio no está indicada (53) y su prescripción debe ser una decisión individualizada, fundamentada en una estratificación rigurosa y en el balance crítico entre la eficacia antitrombótica y el riesgo hemorrágico que puede ser intrínseco del paciente o asociado a su enfermedad oncológica (*Tabla 5*).

6.6.5.2 Prevención secundaria

La prevención secundaria de la TEV en el paciente oncológico requiere una reevaluación dinámica del binomio riesgo trombótico versus riesgo hemorrágico. A diferencia de la población general, la anticoagulación no debe suspenderse a los 3 o 6 meses; se recomienda su continuación indefinida mientras el cáncer se considere activo (presencia de tumor persistente, metástasis o tratamiento contra el cáncer en curso). (1, 46)

TABLA 4. Factores de riesgo específicos del huésped oncológico

CATEGORÍA	FACTOR DE RIESGO ESPECÍFICO	MECANISMO
Estado funcional	Escala ECOG > 2	La postración y fragilidad aumentan el estasis venoso y la inflamación.
Complicaciones	Infecciones/sepsis	El estado séptico predispone a la liberación de NETs y citoquinas procoagulantes.
	Compresión extrínseca	Adenopatías masivas que comprimen venas ilíacas o cava (étesis mecánico).
Soporte médico	Catéteres venosos centrales	El reservorio o CCIP genera daño endotelial y turbulencia local (especialmente si la punta está mal posicionada).
	Agentes estimulantes de eritropoyesis	El uso de EPO para la anemia del cáncer aumenta la viscosidad y el riesgo de TEV.
Biomarcadores	Leucocitosis (> 11.000/mm ³)	Forman redes pro-trombóticas.
	Trombocitosis (> 450.000/mm ³)	Refleja un estado inflamatorio sistémico (il-6 elevada) que potencia la trombina.
Estado nutricional	Desnutrición caquexia	La pérdida de masa muscular reduce la bomba venosa y altera la síntesis de proteínas anticoagulantes naturales (proteínas C y S).

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NET: trampa extracelular neutrofílica; EPO: eritropoyetina; CCIP: catéter central de inserción periférica

TABLA 5. Riesgo hemorrágico según tipo de tumor y condición

NIVEL DE RIESGO	ESCENARIO CLÍNICO/TIPO DE TUMOR
Riesgo muy alto	Tumores gastrointestinales altos (esófago, estómago) no operados, cáncer de vejiga activo, metástasis cerebrales de melanoma.
Riesgo alto	Tumores colorrectales (especialmente con la masa in situ), leucemias agudas (por trombocitopenia), cáncer renal con hematuria.
Riesgo intermedio	Tumores de cabeza y cuello (riesgo de invasión vascular), linfomas con afectación gastrointestinal, metástasis óseas extensas.
Riesgo bajo	Cáncer de mama (sin metástasis viscerales), cáncer de próstata localizado, sarcomas de partes blandas, cáncer de tiroides.

La decisión de extender el tratamiento más allá del periodo inicial se basa en la persistencia de los factores de riesgo protrombóticos específicos de la enfermedad de base. Para una descripción detallada de los criterios de interrupción, ajuste de dosis en fase de mantenimiento y manejo de la recurrencia, remitirse a la sección "Tratamiento anticoagulante" en el cuerpo extenso de esta guía donde en cada apartado por sitio se menciona la duración recomendada para cada sitio de trombosis.

En la *Figura 1* se ofrece una herramienta básica para la toma de decisiones respecto de la profilaxis secundaria.

6.7 Sangrado, complicaciones y manejo

El riesgo de sangrado mayor en pacientes oncológicos bajo tratamiento anticoagulante es de aproximadamente un 3 al 5% anual, siendo superior al de la población general debido a la fragilidad capilar intratumoral y las interacciones farmacológicas. (54)

6.7.1. Definición de gravedad (55)

- **Sangrado mayor:** descenso de Hemoglobina 2 g/dL o más, necesidad de transfusión de 2 o más unidades de glóbulos rojos, sangrado en sitio crítico (intracraneal, espinal, intraocular, pericárdico, intraarticular) o sangrado fatal.
- **Sangrado no mayor clínicamente relevante:** requiere intervención médica o cambio en el manejo, pero no cumple criterios de mayor, tales como hematuria persistente o epistaxis que requiere taponaje.

6.7.2. Conducta general

1. Suspensión inmediata de la anticoagulación.
2. Compresión local y medidas de soporte hemodinámico.
3. Identificación del fármaco: tiempo desde la última dosis y función renal (especialmente para ACOD).
4. Uso de carbón activado: sólo si la última toma del ACOD fue <2-4 horas.

6.7.3. Estrategias de reversión específicas (Tabla 6)

6.7.4. Conducta post sangrado. Tiempo de reinicio de anticoagulación

No existe un consenso absoluto, pero en oncología se sugiere:

- **Sangrado gastrointestinal/genitourinario:** identificar y tratar la lesión, por ejemplo, mediante cauterización endoscópica. Reiniciar en la anticoagulación en 7 a 14 días si el riesgo trombótico es alto. (60)
- **Sangrado intracraneal:** evaluar riesgo/beneficio con equipo de neurocirugía. Generalmente no antes de las 4 semanas. (61)

En pacientes estables con sangrados menores, la simple suspensión del fármaco suele ser suficiente dada la vida media corta de los ACOD y la HBPM. Hay que recordar siempre que, en presencia de ACOD, las pruebas

clásicas de coagulación no reflejan la intensidad de anticoagulación del paciente por lo que no deben ser consideradas para tomar una decisión ante un paciente con sangrado. Un coagulograma normal no implica que no esté anticoagulado a dosis plenas.

TABLA 6. Estrategias de reversión específicas

FÁRMACO ANTICOAGULANTE	AGENTE DE REVERSIÓN / ESTRATEGIA	DOSIS/OBSERVACIONES
Heparina no fraccionada	Sulfato de protamina	1 mg de protamina por cada 100 UI de HNF. Dosis máxima 50 mg. Se puede repetir si no para el sangrado dentro de las 4 horas a 0.5 mg por mg de heparina. (56)
HBPM (enoxaparina)	Sulfato de protamina	Reversión parcial (60%). 1 mg de protamina por cada 1 mg de enoxaparina si la dosis fue dentro de las últimas 8 h. Dosis máxima 50 mg. Se puede repetir si el sangrado no cede dentro de las 4 horas a 0.5 mg por mg de heparina. (56)
Dabigatrán	Idarucizumab	5 g IV (dos viales de 2.5 g). Reversión inmediata y completa. (57)
Inhibidores del Xa (apixabán/rivaroxabán/edoxabán)	Concentrado de complejo protrombínico	25-50 UI/kg de factor IX. Es la estrategia de elección*. (58)
Cualquier fármaco	Ácido tranexámico	1 g IV cada 6-8 h. Coadyuvante útil en sangrados mucosos.

* Previamente se encontraba en el mercado un reversor específico de los Anti Xa – Andexanet Alfa –. Por razones de seguridad, la FDA (59) solicitó el retiro voluntario del fármaco para su comercialización, quedando como única herramienta reversora para esta familia de fármacos los concentrados de factores protrombínicos. (57)

Recomendaciones en casos de sangrado

RECOMENDACIONES	CLASE	NIVEL DE EVIDENCIA
Ante un sangrado mayor, se recomienda la suspensión inmediata de la anticoagulación y medidas de soporte hemodinámico	I	A
El idarucizumab se recomienda para la reversión inmediata y específica en pacientes tratados con dabigatrán	I	B
Se puede recomendar al complejo protrombótico de 4 factores como el agente de elección para la reversión de inhibidores del Xa (apixabán/rivaroxabán)	Ila	B
No se recomienda el uso de Andexanet Alfa tras su retiro del mercado por falta de beneficio clínico y riesgo trombótico (actualización 2026)	III	A
El reinicio de la anticoagulación tras un sangrado mayor debe individualizarse, sugiriendo una ventana de 7-14 días en casos de alto riesgo trombótico y de 4 semanas para el sistema nervioso central	Ila	C

BIBLIOGRAFÍA

1. Falanga A, Ay C, Di Nisio M, Gerotziafas G, Jara-Palomares L, Langer F, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol* 2023;34:452-67. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.014>
2. Cantrell R, Palumbo JS. Hemostasis and tumor immunity. *Res Pract Thromb Haemost* 2022;6:e12728. <https://doi.org/10.1002/rth2.12728>
3. Sørensen HT, Møllemtkjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1846-50. <https://doi.org/10.1056/NEJM200012213432504>
4. Nierodzik ML, Karparkin S. Thrombin induces tumor growth, metastasis, and angiogenesis: Evidence for a thrombin-regulated dormant tumor phenotype. *Cancer Cell* 2006;10:355-62. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.10.002>
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. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x>
6. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging* 2005;5:6. <https://doi.org/10.1186/1471-2342-5-6>
7. Thomas SE, Weinberg I, Schainfeld RM, Rosenfield K, Parmar GM. Diagnosis of pulmonary embolism: A review of evidence-based approaches. *J Clin Med* 2024;13 :3722. <https://doi.org/10.3390/jcm13133722>
8. Klok FA, Huisman MV. Management of incidental pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2017;49:1700275. <https://doi.org/10.1183/13993003.00275-2017>
9. Meyer HJ, Wienke A, Surov A. Incidental pulmonary embolism in oncologic patients: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2021;29:1293-302. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05601-y>
10. Di Nisio M, Carrier M. Incidental venous thromboembolism: is anticoagulation indicated? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017:121-7. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.121>
11. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43:4229-361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
12. Geerts W. Central venous catheter-related thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014;2014:306-11. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2014.1.306>
13. Alikhan R, Gomez K, Maraveyas A, Noble S, Young A, Thomas M, et al; British Society for Haematology. Cancer-associated venous thrombosis in adults (second edition): A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol* 2024;205:71-87. <https://doi.org/10.1111/bjh.19414>
14. Singh J, Munakomi S, Baruffi S. Cerebral Venous Sinus Thrombosis. 2025. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 .
15. van Dam LF, van Walderveen MAA, Kroft LJM, Kruijnt ND, Wermer MJH, van Osch MJP, et al. Current imaging modalities for diagnosing cerebral vein thrombosis: A critical review. *Thromb Res* 2020;189:132-9. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.03.011>
16. Weimar C, Beyer-Westendorf J, Bohmann FO, Hahn G, Halimeh S, Holzhauer S, et al. New recommendations on cerebral venous and dural sinus thrombosis from the German consensus-based (S2k) guideline. *Neurol Res Pract* 2024;6:23. <https://doi.org/10.1186/s42466-024-00320-9>
17. Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, Rehman M, Lobo R, Chakrabarti S, et al. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. *Ther Adv Med Oncol* 2018;10:1758835918780140. <https://doi.org/10.1177/1758835918780140>
18. Falanga A, Ay C, Di Nisio M, Gerotziafas G, Jara-Palomares L, Langer F, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol* 2023;34:452-67. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.014>
19. Cantrell R, Palumbo JS. Hemostasis and tumor immunity. *Res Pract Thromb Haemost* 2022;6:e12728. <https://doi.org/10.1002/rth2.12728>
20. Sørensen HT, Møllemtkjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1846-50. <https://doi.org/10.1056/NEJM200012213432504>
21. Nierodzik ML, Karparkin S. Thrombin induces tumor growth, metastasis, and angiogenesis: Evidence for a thrombin-regulated dormant tumor phenotype. *Cancer Cell* 2006;10:355-62. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.10.002>
22. 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. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x>

23. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging* 2005;5:6. <https://doi.org/10.1186/1471-2342-5-6>
24. Thomas SE, Weinberg I, Schainfeld RM, Rosenfield K, Parmar GM. Diagnosis of pulmonary embolism: A review of evidence-based approaches. *J Clin Med* 2024;13 :3722. <https://doi.org/10.3390/jcm13133722>
25. Klok FA, Huisman MV. Management of incidental pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2017;49:1700275. <https://doi.org/10.1183/13993003.00275-2017>
26. Meyer HJ, Wienke A, Surov A. Incidental pulmonary embolism in oncologic patients: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2021;29:1293-302. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05601-y>
27. Di Nisio M, Carrier M. Incidental venous thromboembolism: is anticoagulation indicated? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017;2017:121-7. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.121>
28. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43:4229-361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
29. Geerts W. Central venous catheter-related thrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014;2014:306-11. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2014.1.306>
30. Alikhan R, Gomez K, Maraveyas A, Noble S, Young A, Thomas M, et al; British Society for Haematology. Cancer-associated venous thrombosis in adults (second edition): A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol* 2024;205:71-87. <https://doi.org/10.1111/bjh.19414>
31. Singh J, Munakomi S, Baruffi S. Cerebral Venous Sinus Thrombosis. 2025. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026.
32. van Dam LF, van Walderveen MAA, Kroft LJM, Kruyt ND, Wermer MJH, van Osch MJP, et al. Current imaging modalities for diagnosing cerebral vein thrombosis: A critical review. *Thromb Res* 2020;189:132-9. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.03.011>
33. Weimar C, Beyer-Westendorf J, Bohmann FO, Hahn G, Halimeh S, Holzhauer S, et al. New recommendations on cerebral venous and dural sinus thrombosis from the German consensus-based (S2k) guideline. *Neurol Res Pract* 2024;6:23. <https://doi.org/10.1186/s42466-024-00320-9>
34. Sara JD, Kaur J, Khodadadi R, Rehman M, Lobo R, Chakrabarti S, et al. 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. *Ther Adv Med Oncol* 2018;10:1758835918780140. <https://doi.org/10.1177/1758835918780140>
35. Lee YG, Lee E, Kim I, Lee KW, Kim TM, Lee SH, et al. Cisplatin-based chemotherapy is a strong risk factor for thromboembolic events in small-cell lung cancer. *Cancer Res Treat* 2015;47 :670-5. <https://doi.org/10.4143/crt.2014.045>
36. Aghel N, Delgado DH, Lipton JH. Cardiovascular toxicities of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: preventive strategies and cardiovascular surveillance. *Vasc Health Risk Manag* 2017;13:293-303. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S108874>
37. Valério P, Barreto JP, Ferreira H, Chuva T, Paiva A, Costa JM. Thrombotic microangiopathy in oncology: a review. *Transl Oncol* 2021;14:101081. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101081>
38. El-Shami K, Griffiths E, Streiff M. Nonbacterial thrombotic endocarditis in cancer patients: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Oncologist*. 2007;12:518-23. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-5-518>
39. Liu J, Frishman WH. Nonbacterial thrombotic endocarditis: Pathogenesis, diagnosis, and management. *Cardiol Rev* 2016;24:244-7. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000106>
40. Cohen A, Donal E, Delgado V, Pepi M, Tsang T, Gerber B, et al; Reviewers: This document was reviewed by members of the 2018-2020 EACVI Scientific Documents Committee; chair of the 2018-2020 EACVI Scientific Documents Committee. EACVI recommendations on cardiovascular imaging for the detection of embolic sources: endorsed by the Canadian Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021;22 :e24-e57. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeab008>
41. Piazza G, Krishnathasan D, Hamade N, Ujueta F, Scimeca G, Ortiz-Rios MD, et al. Superficial vein thrombosis: A review. *JAMA* 2025;334:2020-30. <https://doi.org/10.1001/jama.2025.15222>
42. Righini M, Robert-Ebadi H, Galanaud JP, Le Gal G. JTH in Clinic: Management of isolated distal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2025;23:3458-65. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2025.08.006>
43. Mahé I, Carrier M, Mayeur D, Chidiac J, Vicaut E, Falvo N, et al; API-CAT Investigators. Extended Reduced-Dose Apixaban for Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2025;392:1363-73. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2416112>
44. de Abreu M, Bluro I, Ceresetto J, Bilbao J, Bonorino J, Bottaro F y col. Consenso para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Tromboembólica Venosa. *Rev Argent Cardiol* 2025;93 (Suplemento 6): 1-109. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v92.s6>

45. Tu T, Toma C, Tapson VF, Adams C, Jaber WA, Silver M, et al; FLARE Investigators. A prospective, single-arm, multicenter trial of catheter-directed mechanical thrombectomy for intermediate-risk acute pulmonary embolism: The FLARE study. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:859-69. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.12.022>
46. Sista AK, Horowitz JM, Tapson VF, Rosenberg M, Elder MD, Schiro BJ, et al; EXTRACT-PE Investigators. Indigo aspiration system for treatment of pulmonary embolism: Results of the EXTRACT-PE trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2021;14 :319-29. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.09.053>
47. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615-24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1711948>
48. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: Results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36:2017-23. <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.8034>
49. Alikhan R, Gomez K, Maraveyas A, Noble S, Young A, Thomas M, et al; British Society for Haematology. Cancer-associated venous thrombosis in adults (second edition): A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol* 2024;205:71-87. <https://doi.org/10.1111/bjh.19414>
50. Mosalem O, Mujer M, Abu Rous F, Cole CE. Antithrombin supplementation in adults with acute lymphoblastic leukemia following asparaginase therapy: A metaanalysis. *Blood* 2020;136(Suppl 1):20. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-142087>
51. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, et al; EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2017;376:1211-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700518>
52. Levine GN, McEvoy JW, Fang JC, Ibeh C, McCarthy CP, Misra A, et al; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Stroke Council. Management of patients at risk for and with left ventricular thrombus: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2022;146:e205-e23. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001092>
53. Awashra A, Emara A, AbuBaha M, Mahafdah B, Istetieh K, AbuBaha B, et al. Left ventricular thrombus in oncology patients and beyond: Imaging, treatment choices, and duration. *Clin Appl Thromb Hemost* 2026;32:10760296261437022. <https://doi.org/10.1177/10760296261437022>
54. Goulart TO, Wang C, Fuse K, Zambrano D, Bukhari Y, Rhee JY. Intracranial hemorrhage with direct oral anticoagulants vs low-molecular-weight heparin in brain tumors: A review and meta-analysis. *Neurology* 2025;105:e214140. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000214140>
55. Mushtaq A, Ashruf O, Khorana AA, Safdar A, Hergenrother S, Angelini DE. Risk of intracranial hemorrhage with DOACs vs LMWH in patients with cancer-associated thrombosis and brain metastases. *J Clin Oncol* 2025. https://doi.org/10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.2034
56. Giustozzi M, Proietti G, Becattini C, Roila F, Agnelli G, Mandalà M. Intracranial hemorrhage in primary or metastatic brain cancer patients with or without anticoagulant treatment: A systematic review and meta-analysis. *Blood Adv* 2022;6:4873-83. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022008086>
57. Mantia C, Uhlmann EJ, Puligandla M, Weber GM, Neuberg D, Zwicker JI. Predicting the higher rate of intracranial hemorrhage in glioma patients receiving therapeutic enoxaparin. *Blood* 2017;129:3379-85. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-02-767285>
58. Samuelson Bannow BT, Lee A, Khorana AA, Zwicker JI, Noble S, Ay C, et al. Management of cancer-associated thrombosis in patients with thrombocytopenia: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018;16:1246-9. <https://doi.org/10.1111/jth.14015>
59. Writing Committee Members; Creager MA, Barnes GD, Giri J, Mukherjee D, Jones WS, Burnett AE, et al. 2026 AHA/ACC/ACCP/ACEP/CHEST/SCAI/SHM/SIR/SVM/SVN guideline for the evaluation and management of acute pulmonary embolism in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2026;153:e977-e1051. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001415>
60. Ageno W, Squizzato A, Wells PS, Büller HR, Johnson G. The diagnosis of symptomatic recurrent pulmonary embolism and deep vein thrombosis: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2013;11 :1597-602. <https://doi.org/10.1111/jth.12301>
61. Carrier M, Khorana AA, Zwicker JI, Noble S, Lee AYY; Subcommittee on Haemostasis and Malignancy for the SSC of the ISTH. Management of challenging cases of patients with cancer-associated thrombosis including recurrent thrombosis and bleeding: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2013;11:1760-5. <https://doi.org/10.1111/jth.12338>
62. Quencer KB, Friedman T, Sheth R, Oklu R. Tumor thrombus: incidence, imaging, prognosis and treatment. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017;7:S165-S77. <https://doi.org/10.21037/cdt.2017.09.16>

63. Kaufman LB, Yeh BM, Breiman RS, Joe BN, Qayyum A, Coakley FV. Inferior vena cava filling defects on CT and MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2005;185:717-26. <https://doi.org/10.2214/ajr.185.3.01850717>
64. Nguyen XC, Nguyen DSH, Ngo VT, Maurea S. FDG-avid portal vein tumor thrombosis from hepatocellular carcinoma in contrast-enhanced FDG PET/CT. *Asia Ocean J Nucl Med Biol* 2015;3:10-7.
65. Mulder FI, Horváth-Puhó E, van Es N, van Laarhoven HWM, Pedersen L, Moik F, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood* 2021;137 :1959-69. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007338>
66. Overvad TF, Ording AG, Nielsen PB, Skjøth F, Albertsen IE, Noble S, et al. Validation of the Khorana score for predicting venous thromboembolism in 40 218 patients with cancer initiating chemotherapy. *Blood Adv* 2022;6:2967-76. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006484>
67. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R, Tagalakis V, Shivakumar S, Schattner A, et al; AVERT Investigators. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380 :711-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814468>
68. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, et al; CASSINI Investigators. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med* 2019;380:720-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1814630>
69. Sanfilippo KM, Luo S, Wang TF, Fiala M, Schoen M, Wildes TM, et al. Predicting venous thromboembolism in multiple myeloma: development and validation of the IMPEDE VTE score. *Am J Hematol* 2019;94:1176-84. <https://doi.org/10.1002/ajh.25603>
70. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2023;41:3063-71. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00294>
71. Vedovati MC, Talerico R, Sacco C, Mazzetti M, Campello E, Birocchi S, et al. Major bleeding risk assessment in patients with cancer-associated venous thromboembolism treated with direct oral anticoagulants: Data from a multicenter cohort. *Thromb Haemost* 2025;126:276-86. <https://doi.org/10.1055/a-2605-9015>
72. Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692-4. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x>
73. Applefield D, Krishnan S. Protamine. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026.
74. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal: Full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017;377:431-41. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1707278>
75. Ceresetto JM, Tajer C, Duboscq C, Bottaro F, Casais P, Korin J, y col. Recomendaciones de manejo de los anticoagulantes orales directos (DOACs) anti-Xa y anti-IIa. *Medicina (B Aires)* 2022;82:1-55.
76. U.S. Food and Drug Administration. Update on the safety of Andexxa. Silver Spring (MD): FDA; 2024. Available from: <https://www.fda.gov>
77. Jain H, Singh G, Kaul V, Gambhir HS. Management dilemmas in restarting anticoagulation after gastrointestinal bleeding. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2022;35 :322-7. <https://doi.org/10.1080/08998280.2022.2043707>
78. Grainger BT, McFadyen JD, Tran H. Between a rock and a hard place: resumption of oral anticoagulant therapy after intracranial hemorrhage. *J Thromb Haemost* 2024;22 :594-603. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.10.020>
79. Sabatino J, De Rosa S, Polimeni A, Sorrentino S, Indolfi C. Direct Oral Anticoagulants in Patients With Active Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC CardioOncol* 2020;2:428-40. <https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2020.06.001>

6.8. Enfermedad vascular periférica

La toxicidad vascular es una de las manifestaciones de la TCV-RTC e incluye al tromboembolismo arterial y venoso, a la enfermedad coronaria y a la enfermedad vascular periférica (EVP), entre otros. Sin embargo, se cuenta con menor evidencia sobre su desarrollo, comparada con otras toxicidades cardiovasculares como la DC-RTC como resultado de la quimioterapia, terapias dirigidas, radioterapia o inmunoterapia. (1-3)

La EVP es causada en la mayoría de los casos por aterosclerosis, la cual está asociada con la presencia de factores de riesgo tradicionales como hipertensión arterial, diabetes, dislipemia y tabaquismo, entre otros y su presencia incrementa el riesgo cardiovascular global. (4) Los tratamientos oncológicos pueden acelerar el proceso de aterosclerosis a través de distintos mecanismos.

La toxicidad vascular secundaria a los tratamientos oncológicos y el espectro clínico de dicha toxicidad son amplios. Históricamente, la tromboembolia venosa ha recibido la mayor atención, pero en la última década, los efectos adversos sobre el sistema arterial de las terapias contra el cáncer, que pueden presentarse como vasoespasmo agudo, trombosis aguda y aterosclerosis acelerada, han ganado mayor reconocimiento. (5) Las manifestaciones clínicas dependen del territorio vascular afectado y se manifiestan como síndromes coronarios, accidente cerebrovascular (ACV) o isquemia arterial aguda o crónica como manifestación de arteriopatía periférica.

En la *Tabla 1* se enumeran los tratamientos oncológicos con acción deletérea sobre el sistema arterial y su mecanismo fisiopatológico propuesto. (6-10)

TABLA 1. Efectos nocivos de los tratamientos oncológicos en el sistema arterial periférico

DROGA	CLASE	TIPO DE DAÑO ARTERIAL	MECANISMO	CLÍNICA
Cisplatino	Platino	Vasoespasmo, Isquemia, Trombosis	Disfunción endotelial Aumento del estrés oxidativo	Arteriopatía periférica, Trombosis, Raynaud
Bleomicina	ATB citotóxico	Vasculitis, Trombosis	Daño endotelial	Fenómeno de Raynaud, Trombosis
Vincristina	Alcaloide de la vinca	Vasoespasmo Neuropatía con isquemia secundaria	Neurotoxicidad simpática	Fenómeno de Raynaud
Gemcitabina	Antimetabolito	Vasculitis micro-angiopatía trombosis	Toxicidad directa	Reporte de necrosis digital, eventos isquémicos
5-Fluorouracilo	Antimetabolito	Vasoespasmo	Disfunción endotelial Aumento de tromboxano	Angor Isquemia periférica
Interferón alfa	Inmunoterapia	Vasculopatía, Raynaud, trombosis	Inflamación endotelial	Oclusión arterial periférica
Bevacizumab	Antiangiogénico o (anti VEGF)	Trombosis arterial HTA	Inhibición del VEGF Disfunción endotelial	Isquemia periférica
Nilotinib Ponatinib	Inhibidor de tirosina quinasa	Oclusión arterial periférica	Disfunción endotelial Dislipemia	Arteriopatía periférica

ATB: antibiótico; HTA: hipertensión arterial; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular

Los efectos de la radioterapia sobre el sistema arterial periférico afectarán las zonas del cuerpo que fueron irradiadas, sin protección adecuada y en quienes no se utilizó radioterapia de precisión. Dentro de las más comunes se encuentran las siguientes regiones: el cuello, en casos de tumores de cabeza y cuello, la pelvis, en pacientes con tumores ginecológicos o de próstata y el tórax, en quienes padecieron tumores de mama, pulmón o mediastino, pudiendo ocasionar estenosis carotídea, ileo femoral, subclavia o de aorta, respectivamente. (6) En la *Tabla 2* se enumeran los mecanismos de daño secundario a la radioterapia. (6-13)

El conocimiento de la mayor prevalencia de arteriopatía en los pacientes oncológicos, especialmente bajo tratamiento, debe despertar un mayor índice de sospecha ante la presencia de una sintomatología sugestiva.

Entre otras manifestaciones frecuentes encontramos el fenómeno de Raynaud, presente en el 30% de los casos y asociado con el uso de bleomicina, ciclofosfamida, compuestos de platino, alcaloides de la vinca y fluoropirimidinas. El tratamiento habitual del fenómeno de Raynaud incluye medidas no farmacológicas para ayudar a prevenir un episodio (evitar factores desencadenantes como el frío y los fármacos vasoconstrictores) y uso de fármacos calcio-antagonistas como la amlodipina o nifedipina. (11)

El síndrome vascular acral paraneoplásico se describió tras el inicio de nivolumab, con los primeros síntomas a las tres semanas de iniciar la terapia. (11)

Debido al mayor riesgo de eventos vasculares graves en pacientes bajo tratamiento con nilotinib o ponatinib, y aunque se desconocen los mecanismos exactos, es recomendable realizar pruebas de detección de EVP pre-existente y un adecuado seguimiento durante el tratamiento con dichas drogas. (11)

Los inhibidores de los puntos de control inmunitario (ICI) se utilizan cada vez más en el tratamiento de la neoplasia maligna metastásica. Pueden favorecer el desarrollo de vasculitis de grandes vasos, incluyendo aortitis y eventualmente formación de aneurismas. Se han observado casos de aortitis y expansión de aneurismas aórticos

TABLA 2. Mecanismos de daño secundario a la radioterapia

MECANISMO PATOGENAICO	DESCRIPCIÓN	TIPO DE DAÑO ARTERIAL
Disfunción endotelial	Daño directo al endotelio reducción del ON alteración antitrombótica.	Trombosis Vasoconstricción crónica
Fibrosis de la pared arterial	Activación fibroblástica y depósito de colágeno	Rigidez arterial y estenosis
Inflamación crónica	Liberación persistente de citoquinas proinflamatorias	Aceleración de la aterosclerosis
Estrés oxidativo	Formación de radicales libres que lesionan membranas y ADN	Daño celular y progresión de lesiones vasculares
Proliferación de músculo liso	Migración y replicación en la íntima post-irradiación.	Hiperplasia neointimal y estenosis
Microtrombosis	Activación plaquetaria por daño subendotelial	Isquemia distal, Oclusión arterial
Reducción de la angiogénesis	Inhibición del VEGF y células progenitoras endoteliales	Menor capacidad de reparación vascular
Calcificación acelerada	Cambios precoces similares a la arteriosclerosis senil	Obstrucción y rigidez arterial precoz

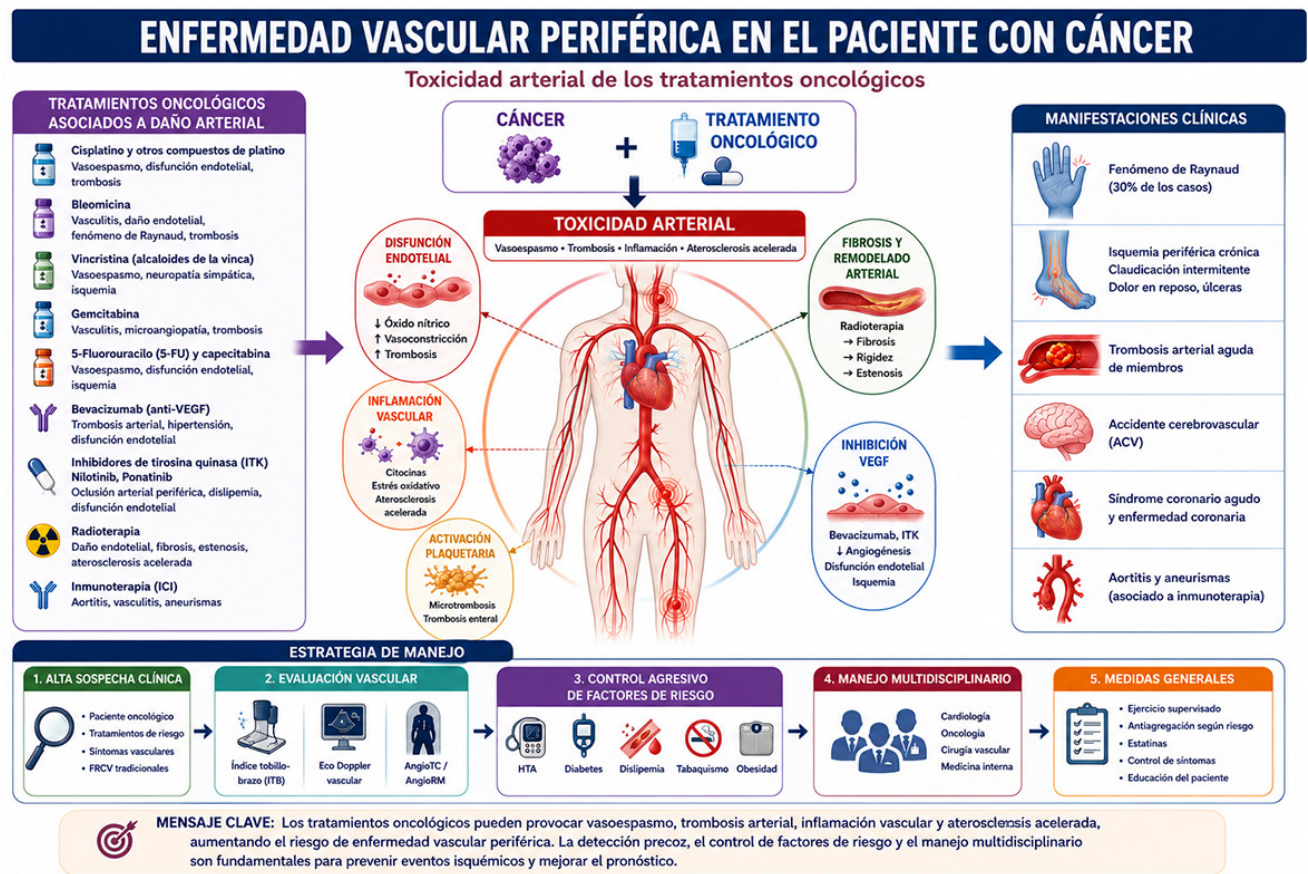
torácicos, aunque sólo se tratan reportes de casos aislados, por lo que se requiere más evidencia al respecto. Se recomienda realizar una vigilancia estrecha de los pacientes con aneurismas aórticos conocidos que deben realizar tratamiento con ICI. (14,15) Por otra parte, la terapia con ICI conduce a la progresión acelerada de la placa aterosclerótica, aumentando así el riesgo de EVP. (16)

Respecto de la indicación de antiplaquetarios, antitrombóticos y/o estatinas, no existe evidencia que avale recomendaciones diferentes a la población no oncológica. Sin embargo, es válido destacar que cada indicación dependerá del caso individual, basado principalmente en el perfil de riesgo cardiovascular. (17) En la *Tabla 3* se describen las recomendaciones para el manejo de la EVP en pacientes con cáncer.

TABLA 2. Manejo de la enfermedad vascular periférica en pacientes con cáncer

RECOMENDACIONES	CLASE	NIVEL DE EVIDENCIA
Se recomienda el control de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en todos los pacientes bajo tratamiento oncológico.	I	C
Ante la sospecha clínica de afección en algún territorio arterial se recomienda realizar estudios diagnósticos para confirmar e implementar un tratamiento adecuado.	I	C
Ante la sospecha clínica de efectos arteriales nocivos secundarios al tratamiento oncológico, se recomienda una evaluación interdisciplinaria para definir la continuidad o interrupción del tratamiento.	I	C

FIGURA CENTRAL. Enfermedad vascular periférica en el paciente con cáncer



BIBLIOGRAFÍA

1. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J* 2013;34:1102-11. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs181>
2. Raisi-Estabragh Z, Murphy AC, Ramalingam S, Aras M, Asteggiano R, Atar D, et al. Cardiovascular Considerations Before Cancer Therapy: Gaps in Evidence and JACC: CardioOncology Expert Panel Recommendations. *JACC CardioOncol* 2024;6:631-54. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.07.017>
3. Truong J, Yan AT, Cramarossa G, Chan KKW, Cafariello C, Gupta S, et al. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: detection, prevention, and management. *Can J Cardiol* 2014;30:869-78. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.04.029>
4. Perea G, Belcastro F, Nazar F, Aratuz A, Atamañuk N, Bettinotti M, y cols. Consenso sobre actualización en enfermedad vascular periférica. *Rev Argent Cardiol* 2025;93(Supl 5):1-67. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v93.s5>
5. Herrmann J. Vascular toxic effects of cancer therapies. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:503-22. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0347-2>
6. Herrmann J, Yang EH, Iliescu CA, Cilingiroglu M, Charitakis K, Hakeem A, et al. Vascular toxicities of cancer therapies: the old and the new—an evolving avenue. *Circulation* 2016;133:1272-89. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018347>
7. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol* 2020;3:171-90. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.023>
8. Moslehi J. The cardiovascular perils of cancer survivorship. *N Engl J Med* 2013;368:1055-6. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1215300>
9. Kilickap S, Barista I, Akgul E. Digital ischemia after gemcitabine therapy: case report. *Am J Clin Oncol*. 2005;28:411-3.
10. Aldea M, Cristea V, Cotarla I, Zaharia B, Toma D. Nilotinib-induced peripheral arterial occlusive disease. *J Oncol Pharm Pract*. 2015;21:76-9.
11. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43:4229-361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
12. Fonkalsrud EW. Radiation-induced arterial disease: a growing clinical problem. *J Vasc Surg*. 1995;21:476-83.
13. Adams MJ, Lipshultz SE, Schwartz C, Fajardo LF, Coen V, Constine LS. Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management. *Semin Radiat Oncol* 2003;13:346-56. [https://doi.org/10.1016/S1053-4296\(03\)00026-2](https://doi.org/10.1016/S1053-4296(03)00026-2)
14. Khan MEA, Ahern S, Prendergast SC, Burke L, Hinchion J. A cautionary note on pembrolizumab use in patients with ascending aortic aneurysms. *Eur J Case Rep Intern Med* 2024;11:4419. https://doi.org/10.12890/2024_004419
15. Bloomer CH, Annabathula RV, Aggarwal V, Upadhy B, Lycan TW. A Case Report of Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Aortitis Treated with Tocilizumab. *Case Rep Immunol* 2022;2022:1-3. <https://doi.org/10.1155/2022/7971169>
16. Suero-Abreu GA, Zanni MV, Neilan TG. Atherosclerosis With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *JACC CardioOncol* 2022;4:598-615. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.011>
17. Xu Y, Cole K, Collins E, Moledina A, Mallity C, Carrier M. Anticoagulation for the Prevention of Arterial Thrombosis in Ambulatory Cancer Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC CardioOncol* 2023;5:520-32. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.04.003>

6.9. Accidente cerebrovascular asociado al cáncer

El accidente cerebrovascular (ACV) en pacientes con cáncer constituye una entidad clínica particular, con mecanismos fisiopatológicos y consideraciones terapéuticas específicas. Los pacientes oncológicos presentan un riesgo aumentado de ACV, especialmente en etapas iniciales de la enfermedad; a su vez, el ACV puede ser la primera manifestación de una neoplasia oculta (entre el 1,5 y el 10% de los ACV se les diagnostica la patología oncológica dentro del año), particularmente en casos criptogénicos. El riesgo de ACV isquémico es máximo durante el primer mes posterior al diagnóstico oncológico; en este período, los pacientes con enfermedad en estadio IV presentan un riesgo hasta 10 veces mayor en comparación con la población general. Los factores de la patología oncológica relacionados con el ACV son: mutaciones geómicas (KRAS y STK11), etiología y estadio (cáncer de páncreas, pulmón y del tracto gastrointestinal) e histología (adenocarcinoma de células claras y mucinosas). (1, 2)

A diferencia del ACV aterotrombótico convencional, en este contexto predomina un estado sistémico pro-trombótico y proinflamatorio. (3) La interacción entre células tumorales, sistema inmunitario y endotelio genera un entorno de hipercoagulabilidad mediado por activación plaquetaria, liberación de factores procoagulantes y formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETosis). Este fenómeno se asocia a la formación de trombos ricos en fibrina y plaquetas, con alta carga inflamatoria, mayor resistencia a la fibrinólisis y elevada tendencia a la recurrencia. Asimismo, mecanismos como la endocarditis trombótica no bacteriana y la toxicidad vascular de terapias oncológicas contribuyen al riesgo global (*Tabla 1*). (2)

Desde el punto de vista clínico, el ACV asociado al cáncer presenta características distintivas, como compromiso de múltiples territorios vasculares, elevación significativa de dímero-D y ausencia de una etiología convencional identificable. La resonancia magnética suele evidenciar lesiones multifocales, mientras que la ecocardiografía puede detectar fuentes cardioembólicas no tradicionales, como vegetaciones estériles. Estos hallazgos deben alertar sobre la posibilidad de cáncer activo o no diagnosticado. (1, 2)

En 2026, la AHA propone una clasificación según el grado de certeza para atribuir el ACV al cáncer per se y es específica para pacientes con cáncer activo (definición de cáncer activo: diagnóstico patológico o el tratamiento de cualquier cáncer distinto de carcinoma basocelular o espinocelular de la piel en los último 6 meses, cáncer recurrente conocido, regionalmente avanzado o metastásico; o cáncer que no está en remisión completa (*Tabla 2*)). (2)

Las terapias de reperusión (trombólisis intravenosa y trombectomía mecánica) constituyen el pilar del tratamiento del ACV isquémico agudo también en pacientes con cáncer, aunque la evidencia específica es limitada y basada principalmente en estudios observacionales. En pacientes seleccionados, la trombólisis podría ser beneficiosa, especialmente cuando la expectativa de vida es razonable, aunque con potencial mayor riesgo hemorrágico. La trombectomía ha demostrado ser factible y globalmente segura, aunque con peores resultados funcionales a largo plazo y mayor mortalidad en pacientes con cáncer activo. En conjunto, los datos sugieren que la reperusión puede ser beneficiosa en casos seleccionados, requiriendo una evaluación individualizada del riesgo-beneficio. (2,3)

En prevención secundaria, la elección entre antiagregación y anticoagulación continúa siendo un área de incertidumbre, con evidencia limitada y en gran parte extrapolada de otros escenarios trombóticos. En ausencia de una fuente cardioembólica definida o indicación formal de anticoagulación, la antiagregación plaquetaria constituye una estrategia razonable, considerando el rol predominante de los mecanismos plaquetarios y tromboinflamatorios en esta población. (4,5,6) Por el contrario, la anticoagulación no debe indicarse de forma empírica, reservándose para situaciones con indicación claramente establecida, como fibrilación auricular, trombosis venosa asociada o estados trombofílicos definidos, basándose en extrapolación de guías específicas. (7,8)

En este contexto, la evidencia disponible no ha demostrado superioridad de la anticoagulación sobre la antiagregación en la prevención secundaria del ACV asociado al cáncer. Estudios clínicos y subanálisis de ensayos relevantes, incluyendo el estudio TEACH y los subanálisis en pacientes con cáncer de los ensayos NAVIGATE-ESUS y

TABLA 1. Tratamientos oncológicos con potencial riesgo de ACV

CLASE	FÁRMACO	INDICACIÓN SEGÚN EL TIPO DE CÁNCER	MECANISMO POSTULADO PARA EL ACV
Compuestos a base de platino	Carboplatino, Oxaliplatino, Cisplatino	Pulmón, esófago, cérvix, mama, ovario, cabeza-cuello, linfoma testículo, vejiga, colorrectal, sarcoma	Lesión endotelial, ↑de la agregación plaquetaria
Agentes inmunomoduladores antiangiogénico	Lenalidomida Talidomida	Mieloma, linfoma, síndromes mielodisplásicos	Lesión endotelial, activación plaquetaria hipertensión
Anticuerpo monoclonal anti-VEGF	Bevacizumab	Cérvix, colorrectal, hepatocelular, pulmón, ovario o trompa de Falopio, células renales, glioblastoma	Lesión endotelial, estrés oxidativo mitocondrial, HTA ↑ de proteínas antifibrinolíticas
Inhibidores de tirosina quinasa dirigidos a BCR-ABL	Ponatinib, Nilotinib, Dasatinib	Leucemia	Lesión endotelial, activación plaquetaria hipertensión
Antraciclinas	Daunorrubicina, Doxorrubicina, Epirubicina, Idarrubicina	Leucemia, linfoma, mieloma, mama, ovario, neuroblastoma, endometrio, tiroides, pulmón, sarcoma, vejiga timo, tumor de Wilms, sarcoma, hepatocelular, células renales, vejiga	Lesión endotelial, activación plaquetaria ↑ de la actividad del factor tisular Cardioembolismo por miocardiopatía
Inhibidores del proteasoma	Bortezomib, Carfilzomib	Mieloma linfoma	Lesión endotelial, estrés oxidativo vascular, HTA
Inhibidores de tirosina quinasa dirigidos al receptor VEGF	Sorafenib, Sunitinib, Axitinib, Pazopanib, Vandetanib	Células renales, hepatocelular, tiroides, sarcoma, neuroendocrino	Lesión endotelial, estrés oxidativo mitocondrial, hipertensión alteración de la función y supervivencia de pericitos
Agentes alquilantes	Ciclofosfamida	Linfoma, leucemia, mieloma, mama, ovario, neuroblastoma, retinoblastoma	Lesión endotelial, ↑ de la agregación plaquetaria
Inhibidores de la aromatasa	Anastrozol, Letrozol, Exemestano	Mama	Alteración del metabolismo lipídico
Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina	Leuprolide, Gosereline, Triptoreline, Buserelina	Próstata	Ruptura de placa aterosclerótica, síndrome metabólico
Inhibidores de CYP17A1	Abiraterona	Próstata	HTA
Anticuerpo monoclonal anti-CD52	Alemtuzumab	Leucemia, linfoma	Dissección de arterias cérvico-cefálicas, lesión endotelial, HTA, disregulación inmunitaria
Inhibidores de puntos de control inmunitario	Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab	Melanoma, mama, vejiga, cérvix, colon, cabeza y cuello, linfoma, hepatobiliar, pulmón, células renales, estómago, esófago, colorrectal	↑ de la inflamación sistémica aterosclerosis acelerada, cardioembolismo por miocarditis
Inhibidores de la síntesis proteica	PEG-asparaginasa, Asparaginasa, Erwinia	Leucemia linfoblástica aguda, linfoma	Trombosis venosa cerebral por ↓ de proteínas anticoagulantes ↑ de la expresión del factor tisular
Modulador selectivo del receptor de estrógeno	Tamoxifeno	Mama	↑ de proteínas procoagulantes, ↓ de proteínas anticoagulantes ↑ de la agregación plaquetaria

Adaptado de 2026 Guideline for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association

ARCADIA, no evidenciaron diferencias significativas en recurrencia de eventos isquémicos ni en mortalidad entre ambas estrategias. (9–12)

En consecuencia, la estrategia antitrombótica debe individualizarse, considerando el riesgo trombótico y hemorrágico, el tipo y estadio tumoral, y el estado clínico general del paciente, idealmente en el marco de un abordaje interdisciplinario.

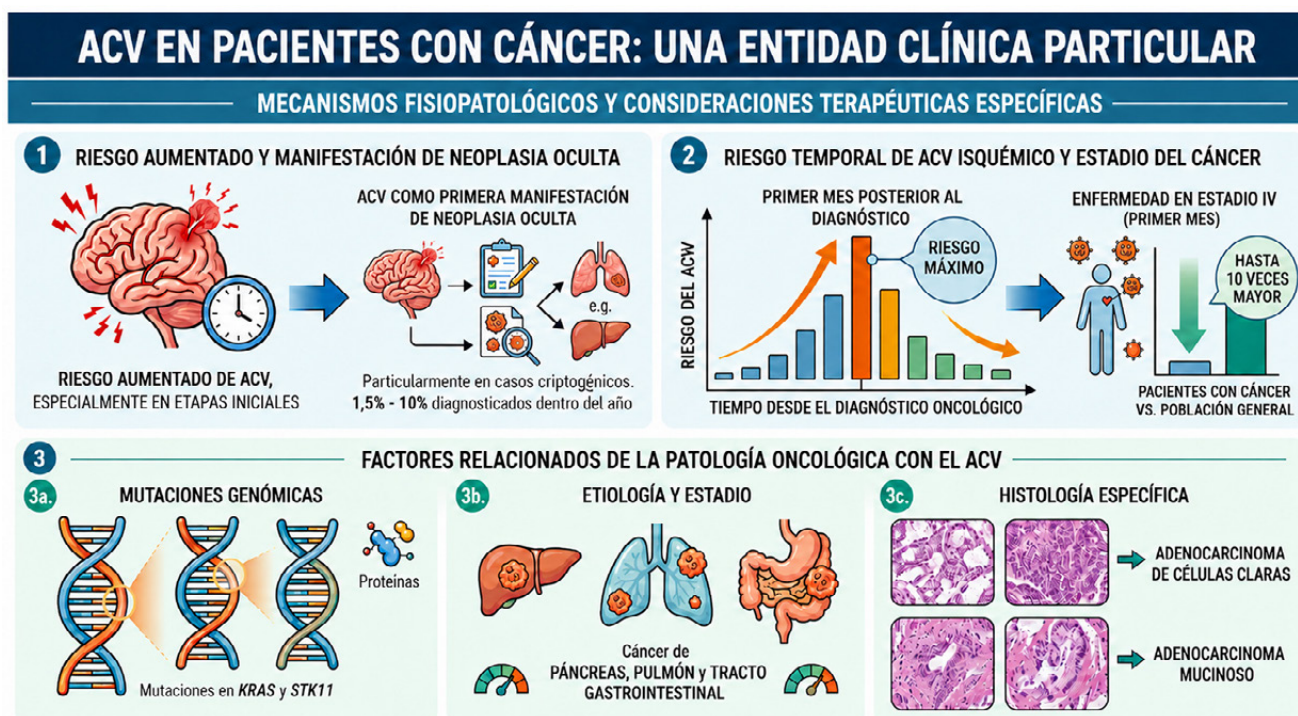
RECOMENDACIONES	CLASE	NIVEL DE EVIDENCIA
Evaluación y diagnóstico Se recomienda considerar al cáncer activo o no diagnosticado como posible etiología en pacientes con ACV criptogénico, especialmente en ACV de múltiples territorios. Se recomienda realizar una búsqueda dirigida de neoplasia en pacientes con ACV criptogénico con marcadores de hipercoagulabilidad elevados o hallazgos sugestivos en neuroimagen.	I I	C C
Tratamiento agudo Se recomienda no diferir las terapias de perfusión en pacientes con cáncer que cumplan criterios estándar de selección. Se recomienda evaluar individualmente el riesgo hemorrágico según tipo de tumor, extensión de la enfermedad y tratamiento oncológico concomitante.	I I	B C
Prevención secundaria Se debe considerar la antiagregación plaquetaria como estrategia inicial en pacientes sin indicación formal de anticoagulación. No se recomienda la anticoagulación empírica sistemática en ausencia de indicaciones independientes. Se recomienda anticoagulación únicamente en presencia de indicaciones establecidas (ejemplo: fibrilación auricular, trombosis venosa, fuente cardioembólica definida). Se recomienda individualizar la estrategia antitrombótica en función del perfil clínico del paciente.	IIa III I I	C C B C
Pronóstico y seguimiento Se recomienda considerar a estos pacientes como de alto riesgo de recurrencia y mortalidad, requiriendo seguimiento estrecho. Se recomienda optimizar el tratamiento del tumor subyacente como parte central de la estrategia de reducción del riesgo tromboembólico.	I I	C C

TABLA 2. Clasificación etiológica para el diagnóstico de ACV isquémico relacionado al cáncer

GRADO DE CERTEZA	PROBABLE	POSIBLE	VÍNCULO CAUSAL INCIERTO
Criterios	Cumple ≥ 1 de los siguientes criterios: - Vegetaciones cardíacas con hemocultivos negativos (ETNB). - Puntaje ISTH de CID ≥ 5 que cumple criterios de CID manifiesta. - Evidencia radiográfica de invasión tumoral de aurícula o ventrículo izquierdo, venas pulmonares o arterias cervico-cefálicas con infarto agudo limitado al territorio correspondiente.	ACV isquémico criptogénico tras evaluación diagnóstica estándar en un paciente con cáncer activo que se ha diseminado más allá del sitio primario o ha progresado recientemente, y además cumple $1 \geq$ de los siguientes criterios: - Dímero D > 25000 ng/mL FEU sin tromboembolismo venoso agudo. - Infarto agudo en múltiples territorios cerebrovasculares (es decir, bilateral anterior, unilateral anterior y posterior, o bilateral anterior y posterior). - Microémbolos bilaterales (HITS) en DTC. - Ausencia del signo de susceptibilidad del vaso en RMN pese a una oclusión intracraneal aguda confirmada en el estudio vascular.	No cumple criterios de causalidad probable o posible

ETNB: endocarditis trombótica no bacteriana, CID: coagulación intravascular diseminada, FEU: unidades equivalentes de fibrinógeno, HITS: señales transitorias de alta intensidad, ISTH: Sociedad internacional de trombosis y hemostasia, RMN: resonancia magnética, DTC: Doppler transcraneal. Adaptado de 2026 *Guideline for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A guideline from the American Heart Association/ American Stroke Association*

FIGURA CENTRAL. ACV en el pacientes con cáncer



BIBLIOGRAFÍA

- Navi BB, Reiner AS, Kamel H, Iadecola C, Elkind MSV, Panageas KS, et al. Risk of arterial thromboembolism in patients with cancer. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:926-38. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.047>
- Prabhakaran S, Gonzalez NR, Zachrisson KS, Adeoye OM, Alexandrov AW, Ansari SA, et al; Peer Review Committee. 2026 Guideline for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A guideline from the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke* 2026;57:e461-7.
- Cuker A, Weitz JI. Cancer-associated thrombosis: mechanisms and treatment. *Blood* 2021;137:2915-23.
- Kamel H, Navi BB. Stroke and cancer: mechanisms and management. *Stroke* 2020;51:859-67.
- Heo JH, Yun J, Kim KH, Jung JW, Yoo J, Kim YD, et al. Cancer-Associated Stroke: Thrombosis Mechanism, Diagnosis, Outcome, and Therapeutic Strategies. *J Stroke* 2024;26:164-78. <https://doi.org/10.5853/jos.2023.03279>
- Pipek LZ, Nascimento RFV, Coronel SI, Baker M, Basto FM, Silva GD. Antithrombotic therapy for secondary stroke prevention in patients with cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2025;81:1001-15. <https://doi.org/10.1007/s00228-025-03847-1>
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2020;38:496-520. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01461>
- Navi BB, Marshall RS, Bobrow DJ, Singer S, DeAngelis LM. Enoxaparin vs aspirin in patients with cancer and ischemic stroke: the TEACH pilot randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2018;75:379-81. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.4211>
- Hart RG, Sharma M, Mundl H, Kasner SE, Bangdiwala SI, Berkowitz SD, et al; NAVIGATE ESUS Investigators. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med* 2018;378:2191-201. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802686>
- Martinez-Majander N, Ntaios G, Liu YY, Ylikotila P, Joensuu H, Saarinen F, et al; NAVIGATE ESUS investigators. Rivaroxaban versus aspirin for secondary prevention of ischaemic stroke in patients with cancer: a subgroup analysis of the NAVIGATE ESUS randomized trial. *Eur J Neurol* 2020;27:841-8. <https://doi.org/10.1111/ene.14172>
- Kamel H, Longstreth WT Jr, Tirschwell DL, Kronmal RA, Broderick JP, Palesch YY, et al. Apixaban vs aspirin in patients with embolic stroke of undetermined source and atrial cardiopathy: the ARCADIA randomized clinical trial. *JAMA* 2024;331:651-61.

6.10. Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar (HP) definida como una presión arterial pulmonar media (PAPm) > 20 mmHg en reposo, medida mediante cateterismo derecho. Es una condición hemodinámica asociada a numerosas patologías y clasificada en diferentes grupos según el Séptimo Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar (7° WSPH). (1)

Se trata de un proceso fisiopatológico caracterizado por el remodelado de la vasculatura pulmonar que conlleva a un aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar (RVP) y que impacta negativamente sobre las cavidades cardíacas derechas, con deterioro progresivo de su función. El pronóstico depende en gran parte de la adaptación del ventrículo derecho al aumento de la poscarga impuesta por la circulación menor. (2)

En los pacientes con cáncer se pueden observar los cinco grupos de clasificación de la HP:

HP grupo 1 o hipertensión arterial pulmonar (HAP): requiere además presión de enclavamiento pulmonar ≤ 15 mmHg y resistencia vascular pulmonar > 2 unidades Wood. Está vinculada a drogas y toxinas, donde se encuentran drogas con asociación definitiva (dasatinib, carfilzomib, mitomicina C) y probable (bosutinib, ponatinib, interferón alfa) (Tabla 1). (1)

HP grupo 2: secundaria a cardiopatía izquierda y relacionada con fármacos que producen insuficiencia cardíaca (IC), como las antraciclinas.

HP grupo 3: asociada con enfermedad pulmonar y relacionada con fármacos y terapias que causan fibrosis pulmonar como la bleomicina o la radiación torácica.

TABLA 1. Fármacos y toxinas asociadas con hipertensión arterial pulmonar (HAP)

ASOCIACIÓN DEFINITIVA	ASOCIACIÓN POSIBLE
Aminorex	Agentes alquilantes
Benfluorex	Anfetaminas
Carfilzomib	Bevacizumab
Dasatinib	Bortezomib
Dexfenfluramina	Bosutinib
Fenfluramina	Cocaína
Metanfetaminas	Diazóxido
Mitomicina C#	Antivirales de acción directa contra el virus de la hepatitis C (sofosbuvir)
Aceite de colza	Indigo naturalis (hierba china Qing-Dai) Interferón- α y - β Leflunomida L-triptófano Fenilpropanolamina Ponatinib Disolventes (tricloroetileno)# Hierba de San Juan

#:HAP con características de afectación venosa (enfermedad veno-oclusiva pulmonar) / capilar (hemangiomatosis capilar pulmonar).

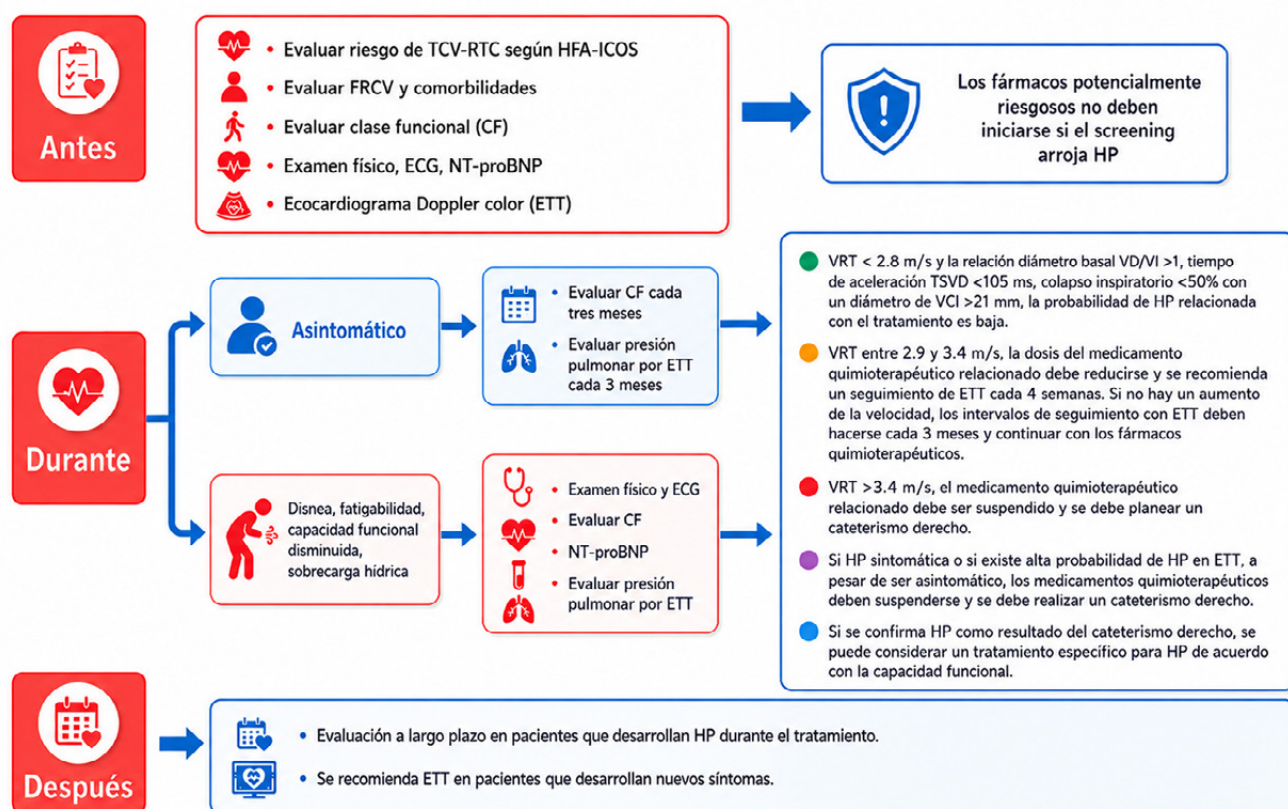
HP grupo 4: vinculada con tromboembolismo pulmonar crónico, recordando que la enfermedad vascular más frecuente en el paciente con cáncer es la trombosis venosa profunda. Otros tipos de HP del grupo 4 por obstrucción de la arteria pulmonar son el angiosarcoma y otros tumores malignos, como el carcinoma renal, el carcinoma uterino y los tumores testiculares de células germinales. (3)

HP grupo 5: causada por mecanismos multifactoriales y/o poco claros e incluye varias entidades que pueden complicarse por un compromiso vascular pulmonar complejo y a veces superpuesto. La HP tumoral incluye la microangiopatía trombótica tumoral pulmonar (1,3,4) y los síndromes mieloproliferativos.

La HP se puede manifestar con síntomas inespecíficos, como disnea y astenia. En las fases avanzadas, pueden aparecer síntomas de IC derecha. Se debe realizar un electrocardiograma (ECG) para evaluar la presencia de criterios de hipertrofia del VD o cardiopatía izquierda, aunque un ECG normal no excluye la HP. El ecocardiograma transtorácico (ETT) de reposo es el método de elección recomendado en guías de práctica clínica para evaluar la probabilidad de HP. (5) Basado en estas recomendaciones se desarrollaron algoritmos de evaluación antes, durante y después del tratamiento antineoplásico con drogas con asociación definitiva con HP (Figura 1). (6,7)

Una vez establecida la probabilidad de HP en baja, intermedia o alta se avanza con la indicación o no del cateterismo cardíaco derecho (CCD) como el método de referencia (*gold standard*) para el diagnóstico definitivo, clasificación hemodinámica y decisión terapéutica de HP. El mismo debe ser realizado en centros expertos para el diagnóstico y manejo de la HP y trabajar en conjunto con el grupo de trabajo en cardio-oncología en el seguimiento y tratamiento del paciente; principalmente para definir suspensión de terapia oncológica, reemplazo de la misma y conductas a seguir.

FIGURA 1. Protocolos de evaluación cardiovascular antes, durante y después del tratamiento oncológico con fármacos asociados a hipertensión pulmonar



CF: clase funcional; ECG: electrocardiograma; ETT: ecocardiograma transtorácico; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HP: hipertensión pulmonar; NT-proBNP: péptido natriurético cerebral N-terminal; TCV-RTC: toxicidad cardiovascular relacionada con el tratamiento del cáncer; TSVD: tracto de salida del ventrículo derecho; VCI: vena cava inferior; VD/VI: relación ventrículo derecho/ventrículo izquierdo; VRT: velocidad de regurgitación tricúspide.

Las guías actuales recomiendan prueba de vasorreactividad pulmonar en el grupo 1 para los pacientes con HAP idiopática, hereditaria y asociada a drogas y toxinas. (5) Sin embargo, en las publicaciones iniciales sobre el uso de esta prueba no se incluyeron pacientes tratados con drogas contra el cáncer. (8-10) En otros estudios realizados en pacientes con HAP asociada al dasatinib la prueba de vasorreactividad pulmonar fue positiva en muy pocos casos. (11-12)

Los estudios referidos permiten sugerir la realización de la prueba de vasorreactividad pulmonar en pacientes con HAP asociada a drogas contra el cáncer, quedando la misma supeditada al manejo de cada centro, sin que exista una recomendación robusta para la indicación rutinaria del mismo.

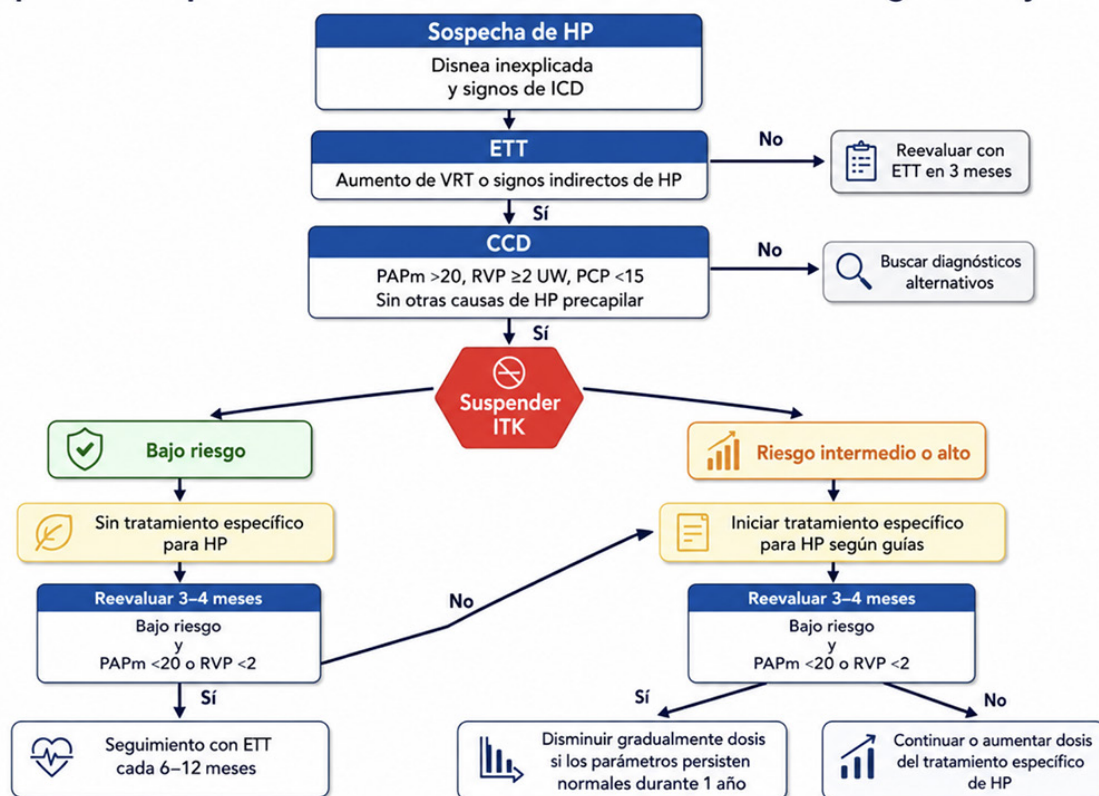
El manejo general de la HP en los pacientes oncológicos se debe basar en la guía ESC/ERS 2022 para el diagnóstico y tratamiento de la HP (5) así como también en las recomendaciones del 7° WSPH. (13,14) Se recomienda derivar a los pacientes a un centro experto en HP para que reciban un manejo multidisciplinario con el equipo de cardio-oncología.

La mayor evidencia disponible en la actualidad entre la asociación de drogas contra el cáncer y el desarrollo de HAP es sobre ITK BCR-ABL, particularmente del tratamiento con dasatinib. (15-18) La incidencia de HAP con el uso de dasatinib es de 5%. (10)

Hay diversas estrategias de seguimiento y control en este grupo de pacientes que se pueden observar en la Figura 2. (12) Se recomienda utilizar la herramienta desarrollada por la HFA y la IC-OS para la estratificación de riesgo basal de toxicidad cardiovascular asociada con el tratamiento del cáncer (TCV-RTC). (19)

FIGURA 2. Estrategia de evaluación y seguimiento de la hipertensión pulmonar secundaria a los inhibidores de tirosina quinasa BCR-ABL. Modificado de Weatherald J y cols. Pulmonary complications of Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors. Eur Respir J. 2020;56(4)

Hipertensión pulmonar asociada a inhibidores BCR-ABL: diagnóstico y manejo

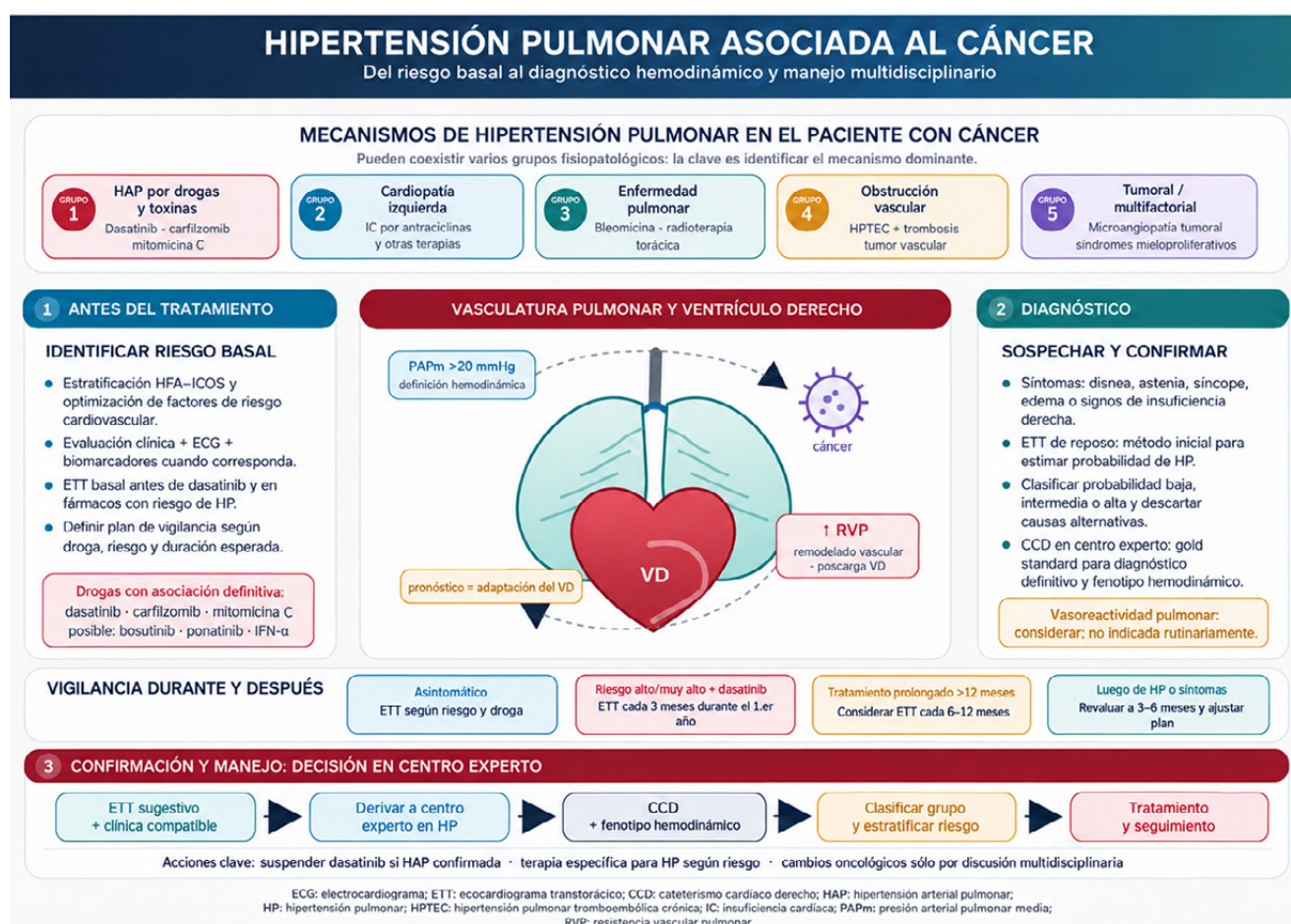


CCD = cateterismo cardíaco derecho; ETT = ecocardiograma transtorácico; HP = hipertensión pulmonar;
ICD = insuficiencia cardíaca derecha; ITK = inhibidor de tirosina quinasa; PAPm = presión arterial pulmonar media;
PCP = presión capilar pulmonar; RVP = resistencia vascular pulmonar; UW = unidades Wood; VRT = velocidad de regurgitación tricúspide.

El manejo de pacientes con HAP asociado a drogas contra el cáncer debe ser multidisciplinario entre cardio-oncología, oncología/onco-hematología y especialistas en HP en un centro especializado.

RECOMENDACIONES	CLASE	NIVEL DE EVIDENCIA
Se recomienda suspender el dasatinib en los pacientes que desarrollan HAP confirmada mediante cateterismo cardíaco derecho.	I	C
El manejo de pacientes con HAP asociado a drogas contra el cáncer debe ser multidisciplinario entre cardio-oncología, oncología/onco-hematología y especialistas en HP en un centro especializado.	I	C
Se recomienda evaluación basal de riesgo de TCV-RTC en pacientes que recibirán dasatinib, bosutinib o ponatinib.	I	C
Se recomienda ETT basal antes del inicio del tratamiento con dasatinib.	I	C
Se debe considerar ETT cada 3 meses durante el primer año en pacientes de riesgo alto y muy alto que reciben dasatinib.	Ila	C
Se puede considerar ETT cada 6-12 meses en pacientes que requieren un tratamiento prolongado (>12 meses) con dasatinib o ponatinib.	Ilb	C

FIGURA CENTRAL. Hipertensión pulmonar asociada al cáncer y a los tratamientos oncológicos



BIBLIOGRAFÍA

1. Kovacs G, Bartolomé S, Denton CP, Gatzoulis MA, Gu S, Khanna D, et al. Definition, classification and diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2024;64:2401324. <https://doi.org/10.1183/13993003.01324-2024>
2. Leber L, Beaudet A, Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. *Pulm Circ* 2021;11:1-12. <https://doi.org/10.1177/2045894020977300>
3. Kim NH, D'Armini AM, Delcroix M, Jais X, Jevnikar M, Madani MM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary disease. *Eur Respir J* 2024;64:2401294. <https://doi.org/10.1183/13993003.01294-2024>
4. Price LC, Seckl MJ, Dorfmueller P, Wort SJ. Tumoral pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2019;28:180065. <https://doi.org/10.1183/16000617.0065-2018>
5. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2023;61:2200879. <https://doi.org/10.1183/13993003.00879-2022>
6. Gürdoğan M, Demir M, Yalta K, Güler top Y. I. Cancer Therapy-Related Pulmonary Hypertension: A Review of Mechanisms and Implications for Clinical Practice. *Anatol J Cardiol* 2023;27:299-307. <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2023.3013>
7. Leiva O, Beaty W, Soo S, Agarwal MA, Yang EH. Cancer Therapy-Associated Pulmonary Hypertension and Right Ventricular Dysfunction: Etiologies and Prognostic Implications. *Rev Cardiovasc Med* 2024;25:102. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2503087>
8. Sitbon O, Humbert M, Jais X, loos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-Term Response to Calcium Channel Blockers in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2005;111:3105-11. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.488486>
9. Montani D, Savale L, Natali D, Jais X, Herve P, Garcia G, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010;31:1898-907. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq170>
10. Gerhardt F, Fiessler E, Olsson KM, Kayser MZ, Kovacs G, Gall H, et al. Positive Vasoreactivity Testing in Pulmonary Arterial Hypertension: Therapeutic Consequences, Treatment Patterns, and Outcomes in the Modern Management Era. *Circulation* 2024;149:1549-64. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063821>
11. Montani D, Bergot E, Günther S, Savale L, Bergeron A, Bourdin A, et al. Pulmonary Arterial Hypertension in Patients Treated by Dasatinib. *Circulation* 2012;125:2128-37. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.079921>
12. Weatherald J, Bondeelle L, Chaumais MC, Guignabert C, Savale L, Jais X, et al. Pulmonary complications of Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitors. *Eur Respir J* 2020;56:2000279. <https://doi.org/10.1183/13993003.00279-2020>
13. Dardi F, Boucly A, Benza R, Frantz R, Mercurio V, Olschewski H, et al. Risk stratification and treatment goals in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2024;64:2401323. <https://doi.org/10.1183/13993003.01323-2024>
14. Chin KM, Gaine SP, Gerges C, Jing ZC, Mathai SC, Tamura Y, et al. Treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2024;64:2401325. <https://doi.org/10.1183/13993003.01325-2024>
15. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2260-70. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1002315>
16. Weatherald J, Chaumais MC, Savale L, Jais X, Seferian A, Canuet M, et al. Long-term outcomes of dasatinib-induced pulmonary arterial hypertension: a population-based study. *Eur Respir J* 2017;50:1700217. <https://doi.org/10.1183/13993003.00217-2017>
17. Song IC, Yeon SH, Lee MW, Ryu H, Lee HJ, Yun HJ, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic myeloid leukemia. *Medicine* 2021;100:e26975. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000026975>
18. Kaddoura R, Dabdoob WA, Ahmed K, Yassin MA. A practical guide to managing cardiopulmonary toxicities of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Front Med* 2023;10:1118501. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1163137>
19. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43:4229-361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
20. Kovacs G, Bartolome S, Denton CP, Gatzoulis MA, Gu S, Khanna D, Badesch D, et al. Definition, classification and diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2024;64:2401324. <https://doi.org/10.1183/13993003.01324-2024>

6.11. Enfermedad pericárdica

La enfermedad pericárdica es una complicación frecuente en pacientes con cáncer y suele asociarse a un pronóstico desfavorable. Su prevalencia varía según la causa y la forma de presentación clínica. Las manifestaciones más comunes son el derrame pericárdico, la pericarditis aguda y la pericarditis constrictiva, siendo el derrame la forma más habitual. (1)

El compromiso pericárdico en pacientes oncológicos se relaciona principalmente con la diseminación tumoral, ya sea por invasión local, metástasis u obstrucción linfática, así como con la toxicidad de tratamientos como la quimioterapia, radioterapia o inmunoterapia. En menor medida, puede deberse a infecciones, sobre todo en pacientes inmunosuprimidos. Los tumores primarios del pericardio son extremadamente raros, siendo el mesotelioma el más frecuente. Los cánceres que con mayor frecuencia afectan al pericardio son el de pulmón (en ambos sexos), seguido por el de mama, linfoma, leucemia, tumores gastrointestinales y melanoma. (1-3)

Es fundamental distinguir cuándo corresponde a complicaciones inducidas por el tratamiento de la progresión tumoral o de causas no oncológicas, como las infecciones. El abordaje diagnóstico y terapéutico debe guiarse por las guías actuales de miocarditis y pericarditis, adaptadas al contexto oncológico mediante discusión multidisciplinaria. (4,5)

6.11.1 Pericarditis aguda

El diagnóstico de pericarditis en pacientes con cáncer sigue los mismos criterios que en la población general. Se estima que entre el 5 y el 10% de los casos de pericarditis aguda están relacionados con una enfermedad oncológica subyacente, lo que generalmente indica un pronóstico desfavorable. (6,7)

Cuando la causa es secundaria al uso de ciertos fármacos, como antraciclinas, ciclofosfamida, bleomicina, citarabina, dasatinib, ivosidenib, enasidenib o venetoclax, la pericarditis suele resolverse con el tratamiento convencional [antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y colchicina] y/o tras la suspensión del agente implicado. Los corticoides a dosis bajas o moderadas están indicadas en aquellos casos resistentes. (4,5,8) La decisión de interrumpir la terapia oncológica debe ser tomada en conjunto con el equipo de cardio-oncología. (10)

La pericarditis en pacientes tratados con ICI tiene una prevalencia cercana al 0,3% y suele manifestarse entre los 30 y 70 días después de iniciar el tratamiento, aunque en algunos casos puede aparecer hasta seis meses más tarde. Debe descartarse miocarditis concomitante mediante estudios complementarios, ya que se asocia con un peor pronóstico (incremento de la mortalidad hasta 1,5 veces) (11). En la mayoría de los casos (75%) la pericarditis aguda es reversible y con bajo riesgo de secuelas a largo plazo. (12,13,14) En los casos graves, con derrame pericárdico moderado o severo, se recomienda suspender el tratamiento con ICI, iniciar corticoides a altas dosis (metilprednisolona 1 mg/kg/día) con o sin colchicina y realizar pericardiocentesis si existe taponamiento cardíaco. (10, 12) Si la pericarditis no responde al tratamiento, se deben considerar fármacos inmunosupresores. En los casos leves o no complicados, una vez resuelta la enfermedad, puede evaluarse su reintroducción, con seguimiento estrecho del paciente. Un equipo multidisciplinario debe tomar esta decisión. (1, 15) *Para obtener más información de miocarditis inducida por ICI y las recomendaciones de diagnóstico, tratamiento y seguimiento remitimos al lector al capítulo 6.1 Disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer.*

Actualmente, la pericarditis secundaria a radioterapia es poco frecuente, gracias al uso de dosis más bajas y a la implementación de técnicas más precisas. Cuando ocurre, suele manifestarse en los días o semanas posteriores al tratamiento y, en la mayoría de los casos, se resuelve espontáneamente. Sin embargo, puede evolucionar a pericarditis constrictiva de forma tardía, incluso hasta en un 20% de los pacientes, entre 15 y 20 años después de la exposición. (10) El riesgo aumenta significativamente cuando se administran dosis >40 Gy o cuando una gran proporción del corazón (>30% con dosis >50 Gy) queda incluida en el campo de irradiación. (10, 16, 17)

6.11.2 Derrame pericárdico

El derrame pericárdico es un hallazgo relativamente común en pacientes con cáncer y suele asociarse a enfermedad avanzada y mal pronóstico. (18,19,20) Puede ser de origen maligno o no (inflamatorio, infeccioso o tóxico), y aproximadamente el 30% de los casos se relacionan con tratamientos oncológicos, cifra que podría aumentar con el uso creciente de ICI. Los derrames malignos suelen ser grandes, recurrentes, con líquido hemático, no responden a AINE y carecen de reactantes de fase aguda. (20) Entre el 30 y el 50% evolucionan a taponamiento cardíaco. (21) Los principales tumores implicados son pulmón, mama, tracto digestivo alto, páncreas, melanoma y linfomas, que pueden afectar al pericardio por invasión directa, diseminación linfática o hematógena, o por obstrucción ganglionar. (19) Además de los tumores, diversos tratamientos como antraciclinas, ciclofosfamida, citarabina, busulfán, ITK (ponatinib, dasatinib, bosutinib y, en menor medida, nilotinib), trióxido de arsénico, ácido trans-retinoico e interleucina pueden provocar derrames mediante mecanismos como el daño oxidativo o el aumento de permeabilidad capilar. La radioterapia también puede inducir derrames agudos o tardíos, especialmente en cáncer de pulmón, a través de daño microvascular e inflamación, siendo más frecuente en pacientes que han recibido fármacos cardiotóxicos previos. (20) Los ICI pueden generar toxicidad pericárdica en un 7–14% de los casos, especialmente con nivolumab, y en menor frecuencia con el ipilimumab, con aparición temprana (media de 30 días), alta gravedad (80%) y mortalidad significativa (21%). (22–26) En estos pacientes, la citología del líquido pericárdico es positiva en alrededor del 50% de los casos. (26)

La mayoría de los derrames pericárdicos asociados a procesos oncológicos son asintomáticos, por lo que su detección suele ser incidental. (9,19,27) La sintomatología depende del tamaño del derrame, pero sobre todo de la velocidad de acumulación: un aumento rápido del líquido pericárdico, incluso en volúmenes pequeños, puede desencadenar taponamiento cardíaco, mientras que una acumulación lenta puede permitir la presencia de grandes volúmenes sin compromiso hemodinámico evidente. (4,5,20) La ecocardiografía transtorácica es el método de elección para evaluar la presencia y cantidad del derrame, así como los signos de taponamiento. (4,5)

La tomografía computarizada y la resonancia magnética cardíaca son útiles para caracterizar el líquido, valorar engrosamiento pericárdico, calcificaciones o pericarditis constrictiva. (28,29)

El análisis del líquido pericárdico es fundamental para confirmar un derrame pericárdico de origen maligno en casos de derrames hemorrágicos. En pacientes sin compromiso hemodinámico, puede realizarse una pericardiocentesis con estudio citológico en busca de células tumorales. (1,2) Una citología positiva se asocia con un peor pronóstico; sin embargo, solo el 50% de los derrames malignos presentan citología positiva, por lo que un resultado negativo no descarta completamente una causa neoplásica. (30) Si, tras excluir otras etiologías, persiste una alta sospecha clínica, se debe considerar la realización de una biopsia pericárdica, teniendo en cuenta que es un procedimiento invasivo y que es difícil obtener muestras representativas. (11) Los marcadores tumorales en líquido pericárdico pueden aportar información complementaria, siendo el CA 72-4 el que ha mostrado mayor precisión diagnóstica. Cabe destacar que no reemplazan la citología ni la biopsia. (31)

El tratamiento del derrame pericárdico tiene como objetivos aliviar los síntomas, prevenir recurrencias y permitir la continuidad del tratamiento oncológico. La pericardiocentesis es la primera opción en casos de derrames sintomáticos moderados o severos, taponamiento, falta de respuesta a tratamiento o sospecha de infección bacteriana o fúngica. Se recomienda dejar un drenaje por 2–5 días para promover la adherencia de las capas pericárdicas hasta que no haya más derrame o este sea mínimo (menos de 30 ml en 24 horas) y así evitar recurrencias. (10) En derrames pequeños o moderados (4–20 mm) sin repercusión hemodinámica, puede optarse por un manejo conservador con reevaluación ecográfica a los 7–14 días y luego cada 4–6 semanas. (10) En derrames secundarios a inmunoterapia, sin compromiso hemodinámico, habitualmente no se requiere la colocación de drenaje, ya que suelen responder a la suspensión del tratamiento y al uso de corticoesteroides. (11,12,26) En casos de taponamiento, la pericardiocentesis percutánea guiada por ecografía con drenaje prolongado es preferible a la pericardiotomía quirúrgica, por su menor riesgo de complicaciones y mismas tasas de recurrencia, incluso en derrames pericárdicos malignos. (32,33) La colchicina puede ser útil en estos casos para mejorar la evolución clínica y disminuir la tasa de recurrencia. (34) La instilación intrapericárdica de agentes citotóxicos o esclerosantes o radioterapia en tumores sensibles se puede considerar para prevenir recurrencias. (32,35)

Cuando no es posible acceder al pericardio por vía percutánea o hay recurrencias tras drenaje, se puede realizar una ventana pericárdica quirúrgica (pleuropericárdica o pleuroperitoneal) por acceso subxifoideo o videotora-

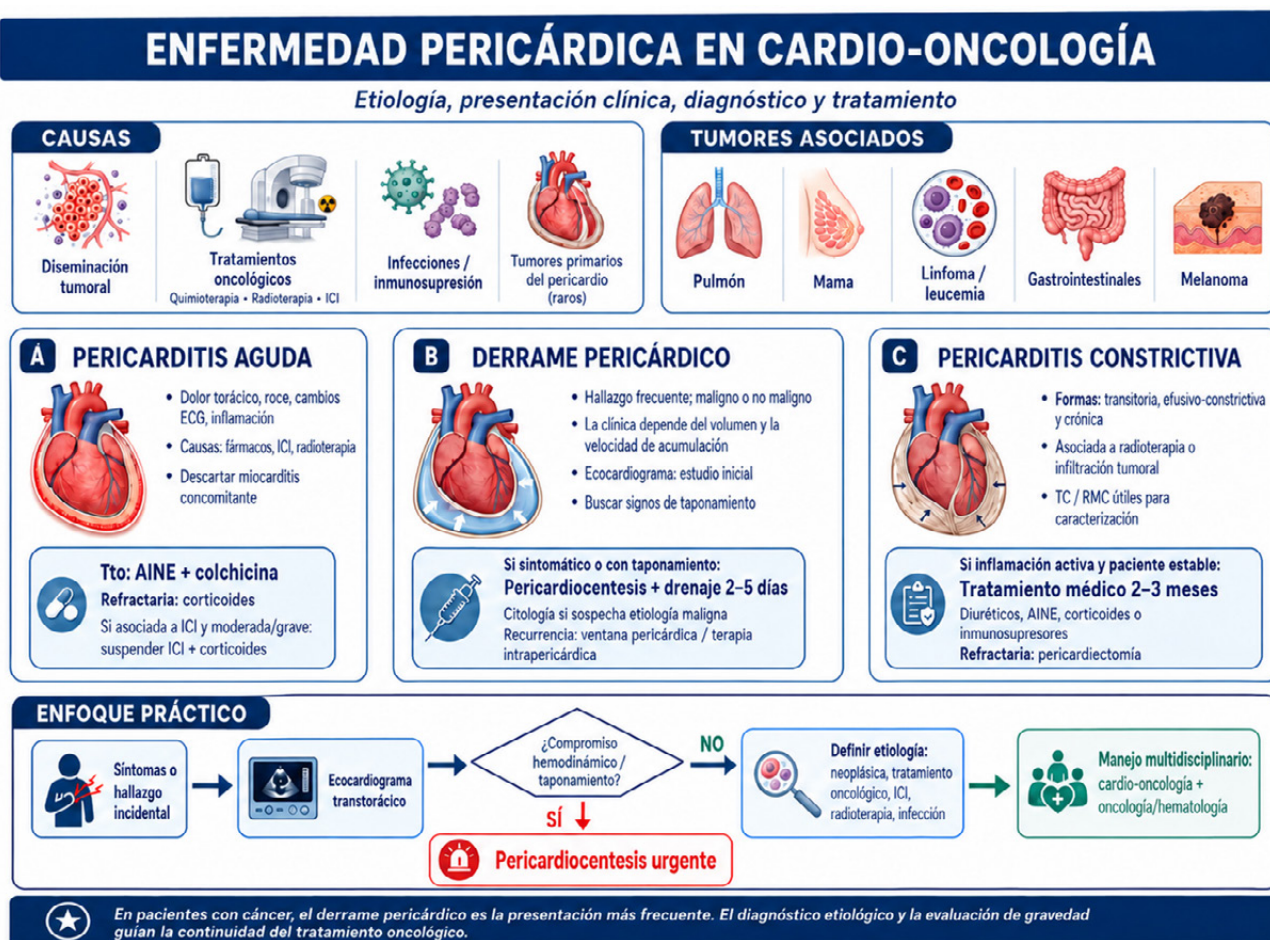
coscopia. Este procedimiento tiene una baja tasa de recurrencia (~5,7%) y de complicaciones (~4,5%), aunque implica mayor tiempo de recuperación y puede retrasar el tratamiento oncológico. (36,37) En pacientes estables con derrames grandes (≥ 20 mm) o de crecimiento rápido, este abordaje también se puede considerar de forma preventiva antes de que se produzca un taponamiento. (11) Finalmente, la coexistencia de anticoagulación y derrame pericárdico representa un desafío clínico. No existen recomendaciones específicas, y las decisiones deben individualizarse según el tamaño del derrame, la indicación de anticoagulación y el tratamiento planificado.

6.11.3. Pericarditis constrictiva

Existen tres síndromes pericárdicos constrictivos: la constricción transitoria, que puede resolverse de forma espontánea o con tratamiento antiinflamatorio; la pericarditis efusivo-constrictiva, en la que coexisten el derrame pericárdico con los signos de constricción; y la pericarditis constrictiva crónica, que se mantiene más allá de los 3 a 6 meses. En el contexto de la cardio-onco-hematología, las formas más frecuentes son la pericarditis efusivo-constrictiva, que suele aparecer tras recurrencias de derrames, inflamación continua o por infiltración pericárdica extensa (ambas con mal pronóstico), y la pericarditis constrictiva tardía secundaria a radioterapia torácica, la cual tiende a tener una evolución más desfavorable que las formas idiopáticas debido a la posible afectación miocárdica. (16,38) El tratamiento de elección es la pericardiectomía, aunque se asocia a una mortalidad perioperatoria del 10% en centros especializados. (4,5)

En casos en el que el estado clínico del paciente lo permita y/o presente signos de inflamación activa (guiado por clínica, PCR y/o realce pericárdico en la RMC), se debe considerar inicialmente un tratamiento empírico con diuréticos, antiinflamatorios y corticoides durante 2 a 3 meses con el fin de pesquisar y tratar aquellas pericarditis constrictivas transitorias. (4,5)

FIGURA CENTRAL. Enfermedad pericárdica



En pericarditis recurrente, incesante o refractaria con fenotipo inflamatorio puede considerarse tratamiento anti-IL-1 en casos seleccionados, idealmente tras discusión multidisciplinaria, dado que la evidencia de eficacia proviene principalmente de población no oncológica y la seguridad en cáncer activo no está completamente establecida.

RECOMENDACIONES	CLASE	NIVEL DE EVIDENCIA
GENERALES		
Evaluar enfermedad pericárdica en pacientes con cáncer mediante enfoque multidisciplinario.	I	C
Realizar ETT como primera prueba ante sospecha de derrame, pericarditis complicada o taponamiento.	I	C
Se debe considerar TC/RMC cuando el ETT sea no concluyente o exista sospecha de malignidad, inflamación activa, masa, derrame loculado o constricción.	Ila	C
En pacientes con taponamiento cardíaco, se recomienda pericardiocentesis urgente guiada por ecocardiografía independientemente de su etiología. Se debe considerar un drenaje prolongado de 2 a 5 días.	I	C
En caso de no ser viable la pericardiocentesis o ante la presencia de derrame pericárdico recurrente se debe considerar la realización de ventana pericárdica quirúrgica.	Ila	C
Se debe considerar colchicina luego del drenaje de derrame maligno para reducir recurrencias/reintervenciones en pacientes seleccionados.	IIb	B
Se debe considerar la biopsia en el caso que las multiimágenes no puedan dar diagnóstico de causa oncológica.	Ila	C
En pacientes con pericarditis constrictiva inflamatoria/transitoria estables, se debe considerar tratamiento médico antiinflamatorio durante 2-3 meses (diuréticos, AINE, corticoides).	Ila	C
En constricción crónica no inflamatoria o refractaria, se debe considerar pericardiectomía radical en centros expertos, si el pronóstico oncológico lo justifica.	Ila	C
EN TRATAMIENTOS CON ICI		
En pericarditis grave por ICI con derrame moderado/severo, suspender ICI e iniciar corticoides sistémicos a dosis altas ± colchicina.	I	C
Se debe considerar que la decisión de reintroducir los ICI una vez resuelta la enfermedad sea tomada por un equipo multidisciplinario.	Ila	C
En pericarditis no complicada por ICI, se debe considerar continuar ICI con AINE/colchicina y seguimiento estrecho.	IIb	C

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ICI: inhibidor de los puntos de control inmunitario; PCR: proteína C reactiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chahine J, Shekhar S, Mahalwar G, Imazio M, Collier P, Klein A. Pericardial Involvement in Cancer. *Am J Cardiol* 2021;145:151-9. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.12.092>
2. Imazio M, Colopi M, De Ferrari GM. Pericardial diseases in patients with cancer: contemporary prevalence, management and outcomes. *Heart* 2020;106:569-74. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315852>
3. Refaat MM, Katz WE. Neoplastic pericardial effusion. *Clin Cardiol* 2011;34:593-8. <https://doi.org/10.1002/clc.20936>
4. Wang TKM, Klein AL, Cremer PC, Imazio M, Kohnstamm S, Luis SA, et al. 2025 Concise Clinical Guidance: an ACC Expert Consensus Statement on the diagnosis and management of pericarditis. *J Am Coll Cardiol* 2025;86:2691-719. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.05.023>
5. Schulz-Menger J, Collini V, Gröschel J, Adler Y, Brucato A, Christian V, et al; ESC Scientific Document Group. 2025 ESC Guidelines for the management of myocarditis and pericarditis. *Eur Heart J* 2025;46:3952-4041. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf192>
6. Imazio M, Gaita F, LeWinter M. Evaluation and Treatment of Pericarditis: A Systematic Review. *JAMA* 2015;314:1498-506. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.12763>
7. Søgaard KK, Farkas DK, Ehrenstein V, Bhaskaran K, Bøtker HE, Sørensen HT. Pericarditis as a Marker of Occult Cancer and a Prognostic Factor for Cancer Mortality. *Circulation* 2017;136:996-1006. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024041>
8. Konstantinidis I, Tsokkou S, Grigoriadis S, Chrysavgi L, Gavrilaki E. Cardiotoxicity in Acute Myeloid Leukemia in Adults: A Scoping Study. *Cancers* 2024;16:2474. <https://doi.org/10.3390/cancers16132474>
9. Bock J, Doenitz A, Andreesen R, Reichle A, Hennemann B. Pericarditis after high-dose chemotherapy: more frequent than expected? *Onkologie* 2006;29:321-4. <https://doi.org/10.1159/000093528>
10. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43:4229-361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
11. Chahine J, Collier P, Maroo A, Tang WHW, Klein AL. Myocardial and Pericardial Toxicity Associated With Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Patients. *JACC Case Rep* 2020;2:191-9. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2019.11.080>
12. Tocchetti CG, Farmakis D, Koop Y, Andres MS, Couch LS, Formisano L, et al. Cardiovascular toxicities of immune therapies for cancer: scientific statement of the HFA of the ESC and ESC Council of Cardio-Oncology. *Eur J Heart Fail* 2024;26:2055-76. <https://doi.org/10.1002/ehf.3340>
13. Gong J, Drobni ZD, Zafar A, Quinaglia T, Hartmann S, Gilman HK, et al. Pericardial disease in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 2021;9:e002511. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-002771>
14. Inno A, Maurea N, Metro G, Carbone A, Russo A, Gori S. Immune checkpoint inhibitors-associated pericardial disease: a systematic review of case reports. *Cancer Immunol Immunother* 2021;70:3041-53. <https://doi.org/10.1007/s00262-021-02938-z>
15. Lorenzo-Esteller L, Ramos-Polo R, Pons Riverola A, Morillas H, Berdejo J, Pernas S, et al. Pericardial Disease in Patients with Cancer: Clinical Insights on Diagnosis and Treatment. *Cancers* 2024;16:3473. <https://doi.org/10.3390/cancers16203466>
16. Yusuf SW, Sami S, Daher IN. Radiation-induced heart disease: a clinical update. *Cardiol Res Pract* 2011;2011:317659. <https://doi.org/10.4061/2011/317659>
17. Ghosh AK, Crake T, Manisty C, Westwood M. Pericardial Disease in Cancer Patients. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2018;20:60. <https://doi.org/10.1007/s11936-018-0654-7>
18. Ala CK, Klein AL, Moslehi JJ. Cancer Treatment-Associated Pericardial Disease: Epidemiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. *Curr Cardiol Rep* 2019;21:156. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1225-6>
19. Mori S, Bertamino M, Guerisoli L, Stratoti S, Canale C, Spallarossa P, et al. Pericardial effusion in oncological patients: current knowledge and principles of management. *Cardiooncology* 2024;10:8. <https://doi.org/10.1186/s40959-024-00207-3>
20. Schusler R, Meyerson SL. Pericardial Disease Associated with Malignancy. *Curr Cardiol Rep* 2018;20:10. <https://doi.org/10.1007/s11886-018-1040-5>
21. Sánchez-Enrique C, Nuñez-Gil IJ, Viana-Tejedor A, De Agustín A, Vivas D, Palacios-Rubio J, et al. Cause and Long-Term Outcome of Cardiac Tamponade. *Am J Cardiol* 2016;117:664-9. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.11.023>
22. Patel RP, Parikh R, Gunturu KS, Tariq RZ, Dani SS, Ganatra S, et al. Cardiotoxicity of Immune Checkpoint Inhibitors. *Curr Oncol Rep* 2021;23:79. <https://doi.org/10.1007/s11912-021-01070-6>
23. Upadhrasta S, Elias H, Patel K, Zheng L. Managing cardiotoxicity associated with immune checkpoint inhibitors. *Chronic Dis Transl Med* 2019;5:6-14. <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2019.02.004>

24. de Almeida DVP, Gomes JR, Haddad FJ, Buzaid AC. Immune-mediated Pericarditis With Pericardial Tamponade During Nivolumab Therapy. *J Immunother* 2018;41:329-31. <https://doi.org/10.1097/CJI.0000000000000217>
25. Yun S, Vincelette ND, Mansour I, Hariri D, Motamed S. Late onset ipilimumab-induced pericarditis and pericardial effusion: a rare but life threatening complication. *Case Rep Oncol Med* 2015;2015:794842. <https://doi.org/10.1155/2015/794842>
26. Palaskas N, Morgan J, Daigle T, Banchs J, Durand JB, Hong D, et al. Targeted Cancer Therapies With Pericardial Effusions Requiring Pericardiocentesis Focusing on Immune Checkpoint Inhibitors. *Am J Cardiol* 2019;123:1351-7. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.01.013>
27. Besnard A, Raoux F, Khelil N, Monin JL, Saal JP, Veugeois A, et al. Current Management of Symptomatic Pericardial Effusions in Cancer Patients. *JACC CardioOncol* 2019;1:137-40. <https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2019.07.001>
28. Klein AL, Wang TKM, Cremer PC, Abbate A, Adler Y, Asher C, et al. Pericardial diseases: international position statement on new concepts and advances in multimodality cardiac imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2024;17:937-88. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2024.04.010>
29. Aldweib N, Farah V, Biederman RWW. Clinical Utility of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Pericardial Diseases. *Curr Cardiol Rev* 2018;14:200-12. <https://doi.org/10.2174/1573403X14666180619104515>
30. Shartouni R, Shartouni R, Mahmoodi M, Nikas IP. The Value of Cytology in the Evaluation of Malignant Pericardial Effusions: A Systematic Review. *Diagnostics* 2022;12:256. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12020367>
31. Karatolios K, Pankuweit S, Maisch B. Diagnostic value of biochemical biomarkers in malignant and non-malignant pericardial effusion. *Heart Fail Rev* 2013;18:337-44. <https://doi.org/10.1007/s10741-012-9327-x>
32. Numico G, Cristofano A, Occelli M, Sicuro M, Mozzicafreddo A, Fea E, et al. Prolonged Drainage and Intrapericardial Bleomycin Administration for Cardiac Tamponade Secondary to Cancer-Related Pericardial Effusion. *Medicine* 2016;95:e3273. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000003273>
33. Patel N, Rafique AM, Eshaghian S, Mendoza F, Biner S, Cercek B, et al. Retrospective comparison of outcomes, diagnostic value, and complications of percutaneous prolonged drainage versus surgical pericardiotomy of pericardial effusion associated with malignancy. *Am J Cardiol* 2013;112:1235-9. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.05.066>
34. Kim SR, Kim EK, Cho J, Chang SA, Park SJ, Lee SC, et al. Effect of Anti-Inflammatory Drugs on Clinical Outcomes in Patients With Malignant Pericardial Effusion. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1551-61. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.003>
35. Defruyt L, Özpak E, Gevaert S, De Buyzere M, Vandecasteele E, De Pauw M, et al. Malignant cardiac tamponade: safety and efficacy of intrapericardial bleomycin instillation. *Acta Clin Belg* 2022;77:51-8. <https://doi.org/10.1080/17843286.2020.1790180>
36. Virk SA, Chandrakumar D, Villanueva C, Wolfenden H, Liou K, Cao C. Systematic review of percutaneous interventions for malignant pericardial effusion. *Heart* 2015;101:1619-26. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307907>
37. Lestuzzi C, Bearz A, Lafaras C, Gralec R, Cervesato E, Tomkowski W, et al. Neoplastic pericardial disease in lung cancer: Impact on outcomes of different treatment strategies. *Lung Cancer* 2011;72:340-7. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2010.10.013>
38. Buyukbayrak F, Aksoy E, Dedemoglu M, Kirali K, Alp HM. Pericardiectomy for treatment of neoplastic constrictive pericarditis. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2014;22:296-300. <https://doi.org/10.1177/0218492313484317>

7. ONCO-HEMATOLOGÍA

7.1. Generalidades del trasplante de precursores hematopoyéticos

Un trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) es un procedimiento en el cual se infunden células madre obtenidas de sangre periférica (lo más habitual) y con menor frecuencia, de médula ósea o sangre de cordón umbilical. Este tipo de trasplante tiene diferentes objetivos: (1)

1. Sustituir una determinada población celular derivada de la célula madre de la hematopoyesis, por ser total o parcialmente defectuosa, insuficiente o neoplásica, por una normal procedente de un donante sano, y beneficiarse, en las enfermedades neoplásicas, de la actividad del injerto contra el tumor (fundamento del TPH o TALO)
2. Permitir la administración de quimioterapia en dosis tan elevadas que permitan erradicar la enfermedad, evitando una mielosupresión prolongada o irreversible, mediante la administración de precursores hematopoyéticos (PH) de rescate del propio paciente (fundamento del TPH autólogo o TAMO). En muchos casos este "rescate hematopoyético" tiene finalidades curativas (linfomas) pero en otras ocasiones se aplica como forma de mejorar y prolongar la respuesta a tratamientos previos (mieloma).
3. Inducir una inmunosupresión más profunda y duradera que permita eliminar las células que identifican células propias como extrañas (fundamento de las enfermedades autoinmunes).
4. Frenar el depósito, y favorecer la progresiva eliminación, de inmunoglobulinas y otras sustancias responsables de las manifestaciones clínicas de diversas discrasias de células plasmáticas (amiloidosis, escleromixedema, síndrome POEMS, entre otras).

Desde el punto de vista biológico y clínico, como se refirió previamente, el TPH puede clasificarse en autólogo y alogénico. En el TAMO las altas dosis de quimioterapia que sirven de tratamiento a la enfermedad que originó el trasplante, generan aplasia medular y por eso se requiere de la infusión de PH para repoblar la médula ósea y recuperar la hemopoyesis. Los PH se obtienen luego de movilización y colecta del paciente por aféresis de sangre periférica. En el TALO, los pacientes reciben un tratamiento de preparación (acondicionamiento) que puede ser de diferente intensidad:

1. Un acondicionamiento que incluye quimioterapia intensiva con o sin radioterapia corporal total, que erradique la celularidad anómala del paciente y permita el implante y posterior reconstitución de la hematopoyesis por parte de los PH normales de un donante sano [TPH con acondicionamiento mieloablato (AMA)].
2. Un acondicionamiento que incluye potentes agentes inmunosupresores (asociados o no a agentes quimioterápicos a bajas dosis) que permita que los PH del donante implanten en el receptor y, de forma progresiva, ir sustituyendo la celularidad normal y la patológica del receptor por una población normal del donante. En función de su intensidad, pueden distinguirse dos modalidades:
 - TPH con acondicionamiento de intensidad reducida (AIR), que incluye quimioterapia a dosis parcialmente mieloablativas.
 - TPH no mieloablativos (NMA), que incluye agentes que no llegan a producir mieloablación.

El tipo de donante constituye otro aspecto central del procedimiento. Los trasplantes pueden ser: relacionado o no (de acuerdo a que sea un familiar o un donante de un banco), histoidénticos (cuando el HLA es 12/12 o 10/10), mismatch (cuando no comparten todos los antígenos del sistema HLA) y haploidentico, cuando un donante familiar comparte el 50% (un haplotipo, TPH-haplo).

En una línea de tiempo, en donde el procedimiento ocurre con el paciente hospitalizado, el día del ingreso se coloca un catéter venoso central (CVC) y el paciente inicia el acondicionamiento. Si bien los esquemas de acondicionamiento actuales no suelen incluir antraciclinas, muchos pacientes han recibido previamente tratamientos potencialmente cardiotóxicos como parte de la terapia de base. Luego de 24 a 48 horas de completado

el acondicionamiento se infunden, a través del CVC, las células PH. A continuación transcurre un período en el cual van disminuyendo los glóbulos blancos, rojos y plaquetas (porque cumplen su ciclo vital) y el paciente entra en un período de aplasia hasta que los PH comienzan a producir nuevamente las células sanguíneas. La duración de este período es variable, siendo más prolongada en los trasplantes haploidénticos. Durante la fase de aplasia, en más del 90% de los casos presentan fiebre, anemia y el estado proinflamatorio incrementa la carga de trabajo cardíaco y favorece la descompensación hemodinámica. Asimismo, la plaquetopenia limita el uso de antiagregantes/anti-coagulantes.

En el TALO, los linfocitos T del donante pueden reconocer como "extraños" a los tejidos del receptor, dando lugar a la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), clásicamente con compromiso cutáneo, digestivo y hepático, aunque no exclusivamente. Para prevenir la EICH se utilizan inmunosupresores, clásicamente tacrolimus o ciclosporina y metotrexato. A diferencia de los trasplantes de órganos sólidos, en donde la duración de la inmunosupresión es de por vida, en el TPH suele ser limitada, ya que las células madre son capaces de "aprender" a vivir en su nuevo huésped.

En la década de 2000, los científicos de Johns Hopkins Leo Luznik y Ephraim Fuchs encontraron que dar a los pacientes altas dosis de ciclofosfamida tres días después del TPH, reducía significativamente la EICH aguda y crónica. Dicha estrategia es cada vez más usada hoy en día y es lo que permite la ejecución de trasplantes con donantes que solo son 50% compatibles con el receptor. (2)

En los 90, la toxicidad cardíaca potencialmente mortal era poco frecuente luego del trasplante, presentándose en menos del 2% de los pacientes. (3) Sin embargo, desde el advenimiento de las altas dosis de ciclofosfamida, la incidencia de toxicidad cardíaca ha aumentado y, aunque la incidencia de eventos cardiovasculares adversos (ECA) tras el TPH-haplo con post-trasplante es relativamente baja, su uso empeoró significativamente los resultados del trasplante. De ahí la importancia de la evaluación del riesgo cardiovascular y la monitorización cardíaca estructurada para mitigar las complicaciones en los receptores de este tipo de trasplantes, que se han convertido en un enfoque estándar para pacientes sin donantes compatibles.

Si bien es eficaz para reducir EICH, persisten las preocupaciones sobre la toxicidad cardiovascular asociada a la ciclofosfamida post-trasplante.

El estudio de la Dra. Queralt-Salas, (4) investigó la incidencia, los factores predictivos y el impacto de los eventos cardíacos tempranos (ECT) en 268 pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) tratados con regímenes de inducción basados en antraciclinas y sometidos a su primer TPH-haplo con ciclofosfamida post-trasplante. Los ECA ocurrieron en 23 pacientes (8,6%) con una mediana de 19 días después del trasplante. (5-66) Las complicaciones más frecuentes fueron la pericarditis con o sin derrame (43,5%), arritmias (30,4%) e insuficiencia cardíaca (IC) (17,4%). Se observaron ECA graves (grados 3-4) en el 30,4 % de los casos, y cuatro fallecimientos (17,4 %) atribuidos directamente a ECA. El análisis univariado identificó a la dislipidemia, la HTA y la enfermedad venooclusiva moderada-grave como predictores significativos de ECT. Los ECT se asociaron con una menor supervivencia global. Aunque la incidencia de ECA tras el TPH-haplo con ciclofosfamida post-trasplante fue relativamente baja, su aparición empeoró significativamente los resultados del trasplante en términos de toxicidad cardíaca.

En adultos, las arritmias supraventriculares como la fibrilación y el aleteo auricular son la complicación cardiovascular aguda más frecuente. (5) La IC aguda tiene una incidencia que oscila entre el 0,4% y el 2,2%. En pacientes pediátricos, la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y el derrame pericárdico son las complicaciones cardiovasculares más comunes. Los factores que influyen en la incidencia y el riesgo de complicaciones incluyen las terapias pretrasplante, el tipo de trasplante (autólogo o alogénico), el régimen de acondicionamiento, las comorbilidades y la edad del paciente. Estos hallazgos resaltan la importancia de la evaluación del riesgo y la monitorización cardíaca estructurada para mitigar las complicaciones cardíacas, en especial en los receptores de TPH-haplo.

La AHA recomienda organizar la evaluación cardiovascular pretrasplante en 4 pasos: estratificación inicial del riesgo, exclusión de enfermedades cardiovasculares de alto riesgo, evaluación de la reserva cardíaca y optimización de la reserva cardiovascular. (5)

No se debe olvidar además el seguimiento a largo plazo de los pacientes sometidos a TPH, ya que los supervivientes se enfrentan a un mayor riesgo de efectos tardíos como enfermedades cardiovasculares, neoplasias secundarias y endocrinopatías. Las complicaciones cardiovasculares frecuentes que contribuyen a la mortalidad tardía incluyen: HTA, dislipidemia, IC, arritmias, valvulopatía cardíaca, enfermedad coronaria prematura, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica y síndrome metabólico. (5) Este último tiene una mayor prevalencia entre los supervivientes de TPH: oscila entre el 31% y el 53%, superior a la observada en la población general. (6,7)

Los receptores de TALO presentan mayores tasas de obesidad abdominal, dislipidemias y alteraciones del metabolismo de la glucosa en comparación con los receptores de TAMO, posiblemente debido al uso de glucocorticoides, sirolimus o inhibidores de la calcineurina (ICN); la radiación corporal se ha asociado con hiperglucemia, diabetes y dislipidemia; la EICH también se ha asociado con HTA. Los eventos cerebrales isquémicos son más frecuentes después del TALO. (6)

Para obtener más información de seguimiento a largo plazo y complicaciones cardiovasculares crónicas en sobrevivientes y las recomendaciones de diagnóstico, tratamiento y seguimiento remitimos al lector al capítulo 9. Seguimiento a largo plazo y complicaciones cardiovasculares crónica en supervivientes

RECOMENDACIONES	CLASE	NIVEL DE EVIDENCIA
En los candidatos de TPH se recomienda una evaluación cardiovascular pre trasplante individualizada.	I	C
Se recomienda una estrategia de vigilancia cardiovascular desde la evaluación pre trasplante, durante y en el seguimiento adaptado al riesgo basal, al tipo de trasplante (TAMO, TALO o TPH haploidéntico) y a la exposición de esquemas potencialmente cardiotoxicos.	I	C
Se recomienda realizar ETT y ECG a todos pacientes previo al TPH.	I	C
Se debe considerar considerar la solicitud de biomarcadores cardíacos previo al TPH .	Ila	C

BIBLIOGRAFÍA

1. Carreras E, Rovira M, Valcárcel D. Manual de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular. 6ta ed. 2022.

2. Luznik L, O'Donnell P, Fuchs E. Post-transplantation cyclophosphamide for tolerance induction in HLA-haploidentical BMT. Semin Oncol. 2012;39:683-93. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2012.09.005>

3. Hertenstein B, Stefanic M, Schmeiser T, Scholz M, Göller V, Clausen M, et al. Cardiac toxicity of bone marrow transplantation: predictive value of cardiologic evaluation before transplant. J Clin Oncol. 1994;12:998-1004. <https://doi.org/10.1200/JCO.1994.12.5.998>

4. Pinto F, Cascos E, Perez-López E, Baile-González M, Martín Rodríguez C, Pascual Cascón MJ, et al. Early cardiac events after haploidentical hematopoietic cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide. Subanalysis exploring cardiac toxicity conducted on behalf of GETH-TC. Front Immunol. 2025;16:1571678. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1571678>

5. Hayek S, Zaha V, Bogle C, Deswal A, Langston A, Rotz S, et al. Cardiovascular Management of Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: From Pretransplantation to Survivorship: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2024;149:e1113-27. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001220>

6. Rotz SJ, Bhatt NS, Hamilton BK, Duncan C, Aljurf M, Atsuta Y, et al. International Recommendations for Screening and Preventative Practices for Long-Term Survivors of Transplantation and Cellular Therapy: A 2023 Update. Transplant Cell Ther. 2024;30:349-85. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2023.12.001>

7. Gangaraju R, Chen Y, Hageman L, Landier W, Balas N, Ross E, et al. Prediction of Coronary Heart Disease Events in Blood or Marrow Transplantation Recipients. JACC CardioOncol. 2023;5:504-17. <https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2023.03.013>

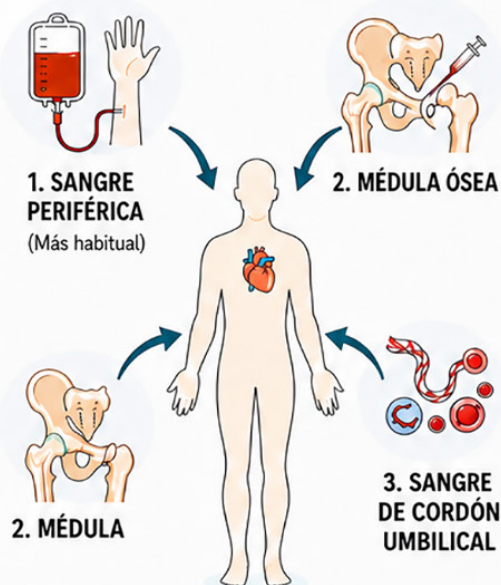
FIGURA CENTRAL. Trasplante de precursores hematopoyéticos

TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH)

Fundamentos, Fuentes y Objetivos Clínicos de Rescate y Sustitución Celular

QUÉ ES UN TPH Y FUENTES CELULARES

Procedimiento de infusión de células madre.



CONSIDERACIÓN CLÍNICA

La elección de la fuente celular y el tipo de trasplante (Alogénico o Autólogo) requiere una evaluación médica exhaustiva, basándose en la patología subyacente y los objetivos terapéuticos individualizados de cada paciente.

OBJETIVOS CLÍNICOS DEL TPH

1. TRASPLANTE ALOGÉNICO (TALO) – SUSTITUCIÓN Y EFECTO ANTITUMORAL

Sustitución de población celular defectuosa/insuficiente/neoplásica.

PH normales procedentes de un **DONANTE SANO**.

Beneficio en enfermedades neoplásicas: Actividad Injerto contra Tumor.

3. INMUNOSUPRESIÓN PROFUNDA Y DURADERA – ENFERMEDADES AUTOINMUNES (EAI)

Inducción de inmunosupresión más profunda.

Eliminación de células que identifican células propias como extrañas.

2. TRASPLANTE AUTÓLOGO (TAMO) – RESCATE TRAS ALTA DOSIS DE QUIMIOTERAPIA

Quimioterapia en dosis tan elevadas para erradicar la enfermedad.

Administración de PH de rescate del **PROPIO PACIENTE**.

Finalidad: Evitar mielosupresión prolongada o irreversible.

Notas: Finalidad curativa (linfomas), mejorar y alargar respuesta (mieloma).

4. FRENADO Y ELIMINACIÓN DE DEPÓSITOS AMORFOS – DISCRASIAS DE CÉLULAS PLASMÁTICAS

Frenar el depósito de inmunoglobulinas y sustancias amorfas.

Favorecer la progresiva eliminación de depósitos.

Ejemplos: Amiloidosis, Escleromixedema, Síndrome POEMS.

PH: progenitores hematopoyéticos

CONTINUO DE RIESGO CARDIOVASCULAR

1 ANTES DEL TPH

- Evaluación individualizada
- Riesgo basal y exposiciones cardiotóxicas
- electrocardiograma + ecocardiograma
- Considerar péptidos natriuréticos

2 DURANTE EL TPH

- Acondicionamiento → infusión → aplasia → injerto
- Vigilar arritmias, pericarditis e insuficiencia cardíaca
- Atención especial: TPH haploidéntico + ciclofosfamida postrasplante

3 SUPERVIVENCIA

- Seguimiento cardiovascular adaptado al riesgo
- CONTROL DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR** (hipertensión, dislipemia, diabetes mellitus)
- Vigilar el desarrollo de insuficiencia cardíaca, arritmias y enfermedad vascular



La estrategia cardiovascular debe acompañar todo el recorrido del TPH.

7.2. Amiloidosis de cadena liviana

La amiloidosis por cadenas livianas de inmunoglobulina (AL) es una forma sistémica de amiloidosis causada por el depósito de cadenas ligeras de inmunoglobulina plegadas de manera incorrecta, producidas en el contexto de una discrasia de células plasmáticas. (1) Como enfermedad sistémica, compromete con mayor frecuencia al corazón y al riñón, y en menor medida al hígado, el sistema nervioso autónomo y periférico, y los pulmones.

Se trata de una patología infrecuente, con una incidencia anual estimada de 6 a 12 casos por millón de habitantes en el Reino Unido y los Estados Unidos, (2) y de aproximadamente 11 casos por millón de habitantes por año en Argentina, según los registros más recientes. (3)

El corazón es uno de los órganos más frecuentemente afectados en la amiloidosis AL, con compromiso en hasta el 60–70% de los pacientes al momento del diagnóstico. (4,5) Si bien la mayoría de los casos se asocian a discrasias de células plasmáticas, en una menor proporción la amiloidosis AL puede presentarse en el contexto de mieloma múltiple, afectando aproximadamente al 10–14% de estos pacientes.

El depósito de amiloide en el miocardio da lugar a una miocardiopatía infiltrativa con fisiología restrictiva, caracterizada por disfunción diastólica progresiva, deterioro ulterior de la función sistólica, alteraciones del sistema de conducción y un riesgo elevado de arritmias y muerte súbita.

La presencia y el grado de compromiso cardíaco constituyen determinantes clave tanto de la elegibilidad y tolerancia a los tratamientos oncohematológicos como del pronóstico global. Por este motivo, resulta fundamental identificar de manera temprana a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar afectación miocárdica.

El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de amiloidosis cardíaca (AC) es cercano a los dos años, lo que representa un retraso significativo, particularmente en los pacientes con AC-AL, considerada una verdadera emergencia médica. En ausencia de tratamiento, la sobrevivencia media en estos casos es de aproximadamente seis meses. (4)

El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha clínica para evitar demoras en su detección (Tabla 1). La elevación persistente de biomarcadores cardíacos de NT-proBNP y de troponina en ausencia de insuficiencia renal o fibrilación auricular en relación con la fracción de eyección, constituye una señal de alarma sugestiva de compromiso por amiloidosis AL. En el ecocardiograma, deben considerarse como hallazgos sugestivos a los espesores parietales aumentados (≥ 12 mm), la presencia de disfunción diastólica grado ≥ 2 , la reducción de las velocidades del Doppler tisular s' , e' y a' (< 5 cm/s), así como la disminución de la deformación longitudinal global del ventrículo izquierdo (SLG $< -15\%$), con el característico patrón de gradiente apicobasal y preservación apical ("apical sparing"). (6) Estos hallazgos resultan de utilidad para la identificación de pacientes con mayor riesgo de compromiso cardíaco en el contexto de amiloidosis AL.

TABLA 1.
Manifestaciones clínicas más frecuentes, consideradas "banderas rojas", en pacientes con Amiloidosis AL

MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN AMILOIDOSIS AL
Amiloidosis AL disfunción renal, proteinuria, síndrome nefrótico
Miocardiopatía/IC con FEVI conservada o levemente reducida
Túnel carpiano
Disfunción hepática
Hipotensión ortostática
Neuropatía periférica
Manifestaciones gastrointestinales
Hipotiroidismo
Macroglosia
Púrpura periorbitaria

Para el diagnóstico del compromiso cardíaco en la AC-AL se dispone de métodos no invasivos e invasivos, siendo la resonancia magnética cardíaca (RMC) el método no invasivo más robusto para establecer el compromiso de órgano en pacientes con amiloidosis AL extracardiaca ya demostrada.

Todo paciente con sospecha o diagnóstico confirmado de amiloidosis AL debe contar con una evaluación cardiológica inicial que incluya:

- Historia clínica dirigida y examen físico.
- Electrocardiograma de 12 derivaciones.
- Dosaje de biomarcadores cardíacos (NT-proBNP y troponina).
- Ecocardiograma transtorácico con Doppler tisular y análisis de SLG.

La RMC con gadolinio se recomienda siempre que esté disponible y no exista contraindicación, con el objetivo de caracterizar el patrón infiltrativo y cuantificar la extensión del compromiso miocárdico. Idealmente, el estudio debe incluir técnicas de T1 mapping, realce tardío de gadolinio (RTG) y la evaluación de la cinética del gadolinio, así como también el cálculo del volumen extracelular (VEC). Es característico de esta patología la anulación precoz del pool sanguíneo y el RTG subendocárdico difuso con compromiso biventricular y de ambas aurículas.

La RMC constituye una herramienta central dentro del algoritmo diagnóstico de la AC-AL, tanto para descartar como para confirmar el compromiso cardíaco. (5,7) Aporta información estructural y funcional comparable a la ecocardiografía, con el valor agregado de la caracterización tisular, lo que permite establecer el diagnóstico diferencial con otras causas de hipertrofia ventricular. No obstante, no permite diferenciar el subtipo de amiloidosis cardíaca: ACAL vs. AC-transtiretina (TTR). Adicionalmente, ofrece la ventaja de detectar compromiso hepático y esplénico, aspecto de particular relevancia en la amiloidosis AL por su carácter multisistémico. (4) Tanto el T1 mapping nativo como el VEC han demostrado una elevada precisión diagnóstica en pacientes con sospecha de AC-AL. (8) La incorporación de secuencias de T2 mapping, como subrogantes de edema miocárdico, resulta especialmente útil en la amiloidosis AL, donde las cadenas livianas parecen ejercer un efecto tóxico e inflamatorio directo sobre el miocardio. (4)

La centellografía cardíaca es de utilidad para descartar otras formas de amiloidosis cardíaca, particularmente la amiloidosis TTR.

Las imágenes de PET corporal total con radiotrazadores específicos, como el F-florbetapir, permiten la detección de la infiltración miocárdica y aportan información adicional sobre el compromiso de órganos extracardíacos, lo cual resulta relevante en la amiloidosis AL sistémica. Asimismo, al igual que el VEC en la RMC, el PET posibilita la cuantificación de la carga de infiltración miocárdica en función de la intensidad de captación del radiotrazador.

Estratificación pronóstica

Una vez establecido el compromiso miocárdico, se han desarrollado distintos modelos pronósticos destinados a predecir la sobrevida, estratificando a los pacientes en estadios evolutivos en función de parámetros bioquímicos. El más difundido es el propuesto por la Clínica Mayo (2004, revisado en 2012), basado en:

- NT-proBNP.
- Troponina cardíaca.
- Diferencia entre cadenas ligeras libres involucradas y no involucradas (dFLC).

Un modelo alternativo con alto poder predictivo es la modificación europea de 2015 del modelo Mayo 2004, que asigna un punto a la troponina T ($\geq 0,035$ $\mu\text{g/L}$) y al NT-proBNP (≥ 332 ng/L), y que en los pacientes en estadio 3 distingue los subgrupos IIIA y IIIB según la ausencia o presencia, respectivamente, de valores de NT-proBNP > 8.500 ng/L . (9) Estos puntajes han demostrado utilidad pronóstica tanto en pacientes tratados como no tratados por la enfermedad de base. (5) Para obtener más información remitimos al lector al consenso de SAC de diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía amiloidótica.

En relación con las imágenes cardíacas, el SLG evaluado por ecocardiografía y los distintos parámetros obtenidos por RMC –incluyendo volúmenes, fracción de eyección, presencia y extensión de fibrosis focal mediante RTG, así como marcadores de fibrosis difusa como el T1 mapping y el VEC permiten cuantificar la severidad y extensión del compromiso cardíaco.

Respuesta de órgano al tratamiento oncohematológico

Si bien no existe un esquema de seguimiento universalmente aceptado, se recomienda:

- Evaluación clínica y dosaje de biomarcadores cardíacos cada 1–3 meses durante las fases iniciales del tratamiento.
- Ecocardiograma seriado cada 3–6 meses en pacientes con compromiso cardíaco conocido o con alto riesgo de desarrollarlo.
- Reevaluación más frecuente ante deterioro clínico, aumento de biomarcadores o modificaciones del tratamiento hematológico.

La respuesta cardíaca se define habitualmente por una reducción significativa de los niveles de NT-proBNP y constituye un objetivo terapéutico complementario a la respuesta hematológica.

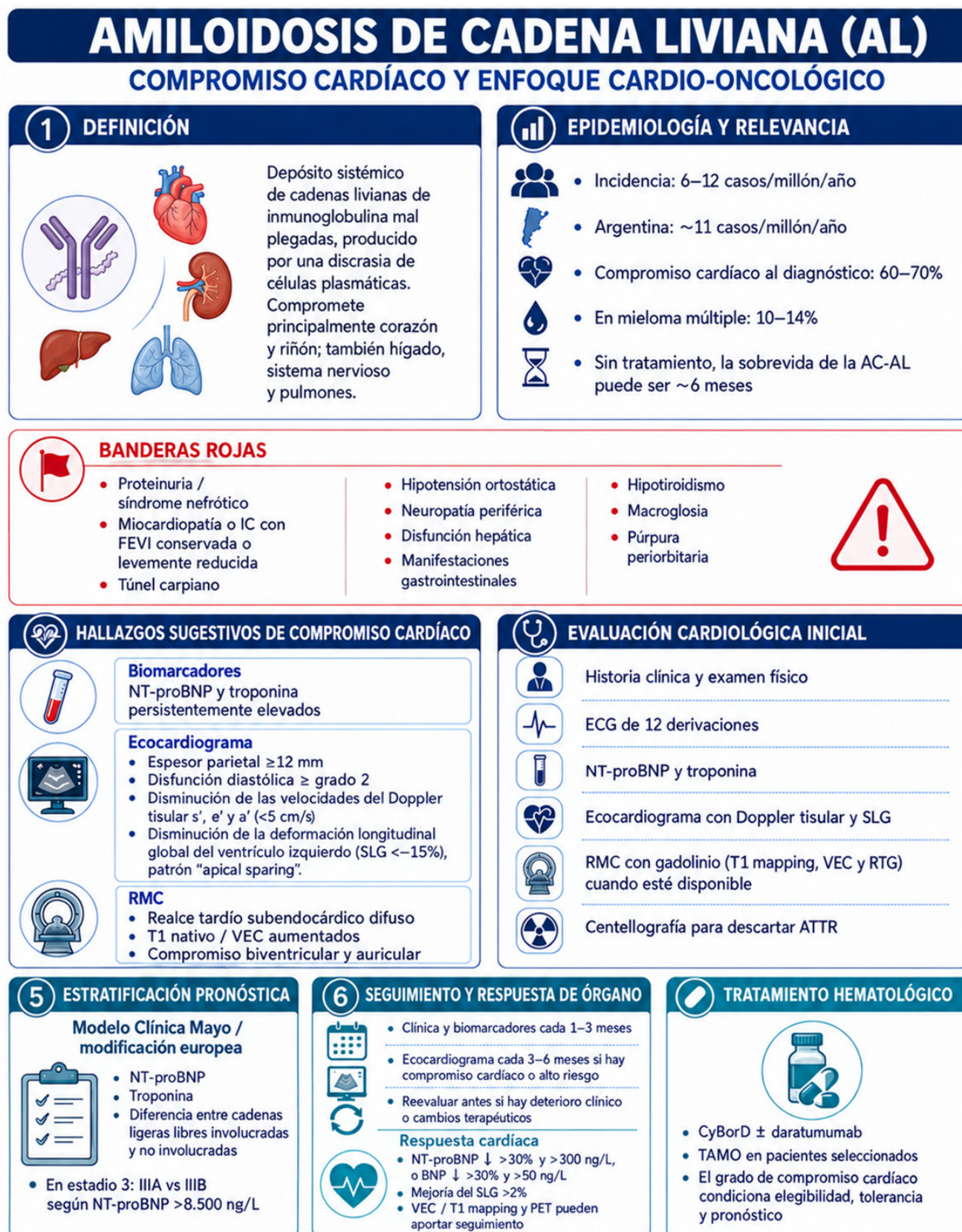
Según las guías de manejo de la amiloidosis AL, se considera respuesta cardíaca favorable a una reducción del NT-proBNP superior al 30% y mayor a 300 ng/L respecto del valor basal, o bien una disminución del 30% del valor de BNP y mayor a 50 ng/L en relación con el basal. (10)

Aunque las técnicas de imagen no han sido incorporadas formalmente en las guías como criterios de respuesta cardíaca, se ha propuesto un enfoque multimodal que contemple el seguimiento longitudinal por imágenes. En ecocardiografía, una mejoría del SLG superior al 2% se asocia con respuesta favorable de órgano al tratamiento oncohematológico y con una mayor sobrevida a largo plazo. En la RMC, la reducción del VEC y de los valores de T1 mapping nativo podría identificar pacientes con respuesta favorable. Asimismo, los cambios en la captación del radiotrazador F-florbetapir en estudios PET podrían emplearse como marcadores de respuesta de órgano al tratamiento de la enfermedad de base. (4)

El tratamiento de la AC-AL involucran esquemas CyBORD (ciclofosfamida, bortezomib, dexametasona) con/sin, daratumumab y TAMO dependiendo de variables según la situación clínica del paciente. *Para obtener más información remitimos al lector al consenso de SAC de diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía amiloidótica: Opciones de tratamiento en pacientes con amiloidosis AL, según condición clínica basal / Recomendaciones para el tratamiento de la amiloidosis cardíaca -AL.* (5)

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LA AMILOIDOSIS DE CADENA LIVIANA	CLASE	NIVEL DE EVIDENCIA
Se recomienda ante la sospecha diagnóstica de amiloidosis AL, el trabajo en equipo multidisciplinario que involucre a un hematólogo.	I	C
Se recomienda utilizar score de estratificación de riesgo propuesto en el consenso de Amiloidosis de SAC.	I	C
Se recomienda realizar de ECG, ecocardiograma Doppler y marcadores (troponina y péptidos) en todo paciente con sospecha de compromiso cardíaco en contexto de discrasia sanguínea.	I	B
Se recomienda realizar RMC con las técnicas de T1 mapping, VEC y RTG para confirmar el compromiso cardíaco por infiltración amiloide en casos dudosos o de sospecha de AC-AL.	I	C

FIGURA CENTRAL. Amiloidosis de cadena liviana



ATTR: amiloidosis transtirretina; CyBORD: ciclofosfamida, bortezomib, dexametasona; ECG: electrocardiograma; PET: tomografía por emisión de positrones; RTG: realce tardío de gadolinio; SLG: strain longitudinal global; TAMO: trasplante de precursores hematopoyéticos autólogo; VEC: volumen extracelular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosenzweig M, Landau H. Light chain (AL) amyloidosis: update on diagnosis and management. *J Hematol Oncol* 2011;4:47. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-4-47>
2. Kyle RA, Larson DR, Kurtin PJ, Kumar S, Cerhan JR, Therneau TM, et al. Incidence of AL Amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1990 through 2015. *Mayo Clin Proc* 2019;94:465-71. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.08.041>
3. Aguirre MA, Boietti BR, Nucifora E, Sorroche PB, González Bernaldo de Quirós F, Giunta DH, et al. Incidence rate of amyloidosis in patients from a medical care program in Buenos Aires, Argentina: a prospective cohort. *Amyloid* 2016;23:184-7. <https://doi.org/10.1080/13506129.2016.1207626>
4. Fontana M, Ioannou A, Cuddy S, Dorbala S, Masri A, Moon JC, et al. The Last Decade in Cardiac Amyloidosis: Advances in Understanding Pathophysiology, Diagnosis and Quantification, Prognosis, Treatment Strategies, and Monitoring Response. *JACC Cardiovasc Imaging* 2025;18:478-99. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2024.10.011>
5. Costabel JP, Pérez de Arenaza D, Ballari FN, Decotto S, Diez M, Grancelli H, y col. Consenso de diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía amiloidótica. *Rev Argent Cardiol* 2025;93(Supl 4):1-41. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v93.s4>
6. Mitrovic M, Sretenovic A, Kecman N, Vukosavljevic N, Perunicic Jovanovic M, Sobic Saranovic D, et al. Real-World Data of Light Chain (AL) Amyloidosis: Prognostic Indices and Treatment Patterns. *Biomedicines* 2025;13:2314. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13112734>
7. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart* 2021;42:1554-68. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2140>
8. Baggiano A, Boldrini M, Martinez-Naharro A, Kotecha T, Petrie A, Rezk T, et al. Noncontrast Magnetic Resonance for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:69-80.
9. Palladini G, Sachchithanatham S, Milani P, Gillmore J, Folli A, Lachmann H, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood* 2015;126:612-5. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-620302>
10. Palladini G, Milani P, Merlini G. Management of AL amyloidosis in 2020. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2020;2020:363-71. <https://doi.org/10.1182/hematology.2020006913>

7.3. Mieloma múltiple

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas en la médula ósea y su consecuente producción de inmunoglobulinas monoclonales. Esto ocasiona disfunción de órganos por diversos mecanismos: lesiones óseas, hipercalcemia, anemia e insuficiencia renal.

Es la segunda neoplasia hematológica en frecuencia, con una edad media de diagnóstico de 69 años. (1)

Los criterios diagnósticos se describen en la *Tabla 1*.

TABLA 1. Criterios diagnósticos de mieloma múltiple

Células plasmáticas clonales en médula ósea $\geq 10\%$ o plasmocitoma óseo o extramedular confirmado mediante biopsia, junto con uno o más de los siguientes eventos definitorios de mieloma:

1. Criterios CRAB

Evidencia de daño de órgano atribuible al trastorno proliferativo de células plasmáticas:

- **Hipercalcemia:** calcio sérico $> 0,25$ mmol/l (> 1 mg/dl) por encima del límite superior de la normalidad o $> 2,75$ mmol/l (> 11 mg/dl).
- **Insuficiencia renal:** clearance de creatinina < 40 ml/min o creatinina sérica > 177 μ mol/l (> 2 mg/dl).
- **Anemia:** hemoglobina > 2 g/dl por debajo del límite inferior de la normalidad o hemoglobina < 10 g/dl.
- **Lesiones óseas:** una o más lesiones osteolíticas en radiografía del esqueleto, TC o PET-TC. Si la médula ósea contiene $< 10\%$ de células plasmáticas clonales, se requiere más de una lesión ósea para diferenciar el mieloma múltiple de un plasmocitoma solitario con compromiso medular mínimo.

2. Biomarcadores de malignidad o nuevos eventos definitorios de mieloma (criterios SLiM):

Uno o más de los siguientes:

- **S:** Células plasmáticas clonales en médula ósea $\geq 60\%$.
- **Li:** Relación entre cadenas livianas libres séricas involucrada/no involucrada ≥ 100 , siempre que la concentración absoluta de la cadena involucrada sea ≥ 100 mg/l.
- **M:** Más de una lesión focal en la resonancia magnética, cada una de ellas de al menos 5 mm de diámetro.

El diagnóstico de mieloma múltiple activo requiere el criterio inicial y, además, al menos un criterio CRAB o uno de los nuevos biomarcadores definitorios de mieloma.

El mieloma múltiple se asocia a un riesgo cardiovascular y trombótico aumentado por la edad avanzada de la población afectada, la alta prevalencia de comorbilidades, el estado inflamatorio y protrombótico propio de la enfermedad, la insuficiencia renal, la anemia, la hiperviscosidad, la inmovilidad, las infecciones y la exposición a terapias con toxicidad cardiovascular específica. Por ello, la evaluación cardio-oncológica debe realizarse desde el inicio del tratamiento, con estratificación simultánea del riesgo cardiovascular, trombótico y hemorrágico. (*Para obtener más información remitimos al lector al capítulo 4. Estratificación de riesgo previo al inicio del tratamiento*)

El abordaje terapéutico inicial debe individualizarse según diversos factores, incluyendo la edad del paciente, las características clínicas y evolutivas de la enfermedad, el estado funcional, los factores pronósticos, la calidad y expectativa de vida, así como las preferencias del propio paciente.

El enfoque inicial se orienta a identificar pacientes candidatos a realizar trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos (TAMO) y esquemas de inducción con combinación de cuatro drogas (cuadruletes). (3)

En los pacientes **elegibles para TAMO** la Sociedad Argentina de Hematología recomienda realizar inducción con un esquema cuádruple que incluya un inhibidor del proteasoma (IP), una droga inmunomoduladora (IMiDs), esteroides y un anticuerpo monoclonal anti-CD38 (Daratumumab o Isatuxiab) con el objetivo de lograr la máxima reducción de la carga tumoral antes del trasplante. El tratamiento de elección es anti-CD38+VRd (bortezomib, lenalidomida y dexametasona). Si no estuviera disponible se puede utilizar anti-CD38+VTd (se reemplaza lenalidomida por talidomida). (3)

Se recomiendan entre 4 y 6 ciclos de inducción, de acuerdo con la respuesta y tolerancia del paciente. Luego del trasplante continuar tratamiento de mantenimiento con lenalidomida, que podría combinarse con daratumumab o bortezomib. (3)

En los pacientes **no elegibles a trasplante**, la Sociedad Argentina de Hematología recomienda realizar una evaluación geriátrica integral para definir la intensidad terapéutica adecuada. El tratamiento debe ser planeado como continuo hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los esquemas terapéuticos recomendados en primera línea incluyen anti-CD38+VRd y anti-CD38+Rd. Cuando no estén disponibles considerar como alternativa VRd o anti-CD38+VMP (bortezomib, melfalán, prednisona), teniendo en cuenta la menor eficacia de estos esquemas. (3)

En caso de **enfermedad recaída o refractaria** las opciones terapéuticas varían de acuerdo a si se trata de primera recaída o ulterior, y a si el paciente es refractario a lenalidomida y/o anti-CD38. Los esquemas terapéuticos posibles incluyen en su combinación carfilzomib, ixazomib, pomalidomida o anti-CD38, así como los anticuerpos biespecíficos en monoterapia. La duración del tratamiento debe ser continua o hasta toxicidad inaceptable. (3)

El riesgo cardiovascular es una consideración importante en el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple. Por un lado, debido a la alta prevalencia de enfermedad cardiovascular en los pacientes afectados por el mieloma, y por el otro, por el riesgo de eventos cardiovasculares y trombóticos que implican el mieloma y su tratamiento. (4)

A continuación, se describe la toxicidad cardiovascular asociada a los principales fármacos utilizados en el tratamiento del MM.

A. Inmunomoduladores

Los IMiDs utilizados frecuentemente en el tratamiento del MM son talidomida, lenalidomida y pomalidomida.

La principal toxicidad cardiovascular es la enfermedad tromboembólica, tanto venosa como arterial. El riesgo de tromboembolismo venoso por IMiDs aumenta cuando se combinan con dexametasona u otras drogas citotóxicas (agentes alquilantes o corticoides). (4) Asimismo, la evidencia sugiere que el riesgo trombótico es mayor en pacientes con mieloma de reciente diagnóstico comparado con pacientes que reciben tratamiento por recaída de la enfermedad. (5) El mecanismo por el cual los IMiDs aumentan el riesgo trombótico no está claramente establecido, pero podría estar relacionado a una alteración en el balance de proteínas procoagulantes y anticoagulantes en la superficie de las células endoteliales, incluyendo aumento de expresión de factor tisular y disminución de la expresión de trombomodulina, así como elevación de los niveles de factor VIII y Von Willebrand. (4)

Talidomida: un metaanálisis de 3,322 pacientes mostró que la talidomida aumenta el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa 2,6 veces como agente único y 8 veces cuando se combina con dexametasona. (5)

Lenalidomida: en un ensayo clínico de pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico la incidencia de enfermedad tromboembólica venosa fue del 26% cuando la lenalidomida se administró con altas dosis de dexametasona (>160 mg/semana) y del 12% cuando se combinó con bajas dosis de dexametasona (<160 mg/semana). (6)

Pomalidomida: en el ensayo clínico de pacientes con mieloma múltiple recaído la incidencia de enfermedad tromboembólica venosa fue del 2% combinada con bajas dosis de dexametasona. Los pacientes recibían tromboprofilaxis. (7)

El *International Myeloma Working Group* recomienda tromboprolifaxis en los pacientes tratados con IMiDs, actualmente estas recomendaciones han sido actualizadas y modificadas por diferentes guías de práctica clínica manteniendo el concepto de estratificación del riesgo.

Otras toxicidades cardiovasculares de IMiDs:

- **Bradicardia:** incidencias reportadas entre 2%-55% por talidomida. El mecanismo es desconocido, aunque se postula que se relacionaría al efecto sedativo central o a activación de la vía parasimpática. (8)
- **Fibrilación auricular:** 5% talidomida. (9)
- **IAM:** 3% talidomida (9) 1,98% lenalidomida. (4)
- **ACV:** 3% talidomida (9) y 3,4% lenalidomida. (4)
- **Pomalidomida:** 3% (isquemia miocárdica o cerebral). (10)

B. Inhibidores del proteasoma

Los inhibidores del proteasoma (IP) presentan toxicidad cardiovascular que incluye HTA, IC, arritmias y cardiopatía isquémica. El carfilzomib es el que presenta el perfil de cardiotoxicidad más severo, seguido luego por el bortezomib y finalmente por el ixazomib.

El proteasoma es una parte fundamental del sistema ubiquitina-proteasoma, a través del cual las proteínas son etiquetadas para su posterior degradación mediada por proteasomas. La mayor parte de las proteínas reguladoras son degradadas por este sistema. En el MM los plasmocitos producen proteínas aberrantes que deben ser degradadas por el sistema ubiquitina-proteasoma para evitar el estrés del retículo endoplásmico y posterior apoptosis, por este motivo los plasmocitos atípicos son tan sensibles a los IP. (4)

Los cardiomiocitos son especialmente sensibles a la inhibición de proteasomas, dado que no son proliferativas y que tienen elevada actividad de proteasomas comparados con otros tejidos. En los cardiomiocitos la inhibición del recambio proteico dependiente del proteasoma de los sarcómeros puede provocar una acumulación anormal de proteínas que asociadas a otras sean tóxicas para las células y la conduzcan a la apoptosis. Asimismo, el tratamiento con inhibidores del proteosoma puede provocar una expresión desacoplada de óxido nítrico sintetasa endotelial, con el consiguiente aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno, lo que agrava aún más la cardiotoxicidad. (11)

Carfilzomib: Es un IP irreversible de uso por vía endovenosa. En una revisión sistemática y metaanálisis de 24 ensayos clínicos se evidenció una tasa global de eventos adversos cardiovasculares de 18,1% (0 – 52%) y de alto grado (≥ 3) de 8,2% (0 – 45%). En el mismo estudio se reportó IC 4,1%, HTA 12,2%, arritmias 2,4% y eventos isquémicos 1,8%. También se reporta disnea (todos los grados) 23,9% y edema 24,7%, aunque no se especifica su etiología. (12)

Bortezomib: Se trata de un IP reversible de uso subcutáneo. Si bien existen reportes de eventos adversos cardiovasculares con el bortezomib (0,6–4,1%), distintas publicaciones incluyendo revisiones sistemáticas y metaanálisis concluyen que el bortezomib no aumenta significativamente el riesgo de cardiotoxicidad comparado con los controles. (13-15)

Ixazomib: Es un IP reversible que se administra por vía oral. Presenta el perfil cardiovascular más favorable de los tres inhibidores del proteosoma aprobados. Los estudios pivotaes no evidencian toxicidad cardiovascular, (16, 17) aunque algunos estudios de farmacovigilancia sugieren aumento del riesgo IC en pacientes ≥ 70 años, y de IC y miocardiopatía en varones. (18)

C. Anticuerpos monoclonales anti CD38

Los anticuerpos monoclonales anti-CD38 (daratumumab e isatuximab) tienen un perfil cardiovascular favorable comparados con las drogas anteriormente mencionadas en el tratamiento del MM (IP e IMiDs). Sin embargo, dado que se ha descrito expresión de CD38 en cardiomiocitos, y que los pacientes con mieloma múltiple suelen presentar edad avanzada, comorbilidades cardiovasculares y exposición concomitante a otros tratamientos potencialmente cardiotóxicos, se recomienda mantener vigilancia clínica cardiovascular durante el tratamiento.

En los estudios pivotaes de mieloma múltiple, los esquemas que incluyeron anti-CD38 no mostraron un aumento significativo de la mayoría de los eventos cardiovasculares en comparación con los grupos control. Una excepción fue el estudio CASTOR, en el que se observó mayor frecuencia de FA en la rama con daratumumab. (19)

En estudios de farmacovigilancia han reportado eventos cardiovasculares asociados a anti-CD38, principalmente cardiomiopatías, arritmias y eventos tromboembólicos. Estos aparecen con mayor frecuencia durante el primer mes del tratamiento y luego de 1 año de la exposición, aunque estos datos deben interpretarse con cautela. En estos análisis, el isatuximab mostró menor número de eventos cardiovasculares que el daratumumab. (20)

Por el contrario, el daratumumab se asoció a un menor riesgo de enfermedad tromboembólica venosa comparado con esquemas sin daratumumab (RR 0,60; IC 95%: 0,40-0,91), sin diferencia en eventos tromboembólicos arteriales. (21)

Un escenario particular es la amiloidosis AL, en la cual la afectación cardíaca puede condicionar menor tolerancia hemodinámica al tratamiento. En el estudio ANDRÓMEDA, la IC grado 3-4 fue más frecuente con D-VCD (daratumumab, bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona) que con VCD (bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona), aunque la diferencia absoluta fue baja: 6,2% versus 4,8%. (22) Por este motivo, en pacientes con sospecha o diagnóstico de amiloidosis AL, se recomienda evaluación cardiovascular basal y seguimiento estrecho durante el tratamiento. *(Para obtener más información remitimos al lector al capítulo 7.2. Amiloidosis de cadena liviana).*

D. Anticuerpos biespecíficos

La principal toxicidad cardiovascular de los anticuerpos biespecíficos (BsAbs) está dada por el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) que puede presentarse con taquicardia, hipotensión arterial, arritmias e IC. Sin embargo, también se han descripto eventos cardiovasculares adversos (ECA) independientes del SLC: un estudio de farmacovigilancia de la base FAERS evidenció que de los eventos reportados un 20,4% correspondió a eventos adversos cardiovasculares y de ellos, el 83,3% no se solaparon con SLC. (23) Otro estudio de farmacovigilancia sobre anticuerpos biespecíficos en MM identificó señales positivas para arritmias ($OR_{025} = 1,49$), miocarditis/pericarditis no infecciosa ($OR_{025} = 3,11$), miocardiopatía ($OR_{025} = 1,52$), shock ($OR_{025} = 4,13$) e IC ($OR_{025} = 1,17$). El 60,9% de los ECA ocurrieron en el primer mes de tratamiento. Los factores de riesgo identificados fueron edad avanzada, sexo masculino, pérdida de peso, SLC y fallo respiratorio. (24)

Al momento de la publicación de esta guía en Argentina se encuentran aprobados los siguientes anticuerpos biespecíficos en monoterapia: teclistamab y talquetamab, por lo que los desarrollaremos brevemente.

El teclistamab tiene como objetivo al CD3 expresado en la superficie de las células T y al antígeno de maduración de células B expresado en la superficie de las células del mieloma. En su estudio pivotal Majestic-1 se informó SLC (72% cualquier grado, 0,6% grado 3-4) e HTA (12% cualquier grado, 5,5% grado 3-4). (25) En la ficha técnica de la FDA las reacciones adversas cardiovasculares reportadas incluyen además arritmias cardíacas (16% cualquier grado, 1,8% grado 3-4), e hipotensión (18% cualquier grado, 1,2% grado 3-4). (26)

Por otra parte, en el estudio de farmacovigilancia mencionado previamente el teclistamab demostró ser el anticuerpo biespecífico con la señal cardiovascular más prominente, siendo el principal impulsor de la asociación entre BsAbs y ECVA fatales (aOR 2,44; IC95%: 1,65-3,60), con un riesgo desproporcionado de miocarditis (aOR 25,70; IC 95%: 9,54-69,23) y shock (aOR 3,63; IC 95%: 2,30-5,74). (24)

El talquetamab es un anticuerpo biespecífico que se une al receptor GPRC5D expresado mayormente en células plasmáticas y al CD3 de los linfocitos T. Según la ficha técnica de la FDA los eventos adversos cardiovasculares incluyen taquicardia (11% cualquier grado, 0,6% grado 3-4), hipotensión (21% cualquier grado, 2,9% grado 3-4) y SLC (76% cualquier grado, 1,5% grado 3-4). (27)

RECOMENDACIONES	CLASE	NIVEL DE EVIDENCIA
Realizar evaluación cardiovascular, estratificación de riesgo basal en pacientes con mieloma múltiple antes de iniciar tratamiento.	I	C
Se recomienda realizar ECG y ETT basal a los pacientes con mieloma múltiple antes de iniciar tratamiento.	I	C
Estratificar riesgo trombótico y hemorrágico antes de iniciar IMiDs y re evaluarlo durante el tratamiento.	I	B
Se recomienda tromboprolifaxis en los pacientes tratados con IMiDs según riesgo trombótico y hemorrágico.	I	B
En pacientes en tratamiento con IP(carfilzomib), realizar evaluación basal de riesgo CV, control estricto de PA y vigilancia de IC, isquemia y arritmias.	I	B
En pacientes en tratamiento con IP(carfilzomib) y riesgo basal alto y muy alto, se debe considera realizar ETT cada 3 ciclos.	Ila	B
En pacientes tratados con anticuerpos biespecíficos, realizar vigilancia estrecha durante escalamiento de dosis y primer mes, especialmente si aparece SLC, hipotensión, arritmias, shock o elevación de troponina.	I	C
En pacientes con mieloma múltiple y sospecha de amiloidosis AL, realizar evaluación cardiovascular específica antes de iniciar esquemas potencialmente asociados a descompensación hemodinámica.	I	C
Las decisiones de suspensión, reducción de dosis o reinicio del tratamiento antineoplásico deben tomarse en forma multidisciplinaria entre oncohematología y cardio-oncología.	I	C

FIGURA CENTRAL. Mieloma múltiple



BIBLIOGRAFÍA

1. Cowan AJ, Green DJ, Kwok M, Lee S, Coffey DG, Holmberg LA, et al. *Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review.* JAMA 2022;327:464-77. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.0003>
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma.* Lancet Oncol 2014;15:e538-48. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
3. Milovic V, Shanley C, y col. *Consenso de diagnóstico y tratamiento de enfermedades hematológicas.* Sociedad Argentina de Hematología. Compilación de Juliana Martínez Rolón. 1ra ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires; 2025.
4. Li W, Garcia D, Cornell RF, Gailani D, Laubach J, Maglio ME, et al. *Cardiovascular and Thrombotic Complications of Novel Multiple Myeloma Therapies: A Review.* JAMA Oncol 2017;3:980-8. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.3350>
5. Carrier M, Le Gal G, Tay J, Wu C, Lee AY. *Rates of venous thromboembolism in multiple myeloma patients undergoing immunomodulatory therapy with thalidomide or lenalidomide: a systematic review and meta-analysis.* J Thromb Haemost 2011;9:653-63. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04215.x>
6. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, et al; Eastern Cooperative Oncology Group. *Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial.* Lancet Oncol 2010;11:29-37. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70284-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70284-0)
7. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. *Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open label, phase 3 trial.* Lancet Oncol 2013;14 :1055-66. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70380-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70380-2)
8. Yeh ET, Bickford CL. *Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management.* J Am Coll Cardiol 2009;53:2231-47. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.050>
9. Food and Drug Administration. *Thalomid (thalidomide) [prospecto].* Silver Spring, MD: FDA; 2023.
10. Food and Drug Administration. *Pomalyst (pomalidomide) [prospecto].* Silver Spring, MD: FDA; 2025.
11. Wu P, Oren O, Gertz MA, Yang EH. *Proteasome Inhibitor-Related Cardiotoxicity: Mechanisms, Diagnosis, and Management.* Curr Oncol Rep 2020;22:66. <https://doi.org/10.1007/s11912-020-00931-w>
12. Waxman AJ, Clasen S, Hwang WT, Garfall A, Vogl DT, Carver J, et al. *Carfilzomib-Associated Cardiovascular Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis.* JAMA Oncol 2018;4:e174519. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4519>
13. Xiao Y, Yin J, Wei J, Shang Z. *Incidence and risk of cardiotoxicity associated with bortezomib in the treatment of cancer: a systematic review and meta-analysis.* PLoS One 2014;9:e87671. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087671>
14. Scott K, Hayden PJ, Will A, Wheatley K, Coyne I. *Bortezomib for the treatment of multiple myeloma.* Cochrane Database Syst Rev 2016;4:CD010816. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010816.pub2>
15. Laubach JP, Moslehi JJ, Francis SA, San Miguel JF, Sonneveld P, Orlowski RZ, et al. *A retrospective analysis of 3954 patients in phase 2/3 trials of bortezomib for the treatment of multiple myeloma: towards providing a benchmark for the cardiac safety profile of proteasome inhibition in multiple myeloma.* Br J Haematol 2017;178:547-60. <https://doi.org/10.1111/bjh.14708>
16. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al; TOURMALINE-MM1 Study Group. *Oral ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma.* N Engl J Med 2016;374:1621-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516282>
17. Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F, Beksac M, Hajek R, Weisel KC, et al. *Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial.* Lancet 2019;393:253-64. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)33003-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)33003-4)
18. Fujiwara M, Nagano S, Uesawa Y, Uchida M, Muroi N, Shimizu T. *Cardiovascular Adverse Events Associated With Carfilzomib, Bortezomib, and Ixazomib: A Disproportionality Analysis Using the Japanese Adverse Drug Event Report Database With Anticancer Agents as the Reference Group.* In Vivo 2026;40:1019-30. <https://doi.org/10.21873/in vivo.14257>
19. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al; CASTOR Investigators. *Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma.* N Engl J Med 2016;375:754-66. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606038>
20. Zhang Y, Shan C, Zhang X, Liu Y, Xia Y, Wang. *Cardiovascular Adverse Events Associated With Targeted Therapies for Multiple Myeloma: A Pharmacovigilance Study.* Front Immunol 2024;15:1400101. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1400101>
21. Wang J, Kim Y. *Risk of thromboembolism in patients with multiple myeloma treated with daratumumab: a systematic review and meta-analysis.* Int J Hematol 2020;112:650-7. <https://doi.org/10.1007/s12185-020-02954-2>

22. Kastritis E, Palladini G, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, Lee HC, et al; ANDROMEDA Trial Investigators. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med* 2021;385:46-58. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028631>
23. Sayed A, Munir M, Ghazi SM, Ferdousi M, Krishan S, Shaaban A, et al. Cardiovascular Toxicities Associated With Bispecific T-Cell Engager Therapy. *J Immunother Cancer* 2024;12:e008518. <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-008518>
24. Shan C, Zhang Y, Zhang X, Li L, Chen Y, Liu Y, et al. Real-World FDA Database Analysis Unveiling Cardiovascular Adverse Events Associated With Bispecific T cell Engagers in Multiple Myeloma. *Sci Rep* 2025;15:24782. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-03391-z>
25. Moreau P, Garfall AL, van de Donk NW, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2022;387:495-505. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203478>
26. Food and Drug Administration. Tecvayli (teclistamab) [prospecto]. Silver Spring, MD: FDA; 2026.
27. Food and Drug Administration. Talvey (talquetamab) [prospecto]. Silver Spring, MD: FDA; 2025.

7.4. Leucemia mieloide crónica

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa crónica que representa el 15 % de las leucemias del adulto, con una incidencia de 1 a 2 casos cada 100.000 habitantes. Puede presentarse a cualquier edad, siendo los 67 años la mediana de edad al diagnóstico. Se caracteriza por la presencia del cromosoma Philadelphia (Ph) que resulta de la traslocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 [t (9;22) (q34; q11)], lo cual determina la generación de un gen de fusión BCR-ABL cuyo producto es la proteína p210 con actividad de tirosina quinasa. La misma desregula el ciclo celular, provocando la expansión de la serie mieloide característica de la enfermedad. *Figura central.*

TABLA 1. Eventos adversos (EA) cardiovasculares por ITK

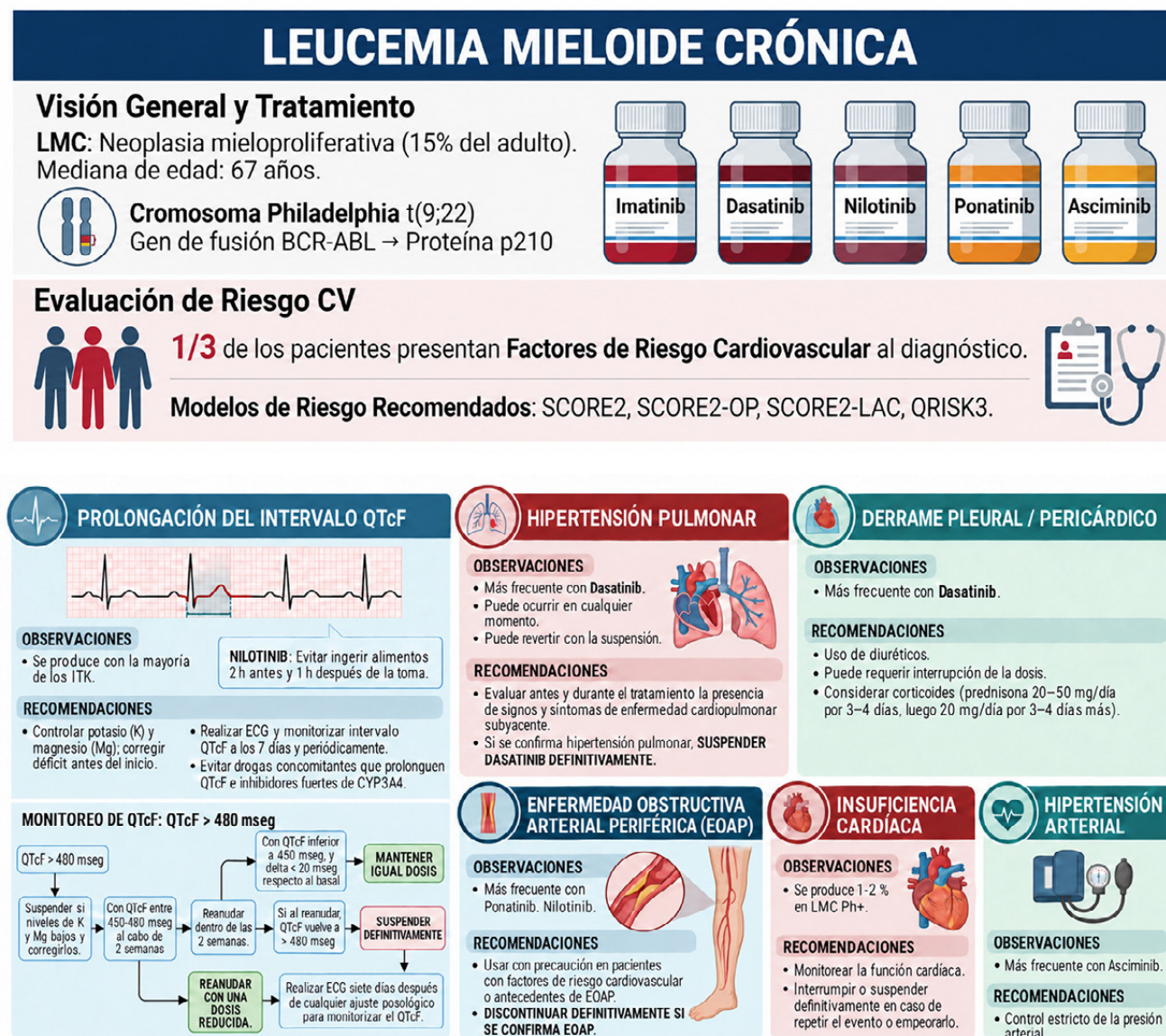
EFFECTOS ADVERSOS CARDIOVASCULARES	OBSERVACIONES	RECOMENDACIONES
Prolongación del intervalo QT	Se produce con la mayoría de los ITK.	Realizar ECG siete días después de cualquier ajuste posológico a fin de monitorear el QTc. Controlar potasio y magnesio, y corregirlos en casos de déficit antes del inicio del tratamiento. Realizar ECG y monitorizar el intervalo QTc a los 7 días del inicio y en forma periódica. Evitar el uso concomitante de drogas que prolonguen el intervalo QTc e inhibidores fuertes de la CYP3A4. En el caso de Nilotinib se recomienda evitar ingerir alimentos dos horas antes y una hora después de la toma.
	QT > 480 mseg.	Suspender si los niveles séricos de K y Mg se encuentran por debajo del límite inferior normal y corregirlos. Reanudar dentro de las 2 semanas.
	Con QTc inferior a 450 mseg, y dentro de un margen de 20 mseg respecto al basal.	Mantener igual dosis.
	Con QTc entre 450-480 mseg al cabo de 2 semanas.	Reanudar con una dosis reducida.
	Si al reanudar, QTc vuelve a > 480 mseg.	Suspender definitivamente.
	Realizar ECG siete días después de cualquier ajuste posológico a fin de monitorear el QTc.	
Hipertensión pulmonar	Más frecuente con Dasatinib. Puede ocurrir en cualquier momento del tratamiento. Puede revertir con su suspensión.	Evaluar antes y durante el tratamiento la presencia de signos y síntomas de enfermedad cardiopulmonar subyacente. Si se confirma HP pulmonar, suspender Dasatinib definitivamente.
Derrame pleural /pericárdico	Más frecuente con Dasatinib.	Diuréticos. Puede requerir interrupción de la dosis. Considerar corticoides por períodos cortos (prednisona 20 a 50 mg/día por 3 a 4 días y luego 20 mg/día por 3 a 4 días más).
Enfermedad obstructiva arterial periférica (EOAP)	Más frecuente con Ponatinib y Nilotinib.	Usar con precaución en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, o antecedentes de EOAP. Discontinuar en forma definitiva si se confirma EOAP.
Insuficiencia cardíaca	Se produce 1-2 % en LM Ph+.	Monitorear la función cardíaca. Interrumpir el tratamiento o suspenderlo definitivamente en caso de repetir el evento o empeorarlo.
Hipertensión arterial	Más frecuente con Asciminib.	Control estricto de TA.

La aparición de ITK modificó la historia natural de la enfermedad, ya que los pacientes actualmente alcanzan una excelente respuesta molecular, siempre que la misma se mantenga en el tiempo, con una expectativa de vida similar a la de la población general para su mismo grupo etario. Los ITK disponibles en nuestro medio para el tratamiento de la LMC son (hasta la fecha de redacción de este documento): imatinib, dasatinib, nilotinib, ponatinib, asciminib y bosutinib.

Al momento del diagnóstico de la LMC, aproximadamente un tercio de los pacientes presentan FRCV, por lo que en este contexto, la elección del ITK debe considerar no sólo la eficacia oncohematológica, sino también el perfil de eventos adversos cardiovasculares de cada fármaco (*Tabla 1*), el riesgo cardiovascular basal del paciente y el riesgo de TCV-RTC según la escala de estratificación de riesgo HFA-ICOS. Por ello, se recomienda una evaluación cardiovascular inicial con estratificación de riesgo cardiovascular basal. Los modelos actualmente utilizados son SCORE2, SCORE2-OP, sin embargo el QRISK3 también puede resultar útil en determinados contextos asistenciales. En pacientes con LMC tratados con nilotinib o ponatinib, SCORE2/SCORE2-OP ha mostrado además capacidad para discriminar el riesgo de eventos arteriales oclusivos, con mejor rendimiento que el SCORE previo. No se debe dejar de mencionar el reciente SCORE2-LAC validado en población latinoamericana y del caribe.

Se destaca que al individualizar la elección del ITK deben considerarse las comorbilidades y el perfil de toxicidad, especialmente en pacientes con antecedentes de HTA, DBT y dislipemia. El dasatinib debería evitarse en pacientes con enfermedad pulmonar, mientras que el nilotinib es desaconsejable en pacientes con DBT o con riesgo cardiovascular alto o muy alto, especialmente con antecedentes de eventos oclusivos arteriales.

RECOMENDACIONES	CLASE	NIVEL DE EVIDENCIA
La elección del ITK debe integrar el objetivo oncohematológico terapéutico, comorbilidades y toxicidad CV esperable.	I	C
Se recomienda realizar evaluación cardiovascular con estratificación de riesgo CV basal previo a la elección e inicio del tratamiento con ITK BCR-ABL 2 ^a /3 ^a generación.	I	C
Se recomienda realizar ECG basal y medición del QTc en todos los pacientes que van a recibir ITK.	I	C
Se debe considerar ETT basal antes de iniciar ITK BCR-ABL de 2 ^a /3 ^a generación.	IIa	C
Se recomienda realizar un ETT basal en pacientes previo al inicio de dasatinib.	I	C
En pacientes de riesgo alto o muy alto en tratamiento con dasatinib o ponatinib se debe considerar un ETT.	IIa	C
Se puede considerar el ETT cada 6-12 meses en pacientes que requieren un tratamiento prolongado (>12 meses) con ponatinib o dasatinib.	IIb	C
Se recomienda reevaluación cardiovascular cada 3 meses durante el primer año y luego cada 6-12 meses en pacientes tratados con nilotinib o ponatinib.	I	C
Se debe considerar la determinación basal de QTc, a las 2 y 4 semanas del inicio del tratamiento con nilotinib, y 2 semanas después de cada aumento de la dosis.	IIa	C
Se puede considerar la evaluación seriada del índice tobillo-brazo para detectar enfermedad vascular periférica subclínica.	IIb	C

FIGURA CENTRAL. Manejo cardiovascular de la leucemia mieloide crónica

ECG: electrocardiograma; EOAP: enfermedad oclusiva arterial periférica; LMC: leucemia mieloide crónica; QTcF: QT corregido por fórmula de Fridericia

BIBLIOGRAFÍA

1. Beligoy L, Bendek G, Bengió R, Enrico A, Franceschi E, Freitas MJ. Subcomisión de Leucemia Mieloide Crónica de la Sociedad Argentina de Hematología, en Guías de la Sociedad Argentina de Hematología 2023:467-86.
2. López Fernández T, García A, Santabella Beltrán A, Montero Luis A, García Sanz R, Mazón Ramos P, et al. Cardio-Onco-Hematology in Clinical Practice. Position Paper and Recommendations. *Rev Esp Cardiol* 2017;70:474-86. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.12.021>
3. Tamargo J. Cardiovascular toxicity of anticancer drugs: the dark side of success. *An RANM* 2023;140:153-68. <https://doi.org/10.32440/ar.2023.140.02.rev05>
4. Orejana Martín I, Pozas Pérez J, San Román Gil M, Molina Cerrillo K, Alonso Gordo T. Toxicidad cardiopulmonar de los antineoplásicos. *Rev Cáncer* 2019;33:25-45.
5. Breccia M, D'Elia GM, D'Andrea M, Latagliata R, Alimena G. Pleural-pericardic effusion as uncommon complication in CML patients treated with Imatinib. *Eur J Haematol* 2005;74:89-90. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2004.00347.x>
6. Grimison P, Goldstein D, Schneeweiss J, Murray N. Corticosteroid-responsive interstitial pneumonitis related to imatinib mesylate with successful rechallenge, and potential causative mechanisms. *Intern Med J* 2005;35:136-7. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2004.00757.x>
7. Bergeron A, Réa D, Levy V, Picard C, Meignin V, Tamburini J, et al. Lung abnormalities after dasatinib treatment for chronic myeloid leukemia: a case series. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:814-8. <https://doi.org/10.1164/rccm.200705-715CR>
8. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, De Souza C, Flinn IW, Stenke L, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol* 2011;12:841-51. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70201-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70201-7)
9. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, Gambacorti-Passerini C, Baccarani M, Kim DW, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood* 2012;119:3403-12. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-390120>
10. Quilot FM, Georges M, Favrolt N, Beltramo G, Foignot C, Grandvilllemin A, et al. Pulmonary hypertension associated with ponatinib therapy. *Eur Respir J* 2016;47:676-9. <https://doi.org/10.1183/13993003.01110-2015>

7.5. Linfomas

El tratamiento de los linfomas continúa evolucionando rápidamente, con múltiples aprobaciones recientes de nuevos enfoques basados en quimioterapia tradicional (antraciclinas, ciclofosfamida y platino), la inmunoterapia y los tratamientos dirigidos.

Las enfermedades sistémicas más comunes son: (1)

1. El linfoma de Hodgkin (LH), es una neoplasia linfoide derivada de células B del centro germinal con una distribución bimodal con picos en adultos jóvenes y mayores de 65 años. Histológicamente, el LH clásico representa el 95% de los casos y aproximadamente el 5% corresponde a una entidad distinta, el LH con predominio linfocítico nodular (o linfoma de células B grandes con predominio linfocítico nodular, según la Clasificación Internacional).

2. El linfoma no Hodgkin (LNH):

- a. Linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) representa el 40% de los LNH, es frecuente en hombres con edad media de 70 años.
- b. Linfoma folicular (LF): segundo en frecuencia, representa un 15 a 25% de los LNH, en pacientes con edad media de 64 años, sin diferencia de sexo significativa.
- c. Linfoma del manto (LM): es una enfermedad heterogénea que representa el 6% de los LNH. Es más común en hombres, caucásicos y edad media 70 años.
- d. Linfoma de la zona marginal (LZM): es una neoplasia de células B de crecimiento lento con varias presentaciones clínicas: 9% son esplénicas, 30% ganglionares (nodales) y 61% extraganglionares asociado a mucosas (Linfoma MALT). El estómago es la localización más frecuente del linfoma MALT, seguido de los anexos oculares, el pulmón y las glándulas salivales.
- e. Linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC)
- f. Linfoma periférico nodal de células T (LPCT).

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

Los esquemas actuales de quimioterapia más frecuentemente utilizados son los siguientes: (1)

- Rituximab–ciclofosfamida–doxorubicina–vincristina–prednisona (R-CHOP)
- Rituximab–polatuzumab vedotin–ciclofosfamida–doxorubicina–prednisona (R-Pola-CHP)
- Rituximab–ciclofosfamida–etoposido–vincristina–prednisona (R-CEOP)
- Rituximab–gemcitabina–ciclofosfamida–vincristina–prednisona (R-GCVP)
- Rituximab–ciclofosfamida–doxorubicina liposomal–vincristina–prednisona (R-COMP)

Este capítulo se enfoca en la posibilidad de toxicidad cardiovascular de los tratamientos dirigidos y la inmunoterapia que, si bien han sido mencionadas previamente, se focaliza en estas patologías oncohematológicas. Respecto a las antraciclinas, dirigirse al capítulo correspondiente. Cabe mencionar que si bien la toxicidad frecuente de los platinos está relacionada con la enfermedad vascular a corto y largo plazo (vasoespasmo coronario y trombosis arterial y venosa), la aparición de IC en el contexto de la infusión del cisplatino no es por toxicidad *per se* de la droga sino que se encuentra en relación a los grandes volúmenes utilizados para su infusión para evitar el daño renal. (2, 3)

A. Inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (ITKB)

Los ITKB, como ibrutinib, acalabrutinib y zanubrutinib, son terapias dirigidas utilizadas en distintas neoplasias de células B, principalmente en la leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP), el LM y la macroglobulinemia de Waldenström. Según el fármaco y la indicación regulatoria, también se utilizan en el LZM y el LF recidivado o refractario. Su uso ha transformado el manejo de estas neoplasias hematológicas, pero ha originado una serie de TCV-RCT, ya que el grupo etario de esta patología tiene una mayor prevalencia de comorbilidades.

Los efectos adversos más frecuentes son la FA y la HTA (*Tabla 1*). (4-10) En estudios de farmacovigilancia, se ha reportado muerte súbita por TVS por lo que la pesquisa de palpitations, síncope, mareos o clínica sugestiva de eventos arrítmicos debe ser una rutina del médico tratante. (11) Se debe prestar especial atención a las interacciones farmacológicas con los antiarrítmicos y los anticoagulantes habitualmente indicados para el tratamiento de FA. Para obtener más información sobre FA e HTA, recomendaciones de diagnóstico, tratamiento y seguimiento remitimos al lector a los capítulos 6.4 y 6.5 respectivamente.

TABLA 1. Efectos colaterales de los ITKB

ITKB/ EFECTO ADVERSO	FA	HTA	IC	ARRITMIAS
Ibrutinib	6 -16% FR asociados: HTA, IC-FEp, ECV	10-23% 13-21%	7%	Bradicardia, TVS 1%
Acalubritinib - Zanubrutinib	2-9 %	3-11%	< 5%	sin reporte

Los inhibidores del CYP3A (como amiodarona, dronedarona, verapamilo y diltiazem) deben evitarse por el riesgo de elevación de los niveles séricos de ibrutinib. A su vez este puede elevar los niveles de digoxina, por lo cual la opción ideal para el control de la frecuencia cardíaca son los betabloqueantes. (10) Se debe tener en cuenta la posibilidad de hemorragia asociada al ibrutinib, por lo que se sugiere considerar la suspensión del mismo entre 5-7 días previo a una intervención, monitoreo de plaquetas y transfusión en el caso necesario o la suspensión temporaria del fármaco ante la necesidad de doble antiagregación. No existe información específica para la monitorización de los mismos pero un monitoreo proactivo, un manejo de factores de riesgo y la elección de terapias más selectivas en pacientes vulnerables pueden reducir estas complicaciones.

RECOMENDACIONES PREVIO AL TRATAMIENTO CON ITKB	CLASE	NIVEL DE EVIDENCIA
Historia clínica y examen físico detallado (énfasis en la búsqueda de FA, HTA e IC).	I	C
Se recomienda realizar ECG basal, ecocardiograma basal y laboratorio (incluyendo electrolitos K y Mg).	I	C

B. Inhibidores de BCL2 (IBCL-2): Venetoclax

Es un inhibidor selectivo de BCL-2 (B-cell lymphoma 2), una proteína antiapoptótica frecuentemente sobreexpresada en neoplasias hematológicas como LLC/LLCP, LM y LF. Su mecanismo de acción promueve la apoptosis de células malignas (inhibe BCL-2 modulando la vía apoptótica mitocondrial).

Venetoclax presenta, en general, bajo perfil de toxicidad cardiovascular directa (debido a reducidos niveles de expresión de BCL-2 en las células cardíacas adultas). La principal precaución clínica se relaciona con síndrome de lisis tumoral, alteraciones hidroelectrolíticas, deterioro renal e interacciones farmacológicas por su metabolismo CYP3A4/P-gp. En pacientes con enfermedad cardiovascular previa, arritmias, uso concomitante de IBTK, anti-CD20 o antraciclinas, se recomienda vigilancia clínica, ECG y laboratorio dirigido. (12-16)

RECOMENDACIONES PREVIO AL TRATAMIENTO CON IBCL-2	CLASE	NIVEL DE EVIDENCIA
Historia clínica y examen físico (énfasis en la búsqueda de FA, HTA e IC y uso de medicamentos concomitantes).	I	C
Los pacientes con cáncer y FA deben tener una consulta cardio-oncológica previa al inicio del tratamiento para optimizar el control de los factores de riesgo, reducir las posibilidades de recurrencia de FA, evaluar las posibles interacciones de las drogas, la prolongación del QT, los efectos proarritmicos y las posibilidades de tromboembolismo o hemorragia.	I	C
Se recomienda realizar ECG basal, ecocardiograma basal y laboratorio (incluyendo electrolitos) en aquellos pacientes con antecedentes de HTA, FA e IC o con el uso concomitantes de ITKB.	I	C
Se recomienda solicitar laboratorio que incluya electrolitos (K y Mg).	I	C
Se recomienda la solicitud de Holter de 24 hs ante la presencia de palpitaciones o síncope por sospecha de FA paroxística.	II	C

C. Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales proporcionan un tratamiento de inmunoterapia específica contra antígenos tumorales, como:

1. **Anticuerpos monoclonales no conjugados:** anti-CD20 (rituximab), anti-CD20 de segunda generación (obinutuzumab), anti- CD52 (alemtuzumab) y anti-CD19 (tafasitamab).
2. **Anticuerpos monoclonales conjugados / ADC:** anti-CD30 (brentuximab vedotin conjugado con agente citotóxico monometilauristatina E).

Actualmente para el tratamiento del LH, linfomas T periféricos y en el caso del LBDCG refractario y LF, se usan los anti-CD19 combinados con lenalidomida.

Aunque el perfil de toxicidad es generalmente más favorable que la quimioterapia tradicional, diversos estudios han evidenciado efectos cardiovasculares y estos se asemejan a los eventos tempranos en terapias CAR-T o biespecíficos, pero de menor intensidad. (17,18) Se han propuesto como mecanismos de cardiotoxicidad la activación del complemento (liberación de histamina, bradisinina e TNF- α), liberación de citoquinas (disfunción endotelial y disautonomía), vasodilatación sistémica (hipotensión y taquicardia compensadora) y alteración del sistema de conducción (FA, bradicardia y BAV). La magnitud del riesgo depende del tipo de anticuerpo, su mecanismo de acción, las comorbilidades del paciente e interacción farmacológica con otros agentes cardiotóxicos, principalmente con las antraciclinas y los IBTK. La hipotensión y la FA son los eventos más frecuentes (10-15%), especialmente durante la primera infusión, en pacientes con alta carga tumoral y en tratamiento con rituximab. Se reportaron casos de prolongación del intervalo QTc durante el tratamiento con tafasitamab. (19,20)

Se recomienda una evaluación inicial por cardio-oncología especialmente en pacientes de alto riesgo (antecedente de IC, > 65 años, exposición previa o concomitante a antraciclina), la realización de ecocardiograma, ECG, determinación de troponina y péptidos basales, hospitalización para la primera infusión y que la misma sea lenta y fraccionada en varias horas. Debido a los efectos adversos se recomienda el uso de premedicación estándar (corticoides, antihistamínicos y paracetamol) para reducir la incidencia de reacciones graves.

D. Inhibidor de los puntos de control inmunitario (ICI)

Ampliamente utilizados en tumores sólidos, en LH y LNH han demostrado eficacia clínica, especialmente en casos refractarios. Los ICI son anticuerpos monoclonales que bloquean los receptores PD-1 (nivolumab y pembrolizumab), PD-L1 (atezolizumab, durvalumab y avelumab) o CTLA-4 (ipilimumab), liberando así la inhibición sobre los linfocitos T y promoviendo una respuesta inmune antitumoral. La activación no regulada de linfocitos T, puede inducir autoinmunidad contra tejidos propios, incluido el miocardio. Esta toxicidad parece estar relacionada con la reactividad cruzada de linfocitos T activados que reconocen antígenos compartidos entre células tumorales y cardiomiocitos. Su uso puede desencadenar toxicidades inmunomediadas, entre las cuales la miocarditis es de baja incidencia (0,3–1%) pero al mismo tiempo la más grave. Por ello requiere una estrategia de vigilancia intensiva durante las primeras semanas de tratamiento (mediana de 30 días desde la exposición inicial a ICI). El monitoreo con determinación basal de troponina y péptidos, ECG y ecocardiograma es esencial para una detección precoz. (21–23)

Otras manifestaciones son la vasculitis coronaria, enfermedad aterotrombótica acelerada, enfermedades del pericardio (pericarditis, derrame pericárdico), síndrome de tako-tsubo, accidente cerebrovascular isquémico, trastornos de conducción y arritmias supraventriculares o ventriculares como expresión de una miocarditis subclínica o como daño del sistema de conducción. (24)

El riesgo de miocarditis aumenta con esquemas combinados, especialmente anti-PD-1/PD-L1 más anti-CTLA-4, y en pacientes con enfermedad cardiovascular previa, enfermedad autoinmune o exposición concomitante a otras terapias potencialmente cardiotoxicas. *Para obtener más información sobre la DC-RTC e ICI, las recomendaciones de diagnóstico, tratamiento y seguimiento remitimos al lector al capítulo 6.1.*

E. Terapias celulares: células T con receptores quiméricos para el antígeno y Anticuerpos biespecíficos

Las terapias inmunológicas avanzadas, como la terapia con células T con receptores quiméricos para el antígeno (CAR-T, por sus siglas en inglés *Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy*) y los anticuerpos biespecíficos, han revolucionado el tratamiento de los linfomas refractarios, especialmente del LBDCG, LF y LM.

No obstante, estas terapias conllevan el riesgo de efectos adversos sistémicos, incluyendo toxicidades cardiovasculares agudas y subagudas, derivadas principalmente de la respuesta inflamatoria intensa que desencadenan. Las células CAR-T, diseñadas para reconocer antígenos tumorales (como CD19), inducen una activación del sistema inmune que puede desencadenar el síndrome de liberación de citoquinas (SLC), con liberación de IL-6, IL-1, IFN-γ, y TNF-α. Esta respuesta inflamatoria sistémica afecta la función cardiovascular por vasodilatación e hipotensión grave, disfunción miocárdica transitoria, arritmias, disfunción endotelial y permeabilidad capilar aumentada. (25–33). *Tabla 1.* (34)

TABLA. Clasificación de síndrome de liberación de citoquinas (SLC)

GRADOS DE SLC SEGÚN LA SOCIEDAD AMERICANA DE TRASPLANTE Y TERAPIA CELULAR	CARACTERÍSTICAS
Grado 1	Fiebre ≥38 °C sin hipotensión ni hipoxia.
Grado 2	Fiebre ≥38 °C + hipotensión que NO requiere vasoactivos y/o hipoxia que requiere cánula nasal de bajo flujo de oxígeno.
Grado 3	Fiebre ≥38°C + hipotensión que requiere vasoactivos +/- vasopresina y/o hipoxia que requiere cánula nasal de alto flujo de oxígeno.
Grado 4 Hipotensión- Shock	Fiebre ≥38°C + hipotensión que requiere múltiples vasoactivos +/- vasopresina y/o hipoxia que requiere presión positiva / ventilación mecánica.

Las complicaciones cardiovasculares representan el 20% de los eventos adversos. Aunque en su mayoría son reversibles, pueden requerir internación en la unidad coronaria con alta tasa de mortalidad. Por ello se recomienda la realización de ECG, péptidos y troponina (de preferencia ultrasensible) y ETT basal, previo al inicio del tratamiento. La vigilancia cercana y el manejo multidisciplinario podrían favorecer la detección temprana, así como la solicitud de estudios en forma criteriosa y dirigida a posibles diagnósticos diferenciales como: edema agudo de pulmón, insuficiencia cardíaca descompensada, infecciones o reacciones farmacológicas.

Los anticuerpos biespecíficos (glofitamab, epcoritamab o mosunetuzumab) activan simultáneamente células T y células B tumorales (al unirse a CD3 y CD20), generando una respuesta inmunológica dirigida. Aunque no son modificados genéticamente como las CAR-T, pueden inducir una respuesta inflamatoria sistémica similar al SLC, pero de menor intensidad.

Las manifestaciones cardiovasculares más frecuentes corresponden a SLC grado 1-2 (fiebre con taquicardia, hipotensión leve y elevación transitoria de troponina) mientras que los eventos severos son raros (<5%). *tabla 1* (34)

Para el tratamiento del SLC grado ≥ 1 o con compromiso cardiovascular, se recomienda soporte con fluidos y vasopresores de acuerdo a las necesidades hemodinámicas, el uso de Tocilizumab (anti IL-6) como primera línea de tratamiento y reservar los corticoides para cuando existe una respuesta insuficiente. Pasado el evento agudo y en fase de estabilidad, pero con persistencia de la disfunción ventricular, se recomienda el tratamiento habitual de la misma.

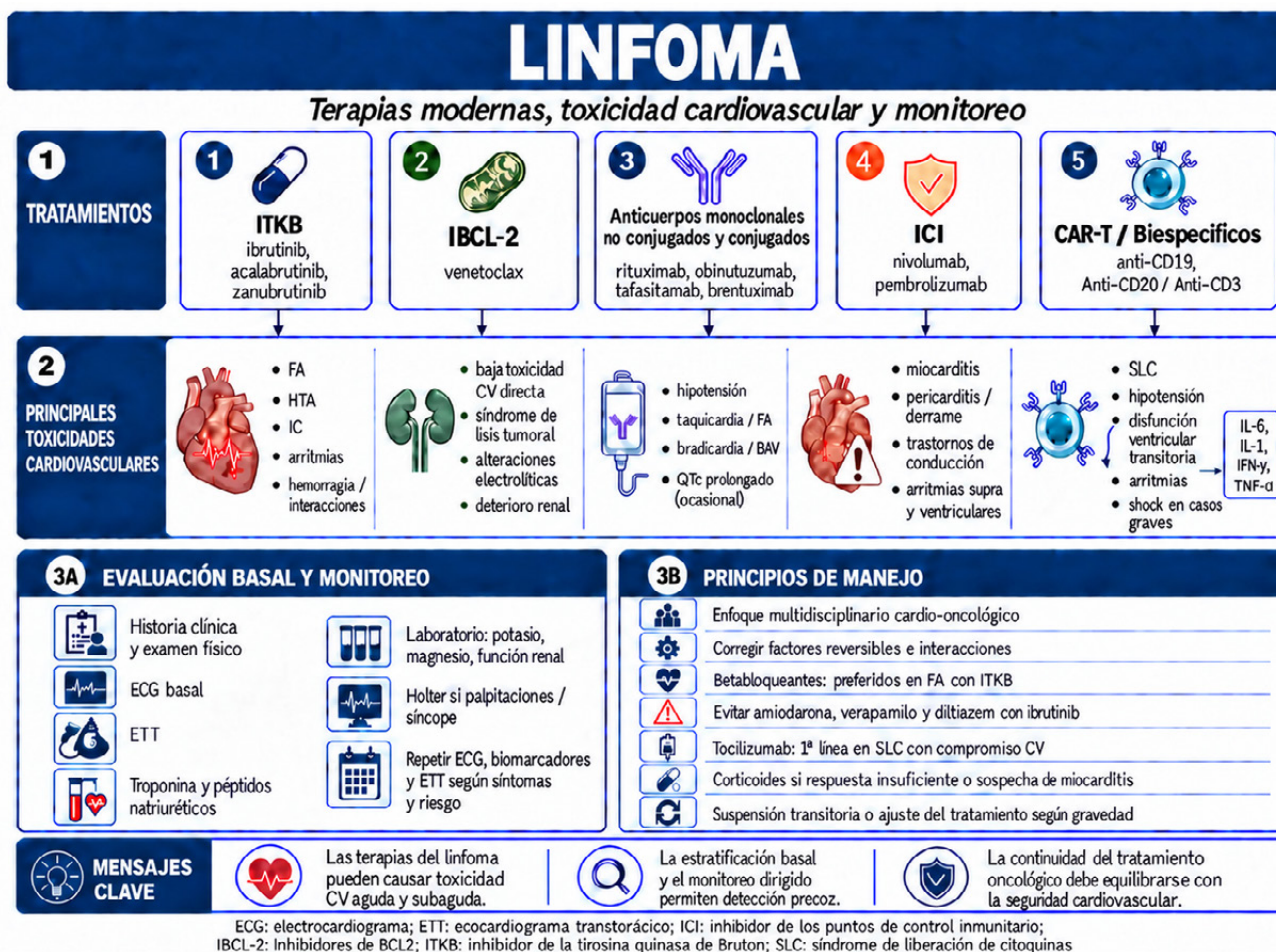
Ante la sospecha de miocarditis o la presencia de arritmias ventriculares recurrentes, se debe considerar la suspensión transitoria o definitiva del tratamiento ante la confirmación del diagnóstico.

TABLA 2. Comparación entre CAR-T y biespecíficos

CARACTERÍSTICA	CAR-T	BIESPECÍFICOS
Frecuencia de SLC	60–90%	30–60%
Compromiso cardiovascular grave	Hasta 20–30% en SLC G3–4	<5%
Inicio de síntomas	Días 2–7 post infusión	Horas a días (1º ciclo)
Reversibilidad	Alta con soporte	Muy alta con tocilizumab y (esteroides)

RECOMENDACIONES DURANTE EL TRATAMIENTO	CLASE	NIVEL DE EVIDENCIA
Historia clínica, examen físico detallado y derivación a CO para aquellos paciente con FEVI < 50% , FA o IC.	I	C
Se recomienda ECG, ecocardiograma y determinación de péptidos y troponina (preferentemente ultrasensible) en todos los pacientes oncológicos previo al inicio del tratamiento con CART- T y anticuerpos biespecíficos.	I	C
Se recomienda ECG, ecocardiograma y determinación de péptidos y troponina en aquellos pacientes que desarrollan SLC grado ≥ 2 .	I	C

FIGURA CENTRAL. Linfoma y cardiotoxicidad



BIBLIOGRAFÍA

- Eyre TA, Cwynarski K, d'Amore F, de Leval L, Dreyling M, Eichenauer DA, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up Practice Guideline. *Ann Oncol* 2025;36:1263-84. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.07.014>.
- Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2231-47. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.050>
- Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol* 2020;31:171-90. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.023>
- Brown JR. Ibrutinib in CLL and lymphoma: cardiovascular adverse events. *Leuk Lymphoma*. 2019;60:2764-71.
- Salem JE, Manouchehri A, Bretagne M, Lebrun-Vignes B, Groarke JD, Johnson DB, et al. Cardiovascular Toxicities Associated With Ibrutinib. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1667-78. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.056>
- Levato L. Hypertension and risk of cardiovascular events during treatment with ibrutinib. *J Clin Oncol*. 2021;39(15 suppl):7574.
- Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, Jones JA, Schuh A, Devereux S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2016;374:323-32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509981>
- Brown JR, Eichhorst B, Lamanna N, O'Brien SM, Tam CS, Qiu L, et al. Sustained benefit of zanubrutinib vs ibrutinib in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: final comparative analysis of ALPINE. *Blood* 2024;144:2706-17. <https://doi.org/10.1182/blood.2024024667>
- Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, et al. Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2021;39:3441-52. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01210>

10. Wiczer TE, Levine LB, Brumbaugh J, Coggins J, Zhao Q, Ruppert AS, et al. Cumulative incidence, risk factors, and management of atrial fibrillation in patients receiving ibrutinib. *Blood Adv* 2017;1:1739-48. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017009720>
11. Brown JR. Sudden death and cardiac events in patients treated with ibrutinib: analysis of real-world pharmacovigilance data. *Haematologica* 2020;105:e589-92.
12. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17:768-78. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30019-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30019-5)
13. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2018;378:1107-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713976>
14. Tam CS. Safety and tolerability of venetoclax in hematological malignancies. *J Clin Oncol* 2016;34(15_supl):7008.
15. Vaduganathan M. Cardio-oncology: venetoclax and cardiovascular risk. *JACC CardioOncol* 2020;2:578-80.
16. European Medicines Agency. Venetoclax (Venclyxto): Summary of Product Characteristics. Amsterdam: EMA; 2023.
17. Toubert M, Ederhy S, Cohen A, Tlemsani C, Salem JE, Moslehi JJ, et al. Cardiovascular toxicity of monoclonal antibodies in hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2022;40:479-89.
18. Salem JE, Manouchehri A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, Pariente A, et al. Immune-mediated adverse events with monoclonal antibodies in oncology. *Eur Heart J* 2020;41:3867-75.
19. Liang Y, Zhou Y, Shen Y, Xu Y, Wang X, Wang Y, et al. Cardiotoxicity of rituximab and obinutuzumab: a pharmacovigilance study. *Front Pharmacol* 2021;12:734541.
20. Herzum A, Ferrando L, Brignole M, Arboscello E, Ameri P, Murialdo R, et al. Cardiovascular complications of anti-CD20 therapy: a systematic review. *Cardio-Oncology* 2023;9:1-11.
21. Ganatra S, Neilan TG. Immune therapy and cardiovascular toxicity. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:619-29.
22. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, et al. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1755-64. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.037>
23. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 2016;375:1749-55. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609214>
24. Ganatra S, Neilan TG. Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *Oncologist* 2018;23:879-86. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0130>
25. Salem JE, Manouchehri A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, Pariente A, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Circulation* 2018;138:2735-46.
26. Alvi RM, Frigault MJ, Fradley MG, Jain MD, Mahmood SS, Awadalla M, et al. Cardiovascular Events Among Adults Treated With Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CAR-T). *J Am Coll Cardiol* 2019;74:3099-108. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.038>
27. Lefebvre B, Kang Y, Smith AM, Frey NV, Carver JR, Scherrer-Crosbie M, et al. Cardiovascular toxicities associated with CAR-T therapy. *Eur Heart J*. 2020;41:3963-75.
28. Ganatra S, Neilan TG. CAR T-cell therapy and cardiovascular complications. *JACC CardioOncol* 2019;1:192-204.
29. Palaskas N, Ali H, Koutroumpakis E, Ganatra S, Deswal A. Cardiovascular toxicity of CAR-T therapy: mechanisms and management. *Curr Oncol Rep* 2021;23:118.
30. Schuster SJ, Bartlett NL, Assouline SE, Yoon SS, Bosch F, Sehn LH, et al. Safety and efficacy of glofitamab, a bispecific CD20xCD3 antibody, in relapsed/refractory B-cell lymphoma. *Lancet* 2021;398:1157-69.
31. Sayed A, Munir M, Ghazi SM, Ferdousi M, Krishan S, Shaaban A, et al. Cardiovascular toxicities associated with bispecific T-cell engager therapy. *J Immunother Cancer* 2024;12:e008518. <https://doi.org/10.1136/jitc-2023-008518>
32. Munir M, Sayed A, Addison D, Epperla N. Cardiovascular toxicities associated with novel cellular immune therapies. *Blood Adv* 2024;8:6282-96. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024013849>
33. Maleki S, Esmaeili Z, Seighali N, Shafiee A, Montazeri Namin S, Tofighi Zavareh MA, et al. Cardiac adverse events after Chimeric Antigen Receptor T cell therapies: an updated systematic review and meta-analysis. *Cardiooncology* 2024;10:52. <https://doi.org/10.1186/s40959-024-00252-y>
34. Koeckerling D, Reddy RK, Barker J, Eichhorn C, Divall P, Howard JP, et al. Cardiovascular events after chimeric antigen receptor T-cell therapy for advanced hematologic malignant neoplasms: a meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2024;7:e2437222. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.37222>
35. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:625-38. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.758>

8. EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

8.1. Evaluación cardiovascular tras el primer año del tratamiento antitumoral cardiotóxico.

Al finalizar el tratamiento oncológico se recomienda evaluar el RCV con un enfoque personalizado considerando los FRCV, los antecedentes CV del paciente y los potenciales efectos CV a largo plazo del tratamiento oncológico instituido.

Estas recomendaciones están dirigidas para aquellos pacientes que pudieron completar la terapia antitumoral y que, a su vez, a largo plazo presentan buen pronóstico respecto de la neoplasia que los afecta. No se aplican cuando el tratamiento oncológico se interrumpió por progresión del cáncer, mal pronóstico o en los casos que requieren cuidados paliativos.

A los fines de este apartado, se considera a la última dosis del tratamiento oncológico como punto de partida para contabilizar el tiempo transcurrido tras la finalización de la terapia del cáncer. Se exceptúan aquellas pacientes diagnosticadas de cáncer de mama que requieren de terapia de bloqueo hormonal a largo plazo. En estos casos, y en otros análogos, se debe considerar el momento de la última dosis de antraciclinas o trastuzumab como el momento de la finalización del tratamiento. (1)

8.2. Población que requiere vigilancia tras finalizar el tratamiento del cáncer (condiciones que se consideran de alto riesgo de cardiotoxicidad alejada)

a. Alto o muy alto riesgo de cardiotoxicidad antes de iniciar la terapia oncológica, según scores *Heart Failure Association* (HFA) / *International Cardio-Oncology Society* (ICOS) (2)

b. Tratamiento oncológico específico con alto riesgo de complicaciones CV a largo plazo:

- Doxorrubicina ≥ 250 mg/m² o equivalente.
- Radioterapia con dosis cardíaca media (DCM) >15 Gray (Gy) o cuando esta no esté disponible, una dosis prescrita ≥ 35 Gy sobre un volumen que expone al corazón.
- Doxorrubicina ≥ 100 mg/m² o equivalente y Radioterapia con DCM 5-15 Gy o cuando esta no esté disponible, una dosis prescrita de 15-34 Gy a un volumen que expone al corazón.
- Trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) de riesgo alto: TPH alogénico (TALO); ECV previa FRCV múltiples no controlados, tratamiento oncológico (radiación en manto o mediastínica, agentes alquilantes, doxorrubicina ≥ 250 mg/m² o equivalente), esquemas de condicionamiento (radiación corporal total, agentes alquilantes) y desarrollo de enfermedad de injerto contra huésped (EICH).

c. Diagnóstico de TCV-RTC según criterios ICOS.

d. Detección de nuevos síntomas CV o elevación de biomarcadores séricos cardíacos y/o nueva/s anomalía/s de la función cardíaca en imágenes cardiovasculares en pacientes asintomáticos.

Al momento de finalizar el tratamiento oncológico, aquellos pacientes que presenten algunas de estas condiciones mencionadas deben ser evaluados mediante valoración clínica CV, ECG, biomarcadores y ETT.

La periodicidad y el contenido de los controles CV subsiguientes dependen de:

- el riesgo de cardiotoxicidad previamente definido por la evaluación inicial;
- el tipo de terapia oncológica recibida; y
- la presencia o no de TCV-RTC.

Los biomarcadores son útiles por su elevado valor predictivo negativo para futuros episodios CV (3,4). Al término de la terapia con antraciclinas, se recomienda dosaje de troponina, ya que el incremento identifica a pacientes con riesgo de disfunción cardíaca futura que podrían beneficiarse de protección CV. (5) Ante la presencia de DC-RTC,

la recuperación completa de la FEVI disminuye cuando el intervalo entre el fin de la quimioterapia y la detección de la disfunción ventricular excede los 6 meses. (6, 7)

En los pacientes asintomáticos y estratificados como de alto riesgo de cardiotoxicidad alejada, se recomienda realizar una evaluación CV, ECG, biomarcadores y ETT a los 3 y 12 meses de la finalización del tratamiento oncológico.

En pacientes asintomáticos que no presenten ninguna de las condiciones de alto riesgo se puede considerar la práctica de los mismos exámenes complementarios en los primeros 12 meses tras la finalización del tratamiento oncológico. (8, 9, 10, 11, 12, 13)

En todos los pacientes que hayan iniciado tratamientos CV para cualquier tipo de TCV-RTC está indicado realizar evaluación CV, ECG, biomarcadores y/o ETT a los 3, 6 y 12 meses posteriores de la finalización del tratamiento oncológico. (1)

Considerando la heterogeneidad de recursos humanos y tecnológicos en cardio-oncología en nuestro país, (14) si no resulta posible realizar los controles CV en forma sistemática como las planteadas, debe ofrecerse el mejor enfoque disponible para reducir el impacto de las terapias cardiotóxicas sobre la salud.

Cuando los pacientes desarrollan síntomas, alteraciones nuevas detectadas en los métodos de imágenes cardiovasculares y/o elevación de biomarcadores al final de la evaluación del tratamiento oncológico (15, 16), se recomienda derivar a la unidad de cardio-oncología cuando esté disponible o, en su defecto, a cardiólogos especialistas en el manejo de la enfermedad CV de pacientes con cáncer (17, 18). *Para obtener más información de las recomendaciones de diagnóstico, tratamiento y seguimiento remitimos al lector a los capítulos 6.1 Disfunción ventricular asociada al tratamiento del cáncer, 6.4 Arritmias cardíacas, 6.5 Hipertensión arterial y 6.6 Trombosis y eventos tromboembólicos.*

Durante el primer año posterior al tratamiento oncológico, en todos estos pacientes se recomienda la evaluación y control de los FRCV (19, 20, 21, 22) de acuerdo con las indicaciones del Consenso de Prevención Cardiovascular de la SAC. (23) En los pacientes con antecedentes oncológicos, el inadecuado control de FRCV se correlaciona con mayor probabilidad de episodios cardiovasculares futuros. (24, 25, 26)

En pacientes oncológicos que presentaron DC-RTC se recomienda mantener el tratamiento farmacológico y corregir la anemia y el déficit de hierro, factores que suelen manifestarse como efectos adversos de la quimioterapia y/o radioterapia recibida y que pueden exacerbar la DC-RTC. (17)

Se recomienda educar y dar apoyo a los pacientes oncológicos para que puedan escoger hábitos de vida adecuados y saludables como también reconocer los signos y síntomas tempranos de ECV.

8.3 Manejo del tratamiento farmacológico de la DC-RTC al término de la terapia oncológica.

Al finalizar el tratamiento del cáncer, el retiro del tratamiento farmacológico debe evaluarse según el riesgo de toxicidad alejada (alto o bajo riesgo), grado de DC-RTC (leve-moderada vs grave o muy grave) y el grado de recuperación (completa o parcial-nula).

Se considera que la recuperación de la DC-RTC es completa en ausencia de signos o síntomas de insuficiencia cardíaca, biomarcadores dentro del rango normal o similar a las determinaciones basales, FEVI $>50\%$ y SLG dentro del rango normal o similar a las determinaciones basales. (1) De lo contrario, la recuperación de la DC-RTC debe considerarse incompleta.

Ante una recuperación de la DC-RTC incompleta, se recomienda continuar a largo plazo con el tratamiento farmacológico. (1, 17, 27)

Cuando la DC-RTC se acompañó de valores de FEVI $\leq 40\%$, el tratamiento farmacológico debe continuar aún con criterios de recuperación completa al término de la terapia oncológica. (17, 27)

En pacientes con DC-RTC con recuperación completa, sin antecedentes de FEVI $<40\%$, las medidas farmacológicas implementadas pueden ser revisadas y considerar una prueba de desescalada del tratamiento farmacológico.

Se puede considerar la interrupción de los diuréticos de asa en pacientes ambulatorios estables sin signos de retención de líquidos para evitar los efectos negativos de la polifarmacia y del propio tratamiento diurético en sí. (8) El objetivo es mantener la euvolemia utilizando la dosis más baja posible. El uso de espironolactona e inhibidores de SGLT-2 puede resultar suficiente para controlar el volumen. (28)

8.4 Condiciones para considerar una prueba de desescalada del tratamiento farmacológico de la DC-RTC

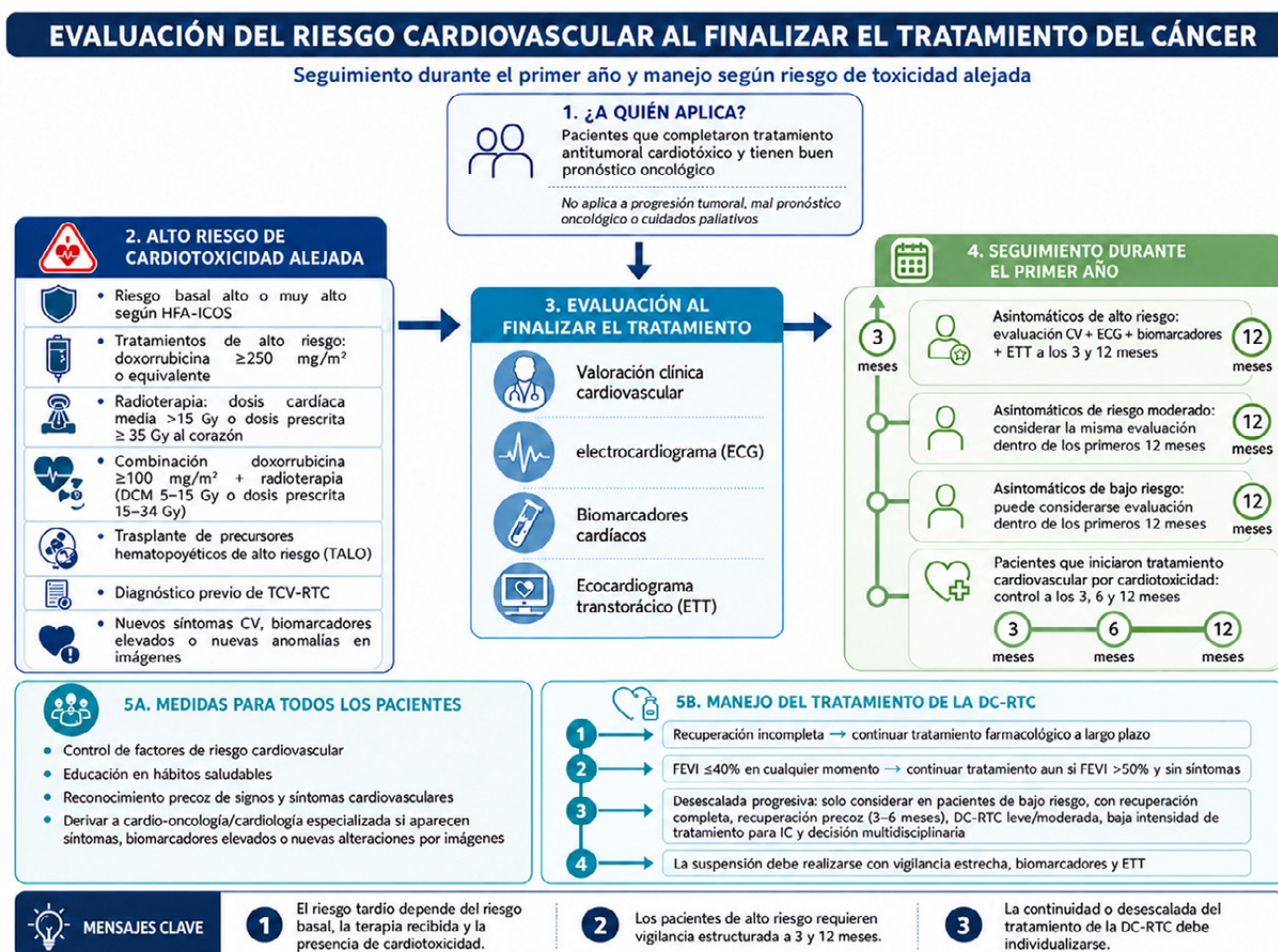
- Riesgo de toxicidad CV inicial de bajo o moderado según escala HFA-ICOS
- Ausencia de indicaciones de medicación CV previa al inicio de la terapia oncológica.
- DC-RTC leve o moderada sintomática (FEVI $\geq 40\%$)
- Recuperación precoz (3-6 meses) y completa de la DC-RTC con el tratamiento farmacológico implementado.
- Baja intensidad (dosis y número de fármacos utilizados) del tratamiento de IC necesario para recuperar la función ventricular.
- Tratamiento oncológico generalmente asociado a un daño miocárdico reversible.
- Ausencia de historia familiar de miocardiopatía.

Para lograr una prueba desescalada exitosa, es necesario una vigilancia con visitas frecuentes para los ajustes de dosis, ya que la trayectoria de la DC-RTC es exclusiva y dinámica para cada paciente a lo largo del tiempo. El retiro gradual de fármacos, incluso dirigido por guías, aumenta la tasa de recurrencia de insuficiencia cardíaca a los 6 meses comparativamente con aquellos que continuaron con el tratamiento. (27, 28) La solicitud de pruebas no invasivas tras la suspensión del tratamiento de DC-RTC (péptidos, biomarcadores y ETT) puede ser útil en la detección de aumento de presiones de llenado en pacientes asintomáticos y en consecuencia la identificación precoz de falla en la estrategia elegida. Por ello, se recomienda que la interrupción del tratamiento de la DC-RTC la realice un equipo multidisciplinario. (17)

RECOMENDACIONES DE LA EVALUACIÓN CARDIOVASCULAR POSTERIOR AL PRIMER AÑO DEL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO CARDIOTÓXICO	CLASE	NIVEL DE EVIDENCIA
Se recomienda evaluación y control de los FRCV de acuerdo con las indicaciones de la Consenso de Prevención Cardiovascular de la SAC.	I	C
En pacientes asintomáticos de alto riesgo alto de toxicidad alejada se recomienda realizar evaluación cardiovascular, electrocardiograma, biomarcadores séricos cardíacos y ecocardiograma Doppler a los 3 y 12 meses de la finalización del tratamiento oncológico.	I	B
En pacientes asintomáticos de riesgo moderado de toxicidad alejada se debe considerar evaluación cardiovascular, electrocardiograma, biomarcadores séricos cardíacos y ecocardiograma Doppler dentro de los 12 meses de la finalización del tratamiento oncológico.	Ila	B
En los pacientes asintomáticos de riesgo bajo de toxicidad alejada se debe considerar evaluación cardiovascular, electrocardiograma, biomarcadores séricos cardíacos y ecocardiograma Doppler dentro de los primeros 12 meses de la finalización del tratamiento oncológico.	IIb	C
Se recomienda la derivación a cardiología de los pacientes oncológicos que desarrollen síntomas cardíacos nuevos o anomalías nuevas en el ecocardiograma Doppler y/o biomarcadores séricos cardíacos al final de la evaluación del tratamiento.	I	C

RECOMENDACIONES	CLASE	NIVEL DE EVIDENCIA
Se recomienda continuar con el tratamiento farmacológico a largo plazo en pacientes que desarrolle DC-RTC.	I	C
Cuando la FEVI alcanzó valores al $\leq 40\%$ el tratamiento farmacológico instituido se recomienda continuar, aún si la recuperación de la FEVI es $>50\%$ e incluso si el paciente permanece asintomático.	I	B
El equipo multidisciplinario se debe considerar la desescalada progresiva del tratamiento farmacológico al paciente de bajo riesgo de toxicidad alejada con recuperación completa de la FEVI.	II	A
Se recomienda que la interrupción del tratamiento implementado para tratar DC-RTC la realice un equipo multidisciplinario que involucre al paciente.	I	C

FIGURA CENTRAL. Evaluación del riesgo cardiovascular al finalizar el tratamiento del cáncer



BIBLIOGRAFÍA

1. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43:4229-361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
2. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1945-60. <https://doi.org/10.1002/ehf.1920>
3. Ananthan K, Lyon AR. The role of biomarkers in cardio-oncology. *J Cardiovasc Transl Res* 2020;13:431-50. <https://doi.org/10.1007/s12265-020-10042-3>
4. Dixon SB, Howell CR, Lu L, Plana JC, Joshi VM, Luepker RV, et al. Cardiac biomarkers and association with subsequent cardiomyopathy and mortality among adult survivors of childhood cancer: a report from the St. Jude Lifetime Cohort. *Cancer* 2021;127:458-66. <https://doi.org/10.1002/cncr.33292>
5. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2017;35:893-911. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.5400>
6. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015;131:1981-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777>
7. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomo G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:213-20. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.095>
8. Krychtiuk KA, Gersh BJ, Washam JB, Granger CB. When cardiovascular medicines should be discontinued. *Eur Heart J* 2024;45:2039-51. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae302>
9. Wilcox J, Yancy CW. Stopping medication for heart failure with improved ejection fraction. *Lancet* 2019;393:8-10. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32825-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32825-3)
10. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol* 2010;28:3910-6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.3615>
11. López-Sendón J, Álvarez-Ortega C, Zamora Auñón P, Buño Soto A, Lyon AR, Farmakis D, et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. *Eur Heart J* 2020;41:1720-9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa006>
12. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015;131:1981-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777>
13. Cho H, Lee S, Sim SH, Park IH, Lee KS, Kwak MH, et al. Cumulative incidence of chemotherapy-induced cardiotoxicity during a 2-year follow-up period in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2020;182:333-43. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05703-5>
14. Makhoul S, Lax J, Palacios K, Gambarte J, Petrucci F, Servienti P, y col. Registro OBELISCO-SAC. *Rev Argent Cardiol* 2022;90:452-61. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v90.i6.20575>
15. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, Henriksen PA, Lenihan D, Dent S, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1966-83. <https://doi.org/10.1002/ehf.2017>
16. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, Grapsa J, Nihon-Yannopoulos P, Bergler-Klein J, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2020;22:1504-24. <https://doi.org/10.1002/ehf.1957>
17. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al; ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022;145:e895-1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001073>

18. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, Alfano CM, Franklin BA, Jones LW, et al; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Secondary Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Peripheral Vascular Disease. Cardio-oncology rehabilitation to manage cardiovascular outcomes in cancer patients and survivors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e997-1012. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000679>
19. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: An International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J* 2022;43:280-99. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab674>
20. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1945-60. <https://doi.org/10.1002/ehf.1920>
21. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, et al; ESMO Guidelines Committee. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol* 2020;31:171-90. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.023>
22. Barac A, Murtagh G, Carver JR, Chen MH, Freeman AM, Herrmann J, et al. Cardiovascular health of patients with cancer and cancer survivors: a roadmap to the next level. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2739-46. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.04.059>
23. Giunta G, Lavalle Cobo A, Brandani L, Lobo M, Forte E, Masson G, y col. Consenso de Prevención Cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 2023;91(Supl 3):1-190. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.s3>
24. Caro-Codón J, López-Fernández T, Álvarez-Ortega C, Zamora Auñón P, Rodríguez IR, Gómez Prieto P, et al; CARDIOTOX registry investigators. Cardiovascular risk factors during cancer treatment. Prevalence and prognostic relevance: insights from the CARDIOTOX registry. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:859-68. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa034>
25. Hershman DL, Till C, Shen S, Wright JD, Ramsey SD, Barlow WE, et al. Association of cardiovascular risk factors with cardiac events and survival outcomes among patients with breast cancer enrolled in SWOG clinical trials. *J Clin Oncol* 2018;36:2710-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.4414>
26. Nolan MT, Marwick TH, Plana JC, Li Z, Ness KK, Joshi VM, et al. Effect of traditional heart failure risk factors on myocardial dysfunction in adult survivors of childhood cancer. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:1202-3. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.12.011>
27. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khalique Z, Gregson J, Newsome S, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet* 2019;393:61-73. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32484-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32484-X)
28. Wilcox JE, Fang JC, Margulies KB, Mann DL. Heart Failure With Recovered Left Ventricular Ejection Fraction: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:719-34. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.075>

9. SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO Y COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES CRÓNICAS EN SUPERVIVIENTES

Se define largo superviviente a aquel paciente que se encuentra libre de la enfermedad luego de los cinco años del diagnóstico de cáncer. Estimar el riesgo cardiovascular en ellos es fundamental para el monitoreo y manejo más intensivo de los factores de riesgo cardiovasculares.

Se deben distinguir dos grupos: aquellos que sobreviven al cáncer en la infancia o adolescencia y quienes lo hacen en la vida adulta.

9.1 Largos supervivientes al cáncer en la infancia y adolescencia

En Argentina la tasa de supervivencia promedio en menores de 15 años es del 65-67% y a nivel mundial 83% a 5 años. (1) Cada año, se diagnostican aproximadamente entre 1.300 y 1.400 casos nuevos de cáncer infantil, siendo la más frecuente la leucemia, seguida de tumores en el sistema nervioso central y linfomas. (2)

La principal causa de muerte de estos pacientes es la progresión o recidiva de la enfermedad, seguida de la enfermedad cardiovascular. Los supervivientes al cáncer (SC) infantil tienen una incidencia 4 veces mayor de enfermedad cardiovascular y FRCV como obesidad, HTA, dislipidemia y DBT, comparados con la población general. (3) La incidencia de cardiotoxicidad varía según los criterios diagnósticos aplicados y las características de la población estudiada. En series con seguimiento hasta los 40-45 años, se ha informado una incidencia global entre 4,8% y 10,6%. Los tratamientos más frecuentemente vinculados a estos eventos incluyen antraciclinas, mitoxantrona y/o radioterapia dirigida al tórax. La incidencia reportada de disfunción ventricular es de 10,6 %, la de enfermedad coronaria de 5,3% y la de arritmias 1,3%. La enfermedad valvular presenta una prevalencia del 31% y la enfermedad pericárdica un riesgo hasta 10 veces mayor, ambas asociadas de manera dependiente con la dosis media cardíaca. (2)

Con respecto a los FRCV: (4)

a. Obesidad: la prevalencia oscila entre 13,5 y 36%. El sobrepeso u obesidad presentes durante el diagnóstico del cáncer primario, así como el aumento de peso durante el tratamiento, se asocia con un mayor riesgo de síndrome metabólico a largo plazo. El Grupo de Oncología Infantil recomienda la detección mediante la evaluación del índice de masa corporal (IMC) anualmente y siguiendo las pautas generales de población, principalmente en pacientes con antecedentes de radioterapia craneal, neurocirugía que involucra el eje hipotálamo-hipofisario, lesión hipotalámica, terapia con corticosteroides, diagnóstico a edad temprana y en mujeres. Se debe considerar las complicaciones relacionadas con el tratamiento como deficiencia de hormona del crecimiento, hipotiroidismo, hipogonadismo y limitación para la actividad física. (5)

b. Hipertensión arterial: la prevalencia oscila entre 16 y 45%. Se ha descrito la asociación con nefrectomía, radioterapia abdominal, agentes alquilantes, platinos y trasplante de médula ósea. Los supervivientes con HTA, en comparación con aquellos sin ella, e independientemente del tratamiento cardiotóxico, presentan un mayor riesgo de miocardiopatía (HR: 4,9; IC del 95 %: 3,6-6,7), enfermedad valvular (HR: 3,1; IC del 95 %: 1,1-8,9), arritmias (HR: 2,6; IC del 95 %: 1,3-5,3), enfermedad coronaria (HR: 4,7; IC del 95 %: 3,4-6,7), enfermedad pericárdica (HR: 6,3; IC del 95 %: 1,6-25,8) y mortalidad por todas las causas y cardíaca.

c. Diabetes Mellitus: la prevalencia estimada varía entre 4 y 6%, con inicio a edades más tempranas que en la población general. El mayor riesgo corresponde a pacientes con radioterapia abdominal y/o tratamiento con glucocorticoides. Se recomienda la medición de glucemia y/o hemoglobina glicosilada cada 2 años en pacientes con alto riesgo y cada 3 años en el resto de los supervivientes.

d. Dislipidemia: el riesgo es 50 a 60% superior al de la población general, y al igual que sucede con la diabetes,

se presenta a edades más tempranas. Los pacientes con antecedente de radioterapia abdominal, tratamientos con platino y dosis acumulada de antraciclinas > a 200 mg/m² tienen mayor riesgo. Se recomienda control de laboratorio cada 2 años.

Se recomienda el seguimiento del SC pediátrico según el Grupo Internacional de Armonización de Guías sobre Efectos Tardíos del Cáncer Infantil. Para ello se toma en cuenta la dosis de antraciclinas y la dosis de radioterapia administradas. *Tabla 1*

La calculadora de riesgo cardiovascular del *Childhood Cancer Survivor Study* (CCSS) (<https://ccss.stjude.org/resources/calculators/cardiovascular-risk-calculator.html>), predice el riesgo de padecer eventos cardiovasculares (IC, cardiopatía isquémica y ACV) antes de los 50 años entre los SC infantiles. Entre las variables incluidas se consideran la edad al diagnóstico, la edad alcanzada o actual, FRCV y la exposición a tra-

TABLA 1. Riesgo de cardiotoxicidad según dosis acumulada de antraciclinas y radioterapia

RIESGO	DOSIS RADIOTERAPIA (GY Y DCM)	DOSIS ACUMULADA DOXORRUBICINA	TERAPIA COMBINADA	
			RT (GY DCM)	DOXORRUBICINA (MG/M2)
Muy alto riesgo	>25	≥400	>15	≥100
Alto riesgo	>15 a 25	250-399	5-15	≥100
Moderado riesgo	5-15	100-249	<5	≥100
Bajo riesgo	<5	<100	-	

Modificado de 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology. Gy: Gray, DCM: dosis cardíaca media. RT: radioterapia.

TABLA 2. Recomendaciones para el seguimiento de los largos supervivientes al cáncer en la infancia y adolescencia

RECOMENDACIONES	CLASE	NIVEL DE EVIDENCIA
Se recomienda educar a los adultos SC en la infancia y adolescencia tratados con antraciclinas, mitoxantrona y/o radioterapia, incluyendo al personal médico y a sus profesionales de la salud, sobre su mayor riesgo cardiovascular.	I	B
Se recomienda la detección anual de FRCV modificables en adultos SC en la infancia y adolescencia tratados con antraciclinas, mitoxantrona y/o radioterapia dirigida a un volumen que incluya el corazón.	I	C
Se recomienda la evaluación cardiovascular y planificación de gestación en mujeres SC en infancia y adolescencia.	I	C
Se debe considerar control con ecocardiograma Doppler cada 2 años en adultos SC en la infancia y adolescencia de alto riesgo.	Ila	B
Se debe considerar control con ecocardiograma Doppler cada 5 años en adultos SC en la infancia y adolescencia de moderado riesgo.	Ila	B

tamientos potencialmente cardiotoxicos (dosis acumulada de antraciclinas, agentes alquilantes y platinos) y radioterapia (dosis y campo irradiado, principalmente cuello y tórax). Desde el punto de vista asistencial, su utilización resulta útil para la estratificación del riesgo (SC con mayor riesgo son aquellos: ≥ 60 años, infancia temprana, sexo femenino tratamientos con altas dosis acumulada de antraciclinas y/o radioterapia torácica y portadores de FRCV), para orientar estrategias de seguimiento longitudinal, prevención cardiovascular y control intensivo de FRCV modificables en una población particularmente vulnerable a toxicidad tardía. Asimismo, los modelos del CCSS han mostrado un desempeño predictivo clínicamente aceptable y han sido validados en cohortes externas, lo que respalda su valor como herramienta complementaria en programas de supervivencia y cardio-oncología. (6)

En mujeres SC en la infancia, la evidencia sobre el riesgo de IC asociada al embarazo es limitada y procede principalmente de estudios observacionales. La población de mayor riesgo es aquellas que desarrollaron cardiotoxicidad durante el tratamiento, exposición a altas dosis acumulada de antraciclinas y/o radioterapia torácica, edad temprana al momento del tratamiento y mayor intervalo entre la terapia oncológica y la gestación. En este contexto, se recomienda seguimiento multidisciplinario con una planificación de gestación. *Para obtener más información remitimos al lector al capítulo 11.2 Embarazo y cáncer.*

9.2 Largos supervivientes al cáncer adultos

Los adultos que sobreviven al cáncer también tienen mayor prevalencia de FRCV lo que contribuye a incrementar el riesgo cardiovascular a largo plazo. No obstante, el perfil de ECV que desarrollan estos pacientes no es uniforme, sino que depende del tipo de neoplasia, de las comorbilidades y, especialmente, de la exposición al tratamiento oncológico recibido. Datos obtenidos del registro nacional danés con un seguimiento a 5 años, que incluyó 91.407 adultos SC demostró la existencia de un riesgo mayor de IC o miocardiopatía (HR 1,08; IC 95% 1,02-1,15), tromboembolia venosa (HR 1,50; IC 95% 1,41-1,61), pericarditis, endocarditis o miocarditis (HR 1,30; IC 95% 1,11-1,52) e insuficiencia renal (HR 1,17; IC 95% 1,10-1,25), en comparación con individuos de la población general emparejados por edad y sexo. No se observó un incremento global del riesgo de cardiopatía isquémica, ACV ni FA. Sin embargo, el riesgo fue heterogéneo entre los distintos subgrupos, la cardiopatía isquémica se observó en los SC de pulmón, mientras que la FA o el aleteo fueron más frecuentes en los supervivientes de neoplasias hematológicas y en quienes habían recibido terapias dirigidas. En conjunto, estos hallazgos respaldan una estrategia de seguimiento personalizada y basada en el riesgo, más que un enfoque uniforme para todos los supervivientes de cáncer. (7)

La evaluación del riesgo al final del tratamiento identifica a aquellos pacientes de alto riesgo de cardiotoxicidad alejada que requieren vigilancia cardiovascular a largo plazo (*para obtener más información remitimos al lector al capítulo 8. Evaluación del riesgo cardiovascular al finalizar el tratamiento del cáncer*). Se recomienda en todos los grupos de SC una evaluación cardiovascular anual con examen clínico, ECG y control de FRCV. Las Tabla 3 y 4 hacen referencia a las categorías de riesgo y el seguimiento de SC.

Actualmente, no existen recomendaciones establecidas para la detección de enfermedad cardiovascular posterior al tratamiento con otros fármacos, como ITKB, agentes a base de platino, IP e ICI. (7) Así como tampoco existe evidencia sobre la utilidad del ecocardiograma Doppler precoz en el seguimiento de pacientes que han recibido terapia HER 2. (8)

Para obtener más información sobre la enfermedad cardiovascular inducida por RT y las recomendaciones de diagnóstico y seguimiento remitimos al lector al capítulo 4. Radioterapia.

Para obtener más información sobre la DC-RTC en SC y las recomendaciones de diagnóstico, tratamiento y seguimiento remitimos al lector al capítulo 6.1. Disfunción ventricular asociada al tratamiento del cáncer.

Para obtener más información de la enfermedad valvular en SC y las recomendaciones de diagnóstico, tratamiento y seguimiento remitimos al lector al capítulo 6.3. Valvulopatías

Para obtener más información de las arritmias en SC y las recomendaciones de seguimiento remitimos al lector al capítulo 6.4. Arritmias cardíacas

Para obtener más información de la Síndrome metabólico, HTA y Diabetes mellitus en SC y las recomendaciones de seguimiento remitimos al lector al capítulo 6.5. Hipertensión arterial y los consensos respectivos de la SAC.

Para obtener información de enfermedad vascular periférica y las recomendaciones de diagnóstico, tratamiento y seguimiento remitimos al lector al capítulo 6.8. Enfermedad vascular periférica.

Para obtener información de pericarditis constrictiva en SC y las recomendaciones de diagnóstico, tratamiento y seguimiento remitimos al lector al capítulo 6.11. Enfermedad pericárdica.

Para obtener información de embarazo en SC y las recomendaciones de diagnóstico, tratamiento y seguimiento remitimos al lector al capítulo 11.2. Embarazo y cáncer.

TABLA 3. Categorías de riesgo para supervivientes adultos asintomáticos.

RIESGO	SUPERVIVIENTES ADULTOS
Muy alto riesgo	Riesgo basal muy alto de toxicidad cardiovascular Doxorrubicina ≥ 400 mg/m ² RT >25 Gy DMC RT >15–25 Gy DMC + doxorrubicina ≥ 100 mg/m ² DC-RTC sintomática o asintomática de moderada a grave durante el tratamiento
Alto riesgo temprano (< 5 años de finalizado el tratamiento)	Riesgo basal alto de toxicidad cardiovascular DC-RTC sintomático o asintomático moderado a grave durante el tratamiento Doxorrubicina 250–399 mg/m ² TPH de alto riesgo
Alto riesgo tardío (>30 años de finalizado el tratamiento)	RT 15–25 Gy DMC RT 5–15 Gy DMC + doxorrubicina ≥ 100 mg/m ² Mal control de FRCV
Moderado riesgo	Riesgo basal moderado de toxicidad cardiovascular Doxorrubicina 100–249 mg/m ² RT 5–15 Gy DMC RT <5 Gy DMC + doxorrubicina ≥ 100 mg/m ²
Bajo riesgo	Riesgo basal bajo de toxicidad cardiovascular y evaluación cardíaca normal al final del tratamiento DC-RTC leve durante el tratamiento, pero recuperada al finalizarlo RT <5 Gy DMC Doxorrubicina <100 mg/m ²

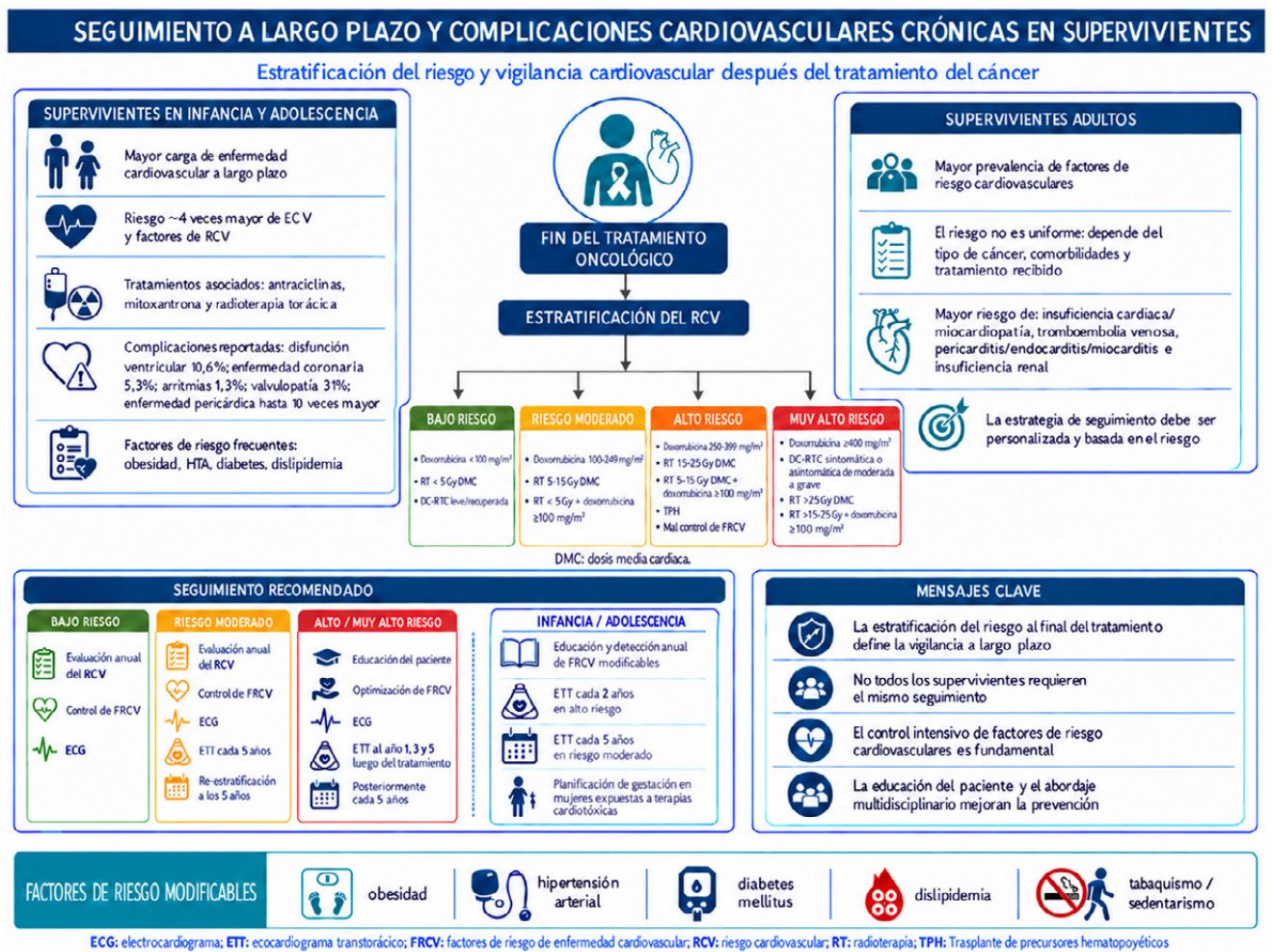
TABLA 4. Seguimiento a largo plazo de los supervivientes al cáncer adultos

RIESGO		ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS
Bajo riesgo	Evaluación anual del riesgo CV Control de FRCV	ECG
Moderado riesgo	Evaluación anual del riesgo CV Control de FRCV Derivación a cardiología si se presentan nuevos síntomas CV Re-estratificación del riesgo de toxicidad CV a los 5 años	ECG ETT cada 5 años
Alto o Muy alto riesgo	Educación del paciente Optimización de los FRCV	ECG ETT a 1, 3 y 5 años después del tratamiento oncológico. Posteriormente cada 5 años en SC en adultos

TABLA 5. Recomendaciones en supervivientes al cáncer adultos.

RECOMENDACIONES	CLASE	NIVEL DE EVIDENCIA
Se recomienda educar a los SC adultos sobre los posibles riesgos futuros de enfermedad cardiovascular y la importancia de identificar, prevenir y tratar los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales.	I	B
Se recomienda en los SC una evaluación anual con ECG y optimización de FRCV, mientras que para aquellos con mayor riesgo se recomiendan pruebas cardiovasculares adicionales, como imágenes cardíacas.	I	C
Se debe considerar reestratificar el riesgo de toxicidad cardiovascular 5 años después del tratamiento para organizar un seguimiento a largo plazo.	Ila	C
Se debe considerar la realización de un ecocardiograma doppler a los 1, 3 y 5 años luego de finalizado el tratamiento oncológico y con posterioridad cada 5 años en SC asintomáticos de riesgo muy alto y riesgo alto temprano en adultos.	Ila	C
Se debe considerar la ecocardiografía en el paciente asintomático de alto riesgo tardío en adultos a partir de los 5 años después de la radiación a un volumen que incluya el corazón y nunca cada 5 años.	IIb	C
Se puede considerar la ecocardiografía cada 5 años en adultos con riesgo moderado y asintomáticos.	Ila	C
Se debe considerar la detección de enfermedad coronaria no invasiva en SC asintomáticos con antecedentes de RT 15 Gy DCM a los 5 años y luego cada 5 a 10 años según el riesgo.	Ila	C
Se debe considerar la detección de enfermedad carotídea en SC asintomáticos con antecedente de RT cervical con doppler carotídeo a los 5 años y luego cada 5 a 10 años según el riesgo.	Ila	C
Se debe considerar la detección de enfermedad renal (arteria renal) en SC asintomáticos con antecedente RT abdominal y pélvica que presentan empeoramiento de la función renal y/o HTA.	Ila	C
Se recomienda el manejo de cardiopatía isquémica en SC según el último consenso de SCA de la SAC 2024, teniendo en cuenta el pronóstico oncológico y las preferencias del paciente.	I	C
Pacientes sintomáticos con enfermedad coronaria inducida por radiación en los que se considera la cirugía de revascularización miocárdica, se recomienda la evaluación preoperatoria de la viabilidad de ambas arterias mamarias internas, el acceso venoso y la cicatrización de la herida esternal.	I	C
Se recomienda el manejo de valvulopatías en SC según el último consenso de valvulopatías de la SAC 2025, teniendo en cuenta el pronóstico oncológico y las preferencias del paciente.	I	C
Se recomienda intervenir la estenosis aórtica grave (TAVI/RVAO), según el consenso valvulopatías de la SAC 2025 en pacientes con expectativa de vida mayor a 12 meses.	I	C
Los pacientes con pericarditis aguda durante la RT a un volumen que incluye el área cardíaca tienen un mayor riesgo de desarrollar pericarditis constrictiva crónica, por lo que se puede considerar una vigilancia ecocardiográfica cada 5 años.	IIb	C
Se recomienda una evaluación cardiovascular basal, ECG, péptidos y ETT en mujeres con antecedentes de DC-RTC que estén considerando un embarazo.	I	C
Se debe considerar una evaluación cardiovascular basal, ECG y ETT en mujeres SC que recibieron tratamiento oncológico potencialmente cardiotoxico y que estén considerando un embarazo.	Ila	C
Se recomienda una evaluación cardiovascular y ETT a las 12 y 20 semanas de embarazo en mujeres SC de alto riesgo o que recibieron tratamiento oncológico potencialmente cardiotoxico y no se les realizó una evaluación cardiovascular inicial.	I	C

FIGURA CENTRAL. Seguimiento a largo plazo y complicaciones cardiovasculares crónicas en supervivientes al cáncer



BIBLIOGRAFÍA

1. Argentina.gob.ar. Mejoró el pronóstico del cáncer infantil en nuestro país [Internet]. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2024 [citado 2 May 2026]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/mejoro-el-pronostico-del-cancer-infantil-en-nuestropais>
2. Leerink JM, de Baat EC, Feijen EAM, Bellersen L, van Dalen EC, Grotenhuis HB, et al. Cardiac Disease in Childhood Cancer Survivors: Risk Prediction, Prevention, and Surveillance: JACC CardioOncology State-of-the-Art Review. JACC Cardio Oncol 2020;2 :363-78. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.006>
3. Hammoud RA, Mulrooney DA, Rhea IB, Johnson JN, Chow EJ, et al. Modifiable Cardiometabolic Risk Factors in Survivors of Childhood Cancer: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. JACC Cardio Oncol 2024;6:16-32. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.12.008>
4. Dixon SB, Liu Q, Chow EJ, Oeffinger KC, Nathan PC, Howell RM, et al. Specific causes of excess late mortality and association with modifiable risk factors among survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. Lancet 2023;401:1447-57. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02471-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02471-0)
5. DeVine A, Landier W, Hudson MM, Constine LS, Bhatia S, Armenian SH, et al. The Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers: A Review. JAMA Oncol 2025;11:544-53. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2024.6812>
6. Robison LL, Armstrong GT, Boice JD, Chow EJ, Davies SM, Donaldson SS, et al. The Childhood Cancer Survivor Study: a National Cancer Institute-supported resource for outcome and intervention research. J Clin Oncol 2009;27:2308-18. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.3339>
7. Mulder FL, Horváth-Puhó E, van Es N, Pedersen L, Büller HR, Cronin-Fenton D, et al. Risk of Cardiovascular Disease in Cancer Survivors after Systemic Treatment: A Population-Based Cohort Study. JACC Cardio Oncol 2025;7:360-78. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.03.008>
8. Blaes A, Nohria A, Armenian S, Bergom C, Thavendiranathan P, Barac A, et al. Cardiovascular Considerations After Cancer Therapy: Gaps in Evidence and JACC: CardioOncology Expert Panel Recommendations. JACC Cardio Oncol 2025;7:1-19. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.06.006>

10. REHABILITACIÓN CARDIOVASCULAR

La reducción de la capacidad funcional constituye una manifestación frecuente en la población oncológica. Los tratamientos antineoplásicos pueden comprometer en forma variable los sistemas cardiovascular, respiratorio y musculoesquelético. A ello se suman otros factores que contribuyen al deterioro funcional, tales como el reposo prolongado, la fatiga relacionada con el cáncer, la desnutrición y la sarcopenia.

El documento de posición de la *American Heart Association* publicado en 2019 introdujo el concepto de *Cardio-Oncology Rehabilitation* y propuso adaptar la estructura de los programas de rehabilitación cardiovascular al contexto oncológico. (1) Este enfoque recomienda identificar e incluir en estos programas a pacientes con cáncer con alto riesgo cardiovascular, antecedentes de enfermedades cardiovasculares, FRCV y deterioro de la capacidad funcional. También se incluyen los que reciben terapias antineoplásicas potencialmente cardiotóxicas como por ejemplo:

- Expuestos a dosis altas de antraciclinas (dosis equivalentes a doxorubicina ≥ 250 mg/m²) o radioterapia ≥ 30 Gy cuando el corazón está incluido en el campo de irradiación, o a dosis más bajas de antraciclinas combinadas con radioterapia;
- Tratados con dosis bajas de antraciclinas o trastuzumab en presencia de dos o más factores de riesgo cardiovasculares; y
- Pacientes expuestos a antraciclinas seguidas de trastuzumab.

Se remarca que estos criterios no son absolutos y que la evaluación clínica y la experiencia del médico tratante deben guiar la derivación a programas de rehabilitación en pacientes con riesgo cardiovascular elevado. Asimismo, recomienda su implementación dentro de un esquema multidisciplinario y coordinado entre cardiología, oncología, rehabilitación y atención clínica general.

Más recientemente, la *International Cardio-Oncology Society* (ICOS) amplió este enfoque y lo redefinió como *Cardio-Oncology Rehabilitation and Exercise* (CORE), enfatizando su implementación a lo largo de todo el proceso asistencial oncológico (antes, durante y después del tratamiento) y reconociendo al ejercicio estructurado y a la capacidad cardiorrespiratoria como componentes centrales con impacto terapéutico y pronóstico. (2) En este contexto el ensayo clínico aleatorizado CORE demostró que un programa supervisado y estructurado (ejercicio supervisado, intervención nutricional, apoyo psicosocial y educación) de 8 semanas, basado en rehabilitación cardíaca, mejoró en forma significativa la capacidad cardiorrespiratoria (VO₂ pico) en sobrevivientes de cáncer con alto riesgo cardiovascular, además de favorecer la adherencia al ejercicio, el control de FRCV, la actividad física, la calidad de vida y la alfabetización en salud, en comparación con ejercicio realizado en la comunidad. Estos datos brindan sustento clínico al desarrollo de programas de rehabilitación cardio-oncológica dentro del abordaje integral y multidisciplinario del paciente oncológico con riesgo cardiovascular aumentado. (3)

El ensayo clínico aleatorizado de Johansen y col. demostró que un programa de ejercicio aeróbico supervisado en sobrevivientes de cáncer de mama a largo plazo se asocia con una mejoría significativa de la capacidad cardiorrespiratoria, así como con beneficios en fatiga y calidad de vida, lo que respalda la factibilidad y utilidad clínica en supervivientes. (4) Asimismo, el ensayo clínico fase 3 CHALLENGE demostró que un programa estructurado de ejercicio iniciado tras la quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de colon resecado se asocia con una mejoría significativa de la supervivencia libre de enfermedad, con resultados además consistentes con una mejor supervivencia global, constituyendo la primera evidencia de fase 3 de que una intervención basada en el ejercicio puede mejorar resultados oncológicos duros. (5) Por lo expuesto anteriormente, actualmente se posiciona al

CORE como un modelo atractivo y potencialmente escalable para integrar la prevención y el manejo cardiovascular en oncología. No obstante, se subraya que, aunque los estudios disponibles sugieren beneficios en capacidad funcional, FRCV y calidad de vida, persiste la necesidad de ensayos clínicos más robustos que incluyan pacientes de mayor riesgo y evalúen el impacto de estas intervenciones sobre eventos cardiovasculares mayores y mortalidad. (6)

Evaluación inicial

Antes del inicio de un programa CORE debería efectuarse una valoración clínica integral que contemple antecedentes oncológicos y cardiovasculares, tratamiento actual y previo, comorbilidades, síntomas y estado funcional. En función del escenario clínico, esta evaluación puede complementarse con ECG, ecocardiograma Doppler, ergometría o test de caminata de 6 minutos, a fin de estratificar riesgo, valorar la tolerancia esperable al esfuerzo y guiar la prescripción del ejercicio de manera individualizada. (1,2)

Prescripción del ejercicio

La prescripción del ejercicio en pacientes oncológicos debería basarse en los principios FITT (frecuencia, intensidad, tiempo y tipo). *Tabla 1.* Durante el tratamiento oncológico activo, la intensidad, la duración y la progresión del ejercicio deberían ajustarse en función de la tolerancia, la toxicidad relacionada con el tratamiento, la aparición de complicaciones y la evolución clínica global. Por ello, la prescripción del ejercicio debe ser dinámica, individualizada y sujeta a reevaluaciones periódicas. (1,2,7)

Antes de indicar un programa de ejercicio en pacientes oncológicos, deberían identificarse condiciones que requieren precaución, adaptación de la carga o supervisión específica. *Tabla 2.* En la mayoría de los casos, estas situaciones no representan contraindicaciones absolutas, pero sí obligan a una prescripción más cuidadosa, clínicamente reevaluada e integrada al contexto oncológico y cardiovascular del paciente. (7,8) *Figura central.*

Modelos de implementación

Si bien el modelo tradicional de rehabilitación cardio-oncológica se basa en programas supervisados en centros especializados, también pueden considerarse modalidades híbridas y de telerehabilitación. Estas estrategias podrían mejorar el acceso y la continuidad del cuidado, especialmente en pacientes con barreras geográficas, limitaciones de movilidad o dificultades logísticas, aunque su indicación debe individualizarse según el riesgo clínico y la evidencia disponible.

TABLA 1. Prescripción de ejercicio en población oncológica según principios FITT

COMPONENTE	RECOMENDACIONES
Frecuencia	Promover actividad física regular distribuida a lo largo de la semana. Objetivo general: puede proponerse progresar hacia 150–300 minutos/semana de ejercicio aeróbico moderado ó 75–150 minutos/semana de ejercicio vigoroso, junto con 2 sesiones semanales de fortalecimiento muscular, siempre con adaptación individual.
Intensidad	Individualizar según el estado clínico, la capacidad funcional, el tratamiento recibido o en curso y objetivos terapéuticos. Es razonable iniciar con intensidad baja a moderada y progresar según tolerancia.
Tiempo	Debe ser flexible e individualizada. En pacientes con fatiga, desacondicionamiento o tratamiento activo, utilizar sesiones breves y acumulativas y con progresión gradual.
Tipo	El programa debería combinar ejercicio aeróbico (caminata, ciclismo o natación), entrenamiento de fuerza (con peso corporal, bandas elásticas o sobrecarga progresiva) y según necesidad, trabajo de flexibilidad y equilibrio.

TABLA 2. Condiciones clínicas que modifican la prescripción de ejercicio

CONDICIÓN	ADAPTACIÓN
Anemia	Puede limitar la tolerancia al esfuerzo y requerir la reducción de la intensidad o una progresión más conservadora. La conducta debe individualizarse según los síntomas y la severidad.
Trombocitopenia	La indicación debe individualizarse según el recuento plaquetario, el riesgo hemorrágico y el contexto clínico. En casos significativos, conviene evitar el ejercicio de impacto, trauma o de resistencia elevada.
Neutropenia, Fiebre y/o infección activa	Evitar ambientes con riesgo infeccioso. Requieren reevaluación clínica antes de sostener o progresar en el CORE. Ante fiebre o infección activa, se recomienda interrumpir transitoriamente el entrenamiento.
Neuropatía periférica	Evaluar la estabilidad, el equilibrio y la marcha; considerar el entrenamiento del equilibrio según sea necesario. Considere realizar ejercicios aeróbicos alternativos (bicicleta estática, ejercicios acuáticos) en lugar de caminar si la neuropatía afecta la estabilidad, o utilizar una cinta de correr con pasamanos de seguridad. En los entrenamientos de resistencia: · considerar el uso de mancuernas con revestimiento suave o de goma y/o guantes acolchados. · considerar usar máquinas de resistencia en lugar de pesas libres.
Fatiga, fragilidad o desacondicionamiento	Puede ser preferible iniciar con sesiones breves, baja intensidad y supervisión cercana, seguridad, adherencia y progresión gradual.
Metástasis óseas	No constituyen una contraindicación absoluta para el ejercicio, pero requieren adaptación según localización, extensión, riesgo de fractura y dolor. Deben evitarse movimientos, impactos o cargas que aumenten el estrés mecánico sobre segmentos comprometidos.
Ostomías	Vaciar la bolsa de ostomía previo al inicio de la actividad. Evitar aumento de presión intra abdominal por lo que se requiere una técnica de levantamiento correcta y una buena postura. Evitar la maniobra de Valsalva.
Post TPH	Recuperación completa del sistema inmunitario antes de volver a los gimnasios con el público en general.

RECOMENDACIONES	CLASE	NIVEL DE EVIDENCIA
Se recomienda conocer el concepto de rehabilitación cardio-oncológica (CORE) dentro del abordaje integral del paciente oncológico con riesgo cardiovascular aumentado, como estrategia complementaria a la evaluación clínica, biomarcadores e imágenes.	I	C
Se recomienda realizar evaluación cardiovascular antes de iniciar programas de ejercicio estructurado.	I	C
En pacientes con cáncer y supervivientes de cáncer con riesgo cardiovascular aumentado, antecedente de enfermedad cardiovascular, FRCV no controlados, deterioro de la capacidad funcional o exposición a terapias antineoplásicas potencialmente cardiotóxicas, debería considerarse la derivación a programas de rehabilitación cardio-oncológica, en el marco de una estrategia multidisciplinaria, individualizada y adaptada a la factibilidad institucional.	Ila	C
Se debe considerar la implementación de programas híbridos o de tele-rehabilitación para mejorar el acceso a la rehabilitación cardiovascular, siempre que se garantice la seguridad, una supervisión adecuada, la individualización y la evaluación sistemática de resultados.	Ila	B

FIGURA CENTRAL. Rehabilitación cardio-oncológica



BIBLIOGRAFÍA

1. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, Alfano CM, Franklin BA, Jones LW, et al; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Secondary Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Peripheral Vascular Disease. Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e997-1012. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000679>
2. Adams SC, Rivera-Theurel F, Scott JM, Nadler MB, Foulkes S, Leong D, et al. Cardio-oncology rehabilitation and exercise: evidence, priorities, and research standards from the ICOS-CORE working group. *Eur Heart J* 2025;46:2847-65. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf100>
3. Viamonte SG, Joaquim AV, Alves AJ, Vilela E, Capela A, Ferreira C, et al. Cardio-Oncology Rehabilitation for Cancer Survivors With High Cardiovascular Risk: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2023;8:1119-28. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2023.3558>
4. Johansen SH, Reinertsen KV, Wisløff T, Sæter M, Sarvari SI, Kiserud CE, et al. Effects Aerobic Exercise on Cardiorespiratory Fitness and Cardiovascular Risk Factors in Long-Term Breast Cancer Survivors: A Randomized Controlled Trial. *JACC CardioOncol* 2025;7:414-26. <https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2025.04.006>
5. Courneya KS, Booth CM, Vardy JL, Friedenreich CM, Hayes SC, O'Callaghan CJ, et al; CHALLENGE Investigators. Structured Exercise after Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer. *N Engl J Med* 2025;393:13-25. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2502760>
6. Adams SC, Rivera-Theurel F, Scott JM, Nadler MB, Foulkes S, Leong DP, et al. Cardio-oncology rehabilitation and exercise: evidence, priorities, and research standards from the ICOS-CORE working group. *Eur Heart J* 2025;46:2847-65. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf100>
7. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, May AN, Schwartz AL, Courneya K, et al. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med Sci Sports Exerc* 2019;51:2375-90. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002116>
8. Campbell KL, Cormie P, Weller S, Alibhai SMH, Bolam K, Campbell A, et al. Exercise Recommendation for People with Bone Metastases: Expert Consensus for Health Care Providers and Exercise Professionals. *JCO Oncol Pract* 2022;18:e697-709. <https://doi.org/10.1200/OP.21.00454>

11. POBLACIONES ESPECIALES

11.1. Tumores cardíacos

Las masas cardíacas comprenden un espectro heterogéneo que incluye tumores primarios (mayoritariamente benignos), metástasis cardíacas, trombos, vegetaciones y pseudotumores (*Figura 1*). Los tumores cardíacos primarios son poco frecuentes y en su mayoría (90%) son benignos. Sin embargo, independientemente de su histología, pueden tener consecuencias hemodinámicas, embólicas y arrítmicas. (1) Dentro de los tumores benignos se destacan por su incidencia los rabdomiomas en la población pediátrica y los mixomas en adultos. Entre los tumores malignos, los más frecuentes son los sarcomas (65%) y los linfomas primarios (25% aproximadamente). (2) La incidencia de metástasis cardíacas (*Figura 1*) supera ampliamente a la de los tumores primarios, entre las que se destacan por su incidencia mesotelioma, melanoma, linfoma, leucemia, mama, pulmón y esófago. (3)

Los tumores cardíacos pueden manifestarse clínicamente de tres formas principales:

1. Síntomas sistémicos como fiebre, artralgias, pérdida de peso y fatiga, o mediante síndromes paraneoplásicos.
2. Manifestaciones cardíacas, por efecto de masa, causando obstrucción al flujo, arritmias, disfunción valvular o derrame pericárdico (en algunos casos como taponamiento cardíaco).
3. Fenómeno embólico, pulmonar o sistémico. (1)

El abordaje diagnóstico resulta de la sumatoria de antecedentes clínicos (cardiovasculares y oncológicos) asociados a imágenes no invasivas y en algunos casos confirmación histopatológica. (4) Los diagnósticos diferenciales de una masa cardíaca incluyen trombos, vegetaciones infecciosas o asépticas, pseudotumores y tumo-

FIGURA 1. Masas cardíacas. Diagnósticos diferenciales



ETT: ecocardiograma transtorácico, ETE: ecocardiograma transesofágico, RMC: resonancia magnética cardíaca, TCC: tomografía computada cardíaca, PET-TC: tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada

res (benignos, malignos o metástasis). El diagnóstico entre estas entidades muchas veces puede lograrse mediante la integración de datos clínicos (antecedentes de arritmia o infarto de miocardio para los trombos, fiebre y hemocultivos positivos o prótesis valvulares para vegetaciones, etc.). También debe tenerse en cuenta la edad de presentación, la localización anatómica de la masa y finalmente las características de la misma mediante un abordaje multi-imagen. En muchos casos la combinación de estos elementos es suficiente para llegar a un diagnóstico preciso y plantear una estrategia terapéutica sin necesidad de biopsia. (5) *Figura 1*

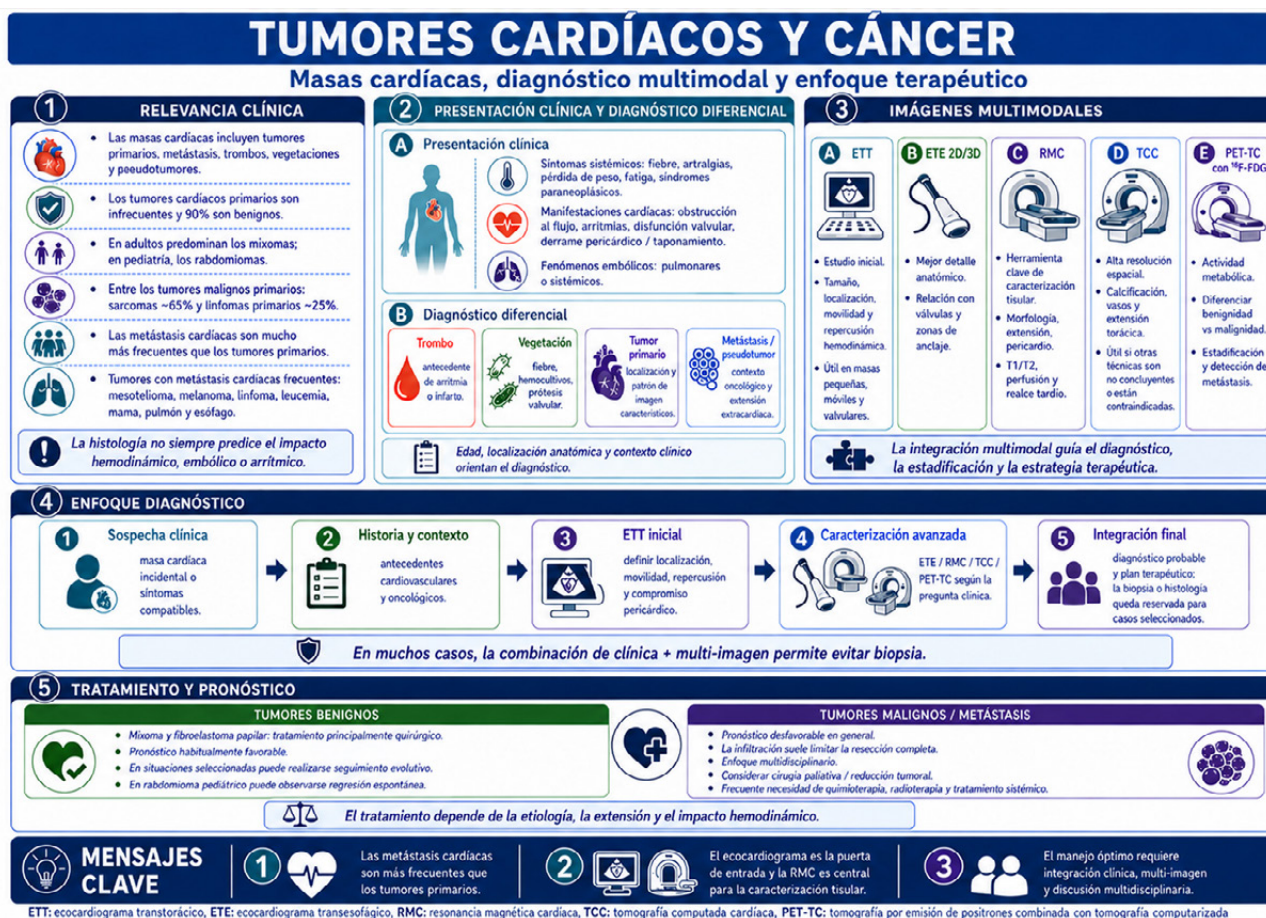
El ecocardiograma transtorácico (ETT) constituye habitualmente la modalidad inicial de evaluación, debido a su amplia disponibilidad, bajo costo y ausencia de radiación. Dada su elevada resolución temporal, permite valorar el tamaño, la localización, la movilidad y el compromiso pericárdico de la lesión, así como su repercusión hemodinámica, especialmente en casos de obstrucción vascular o valvular. Es particularmente eficaz para la detección de masas pequeñas y móviles, o aquellas situadas en válvulas cardíacas como el fibroelastoma papilar. (4) El ecocardiograma transesofágico (ETE) bi o tridimensional permite una mejor evaluación anatómica, de la relación con estructuras valvulares, forma y tamaño, así como zonas de anclaje. (6) No obstante, el ecocardiograma presenta algunas limitaciones, entre las que se incluyen la baja capacidad para caracterización tisular y dificultades diagnósticas en pacientes con mala ventana acústica (obesidad, enfermedad pulmonar, prótesis mamaria, cirugías torácicas previas, entre otras), así como en masas extrínsecas o de ubicación atípica (por ejemplo en venas cavas o vasos pulmonares). En algunas ocasiones, el ETT también permite la valoración evolutiva de una masa cardíaca como en los rabdomiomas en población pediátrica, que pueden presentar regresión espontánea, o para evaluar recurrencia posquirúrgica en mixomas.

La resonancia magnética cardíaca (RMC) constituye una herramienta clave en la caracterización de masas cardíacas, especialmente como estudio complementario al ETT. Su principal fortaleza radica en la evaluación multiplanar (sin limitación de ventana), no invasiva y de alta resolución anatómica y su capacidad única de caracterización tisular. Permite realizar una evaluación anatómica detallada, evaluando la morfología, el tamaño, la localización, la extensión y el compromiso de cavidades cardíacas y el pericardio. También permite realizar una caracterización tisular de la masa en estudio como grado de infiltración grasa, necrosis, hemorragia, calcificación y mediante la técnica de perfusión el grado de vascularización, útiles para orientar el diagnóstico histológico. El protocolo de estudio de una masa cardíaca habitualmente incluye un protocolo multiparamétrico con secuencias ponderadas en T1 y T2, mapeo de T1/T2, perfusión precoz con gadolinio y realce tardío, lo que permite una caracterización cuantitativa y cualitativa avanzada de las lesiones. (7,8) Las principales limitaciones radican en una menor resolución temporal lo que dificulta la valoración de masas pequeñas y muy móviles. Asimismo es una técnica que presenta algunas contraindicaciones como claustrofobia, inestabilidad hemodinámica o dispositivos cardíacos antiguos no compatibles y su disponibilidad puede ser limitada. (9)

La tomografía computada cardíaca (TCC) puede ser una herramienta útil en la evaluación de masas cardíacas, particularmente en casos donde otras modalidades de imagen son no concluyentes o están contraindicadas. (10) Presenta una elevada resolución espacial con capacidad de reconstrucción multiplanar, alto valor diagnóstico en masas calcificadas y evaluación integral del tórax y estructuras vasculares. Presenta como principal contraindicación la exposición a radiación y riesgo de nefropatía inducida por contraste. Por último, la tomografía por emisión de positrones (PET-TC) con fluorodesoxiglucosa (18-FDG) permite valorar la actividad metabólica de las masas cardíacas, siendo particularmente útil para diferenciar tumores benignos de malignos mediante la intensidad de captación (SUV máximo), así como la estadificación oncológica y detección de metástasis. (11) Las imágenes cardíacas no solo permiten orientar la etiología probable de una masa cardíaca, sino que permiten planificar estudios diagnósticos complementarios y guiar el enfoque terapéutico, ya sea médico, quirúrgico o combinado.

El tratamiento de algunos tumores benignos como los mixomas o el fibroelastoma papilar es principalmente quirúrgico, con un pronóstico generalmente favorable. En contraste, los tumores malignos cardíacos se asocian a un mal pronóstico. Dado el grado de infiltración, la resección quirúrgica completa suele no ser factible; por ello, se recurre con frecuencia a terapias adyuvantes, como radioterapia, quimioterapia sistémica y/o cirugía paliativa de reducción tumoral.

FIGURA CENTRAL. Tumores cardíacos y cáncer



ETT: ecocardiograma transtorácico, ETE: ecocardiograma transesofágico, RMC: resonancia magnética cardíaca, TCC: tomografía computada cardíaca, PET-TC: tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada

BIBLIOGRAFÍA

- Tyebally S, Chen D, Bhattacharyya S, Mughrabi A, Hussain Z, Manisty C, et al. Cardiac Tumors: JACC CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol* 2020;2:293-311. <https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2020.05.009>
- Cresti A, Chiavarelli M, Glauber M, Tanganelli P, Scalese M, Cesario F, et al. Incidence rate of primary cardiac tumors: a 14-year population study. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2016;17:37-43. <https://doi.org/10.2459/JCM.0000000000000059>
- Butany J, Leong SW, Carmichael K, Komeda M. A 30-year analysis of cardiac neoplasms at autopsy. *Can J Cardiol* 2005;21:675-80.
- Thierre G, Rizzo S, Perazzolo Marra M, Valente M, Basso C. Masses and cardiac tumours: classification and diagnosis. *ESC CardioMed* 2018;1607-12.
- Bruce C.J. Cardiac tumours: diagnosis and management. *Heart* 2011;97:151-60. <https://doi.org/10.1136/hrt.2009.186320>
- Zaragosa-Macias E, Chen MA, Gill E. Real time three-dimensional echocardiography evaluation of intracardiac masses. *Echocardiography* 2012;29:207-19. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8175.2011.01627.x>
- Giusca S, Mereles D, Ochs A, Buss S, André F, Seitz S, et al. Incremental value of cardiac magnetic resonance for the evaluation of cardiac tumors in adults: experience of a high volume tertiary cardiology centre. *Int J Card Imaging* 2017;33:879-8. <https://doi.org/10.1007/s10554-017-1065-7>
- Poterucha TJ, Kochav J, O'Connor DS, Rosner GF. Cardiac Tumors: Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. *Curr Treat Options Oncol* 2019;20:66. <https://doi.org/10.1007/s11864-019-0662-1>
- Hoey E, Ganeshan A, Nader K, Randhawa K, Watkin R. Cardiac neoplasms and pseudotumors: imaging findings on multidetector CT angiography. *Diagn Interv Radiol* 2012;18:67-77. <https://doi.org/10.4261/1305-3825.DIR.4215-11.2>
- D'Angelo EC, Paolisso P, Vitale G, Foà A, Bergamaschi L, Magnani I, et al. Diagnostic accuracy of cardiac computed tomography and 18F-fluorodeoxyglucose with positron emission tomography in cardiac masses. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:2400-11. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.03.021>
- Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43:4229-361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>

11.2. Embarazo y cáncer

El cáncer durante el embarazo se define como el diagnóstico del mismo durante los 9 meses previos al nacimiento o hasta el año posterior al mismo. Si bien es una patología poco frecuente, afecta aproximadamente 1: 1000 - 3000 embarazos. (1)

Su diagnóstico está en aumento, aproximadamente en un 2,7% anual, probablemente por el aumento de la edad materna, aunque todavía es un tema no resuelto porque otros factores también están asociados como los relacionados a contaminación ambiental o el incremento del uso de test genéticos prenatales. (2) La mayoría se diagnostica durante el puerperio (75%), posiblemente debido a un retraso en el diagnóstico, relacionado al enmascaramiento de síntomas producidos por el embarazo o a la reticencia del uso de ciertos métodos de diagnóstico durante el mismo. (3)

Los cánceres más frecuentes son: mama, melanoma, linfoma y cérvix de acuerdo a diferentes registros; y en menor grado el de tiroides, ovario, gastrointestinales y las leucemias. (4)

Los métodos de imágenes utilizados para su diagnóstico deben seguir las guías y recomendaciones utilizadas para pacientes no embarazadas con cáncer, pero se deberá adaptar de acuerdo a la edad gestacional de la paciente y pronóstico de la misma. (5) Se deben preferir los métodos sin radiación ionizante, como la ecografía y la resonancia magnética sin contraste. Para aumentar la sensibilidad en el diagnóstico de cáncer se puede realizar resonancia de cuerpo completo evitando el uso de contraste (gadolinio) debido a que atraviesa la barrera placentaria, aunque hasta el momento no se identificaron efectos adversos en humanos en estudios retrospectivos, con las dosis habitualmente utilizadas. Los métodos que utilizan radiaciones ionizantes pueden tener efectos estocásticos y no estocásticos, esto dependerá de la dosis administrada, tiempo de exposición, la edad gestacional en el momento de la exposición y órganos maternos expuestos. Aunque los métodos de radiodiagnóstico utilizan baja dosis de radiación (< a 50 mGy), la cual demostró no producir daño fetal y con un riesgo cancerígeno similar al innato del embarazo, se deben evitar fuertemente realizar estos estudios durante el periodo de organogénesis. Si el estudio es estrictamente necesario, se deberá realizar con la menor dosis de radiación y tiempo de exposición posibles, pero necesarios para adquirir una imagen diagnóstica. Los contrastes con yodo atraviesan la barrera placentaria y potencialmente podrían inhibir la secreción de hormona tiroidea fetal, si bien en dosis utilizadas habitualmente en estudios de radiodiagnóstico no demostró efecto adverso fetal, se aconseja utilizarlos con la menor dosis posible y midiendo la función tiroidea neonatal. (6)

Tratamientos

Se considera que la estrategia terapéutica empleada debe ser similar a la que se realizaría fuera del embarazo; dependiendo de la edad gestacional y el tipo de cáncer. Debe ser planeada de forma multidisciplinaria entre oncólogos, obstetras, radiólogos y neonatólogos, teniendo en cuenta los deseos, valores y creencias de los padres.

En los últimos años se ha observado un cambio de paradigma en el tratamiento de la embarazada con diagnóstico de cáncer. Inicialmente la conducta era tratar de llegar a las 34 semanas de edad gestacional para finalizar el embarazo e iniciar el tratamiento oncológico. (7) Los resultados del estudio multicéntrico publicado en el 2015 por el grupo de *Networking International* (INCIP) comparando la evolución durante la primera infancia de 129 niños que tuvieron exposición prenatal al cáncer materno con o sin tratamiento (74% quimioterapia, 11% radioterapia, 10% cirugía, 10,9 % ningún tratamiento, 2 % otras drogas) y controles de niños productos de embarazos sin cáncer, demostraron ausencia de diferencias significativas en la maduración cognitiva, el crecimiento y desarrollo o la función cardíaca. (8) Pero se observó una correlación entre prematuridad y retraso cognitivo, efecto independiente del tratamiento del cáncer. De forma similar, en el extenso registro australiano NSW (3) que incluyó 1.788.451 embarazos, dentro de los cuales 601 tuvieron diagnóstico de cáncer prenatal y 1772 en el periodo post natal, tampoco observaron diferencias significativas en la mortalidad neonatal entre embarazos con cáncer respecto a los embarazos controles, pero si una mayor tasa de nacimientos pretérmino. Se concluye entonces, que la prematuridad tiene mayor impacto negativo en el neurodesarrollo durante la primera infancia que

el tratamiento del cáncer materno. (3) Por lo cual la conducta actual es tratar de preservar el embarazo iniciando el tratamiento oncológico durante el mismo y postergar en lo posible el nacimiento.

Otro factor que influyó en este cambio de paradigma, fue el resultado de registros internacionales que observaron en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia fuera del primer trimestre, similar pronóstico de sobrevida que en pacientes con cáncer sin embarazo, para igual estadio de estratificación. (9)

1. Cirugía

El tratamiento quirúrgico es fundamental en los cánceres ginecológicos y puede realizarse con seguridad en cualquier trimestre del embarazo. Aunque el momento de preferencia es el segundo trimestre por el menor riesgo de aborto y menor dimensión y presión del útero grávido, lo que facilita el acceso y disminuye la hipotensión ortostática y el uso de vasoactivos. Se aconseja la posición en decúbito lateral izquierdo para disminuir la hipotensión y el reflujo gastroesofágico con broncoaspiración por el aumento de la presión intraabdominal del útero grávido. Se recomienda el uso de anestesia local o regional.

Se puede realizar con seguridad laparotomía o laparoscopia, pero se aconseja de preferencia esta última por tener menos efectos adversos fetales y menores tiempos operatorios y de estadía hospitalaria. (6) En todos los casos de cáncer de cérvix y vulva se recomienda realizar cesárea en el momento del nacimiento para evitar la diseminación durante el parto.

2. Radioterapia

La utilización de radioterapia durante el embarazo debe considerarse con cautela según valoración de riesgo y beneficio, debido a que la dosis de exposición fetal a radiación es mayor que en los métodos de radiodiagnóstico. Si la exposición a radiación es necesaria, y su localización corresponde a la parte superior de cuerpo (por ejemplo cáncer de cerebro o tiroides), debido a su distancia alejada del útero puede considerarse calculando a través de un medidor *phantom* la dosis total de exposición fetal. (6)

En el cáncer de mama con conducta de preservación del embarazo debe posponerse la radioterapia hasta después del nacimiento.

3. Quimioterapia

La mayoría de los datos disponibles sobre el tratamiento quimioterápico se obtienen de reportes de casos, cohortes retrospectivas y estudios experimentales en animales, dado que las mujeres embarazadas suelen ser excluidas de los ensayos clínicos. Los cambios fisiológicos que se producen durante el embarazo influyen en la farmacocinética de las drogas quimioterápicas y su uso se limita fundamentalmente por el riesgo teratogénico. (10) El primer trimestre es el período de mayor riesgo por afectar a la organogénesis fetal, la incidencia reportada asciende al 21,7% (IC 95% 7,5-43,7) en mujeres expuestas a quimioterapia antes de las 12 semanas de gestación comparadas con un 3% en mujeres que recibieron tratamiento luego de las 12 semanas, por lo que se recomienda demorar el inicio del tratamiento en los casos que fuera posible. (11) Durante el segundo y tercer trimestre el uso de quimioterapia no está asociado a alteraciones teratogénicas significativas respecto a las mujeres que no reciben tratamiento quimioterápico, aunque el nivel de evidencia se limita a reportes de casos. (10,13) En la *tabla 1* se resumen las recomendaciones para los distintos grupos terapéuticos. Se debe hacer especial mención al uso de terapia hormonal (tamoxifeno e inhibidores de la aromataasa) dado que aumenta el riesgo de presentar defectos congénitos por lo que se recomienda diferir su uso hasta el postparto. Los agentes biológicos como el trastuzumab se encuentran contraindicados durante todo el embarazo por provocar oligohidramnios. No se cuenta con suficiente información respecto al uso de los ITK por lo que se desaconseja su uso durante el embarazo. (12,13) El uso de ICI (nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab) aún cuenta con poca y controvertida evidencia durante el embarazo (reportes de casos) por lo que no se recomiendan durante la gestación y su indicación se limita considerando el riesgo-beneficio de la paciente. (11,13,17)

Tratamiento y parto

Se sugiere no demorar el inicio del tratamiento excepto que la fecha de parto esté programada dentro de las 2 a 4 semanas de realizado el diagnóstico. (12,13) Se recomienda suspender la quimioterapia luego de la semana 35 de gestación o dentro de las 3 semanas previas a la fecha de parto por el riesgo de inmunosupresión en la madre en el postparto. (11, 12) El parto por vía vaginal es de elección dado que favorece una rápida recuperación y reinicio del tratamiento si este se encontraba incompleto. La cesárea se limita a indicación obstétrica, a excepción del cáncer de cérvix y vulva como se eplicó con anterioridad. (12,13)

Cardiotoxicidad

En cuanto a la detección de DC-RTC nos encontramos frente a dos escenarios clínicos: la embarazada que recibirá drogas con potencial cardiotóxico y aquellas sobrevivientes de cáncer que desean un embarazo.

En las pacientes que recibirán antraciclinas durante el embarazo se recomienda realizar monitoreo cardiovascular con ecocardiograma Doppler, ECG, biomarcadores al momento del diagnóstico, cada 4 a 8 semanas durante el tratamiento, a la semana 34, y a los 12 meses de seguimiento (*Figura 1*). (18)

En una revisión sistemática y metaanálisis reciente, Nolan y colaboradores estimaron que la incidencia de insuficiencia cardíaca durante la gestación o el primer año posparto en mujeres sobrevivientes de cáncer fue del 1,7%. Los factores de riesgo asociados son la dosis acumulada de antraciclinas, la edad temprana de diagnóstico de cáncer, mayor intervalo de tiempo entre el tratamiento y el embarazo y el uso concomitante de medicación cardiológica. (19) Dado que la tasa de recurrencia oncológica es mayor dentro de los dos años del diagnóstico, si se desea un nuevo embarazo se recomienda su planificación luego de cumplidos dos años de remisión. (12)

La DC-RTC debe tratarse dentro de las recomendaciones para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca durante el embarazo en mujeres sin patología oncológica, así como la continuidad del tratamiento quimioterápico acorde a las guías y estándares en mujeres no embarazadas. (20)

Interrupción del embarazo

Para la decisión de la terminación del embarazo ante el diagnóstico de cáncer e insuficiencia cardíaca se recomienda el abordaje multidisciplinario entre gineco-obstetras, oncólogos, cardiólogos y hematólogos. La decisión dependerá del tipo de cáncer, del estadio al momento del diagnóstico y la mejor opción evaluada de forma individualizada tomando en cuenta la preferencia de la paciente.

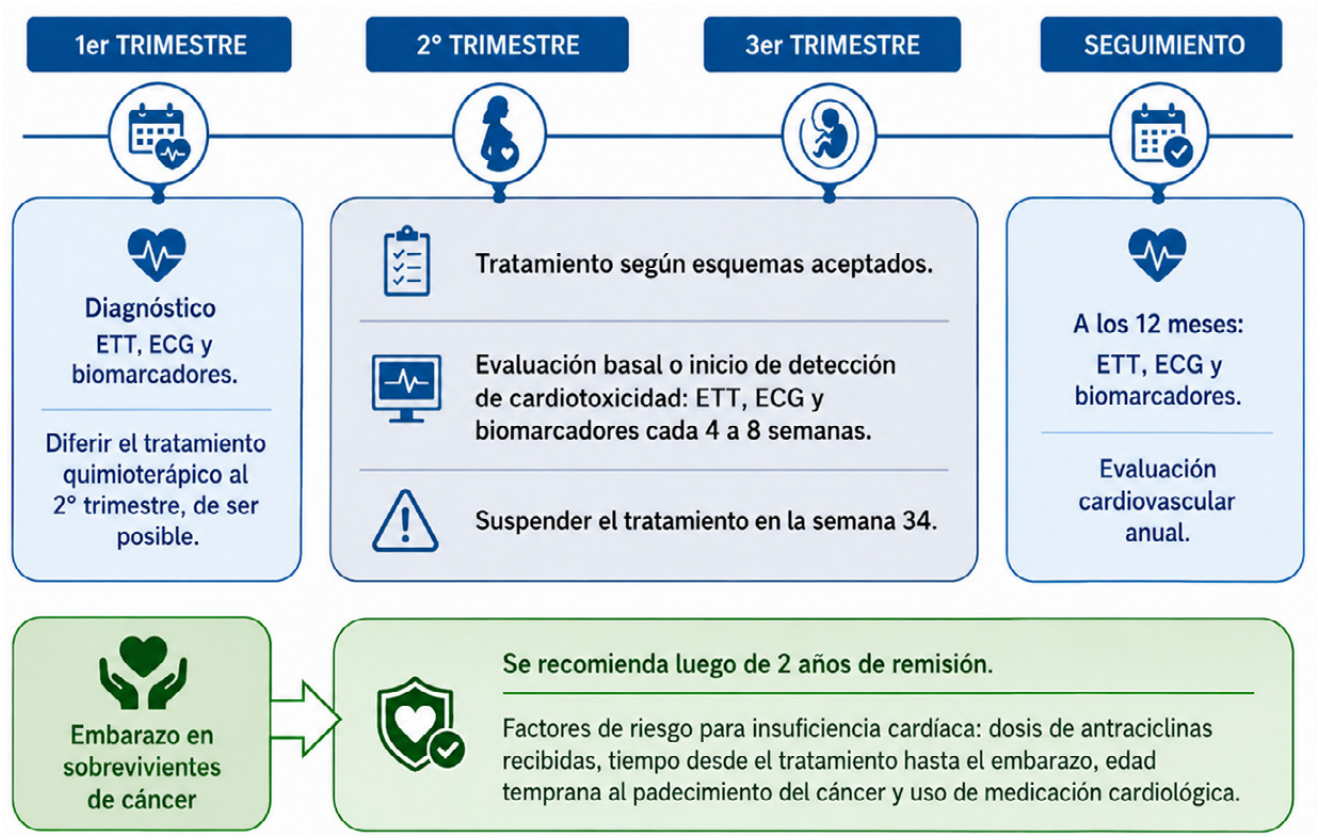
TABLA 1. Resumen de tratamiento sistémico durante el embarazo (Adaptado de Silverstein y col)

GRUPO	1º TRIMESTRE	2º TRIMESTRE	3º TRIMESTRE	COMENTARIOS
Antimetabolitos	Contraindicado	Puede utilizarse citarabina- 5FU	Puede utilizarse citarabina- 5FU	Evitar metotrexate durante todo el embarazo
Agentes Alquilantes	Contraindicado	Aptos	Aptos	
Antraciclinas	Contraindicado	Puede utilizarse Doxorrubicina Epirubicina	Puede utilizarse Doxorrubicina Epirubicina	Evitar Daunorrubicina Idarrubicina
Alcaloides de la vinca	No recomendado	Puede utilizarse Vinblastina Vincristina	Puede utilizarse Vinblastina Vincristina	
Taxanes	No recomendado	Aptos	Aptos	
Platino	Contraindicado	Aptos	Aptos	
ICI	No hay consenso*			
Hormonoterapia	Contraindicados			

ICI: Inhibidores de los puntos de control inmunitario, 5-FU: 5 fluorouracilo

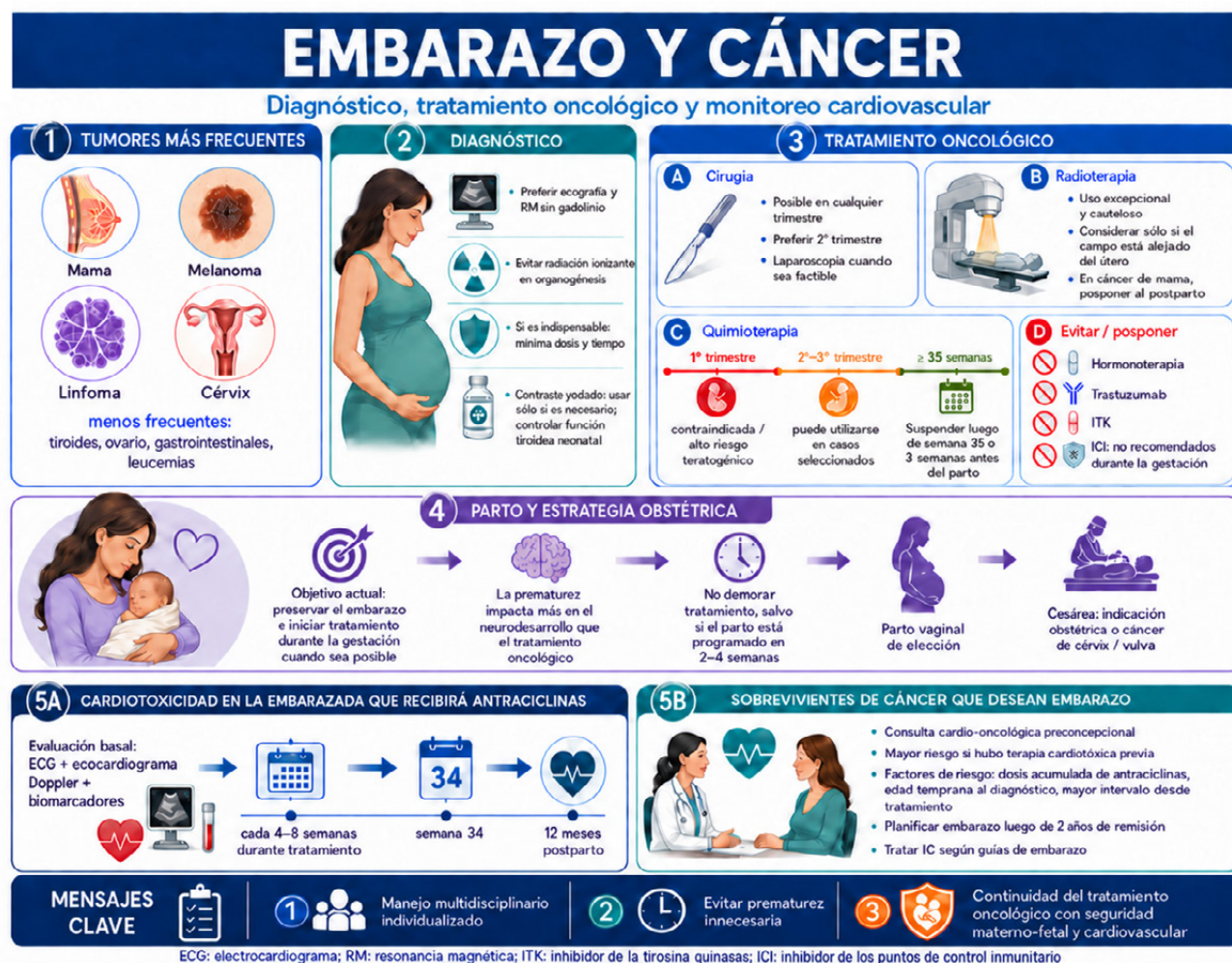
*Resultados controvertidos

FIGURA 1. Monitoreo cardiovascular en tratamiento con antraciclinas



RECOMENDACIONES	CLASE	NIVEL DE EVIDENCIA
Se recomienda que las pacientes con antecedente de cáncer y diagnóstico de embarazo tener una consulta cardio-oncológica previa al inicio del tratamiento y un seguimiento multidisciplinario.	I	C
En las pacientes que recibirán antraciclinas durante el embarazo se recomienda realizar monitoreo cardiovascular con ecocardiograma doppler, electrocardiograma, biomarcadores al momento del diagnóstico, cada 4 a 8 semanas durante el tratamiento, a la semana 34, y a los 12 meses de seguimiento.	I	C
Dado que la tasa de recurrencia oncológica es mayor dentro de los dos años del diagnóstico, si se desea un nuevo embarazo se recomienda su planificación luego de cumplidos dos años de remisión.	I	C
La cardiotoxicidad e IC debe tratarse dentro de las recomendaciones para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca durante el embarazo en mujeres sin patología oncológica.	I	C
Se debe considerar para la estrategia de control de la frecuencia cardíaca preferentemente a los betabloqueantes en pacientes que desarrollan FA en contexto de tratamiento del cáncer activo.	Ila	C

FIGURA CENTRAL. Embarazo y cáncer



BIBLIOGRAFÍA

- Lundberg FE, Stensheim H, Ullenhag GJ, Sahlgren HM, Lindemann K, Fredriksson I, et al. Risk factors for the increasing incidence of pregnancy associated cancer in Sweden – a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2024;103:669-83. <https://doi.org/10.1111/aogs.14677>
- Eibye S, Krüger Kjær S, Mellekjær L. Incidence of pregnancy-associated cancer in Denmark, 1977-2006. *Obstet Gynecol* 2013;122:608-17. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182a057a2>
- Safi N, Li Z, Anazodo A, Remond M, Hayen A, Currow D, et al. Pregnancy associated cancer, timing of birth and clinical decision making—a NSW data linkage study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2023;23:105. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05359-1>
- Baxter MA, Denholm M, Kingdon SJ, Kathirgamakarthygeyan S, Parikh S, Shakir R, et al; National Oncology Trainees Collaborative for Healthcare Research (NOTCH). Cancer in Pregnancy (CARING) – a retrospective study of cancer diagnosed during pregnancy in the United Kingdom. *Br J Cancer* 2024;130:1261-8. <https://doi.org/10.1038/s41416-024-02605-x>
- Schwab R, Anic K, Hasenburger A. Cancer and Pregnancy: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel)* 2021;13:3048. <https://doi.org/10.3390/cancers13123048>
- Amant F, Berveiller P, Boere IA, Cardonick E, Fruscio R, Fumagalli M, et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines based on a third international consensus meeting. *Ann Oncol* 2019;30:1601-12. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz228>
- Storgaard L, Greiber IK, Pedersen BW, Nielsen BB, Karlsen MA. Cancer in pregnancy – The obstetrical management. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2024;103:630-5. <https://doi.org/10.1111/aogs.14653>

8. Amant F, Vandenbroucke T, Verheecke M, Fumagalli M, Halaska MJ, Boere I, et al; International Network on Cancer, Infertility, and Pregnancy (INCIP). Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. *N Engl J Med* 2015;373:1824-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1508913>
9. Cardonick E, Dougherty R, Grana G, Gilmandyar D, Ghaffar S, Usmani A. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer J* 2010;16:76-82. <https://doi.org/10.1097/PPO.0b013e3181ce46f9>
10. Silverstein J, Post AL, Chien AJ, Olin R, Tsai KK, Ngo Z, et al. Multidisciplinary Management of Cancer During Pregnancy. *JCO Oncol Pract* 2020;16:545-57. <https://doi.org/10.1200/OP.20.00077>
11. Arup G, Shravan N. Cancer and Pregnancy in the Post-Roe v. Wade Era: A Comprehensive Review. *Curr Oncol* 2023;30:9448-57. <https://doi.org/10.3390/curroncol30110684>
12. Tan A, Wang W, Long C, Zhang Z, Ngeow J, Mattar C. Pregnancy-associated breast cancer: Management of the mother, fetus and tumour. *Ann Acad Med Singap* 2025;54 :235-46. <https://doi.org/10.47102/annals-acadmedsg.2024320>
13. Cubillo A, Morales S, Goñi E, Matute F, Muñoz JL, Pérez-Díaz D, et al. Multidisciplinary consensus on cancer management during pregnancy. *Clin Transl Oncol* 2021;23:1054-66. <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02491-8>
14. Mittra A, Naqash AR, Murray JH, Finnigan S, Kwak-Kim J, Ivy SP et al. Outcomes of Pregnancy During Immunotherapy Treatment for Cancer: Analysis of Clinical Trials Sponsored by the National Cancer Institute. *Oncologist* 2021;26:e1883-86. <https://doi.org/10.1002/onco.13941>
15. Nosedà R, Müller L, Bedussi F, Fusaroli M, Raschi E, Ceschi A. Immune Checkpoint Inhibitors and Pregnancy: Analysis of the VigiBase® Spontaneous Reporting System. *Cancers* 2023;15 :173. <https://doi.org/10.3390/cancers15010173>
16. Gougis P, Hamy AS, Jochum F, Bihan K, Carbonnel M, Salem JE, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Use During Pregnancy and Outcomes in Pregnant Individuals and Newborns. *JAMA Netw Open* 2024;7:e245625. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.5625>
17. Koutras A, Ntounis T, Fasoulakis Z, Papalios T, Pittokopitou S, Prokopakis I, et al. Cancer Treatment and Immunotherapy during Pregnancy. *Pharmaceutics* 2022;14:2080. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102080>
18. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43:4229-361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
19. Nolan M, Oikonomou EK, Silversides CK, Hines MR, Thompson KA, Campbell BA, et al. Impact of Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction on Risk of Heart Failure in Pregnancy. *JACC CardioOncol* 2020;2:153-62. <https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2020.04.007>
20. Lax J, Piñeiro D, Zylberman M, Aballay L, Baratta S, Bermann A, y cols. Consenso de Cardio-oncología. Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol.* 2019;87(Supl 4):1-102.

11.3. Enfermedad cardíaca carcinoide

La enfermedad cardíaca carcinoide (ECC) constituye la complicación cardiovascular más característica del síndrome carcinoide y se produce por la exposición crónica del endocardio valvular a la serotonina y otros mediadores vasoactivos liberados por tumores neuroendócrinos (TNE) funcionantes. La prevalencia bajó del histórico (50%-70%) a un 20%-30% actual debido al uso de los análogos de somatostatina. (1,2)

La ECC se asocia con una morbilidad significativa, representando una causa importante de insuficiencia cardíaca derecha en pacientes con TNE, sin embargo, la prevalencia global es incierta debido a la falta de un tamizaje sistemático mediante ETT. Su presencia impacta de manera significativa la supervivencia global a 3 años, siendo 31% en comparación con el 69% en aquellos sin ECC. (1) En relación con datos locales y de Latinoamérica, existen series publicadas que han caracterizado la ECC en la región. En una cohorte multicéntrica de 139 pacientes con TNE y síndrome carcinoide de Brasil y Argentina, un 34,5% desarrolló ECC, siendo el riesgo significativamente mayor en aquellos tratados en el sistema público de salud, en presencia de tumores colorrectales o primarios desconocidos y en pacientes con más del 50% de compromiso hepático. Además, la ECC se asoció con peor sobrevida global (HR 2,63). (3) Por otro lado, un estudio paralelo en 137 pacientes de la región, mostró que un tercio de los casos presentaba ECC y que esta complicación se vinculó con un incremento en la utilización de recursos sanitarios (consultas de emergencia, estudios ecocardiográficos y uso de análogos de somatostatina), independientemente de otras variables clínicas. Estos hallazgos resaltan no solo la magnitud del problema en América Latina, sino también la influencia de las inequidades en el acceso a diagnóstico y tratamiento sobre la evolución clínica. La identificación precoz de la ECC y la disponibilidad de terapias efectivas resultan cruciales para mitigar su impacto en la morbilidad de los pacientes con TNE. (4)

Además de su impacto clínico, la ECC es un desafío diagnóstico por su evolución inicialmente silente y la inespecificidad de los síntomas, que muchas veces se confunden con manifestaciones del síndrome carcinoide o la progresión tumoral. Esto lleva a demoras importantes en el diagnóstico, con su consecuente impacto pronóstico. Por ello, en la actualidad, el NT-proBNP en plasma constituye la herramienta más validada para la detección y el seguimiento de la ECC, además de ser un muy importante factor pronóstico en la sobrevida de estos pacientes. (1,2) La medición sistemática del NT-proBNP no reemplaza a la ecocardiografía, sino que se considera el mejor marcador complementario: ayuda a seleccionar a quiénes hacer ETT con mayor frecuencia y también permite monitorizar la progresión.

La fisiopatología de la ECC se encuentra estrechamente ligada a la hipersecreción de serotonina por parte del tumor, en particular cuando existen metástasis hepáticas que permiten que las sustancias vasoactivas eviten la metabolización hepática de primer paso y alcancen la circulación sistémica.

Los mecanismos implicados incluyen:

- a. **Serotonina (5-HT):** principal mediador. Estimula receptores 5-HT_{2B} en células valvulares, promoviendo la proliferación de fibroblastos y el depósito de matriz extracelular. Esto genera engrosamiento, retracción y fijación de las valvas, con regurgitación y/o estenosis. (5-7)
- b. **Otros mediadores vasoactivos:** taquicinas, bradicinina, histamina, prostaglandinas y factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) también participan en la activación de fibroblastos y remodelado endocárdico. (7,8)

El compromiso suele ser mayor en válvula tricúspide (hasta 90%) y pulmonar (hasta 70%), explicado porque las sustancias vasoactivas alcanzan primero el corazón derecho y son inactivadas parcialmente en el lecho pulmonar. (9) La afección izquierda es menos frecuente (15-30%), se relaciona con la presencia de un foramen oval

permeable (FOP), enfermedad broncopulmonar carcinoide (que secreta serotonina directamente en la circulación pulmonar) o con niveles extremadamente elevados de serotonina que saturan la capacidad metabólica pulmonar. (9) El compromiso mixto incluye: casos de afectación bivalvular y multivalvular, con progresión rápida en presencia de síndrome carcinoide refractario. (9, 10)

El resultado final es un fenotipo valvular distintivo: valvas engrosadas, retraídas y adheridas, con movilidad reducida y insuficiencia grave. La afectación del endocardio ventricular y auricular también puede contribuir a disfunción ventricular derecha progresiva. También puede observarse derrame pericárdico y metástasis miocárdicas.

El diagnóstico de la ECC requiere una estrategia multimodal que combine la evaluación clínica, los biomarcadores y los estudios de imágenes, con especial énfasis en la ecocardiografía como herramienta de referencia. *Figura 1.*

1. Evaluación clínica

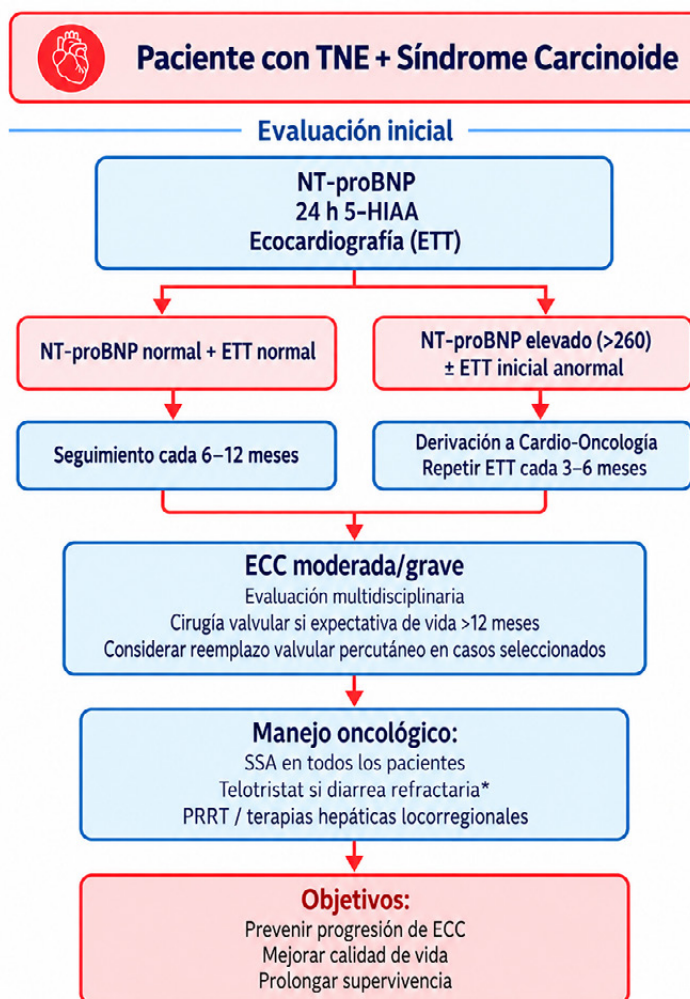
La ECC se manifiesta típicamente como insuficiencia cardíaca derecha progresiva. Los síntomas incluyen disnea de esfuerzo, fatiga, edemas periféricos, ascitis y hepatomegalia congestiva. Los soplos sistólicos (regurgitación tricuspídea) o diastólicos (estenosis pulmonar) son hallazgos frecuentes. Sin embargo, hasta un 50% de los pacientes pueden estar oligosintomáticos en fases iniciales, lo que refuerza la importancia del testeo sistemático. (10,11)

2. Biomarcadores

- NT-proBNP:** es el biomarcador más sensible y específico para la detección precoz y seguimiento de ECC. Valores >260 pg/ml presentan sensibilidad del 92% y especificidad del 91% para la presencia de ECC. (1,12) Se correlacionan positivamente con la carga tumoral, la agresividad del síndrome carcinoide, la clase funcional de la *New York Heart Association (NYHA)* y finalmente, con la mortalidad global. (1) Permite monitorizar la progresión de la enfermedad y la respuesta postquirúrgica tras el reemplazo valvular. Una metodología de *screening* propuesta recientemente en la guía europea sobre Cardio-Oncología publicada en 2022, medir NT-proBNP cada 6 meses y realizar un ETT en aquellos pacientes que presenten valores elevados. (13)
- Ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) urinario de 24 hs:** niveles persistentemente elevados (>300 mmol /24h) se asocian con mayor riesgo de ECC y progresión rápida. Su combinación con NT-proBNP aumenta la capacidad predictiva y el rendimiento del *screening*. (10,11)
- Serotonina plasmática / 5-HIAA plasmático:** Alternativas más estables que la orina de 24 hs, aunque todavía no están estandarizadas universalmente.

FIGURA 1.

Diagnóstico de la Enfermedad cardíaca carcinoide (ECC)



TNE: tumores neuroendócrinos; ECC: enfermedad cardíaca carcinoide; SSA: análogos de la somatostatina; PRRT: terapia con radionúclidos de receptores peptídicos

3. Estudios por imágenes

- a. **ETT:** es el método de elección para diagnóstico y seguimiento. Permite evaluar engrosamiento, retracción y fijación valvular, con insuficiencia tricuspídea grave como el hallazgo más típico. Debe realizarse en todo paciente con síndrome carcinoide al momento del diagnóstico, incorporando de ser posible la inyección de solución salina agitada para evaluar presencia de foramen oval permeable. Se recomienda ETT basal en todo paciente con síndrome carcinoide, especialmente si presenta metástasis hepáticas, elevación de NT-proBNP, 5-HIAA elevado o síntomas sugestivos de insuficiencia cardíaca derecha. En ausencia de ECC, el seguimiento puede realizarse cada 6–12 meses, ajustado al riesgo clínico y bioquímico. En pacientes con ECC establecida, el ETT debe repetirse cada 3–6 meses según el grado de compromiso valvular, función ventricular derecha, síntomas y plan terapéutico. Limitación: en fases iniciales, la afectación puede ser sutil y pasar inadvertida. (14)
- b. **Ecocardiograma transesofágico (ETE):** útil en casos de ventana acústica limitada o para planificación prequirúrgica.
- c. **RMC:** es el método de referencia para cuantificación de volúmenes y función ventricular derecha, donde la ecocardiografía tiene limitaciones. Permite caracterizar el grado de regurgitación tricuspídea/pulmonar y la fibrosis miocárdica. Recomendado en pacientes con ECC cuando la ecocardiografía es inconclusa o se requiere caracterización más detallada. (15)
- d. **TC cardíaca:** puede aportar información anatómica precisa en la planificación de cirugía o intervenciones percutáneas (ejemplo: *valve-in-valve*). Estudios recientes sugieren que puede resultar útil para caracterizar el engrosamiento valvular y el compromiso endocárdico. (14,15)

El tratamiento de la ECC requiere un abordaje integral en el marco de un equipo multidisciplinario que incluya oncólogos, cardio-oncólogos, cardiólogos clínicos, imagenólogos, cirujanos cardiovasculares y anestesiólogos con experiencia en estos pacientes. La decisión terapéutica depende de la severidad de la disfunción valvular, la repercusión clínica y la expectativa de vida en relación con la evolución tumoral.

1. Tratamiento médico (cardiológico): El manejo farmacológico en la ECC tiene un papel paliativo y de soporte, ya que no modifica el curso natural de la enfermedad valvular. Incluye diuréticos de asa, restricción de sal y líquidos, inotrópicos y vasodilatadores en paciente críticos. La anticoagulación no se indica de rutina, pero debe individualizarse en pacientes con fibrilación auricular o prótesis valvulares. Es fundamental entender que los fármacos no detienen la progresión valvular; el tratamiento definitivo es quirúrgico o percutáneo. (5,11)

2. Cirugía valvular (tratamiento de elección): El reemplazo valvular quirúrgico constituye el pilar terapéutico en ECC avanzada, y se asocia, en series observacionales, con mejoría sintomática, reducción de biomarcadores y mayor supervivencia en pacientes seleccionados. Al tratarse de una intervención sobre cavidades de baja presión con alto riesgo protrombótico, las prótesis valvulares biológicas son de preferencia a las prótesis mecánicas. Las indicaciones actuales de tratamiento quirúrgico incluyen a todos los pacientes con expectativa de vida >12 meses en el contexto del tumor, idealmente con enfermedad tumoral controlada y:

- ECC con afectación valvular grave sintomática.
- Valvulopatía grave asintomática con deterioro progresivo de la función ventricular derecha o dilatación significativa.
- La evaluación de la regurgitación tricuspídea mediante el TRI-SCORE puede contribuir a estimar el riesgo quirúrgico en pacientes con insuficiencia tricuspídea grave; sin embargo, no fue desarrollado específicamente para enfermedad cardíaca carcinoide. Por ello, su uso debe complementar, y no reemplazar, la evaluación individual por el equipo multidisciplinario. (15)

En casos de disfunción ventricular grave e hipertensión pulmonar, las recientes guías europeas de valvulopatías recomiendan el tratamiento médico dado el alto riesgo quirúrgico para pacientes con insuficiencia tricuspídea grave. (17)

Resultados quirúrgicos: Las complicaciones incluyen al BAV con requerimiento de implante de marcapasos definitivo en un 25% de los casos. (13) Estudios retrospectivos demuestran mejoría marcada de la capacidad funcional y reducción de NT-proBNP después de cirugía. La supervivencia mediana postoperatoria varía entre 6 y 11 años, dependiendo del control tumoral y el estado basal del paciente. (15) Se ha informado una mortalidad perioperatoria del 5–10%, pero considerablemente menor en centros de referencia con experiencia en ECC.

3. Intervenciones percutáneas: existen escasos reportes de intervenciones percutáneas para el tratamiento de la valvulopatía tricuspíde o pulmonar carcinóide, por lo cual se requiere más información e investigación antes de poder dar una recomendación. La técnica de *valve-in-valve* percutáneo en pacientes ya operados constituye una opción en casos con bioprótesis degeneradas o contraindicación a cirugía convencional. (11) Aunque estas estrategias no sustituyen al reemplazo quirúrgico, ofrecen una alternativa en casos seleccionados de alto riesgo. En los pacientes con compromiso de válvulas izquierdas, puede considerarse el cierre percutáneo del cortocircuito, aun cuando también existen pocos reportes de casos.

4. Manejo oncológico y endocrinológico: el control del tumor y de la hipersecreción hormonal es esencial para prevenir la progresión de la ECC y mejorar el pronóstico. Los análogos de la somatostatina (SSA) constituyen la primera línea para el control sintomático y bioquímico (reducen la secreción hormonal). El telotristat etilo, un inhibidor de la triptófano hidroxilasa, es útil en síndrome carcinóide refractario para reducir niveles de 5-HIAA. Sin embargo, no se encuentra actualmente disponible en Argentina.

La terapia con radionúclidos de receptores peptídicos (PRRT) con ^{177}Lu -DOTA-TATE y terapias hepáticas locorregionales reducen la carga tumoral y la secreción, mejorando la estabilidad clínica y facilitando la cirugía cardíaca. (19, 20)

5. Estrategia multidisciplinaria: la evaluación prequirúrgica debe incluir la optimización del estado hemodinámico, el control del síndrome carcinóide (SSA + octreotida en infusión perioperatoria para evitar crisis carcinóide) y la discusión en comité multidisciplinario.

En pacientes con síndrome carcinóide sometidos a cirugía cardíaca, anestesia general o procedimientos invasivos mayores, se recomienda prevención de crisis carcinóide mediante optimización hormonal preoperatoria y perfusión de octreotida antes, durante y después del procedimiento, de acuerdo con protocolos institucionales y disponibilidad local.

Una crisis carcinóide está mediada por la liberación de sustancias biológicamente activas, que provocan oscilaciones de la presión arterial con predominio de hipotensión, taquicardia, rubor, arritmias, sibilancias por broncoconstricción y síntomas del sistema nervioso central. Por ello se recomienda perfusión continua de octreotida en las horas previas a la cirugía, durante el procedimiento y en las horas posteriores. (11,14) El seguimiento postquirúrgico con NT-proBNP y ETT seriados para monitorizar función valvular protésica y detección precoz de recurrencia es recomendada.

A pesar de los avances terapéuticos en oncología y cardiología, el pronóstico continúa siendo adverso cuando no se detecta precozmente. La presencia de ECC reduce a la mitad la supervivencia, así series contemporáneas reportan una mediana de supervivencia de 8–10 años en pacientes sin ECC y de 4–5 años en aquellos con ECC establecida. La cohorte SwissNET demostró que la detección temprana mediante screening ecocardiográfico se asocia con supervivencia significativamente más prolongada. (21) Luego del reemplazo tricuspídeo o pulmonar con bioprótesis, la supervivencia mediana se extiende entre 6 y 11 años, dependiendo del control tumoral y del estado clínico al momento de la intervención.

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD CARCINOIDE CARDÍACA	CLASE	NIVEL DE EVIDENCIA
Se recomienda realizar ETT y determinación de NT-porBNP basal en todos los pacientes con síndrome carcinoide.	I	B
En caso de cardiopatía carcinoide establecida, se recomienda realizar un ETT cada 3- 6 meses, dependiendo de la gravedad de la cardiopatía carcinoide establecida y del estado clínico.	I	B
En pacientes sin ECC se recomienda realizar ETT y determinación de NT-porBNP cada 6-12 meses en pacientes sin ECC.	I	C
Se recomienda optimizar el control hormonal con análogos de somatostatina como primera línea en síndrome carcinoide.	I	B
Por el alto riesgo de crisis carcinoide se recomienda infusión continua de octreotida antes, durante y posterior a una cirugía cardíaca o procedimientos mayores.	I	C
Se recomienda que la decisión quirúrgicas sea tomada con la participación de un equipo multidisciplinario.	I	C
Se recomienda reemplazo valvular en valvulopatía tricuspídea o pulmonar carcinoide grave sintomática con expectativa de vida >12 meses.	I	C
Se debe considerar reemplazo valvular en valvulopatía tricuspídea o pulmonar carcinoide grave asintomática, disfunción o dilatación ventricular derecha leve a moderada, un TRI-SCORE igual o menor a 6 y con expectativa de vida >12 meses.	Ila	C

FIGURA CENTRAL. Enfermedad cardíaca carcinoide



BIBLIOGRAFÍA

- Algeri L, Falkman L, Spada F, Frassoni S, Bagnardi V, Boselli S, et al. Carcinoid heart disease in patients with advanced small-intestinal neuroendocrine tumors and carcinoid syndrome: a retrospective experience from two European referral centers. *ESMO Open* 2024;9:103959. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2024.103959>
- Grozinsky-Glasberg S, Davar J, Hofland J, Dobson R, Prasad V, Pascher A, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2022 Guidance Paper for Carcinoid Syndrome and Carcinoid Heart Disease. *J Neuroendocrinol* 2022;34:e13146. <https://doi.org/10.1111/jne.13146>
- Tanaka H, Uema D, Rego JFM, Weschenfelder RF, D'Agustini N, Filho DRR, et al. Health resource utilisation by patients with neuroendocrine tumours with or without carcinoid heart disease: a multinational study. *Ecancermedicallscience* 2020;14:1141. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.1141>
- Uema D, Alves C, Mesquita M, Nuñez JE, Siepmann T, Angel M, et al. Carcinoid Heart Disease and Decreased Overall Survival among Patients with Neuroendocrine Tumors: A Retrospective Multicenter Latin American Cohort Study. *J Clin Med* 2019;8:405. <https://doi.org/10.3390/jcm8030405>
- Fox DJ, Khattar RS. Carcinoid heart disease: presentation, diagnosis, and management. *Heart* 2004;90:1224-8. <https://doi.org/10.1136/hrt.2004.040329>
- Møller JE, Connolly HM, Rubin J, Seward JB, Modesto K, Pellikka PA. Factors associated with progression of carcinoid heart disease. *N Engl J Med* 2003;348:1005-15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021451>
- Grozinsky-Glasberg S, Grossman AB, Gross DJ. Carcinoid heart disease: from pathophysiology to treatment—"Something in the way it moves". *Neuroendocrinology* 2015;101:263-73. <https://doi.org/10.1159/000381930>

8. Gustafsson BI, Hauso O, Drozdov I, Kidd M, Modlin IM. Carcinoid heart disease. *Int J Cardiol* 2008;129:318–24. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.02.019>
9. Luis SA, Pellikka PA. Carcinoid heart disease: Diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016;30:149–58. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2015.09.005>
10. Dobson R, Burgess MI, Pritchard DM, Cuthbertson DJ. The clinical presentation and management of carcinoid heart disease. *Int J Cardiol* 2014;173:29–32. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.02.037>
11. Davar J, Connolly HM, Caplin ME, Pavel M, Zacks J, Bhattacharyya S, et al. Diagnosing and Managing Carcinoid Heart Disease in Patients With Neuroendocrine Tumors: An Expert Statement. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1288–304. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.030>
12. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Caplin ME, Davar J. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker of the presence of carcinoid heart disease. *Am J Cardiol* 2008;102:938–42. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.05.047>
13. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43:4229–361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
14. Steeds RP, Sagar V, Shetty S, Allen J, Howard L, Russell D, et al. Multidisciplinary team management of carcinoid heart disease. *Endocr Connect* 2019;8:R184–99. <https://doi.org/10.1530/EC-19-0413>
15. Pellikka PA, Tajik AJ, Khandheria BK, Seward JB, Callahan JA, Pitot HC, et al. Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation* 1993;87:1188–96. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.87.4.1188>
16. Dreyfus J, Audureau E, Bohbot Y, Coisne A, Lavie-Badie Y, Bouchery M, et al. TRI-SCORE: a new risk score for in-hospital mortality prediction after isolated tricuspid valve surgery. *Eur Heart J* 2022;43:654–62. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab679>
17. Praz F, Borger MA, Lanz J, Marin-Cuartas M, Abreu A, Adamo M, et al; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2025 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2025;46:4635–736. <https://doi.org/10.1093/ehjcts/ezaf393>
18. Kar S, Makkar RR, Whisenant BK, Hamid N, Naik H, Tadros P, et al; TRILUMINATE Pivotal Investigators. Two-Year Outcomes of Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Severe Tricuspid Regurgitation: The TRILUMINATE Pivotal Randomized Controlled Trial. *Circulation* 2025;151:1630–8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.125.074536>
19. Connolly HM, Schaff HV, Abel MD, Rubin J, Askew JW, Li Z, et al. Early and late outcomes of surgical treatment in carcinoid heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2189–96. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.014>
20. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al; NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 trial of 177Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2017;376:125–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607427>
21. Grundmann E, Curioni-Fontecedro A, Christ E, Siebenhüner AR. Outcome of carcinoid heart syndrome in patients enrolled in the SwissNet cohort. *BMC Cancer* 2023;23:338. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10739-z>

11.4. Cáncer en la persona mayor

La población de personas mayores (PM) con cáncer constituye un grupo heterogéneo y complejo. Se estima que entre el 50% y el 60% de los nuevos diagnósticos de cáncer ocurren en PM de 65 años. (1) En este sentido, la toma de decisiones en base a la edad cronológica ofrece limitaciones frente a la edad biológica y la valoración integral del continuo funcional (robusto-frágil) adquiere especial relevancia en pacientes oncológicos, ya que condiciona directamente la toma de decisiones y los desenlaces clínicos.

Fragilidad: concepto y relevancia clínica

En la práctica clínica, debe diferenciarse la edad cronológica de la edad biológica, ya que el envejecimiento es un proceso heterogéneo y no uniforme. En este contexto, la fragilidad constituye un concepto central, definido como un síndrome clínico multicausal, independiente de la edad cronológica, influenciado por factores genéticos, clínicos, ambientales y psicosociales, y caracterizado por una reducción de la reserva biológica y un aumento de la vulnerabilidad frente a factores estresantes. (2) La fragilidad se asocia con un impacto negativo en el constructo del envejecimiento saludable y con desenlaces adversos en salud como la pérdida de la autonomía, discapacidad y el aumento de la mortalidad. Asimismo, se destaca que es dinámica, multidimensional, y potencialmente reversible, que puede presentarse en diferentes grados a lo largo del tiempo en un mismo individuo y puede comprometer distintos dominios de la persona, entre ellos el funcional, cognitivo, nutricional y psicosocial. Por ello, además de su detección precoz, resulta prioritario promover estrategias de prevención primaria, orientadas a sostener la robustez y reducir el riesgo cardiovascular. En este sentido, se reconocen cuatro pilares fundamentales: vacunación, adecuación farmacológica, alimentación y nutrición saludables y actividad física adaptada. Su implementación constituye una base estratégica para preservar la funcionalidad y promover una longevidad saludable en las personas mayores, independiente de la multimorbilidad y la carga de enfermedad.

Importancia de medir la fragilidad

La prevalencia de fragilidad en PM con cáncer se sitúa entre el 40% y el 50%. (3) Su detección es un marcador pronóstico fundamental, ya que se asocia a mayor mortalidad, riesgo de toxicidad con el tratamiento (grados 3 a 5), abandono terapéutico, hospitalizaciones, declinación funcional, dependencia, y a una disminución de la calidad de vida. (4)

Dada la relevancia clínica, las guías internacionales de oncogeriatría SIOG (*Society of Geriatric Oncology*) y ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) recomiendan una búsqueda sistemática de fragilidad previo al inicio del tratamiento oncológico en PM. (5,6) En contraste, las guías internacionales de cardio-oncología no hacen referencia explícita a la fragilidad, limitándose a considerar la edad como un factor de riesgo para la toxicidad y los eventos cardiovasculares. Hasta el momento, no han emitido recomendaciones específicas sobre la evaluación sistemática de la fragilidad ni sobre su integración en el manejo de la cardiotoxicidad. En cambio, únicamente han resaltado la necesidad de profundizar en la investigación sobre el impacto que tendría el diagnóstico y tratamiento precoz de la toxicidad cardiovascular asociada a la terapia oncológica en la evolución de la fragilidad. (7)

En cardio-geriatría, se ha descripto ampliamente la relación bidireccional entre la ECV y la fragilidad, dado que ambas condiciones se potencian mutuamente y se asocian con peor pronóstico clínico. La presencia de ECV favorece el desarrollo y progresión de la fragilidad en las personas mayores y, a su vez, la fragilidad se asocia con mayor incidencia, progresión y peor evolución de la ECV. (2) En este contexto, el cáncer, la fragilidad y la enfermedad cardiovascular no deben entenderse como entidades aisladas, sino como procesos interrelacionados que comparten mecanismos fisiopatológicos y se retroalimentan entre sí. Por ello, este fenómeno puede conceptualizarse como un binomio clínico y fisiopatológico, en el que predominan vías comunes como la inflamación crónica, la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo, las alteraciones neuroendocrinas, la sarcopenia y los determinantes psicosociales. (Figura 1). (8)

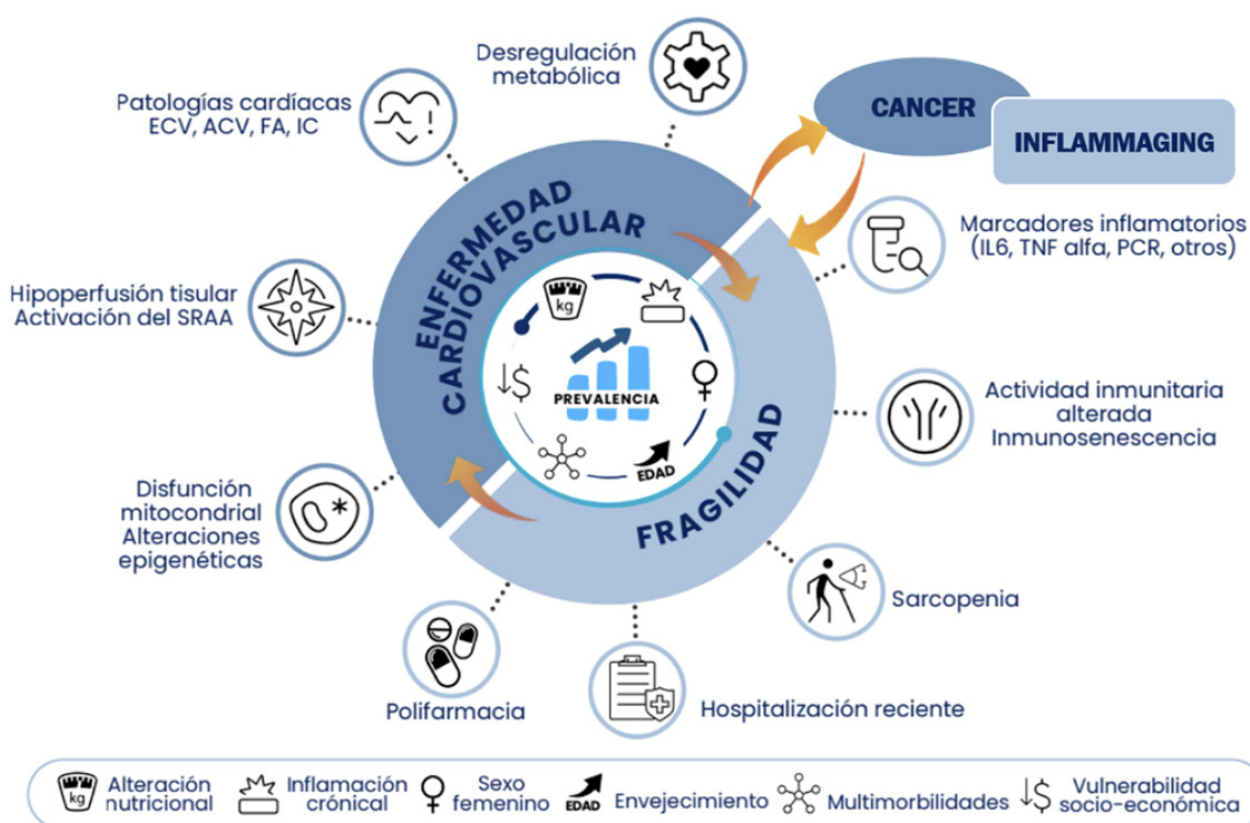
Fisiopatología de la fragilidad en cardio-oncología:

Se han propuesto múltiples mecanismos para explicar la génesis y progresión de la fragilidad en pacientes con cáncer, dentro de los cuales se puede destacar:

- **Vía inflamatoria:** niveles elevados de proteína C reactiva (PCR) e interleucina-6 (IL-6), exacerbados por el cáncer y los tratamientos cardiotóxicos, aceleran la disfunción cardiovascular y el deterioro muscular.
- **Vía neuroendocrina y metabólica:** el cáncer y el estrés asociado al tratamiento pueden inducir la activación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal, elevando el cortisol y promoviendo el catabolismo muscular e insulino-resistencia. A ello se le suma la asociación de la quimioterapia con el estrés oxidativo y disfunción mitocondrial.
- **Vía cardiovascular:** algunas terapias antineoplásicas, como las antraciclinas o los agentes dirigidos a HER2 pueden causar daño directo, generando disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca y arritmias.
- **Vía musculoesquelética:** la anorexia, la fatiga, la inactividad y la caquexia inducida por el tumor contribuyen a la sarcopenia, reduciendo la resiliencia del paciente.
- **Vía psicosocial:** el dolor, la ansiedad, la depresión y el aislamiento social agravan el riesgo de fragilidad, promoviendo el incremento de la inflamación y la disregulación neuroendocrina. (9)

Diversos ensayos clínicos randomizados han evaluado el efecto de la valoración geriátrica integral (VGI) como intervención de soporte junto con el tratamiento oncológico sistémico o la radioterapia. (10) Los ensayos randomizados GAIN y GAP70+ demostraron una reducción de la toxicidad grave relacionada con el tratamiento sistémico cuando la VGI se integró al plan terapéutico, y revisiones recientes muestran que su incorporación modifica las decisiones terapéuticas en un 31% de los casos, generalmente hacia esquemas menos intensivos o adaptados. Este enfoque es particularmente valioso en cardio-oncología, donde la toma de decisiones exige balancear el beneficio oncológico con la seguridad cardiovascular. (11-13)

FIGURA 1. Fragilidad, ECV y cáncer: Relación tri direccional Adaptado de Documento de posición sobre fragilidad y valoración integral en Cardiología. Rev Argent Cardiol 2025; 025;93 (Suplemento 2): 1-87. Palacio MS, Blanco P, Suárez G y col. inflammaging : estado inflamatorio crónica asociado al envejecimiento

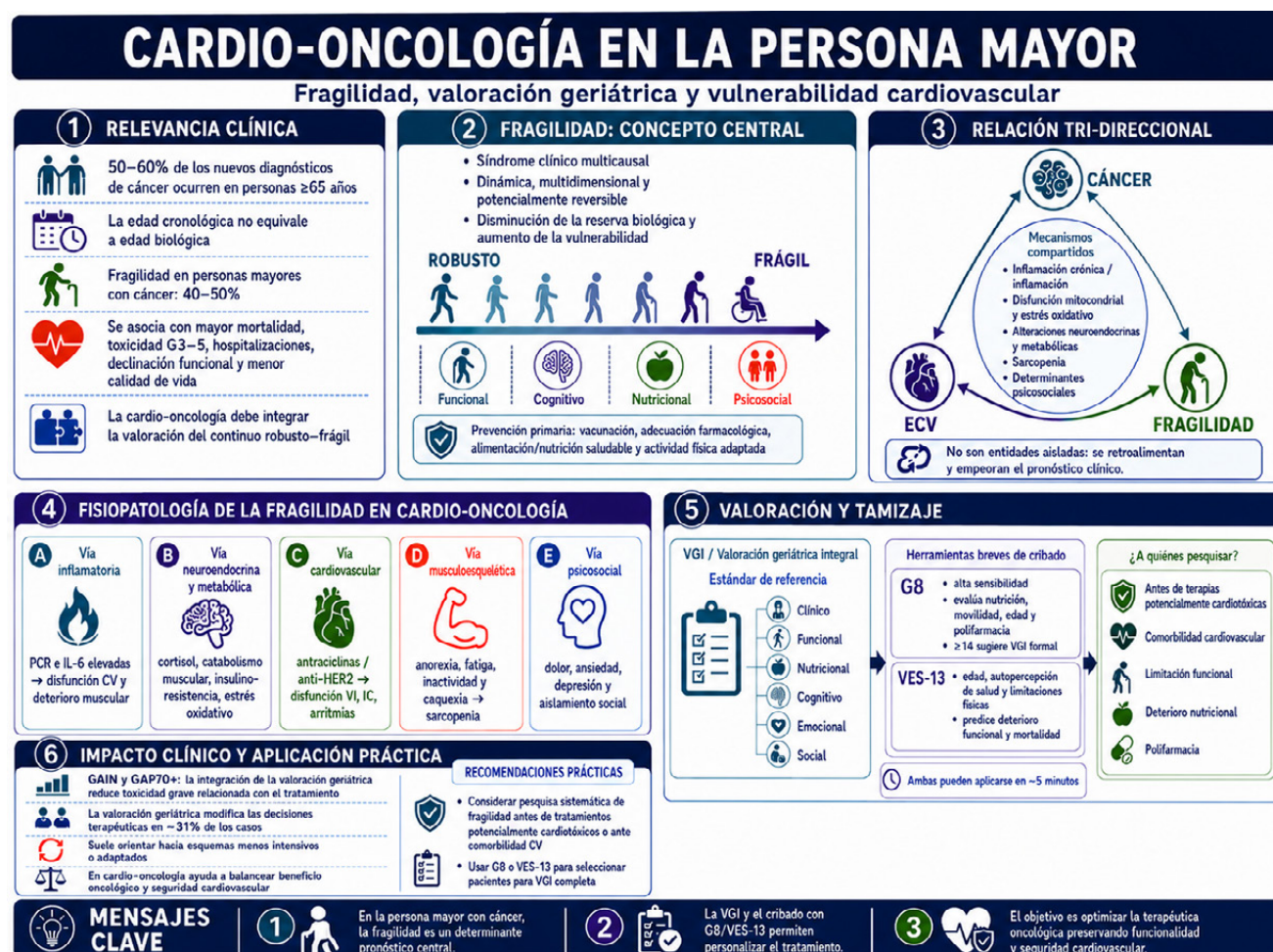


Herramientas de valoración y tamizaje de la fragilidad

Existen diversas herramientas para evaluar la fragilidad. La VGI es considerada el estándar de referencia, ya que permite explorar de manera multidimensional los dominios clínico, funcional, nutricional, cognitivo, emocional y social, ofreciendo una visión global del paciente y de los factores que condicionan su reserva fisiológica. Su utilidad excede la mera clasificación clínica, dado que aporta información relevante para orientar la toma de decisiones terapéuticas, anticipar la toxicidad asociada al tratamiento sistémico y estimar el riesgo de mortalidad, hospitalización y deterioro funcional en el corto y mediano plazo. (14) Todas las dimensiones evaluadas por la VGI se encuentran estrechamente interrelacionadas, por lo que la alteración de una de ellas suele repercutir sobre las restantes. A pesar de su valor clínico, la implementación sistemática de la VGI puede verse limitada en la práctica cotidiana por requerir tiempo suficiente y personal entrenado. Por ello, se han desarrollado herramientas de cribado breves destinadas a identificar qué pacientes deberían ser derivados a una VGI completa. Entre las más utilizadas y validadas en población oncológica se encuentran el Geriatric-8 (G8), el *Vulnerable Elderly Survey* (VES-13) y la versión flamenca del *Triage Risk Screening Tool* (TRST), entre otras.

El G8, diseñado específicamente como el primer método de cribado en personas mayores con patología oncológica. Se caracteriza por su alta sensibilidad, una especificidad razonable y un elevado valor predictivo negativo. Evalúa nutrición, movilidad, edad y polifarmacia. Un puntaje ≤ 14 sugiere la necesidad de una evaluación geriátrica formal. (15) Por su parte, el VES-13 fue concebido inicialmente para identificar vulnerabilidad en personas mayores de la comunidad y luego validado en población oncológica. Se centra en la edad, la autopercepción de salud y las limitaciones físicas. Esta herramienta predice el riesgo de deterioro funcional y mortalidad a dos años de seguimiento, destacándose por su mayor especificidad. (16) Ambas escalas presentan ventajas prácticas: no requieren entrenamiento especializado, pueden aplicarse en apenas cinco minutos y están disponibles en formato de calculadoras online, lo que facilita su incorporación en la rutina clínica.

FIGURA CENTRAL. Cardio-oncología en la persona mayor



BIBLIOGRAFÍA

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87-108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>
2. Palacio MS, Blanco P, Suárez G, Villalba Nuñez M, Schygiel P, Tavella MJ, y col. Documento de posición sobre fragilidad y valoración integral en Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2025;93(Supl 2):1-87. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v93.i4.20917>
3. Handforth C, Clegg A, Young C, Simpkins S, Seymour MT, Selby PJ, et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. *Ann Oncol* 2015;26:1091-101. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl540>
4. Pearce J, Martin S, Heritage S, Khoury EG, Kucharczak J, Nuamek T, et al. Frailty and outcomes in adults undergoing systemic anticancer treatment: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2025;117:1316-39. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaf017>
5. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen ML, Extermann M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:2595-603. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8347>
6. Dale W, Klepin HD, Williams GR, Alibhai SMH, Bergerot C, Brintzenhofeszc K, et al. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Systemic Cancer Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Onco* 2023;41:4293-312. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00933>
7. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43:4229-361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
8. Ioffe D, Bhatia Patel SC, Gandhi S, Hamad EA, Dotan E. Cardiovascular Concerns, Cancer Treatment, and Biological and Chronological Aging in Cancer: JACC Family Series. *JACC CardioOncol* 2024;6:143-58. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.02.001>
9. Amsalu E, Nguyen TV, Klimis H, Woodward M, Nguyen T. The Role of Frailty in Cardio-oncology and its Challenges. *Eur Cardiol Rev* 2025;20:e35. <https://doi.org/10.15420/ecr.2025.57>
10. Disalvo D, Moth E, Soo WK, Garcia MV, Blinman P, Steer C, et al. The effect of comprehensive geriatric assessment on care received treatment completion, toxicity, cancer-related and geriatric assessment outcomes, and quality of life for older adults receiving systemic anti-cancer treatment: A systematic review. *J Geriatr Oncol* 2023;14:101585. <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2023.101585>
11. Li D, Sun CL, Kim H, Soto-Perez-de-Celis E, Chung V, Koczywas M, et al. Geriatric Assessment-Driven Intervention (GAIN) on Chemotherapy-Related Toxic Effects in Older Adults With Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021;7:e214158. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.4158>
12. Mohile SG, Mohamed MR, Xu H, Culakova E, Lo KP, Magnuson A, et al. Evaluation of geriatric assessment and management on the toxic effects of cancer treatment (GAP70+): a cluster-randomised study. *Lancet* 2021;398:1894-904. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01789-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01789-X)
13. Warnock C, Ulman J, Skilbeck J, Tod A. Patient and staff perspectives on the concept of frailty and its role in assessment and decision making in treatment for older people with lung cancer. *Eur J Oncol Nurs* 2024;71:102611. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2024.102611>
14. Giger AW, Ditzel HM, Lund CM, Ewertz M, Ditzel HJ, Ørum M, et al. Geriatric screening and frailty intervention in older patients with cancer. *Ugeskr Laeger* 2024;186:V06230352. <https://doi.org/10.61409/V06230352>
15. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, et al. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol* 2012;23:2166-72. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr587>
16. Min L, Yoon W, Mariano J, Wenger NS, Elliott MN, Kamberg C, et al. The vulnerable elders-13 survey predicts 5-year functional decline and mortality outcomes in older ambulatory care patients. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:2070-6. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02497.x>

11.5. Adultos con cardiopatías congénitas

Debido al avance en el diagnóstico y tratamiento de las cardiopatías congénitas (CC) la sobrevida ha aumentado drásticamente. Se estima que más del 97% de los pacientes con CC alcanzan la edad adulta. (1) La mejora de la supervivencia hasta la edad adulta es más notable en aquellos con CC graves, y actualmente se espera que el 90% de los niños diagnosticados con CC grave sobrevivan hasta los 18 años. (2) Como resultado, y desde hace más de una década a nivel mundial, la población de adultos con CC supera a la de niños, y este número continúa creciendo exponencialmente, abarcando progresivamente a pacientes de edad avanzada. (3) A medida que la supervivencia de estos pacientes ha mejorado, en la edad adulta tienen un riesgo cada vez mayor de desarrollar enfermedades no cardíacas, incluyendo neoplasias malignas. (4) Los estudios señalan que el riesgo de cáncer en pacientes con CC es mayor en comparación con pacientes sin CC. (5) Se ha encontrado que los niños y adultos jóvenes con CC presentan un riesgo 2 veces mayor de desarrollar cáncer en comparación con controles sanos. (1) En esta población el cáncer es una de las causas principales de mortalidad por causa no cardiológica. El riesgo de desarrollar IC es más de cuatro veces mayor en pacientes con CC y cáncer que en pacientes con cáncer sin CC. Esto es en parte atribuible al ya elevado riesgo de IC inherente a la CC y podría indicar una mayor susceptibilidad al cáncer y a su tratamiento en pacientes con CC. (5) A pesar de la relevancia de estas asociaciones, el análisis de esta subpoblación de adultos con CC con cáncer no ha sido incluido en las guías para el manejo de los adultos con CC ni en las de cardio-oncología publicadas hasta la fecha. De la misma manera, no hay estudios que describan los resultados a largo plazo de estos pacientes luego del diagnóstico de cáncer, ni tampoco sobre la seguridad y la tolerancia de los tratamientos oncológicos potencialmente cardiotoxicos en el contexto de una enfermedad cardíaca preexistente, a menudo compleja. (6)

11.5.1. Riesgo de desarrollo de cáncer en adultos con cardiopatías congénitas

La incidencia de cáncer en la población de adultos con CC fue evaluada en numerosos estudios. Venkatesh y col, encontraron en una serie pequeña de adultos con CC con cáncer que las neoplasias hematológicas fueron el cáncer primario más común, representando el 24% de todos los cánceres, seguido del cancer de mama (21%) y el de piel (12%). El carcinoma hepatocelular fue el cuarto más común (9%), junto con los urológicos; 5 de los 7 pacientes con CC habían recibido previamente un tratamiento paliativo con Fontan. (6) En un estudio de Karazisi y cols. tomaron como base los Registros de Salud Suecos evaluando 4012 pacientes con CC. El 4% desarrolló cáncer. El diagnóstico de cáncer con la mayor tasa de incidencia fue el cáncer primario en tejido linfóide, hematopoyético o relacionado (el segundo más alto al excluir a los pacientes con síndromes y receptores de trasplantes de órganos). Al dividir a los pacientes en diferentes grupos de edad, el cáncer primario en tejido linfóide, hematopoyético o relacionado fue el más común en el grupo de menor edad (0-17 años); el tercero más común en el grupo de adultos jóvenes (18-39 años); y el sexto más común en el grupo de mayores de 40 años. Al analizar las causas del aumento del riesgo de desarrollo de cáncer refieren que habría una predisposición genética. Sin embargo un metanálisis sobre 276.124 pacientes, sostiene que el aumento del riesgo se mantiene más allá de las alteraciones genéticas. (7) En relación al papel de la radiación de baja ionización y el riesgo de cáncer en estos pacientes, y si bien no existe un mayor riesgo de cáncer en los pacientes que se sometieron a cirugía cardiovascular, aquellos con antecedente de cirugía cardiovascular dentro del primer año de vida presentaron un riesgo aumentado al compararlos con los controles. (8) La asociación entre CC y cáncer probablemente sea multifactorial. La exposición a la radiación probablemente sea un factor, la predisposición genética, el nivel socioeconómico, otras comorbilidades y factores de estilo de vida (sedentarismo) también se asocian con el desarrollo de cáncer. (9)

11.5.2. Factores asociados al aumento del riesgo de desarrollo de cáncer en pacientes con CC

1. RADIACIÓN IONIZANTE:

La radiación ionizante de baja dosis (<0.01 Gy) puede desencadenar una serie de vías biológicas que inducen daño al ADN, respuestas de señalización anormales y mecanismos de reparación a nivel celular, lo que contribuye a la inestabilidad genómica y a la carcinogénesis de bajo grado. (9)

En el caso de los pacientes con CC la exposición ocurre en los múltiples estudios diagnósticos y terapéuticos solicitados a estos pacientes. La exposición suele comenzar en la infancia temprana, cuando los tejidos en desarrollo son sensibles a los efectos cancerígenos de la radiación. (12) En un análisis de la base de datos de CC de Quebec durante un período de 15 años (1990-2005), se observó que la exposición a radiación ionizante de baja dosis (RIBD) asociada con procedimientos cardíacos aumentó progresivamente hasta casi triplicarse. (10)

En un estudio realizado en 24.833 pacientes con CC entre los que se observaron 602 casos de cáncer, la exposición acumulada a RIBD (debida a cateterismos, tomografías, etc) se asoció de forma independiente con el desarrollo de cáncer, con una posible relación con la dosis. La exposición acumulada a RIBD en esta base de datos se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de cáncer incidente y el efecto fue persistente tras excluir la mayoría de los casos de cáncer relacionados con el tabaquismo. Un número elevado de procedimientos cardíacos con RIBD, definidos como ≥ 6 procedimientos, se asoció con un riesgo sustancialmente elevado de cáncer. (11) Esto ha llevado a la implementación del principio "tan bajo como sea razonablemente posible (ALARA: *As Low As Reasonably Achievable*)" en el uso de radiación ionizante para el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades cardíacas, en particular en la cardiopatía congénita. La guía de la AHA publicada en 2018 para el Manejo de Adultos con Cardiopatías Congénitas recomiendan limitar y monitorizar la exposición a la radiación durante los estudios diagnósticos de imágenes y, cuando corresponda, elegir aquellos que no involucren radiación ionizante. Se recomienda el uso de TC cardíaca en la cardiopatía congénita cuando no se pueda obtener información precisa mediante otras modalidades diagnósticas. (2) (Tabla 1)

TABLA 1. Recomendación sobre la utilización de la radiación ionizante

RECOMENDACIONES	CLASE	NIVEL DE EVIDENCIA
Se recomiendan estrategias para limitar y controlar la exposición a la radiación durante la obtención de imágenes en pacientes con cardiopatía congénita, y se recomiendan estudios que no involucren radiación ionizante cuando sea apropiado.	I	C

2. SÍNDROMES GENÉTICOS QUE SE ASOCIAN A CC Y AL DESARROLLO DE CÁNCER:

a. Síndrome de Down:

Es una alteración genética con trisomía del cromosoma 21. El 50% de los pacientes presenta CC que requiere reparación quirúrgica siendo las más frecuentes el canal aurículo-ventricular, la comunicación interventricular y la tetralogía de Fallot. El cáncer asociado más frecuente es la leucemia seguido de los tumores de células germinales.

b. Síndrome de delección 22q 11.2 o Síndrome de Di George:

Es una alteración genética con delección del cromosoma 22q 11.2. Las CC asociadas más frecuentes son el tronco arterioso y la tetralogía de Fallot. Las neoplasias asociadas con mayor frecuencia son: el linfoma, la leucemia aguda, el osteosarcoma y el neuroblastoma.

c. Rasopatías:

Se producen alteraciones genéticas en la vía de la proteína quinasa activada por mitógeno. Comprende varios síndromes entre ellos el Síndrome de Noonan. Presenta como alteración genética la mutación del gen no receptor de la proteína tirosina fosfatasa tipo 11. La CC asociada es la estenosis pulmonar y se asocia con leucemia y tumores sólidos.

3. TIMECTOMÍA

Karazisi y col. reportaron que los pacientes con CC con antecedente de cirugía cardiovascular dentro del primer año de vida presentaron un riesgo aumentado de desarrollar cáncer al compararlos con los controles. (7) La timectomía a edades tempranas se ha asociado a cambios inmunológicos que podrían relacionarse con una vigilancia inmune subóptima con mayor riesgo de infecciones, cáncer y enfermedades autoinmunes. (12)

4. ESTILO DE VIDA

El sedentarismo es uno de los factores de riesgo modificables comunes al cáncer y a la enfermedad cardiovascular. (13) Keum y col. describieron la asociación de la inactividad física con un mayor riesgo de cáncer del sistema digestivo, (14) curiosamente, uno de los más prevalentes entre los pacientes con CC. (1)

5. CC ESPECÍFICAS Y EL DESARROLLO DE CÁNCER:

a. Cardiopatías cianóticas: prevenir la morbimortalidad. (15)

b. Circulación de Fontan-Kreutzer

b1. Carcinoma hepatocelular (CHC): ocurre como resultado de la progresión de las complicaciones hepáticas y la fibrosis, causada por presiones centrales elevadas y bajo gasto cardíaco debido a la disfunción ventricular. En un análisis retrospectivo de 2.470 pacientes con cirugía de Fontan-Kreutzer, el riesgo de CHC confirmado por biopsia se estimó en un 1,3%. Presentaron bajas tasas de supervivencia, con una mortalidad de hasta el 55% de los individuos durante una mediana de seguimiento de 26 meses. (16) Quienes se detectan asintomáticos parecen tener un mejor pronóstico debido a la mayor variedad de opciones terapéuticas. Las estrategias de tratamiento avanzado incluyen resección local, quimioembolización, ablación por radiofrecuencia, trasplante de corazón e hígado o un enfoque de cuidados paliativos. (17) Se han propuesto estrategias de vigilancia específicas para identificar, seguir y tratar la enfermedad hepática, pero la diversidad de métodos propuestos y la falta de un algoritmo unificado siguen siendo un desafío para los médicos. La alfa-fetoproteína en suero es un marcador temprano valioso para identificar la conversión de fibrosis hepática a CHC, al igual que el ultrasonido, por lo que deberían incorporarse en los laboratorios de rutina en pacientes mayores, considerando un seguimiento cada 6 meses en pacientes con cirrosis establecida. (17-18)

b2. Tumores neuroendócrinos: También se han relacionado con la paliación de la circulación de Fontan mediante la vía de la hipoxia crónica. La prevalencia de feocromocitoma y paraganglioma tras la cirugía de Fontan fue del 2,5%, y la mediana del intervalo de tiempo entre la cirugía de Fontan y el diagnóstico fue de 21,4 años (rango: 10,4-29,7 años). Las condiciones presentes en los pacientes con Fontan, como bajo gasto cardíaco, presión venosa central elevada y cianosis crónica, pueden agravar la hipoxia tisular y favorecer que estos pacientes sean propensos a neoplasias como feocromocitoma, paraganglioma y CHC, aunque se requieren más estudios para determinar los mecanismos precisos. En un paciente con hipoxemia moderada, el feocromocitoma avanzó con metástasis en múltiples sitios, incluyendo hueso e hígado. El feocromocitoma maligno es poco frecuente, pero también se reportó previamente en CC cianóticas. Dado que tanto el feocromocitoma como el paraganglioma presentan potencial de malignización, la detección temprana es crucial. (19)

6. INSUFICIENCIA CARDÍACA ASOCIADA AL CÁNCER EN ADULTOS CON CC

Los adultos con CC tienen un mayor riesgo de IC y arritmias en comparación con los controles de la misma edad. La IC en los adultos con CC es una de las principales complicaciones en la evolución. Según Karazisi y col., entre los pacientes con diagnóstico de cáncer, aquellos con cardiopatía congénita presentaron un riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca más de cuatro veces mayor que quienes no tenían cardiopatía congénita. Sin embargo, al analizar exclusivamente a los pacientes con cardiopatía congénita, el riesgo de insuficiencia cardíaca fue solo ligeramente superior en aquellos con cáncer respecto de quienes no habían desarrollado cáncer. Esto sugiere que el mayor riesgo de IC en pacientes con CC y cáncer, en comparación con los pacientes con cáncer sin CC, podría atribuirse más a la propia CC que a los efectos secundarios del tratamiento oncológico. (5) Venkatesh y col., en su estudio sobre la evolución del cáncer en pacientes adultos con CC, identificaron el estadio avanzado del cáncer en el momento del diagnóstico, los antecedentes de arritmias y el uso basal de diuréticos como variables asociadas con una mayor mortalidad en el análisis univariable. Los eventos cardiovasculares y cerebrovasculares adversos mayores, observados en el 59% de los pacientes, estuvieron representados principalmente por arritmias e insuficiencia cardíaca descompensada. En el análisis univariable, estos eventos se asociaron con el uso basal de diuréticos, la circulación univentricular, los antecedentes de arritmias y un mayor número de procedimientos fluoroscópicos. Sin embargo, en el análisis multivariable, únicamente el uso basal de diuréticos se mantuvo como predictor independiente. (6)

El abordaje de la IC en los adultos con CC con cáncer requiere una estrecha colaboración entre los especialistas en oncología, hemato-oncología y cardio-oncología con conocimiento de las CC en el adulto para un seguimiento y tratamiento adecuados de los eventos cardiovasculares adversos. (13)

7. TOXICIDAD CARDIOVASCULAR RELACIONADA CON EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER EN PACIENTES CON CC:

La TCV-RTC es parte de las consideraciones más importantes a la hora del tratamiento del cáncer en todos los pacientes. En qué medida esto es un problema aún mayor en la población de adultos con CC es un punto en estudio. Es útil analizar cada caso teniendo en cuenta no sólo la complejidad de la CC sino también el estado fisiológico, los cuales no siempre se correlacionan directamente. Para esto es práctico utilizar la clasificación anatómo funcional propuesta por las guías americanas de manejo de adultos con CC. (2) Esta clasificación analiza por un lado la CC (simple, moderada o compleja) y por el otro el estadio fisiológico. Este último considera la presencia de complicaciones comunes a todos los pacientes con CC, independientemente de la CC de base. Estas son:

- Aortopatía: leve, moderada o grave.
- Arritmias: controlables con el tratamiento o refractarias.
- Valvulopatía: leve, moderada o grave.
- Disfunción de órgano blanco: renal, hepático o pulmonar.
- Capacidad con el ejercicio, hipoxemia o cianosis.
- Clase funcional (NYHA).
- Hipertensión pulmonar.
- Presencia de cortocircuitos intra o extra cardíacos hemodinámicamente relevantes.
- Estenosis arterial o venosa relevante.

El paciente debe ser clasificado en función de la característica anatómica o fisiológica relevante "más alta". (2) Otras complicaciones relacionadas con la CC de base a tener en cuenta al momento del tratamiento oncológico y, particularmente, con drogas cardiotóxicas son: la presencia de disfunción ventricular (en especial del ventrículo sistémico), miocardiopatía asociada (algunas CC, en especial las asociadas a síndromes genéticos, pueden asociarse a miocardiopatía), el antecedente de sobrecarga ventricular o cianosis prolongada previa a la cirugía reparadora, situaciones con predisposición a la trombogénesis (circulación de Fontan Kreutzer, dispositivos intracardíacos, disfunción ventricular grave) (Tabla 2).

En la Tabla 3 se encuentran las recomendaciones para adultos con CC. Para el tratamiento de las distintas situaciones clínicas, sugerimos dirigirse al apartado correspondiente de este consenso.

TABLA 2. Principales factores de riesgo en pacientes con adultos con CC

CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN
Lesiones Residuales	Regurgitación valvular, cortocircuitos intracardíacos o disfunción ventricular. Por ejemplo: Tetralogía de Fallot reparada con insuficiencia pulmonar.
Disfunción Ventricular Preexistente	Disfunción del ventrículo sistémico asociada a hipertrofia miocárdica o fibrosis que contribuyen a la disfunción ventricular. Por ejemplo: CC y miocardiopatía asociada.
Arritmias Cardíacas	Frecuentes en pacientes con CC debido a circuitos de reentrada, fibrosis miocárdica o cicatrices quirúrgicas. Por ejemplo: Taquicardia incisional.
Coagulopatías y Trombosis	Mayor riesgo de eventos tromboembólicos causado por estasis sanguínea, arritmias (en especial fibrilación auricular) o dispositivos intracardíacos. Por ejemplo: Circulación de Fontan Kreutzer.
Hipertensión pulmonar	Incluye hipertensión pulmonar persistente en pacientes reparados, Síndrome de Eisenmenger (asociado a hipoxemia).
Hipoxemia	Ej: CC con cirugías paliativas que no pudieron ser reparadas, entre otros.

TABLA 3. Recomendaciones en adultos con Cardiopatía Congénita

RECOMENDACIONES EN ADULTOS CON CARDIOPATÍA CONGÉNITA	CLASE	NIVEL DE EVIDENCIA
En adultos con CC expuestos a radiación ionizante de baja intensidad de manera reiterada durante la infancia, se debe considerar realizar estudios para la detección temprana de cáncer.	II	C
En adultos con CC cianóticas se debe considerar la realización de estudios para detección de feocromocitoma o paraganglioma desde la adolescencia.	II	C
En los pacientes adultos con cirugía de Fontan-Kreutzer, se debe considerar la realización de estudios periódicos para la detección de carcinoma hepatocelular.	II	C

FIGURA CENTRAL. Adultos con cardiopatía congénitas y cáncer



5 ESTRATEGIA DE VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO

1 Antes del tratamiento

- Identificar fenotipo de CC
- Revisar exposición previa a radiación
- Considerar síndromes genéticos

2 Plan oncológico

- Minimizar radiación innecesaria
- Considerar potencial cardiotóxico
- Adaptar según anatomía y fisiología

3 Monitoreo durante la terapia

- Seguimiento clínico
- Control de IC y arritmias
- Manejo de trombosis / sangrado cuando corresponda

4 Seguimiento a largo plazo

- Vigilancia de cánceres específicos
- Reevaluación cardiovascular
- Continuidad del cuidado multidisciplinario

MENSAJES CLAVE

1 Los adultos con cardiopatías congénitas tienen mayor riesgo de cáncer y de insuficiencia cardíaca en el contexto oncológico.

2 La exposición acumulada a radiación y ciertos síndromes genéticos contribuyen al riesgo oncológico.

3 El manejo debe ser individualizado y multidisciplinario, integrando especialistas en cardiopatías congénitas, cardio-oncología y oncología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mandalenakis Z, Giang KW, Eriksson P, Linden H, Synnergren M, Wahlander H, et al. Survival in Children With Congenital Heart Disease: Have We Reached a Peak at 97%? *J Am Heart Assoc* 2020;9:e017704. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017704>
2. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, Bozkurt B, Broberg SC, Colman J, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:1494-563. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1028>
3. Brida M, Gatzoulis MA. Adult Congenital Heart Disease The Quest to Address the Simple and the Complex. *JACC Case Rep* 2021;3:353-5. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2021.01.001>
4. Cohen S, Gurvitz MZ, Beauséjour Ladouceur V, Lawler PR, Therrien J, Marelli AJ. Cancer Risk in Congenital Heart Disease-What Is the Evidence? *Can J Cardiol* 2019;35:1750-61. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.09.023>
5. Karazisi C, Dellborg M, Mellgren K, Giang KW, Skoglund K, Eriksson P, et al. Heart failure in patients with congenital heart disease after a cancer diagnosis. *ESC Heart Fail* 2024;11:3388-94. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14945>
6. Venkatesh P, Yan KL, Bravo-Jaimes K, Yang EH, Lluri G. Outcomes of malignancy in adults with congenital heart disease: a single center experience. *Cardio-Oncology* 2022;8:20. <https://doi.org/10.1186/s40959-022-00144-z>
7. Karazisi C, Dellborg M, Mellgren K, Giang KW, Skoglund K, Eriksson P, et al. Risk of cancer in young and older patients with congenital heart disease and the excess risk of cancer by syndromes, organ transplantation and cardiac surgery: Swedish health registry study (1930-2017). *Lancet Reg Health Eur* 2022;18:100407. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100407>
8. Lakshmanan S, Gimelli A. Cancer risk in adult congenital heart disease. *Int J Cardiol Congenit Heart Dis* 2023;12:100441. <https://doi.org/10.1016/j.ijchd.2023.100441>
9. Beauséjour Ladouceur V, Lawler PR, Gurvitz M, Pilote L, Eisenberg MJ, Ionescu-Ittu R, et al. Exposure to Low-Dose Ionizing Radiation From Cardiac Procedures in Patients With Congenital Heart Disease: 15-Year Data From a Population-Based Longitudinal Cohort. *Circulation* 2016;133:12-20. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019137>
10. Cohen S, Liu A, Gurvitz M, Guo L, Therrien J, Laprise C, et al. Exposure to Low-Dose Ionizing Radiation From Cardiac Procedures and Malignancy Risk in Adults With Congenital Heart Disease. *Circulation* 2018;137:1334-45. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029138>
11. Lluri G, Venkatesh P. Unique Challenges of Adult Congenital Heart Disease in Cardio-Oncology. *Cardiology Clinics* 2025;43:25-30. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2024.09.008>
12. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43:4229-361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
13. Keum N, Bao Y, Smith-Warner SA, Orav J, Wu K, Fuchs CS, et al. Association of Physical Activity by Type and Intensity With Digestive System Cancer Risk. *JAMA Oncol* 2016;2:1146-53. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0740>
14. Jones RB Jr, Cohen DL. Congenital Cyanotic Heart Disease and the Association with Pheochromocytomas and Paragangliomas. *Curr Cardiol Rep* 2023;25:1451-60. <https://doi.org/10.1007/s11886-023-01974-8>
15. Egbe AC, Poterucha JT, Warnes CA, Connolly HM, Baskar S, Ginde S, et al. Hepatocellular Carcinoma After Fontan Operation: Multicenter Case Series. *Circulation* 2018;138:746-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032717>
16. Rychik J, Atz AM, Celermajer DS, Deal BJ, Gatzoulis MA, Gewillig MH, et al; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Evaluation and Management of the Child and Adult With Fontan Circulation: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2019;140:e234-84. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000696>
17. Kogiso T, Tokushige K. Fontan-associated liver disease and hepatocellular carcinoma in adults. *Sci Rep* 2020;10:21742. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78840-y>
18. Song MK, Kim GB, Bae EJ, Lee YA, Kim HY, Min SK, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma in Fontan patients: Common more than expected. *Congenit Heart Dis* 2018;13:608-16. <https://doi.org/10.1111/chd.12625>

11.6. Enfermedad de Chagas y cáncer

La enfermedad de Chagas (ECH), causada por el protozoo *Trypanosoma cruzi*, afecta a más de seis millones de personas en América Latina, con una creciente expansión hacia regiones no endémicas debido a la migración. Aproximadamente el 30% de los infectados desarrollan miocardiopatía crónica chagásica, caracterizada por disfunción ventricular progresiva, fibrosis miocárdica, arritmias complejas y un riesgo elevado de muerte súbita. (1-4)

La persistencia del parásito en el tejido cardíaco genera una respuesta inmunológica crónica con infiltrado linfocítico y liberación de citocinas proinflamatorias, promoviendo fibrosis intersticial difusa. Mientras que a nivel microvascular, se ha descrito disfunción endotelial, isquemia focal y alteración de la regulación autonómica, con disautonomía progresiva. (3-5)

La coexistencia de enfermedad de Chagas y cáncer representa un desafío clínico de complejidad creciente.

En la actualidad, pueden reconocerse tres formas de interacción entre *T. cruzi*, la ECH y el cáncer: (6,7) (Figura 1)

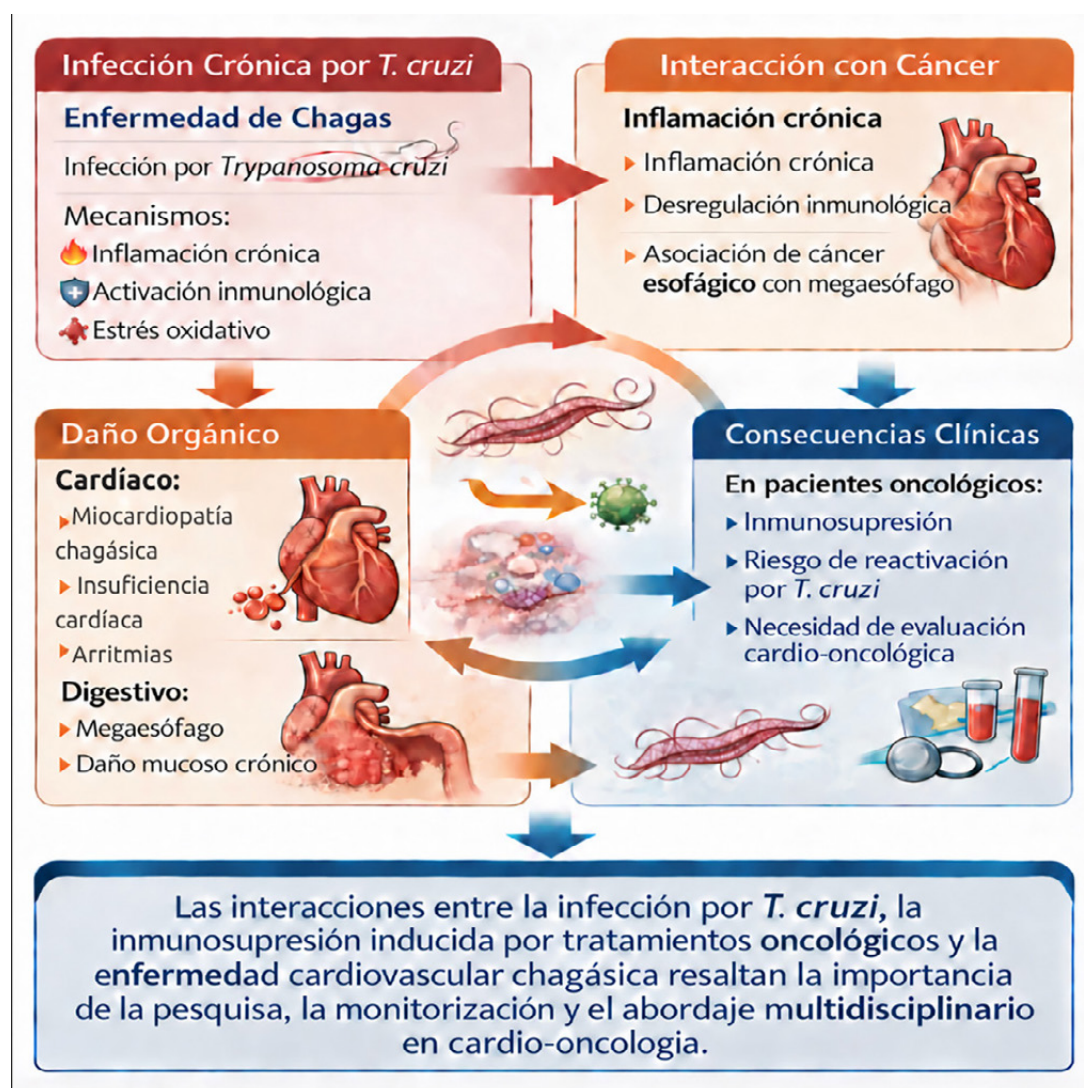


FIGURA 1.

Formas de interacción entre *T. cruzi*, la Enfermedad de Chagas y el cáncer

a. Efecto protumoral del *T. cruzi*: la infección persistente y la variedad de cepas del parásito, conllevan a diversas respuestas inmunitarias antiparasitarias. Estas pueden inducir modificaciones en las células huésped, como son las alteraciones en el ciclo celular, mutaciones del ADN, alteraciones en la señalización neuronal y apoptosis, entre otras, favoreciendo así la incidencia de neoplasias. (8,9) Se han reportado mutaciones genéticas en TP53 y P13KCA que favorecen la resistencia a la muerte celular y a la progresión tumoral en individuos con carcinoma esofágico y megasófago asociado a la ECH. Este fenómeno probablemente se relaciona con estasis alimentaria crónica, inflamación mucosa persistente y alteraciones estructurales del esófago. (10,11)

b. Efecto antitumoral del *T. cruzi*: *T. Cruzii* puede estimular respuestas inmunológicas antitumorales, activando linfocitos T citotóxicos y potenciando mecanismos de inmunidad celular. Diferentes modelos experimentales *in vivo* e *in vitro*, abarcan un amplio rango de posibilidades de hipótesis como la de una toxina con efectos destructivos sobre células neoplásicas, la invasión selectiva y destrucción de células anormales por tripanosomas, la interferencia con el metabolismo de células infectadas, alteraciones en la señalización neuronal y la estimulación de una respuesta inmune cruzada o inespecíficas tras la infección. (12,13) Reportes de casos muestran una asociación negativa entre el megacolon asociado a ECH y el cáncer de colon. Esto podría ser explicado por la hipótesis de la pérdida del sistema nervioso mioentérico en pacientes chagásicos, aunque la evidencia actual continúa siendo limitada. (13,14)

c. Reactivación de ECH: los datos actuales se limitan a reportes de casos de pacientes con Chagas crónico y patología oncohematológica (LLA, LH, LNH y LF), donde el desequilibrio de la inmunidad secundaria a la patología oncológica favorece la reactivación de la enfermedad de Chagas. Consecuentemente, se sugiere el testeo previo al inicio de las terapias dirigidas en paciente con antecedente epidemiológico compatible. (15-17)

Aunque los datos disponibles son limitados, la extrapolación fisiopatológica y los hallazgos clínicos sugieren que los pacientes con cardiopatía chagásica podrían constituir un subgrupo de riesgo para desarrollar cardiotoxicidad. En este contexto, surgen interrogantes fundamentales sobre la seguridad y eficacia de las terapias oncológicas en pacientes con cardiopatía chagásica, así como sobre la necesidad de estrategias específicas de prevención y monitoreo.

Asimismo, la inmunosupresión inducida por quimioterapia, terapia biológica o trasplante puede favorecer la reactivación de la infección por *T. cruzi* (situación clínica documentada en pacientes inmunocomprometidos por trasplante de órganos sólidos), situando como población de riesgo a las neoplasias hematológicas, TPH, trasplante de tumores sólidos y pacientes en tratamiento con terapias celulares (CAR-T).

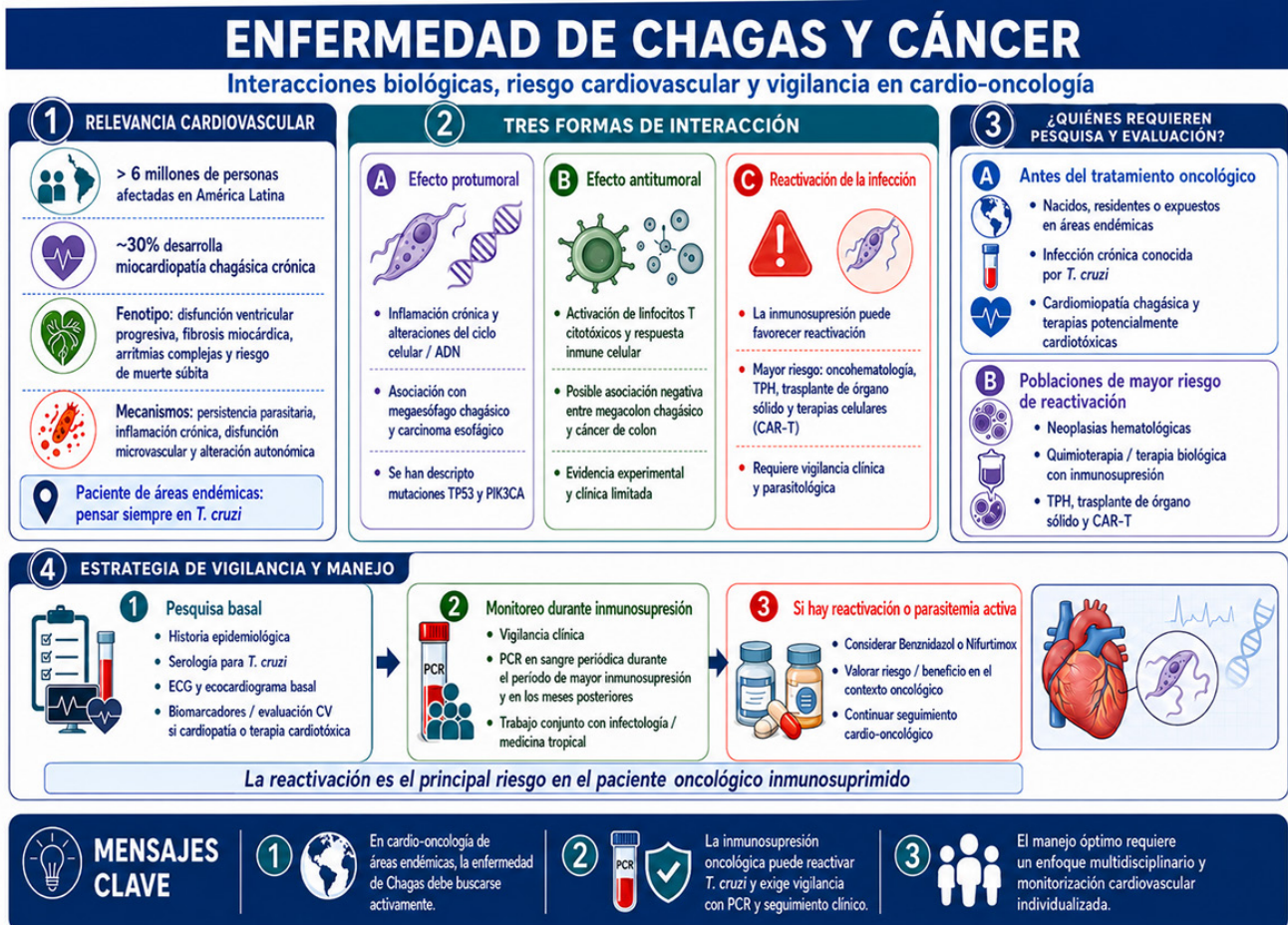
En este contexto, se recomienda:

1. Identificación de infección por *T. cruzi* en pacientes provenientes de áreas endémicas (nacidos/residentes en áreas endémicas o expuestos) antes del inicio de tratamiento oncológico
2. Vigilancia clínica y parasitológica en pacientes con infección conocida: monitorización periódica con PCR en sangre durante el período de mayor inmunosupresión y los meses posteriores, para tratamiento preventivo si PCR se positiviza o si hay evidencia clínica/laboratorial de reactivación.
3. Trabajo multidisciplinario, incluyendo infectología/medicina tropical para definir "monitorización seriada" según recursos y riesgo local.

Ante la evidencia de parasitemia activa, el tratamiento antiparasitario con benznidazol o nifurtimox podría estar indicado, siempre con valoración de riesgo/beneficio en el contexto oncológico. (18)

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON CHAGAS Y CÁNCER	CLASE	NIVEL DE EVIDENCIA
Dada la posible interacción sinérgica entre la cardiopatía chagásica y la TCV-RTC se recomienda atención multidisciplinaria en contextos endémicos de chagas, incluyendo infectología/medicina tropical.	I	C
En pacientes oncológicos provenientes de áreas endémicas (nacidos/residentes en áreas endémicas o expuestos) se recomienda considerar la pesquisa de infección por <i>T. cruzi</i> antes del inicio del tratamiento oncológico.	Ila	C
En pacientes con infección crónica conocida se debe considerar vigilancia clínica y parasitológica para detectar reactivación precoz.	I	B
En pacientes con cardiomiopatía chagásica que requieren tratamiento oncológico potencialmente cardiotoxico se recomienda evaluación cardiovascular basal y seguimiento clínico durante la terapia.	I	C

FIGURA CENTRAL. Enfermedad de chagas y cáncer



BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Chagas disease (American trypanosomiasis) [Internet]. Geneva: WHO; 2024 [cited 2025 Jun 12]. Available from: [https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis))
2. Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet* 2010;375:1388–402. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60061-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60061-X)
3. Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. *Lancet* 2018;391:82–94. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31612-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31612-4)
4. Tanowitz HB, Machado FS, Spray DC, Kaplinskiy V, Tanowitz HB, Weiss LM. Chagas disease: an update on Chagas cardiomyopathy. *Curr Infect Dis Rep* 2015;17:10.
5. Marin-Neto JA, Cunha-Neto E, Maciel BC, Simoes MV. Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation* 2007;115:1109–23. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.624296>
6. Ribeiro Franco PI, do Carmo Neto JR, Miguel MP, Machado JR, Nunes Celes MR. Cancer and *Trypanosoma cruzi*: Tumor induction or protection? *Biochimie* 2023;207:113–21. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2022.10.019>
7. Kaufman CD, Farré C, Biscari L, Pérez AR, Andrés Alloatti A. *Trypanosoma cruzi*, Chagas disease and cancer: putting together the pieces of a complex puzzle. *Front Cell Dev Biol* 2023;11:1260423. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1260423>
8. Coussens L M, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420:860–7. <https://doi.org/10.1038/nature01322>
9. Sacerdote de Lustig E, Puricelli L, Bal E, Lansetti JC. Association of Chagas disease and cancer. *Medicina (B Aires)* 1980;40:43–6.
10. Munari FF, Cruvinel-Carlioni A, Lacerda CF, de Oliveira ATT, Scapulatempo-Neto C, da Silva SRM, et al. PIK3CA mutations are frequent in esophageal squamous cell carcinoma associated with chagasic megaesophagus and are associated with a worse patient outcome. *Infect Agent Cancer* 2018;13:43. <https://doi.org/10.1186/s13027-018-0216-3>
11. Martins MCL, Miyazaki DL, Gabiatti CCT, Silva LP, Macedo LT, Siqueira NS, et al. Chagasic Megaesophagus-Associated Carcinoma: Clinical Pattern and Outcomes. *J Glob Oncol* 2019;5:1–5. <https://doi.org/10.1200/JGO.19.00143>
12. Li Y, Shah-Simpson S, Okrah K, Belew AT, Choi J, Caradonna KL, et al. Transcriptome Remodeling in *Trypanosoma cruzi* and Human Cells during Intracellular Infection. *PLoS Pathog* 2016;12:e1005511. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005511>
13. Van Tong H, Brindley PJ, Meyer CG, Velavan TP. Parasite infection, carcinogenesis and human malignancy *EBioMedicine* 2017;15:12–23. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.11.034>.
14. Kannen V, de Oliveira EC, Motta BZ, Chaguri AJ, Brunaldi MO, Garcia SB. Trypanosomiasis-induced megacolon illustrates how myenteric neurons modulate the risk for colon cancer in rats and humans. *PLoS Negl Trop Dis* 2015;9:e0003744. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003744>
15. Garzón MI, Sánchez AG, Goy MC, Alvarellos T, Zarate AH, Basquiera AL, et al. Reactivation of Chagas Disease in a Patient With Follicular Lymphoma Diagnosed by Means of Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction. *Open Forum Infect Dis* 2015;2:ofv060. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofv060>
16. Rezende REF, Lescano MA, Ramalho LNZ, de Castro Figueiredo JF, Dantas R. O, Meneghelli UG, et al. (2006). Reactivation of Chagas disease in a patient with non-Hodgkin's lymphoma: gastric, esophageal and laryngeal involvement. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006;100:74–8. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2005.07.005>
17. Pinazo MJ1, Miranda B, Rodríguez-Villar C, Altclas J, Brunet Serra M, García Otero EC, et al. Recommendations for management of Chagas disease in organ and hematopoietic tissue transplantation programs in nonendemic areas *Transplant Rev (Orlando)* 2011; 25:91-101. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2010.12.002>

12. CUIDADOS PALIATIVOS EN CARDIO-ONCOLOGÍA

Los avances terapéuticos en oncología han ampliado las posibilidades de tratamiento en pacientes que previamente quedaban excluidos por edad, fragilidad o comorbilidades. Este cambio ha generado nuevos desafíos pronósticos y ha puesto en evidencia la necesidad de integrar los cuidados paliativos como parte esencial de la atención oncológica, en un modelo centrado en la calidad de vida, el alivio del sufrimiento y la adecuación del tratamiento a los objetivos y valores del paciente. (1) La evidencia disponible, incluyendo metaanálisis en poblaciones diversas, muestra que los cuidados paliativos se asocian con mejoría de la calidad de vida y reducción en la carga de síntomas. (2) En el ámbito cardiovascular, el ensayo PAL-HF demostró que una intervención interdisciplinaria de cuidados paliativos mejora la calidad de vida, la ansiedad, la depresión y el bienestar espiritual en pacientes con insuficiencia cardíaca en comparación con el cuidado habitual. (3)

El marco conceptual de los cuidados paliativos en oncología y cardiología es convergente: ambos incluyen tratamiento agudo, manejo crónico, problemas psicosociales y preocupaciones existenciales. Además, comparten la necesidad de abordar síntomas y complicaciones del tratamiento, así como la discusión de objetivos del tratamiento, la planificación anticipada y la adecuación proporcional de las intervenciones. (4) En cardio-oncología, esta convergencia adquiere especial relevancia cuando coexisten cáncer avanzado e insuficiencia cardíaca, dado que el tratamiento debe balancear el beneficio oncológico, la seguridad cardiovascular y la carga global del paciente. En este contexto, el manejo de la insuficiencia cardíaca en pacientes oncológicos avanzados debería integrarse precozmente a una estrategia paliativa. Este enfoque reconoce que los resultados en pacientes con IC avanzada no se miden por la fracción de eyección ni por la supervivencia a largo plazo, sino por la capacidad de minimizar la carga de síntomas y acompañar al paciente con el menor impacto cardiovascular posible. Por ello, en este contexto, las decisiones sobre inotrópicos domiciliarios, asistencia ventricular mecánica o trasplante deben contextualizarse en el pronóstico global, cardiológico y oncológico, las preferencias del paciente y los objetivos realistas del tratamiento. La prioridad no necesariamente es prolongar la vida a cualquier costo, sino asegurar que las intervenciones ofrecidas sean clínicamente proporcionadas y coherentes con el alivio de síntomas y la calidad de vida. (1)

Los pacientes con cáncer avanzado han sido excluidos de los grandes ensayos de IC, lo que limita la evidencia disponible. Además, en el escenario paliativo, los desenlaces tradicionales en cardiología (supervivencia o reducción de hospitalizaciones) pueden resultar insuficientes, donde la prioridad es la calidad de vida y el control sintomático inmediato. En consecuencia las recomendaciones se basan en opinión de expertos y en evidencia indirecta, lo que destaca la necesidad de estudios prospectivos.

La integración de los cuidados paliativos en cardio-oncología es factible mediante una comunicación fluida entre oncólogos, cardiólogos y equipos de cuidados paliativos. Entendiendo que los cuidados paliativos primarios incluyen el apoyo en calidad de vida, control inicial de los síntomas y toma de decisiones compartida, mientras que los cuidados paliativos especializados aportan conocimientos avanzados en transición a final de vida, decisiones complejas y apoyo en duelo. En oncología ya existen protocolos establecidos para la integración de cuidados paliativos, y estos pueden adaptarse a la cardio-oncología. En cohortes de pacientes con cáncer se han desarrollado scores para estimar la necesidad de cuidados paliativos, y los problemas cardiovasculares podrían incorporarse como factores adicionales para la derivación. (5) Asimismo, el consenso de cuidados paliativos en IC de la ESC publicado en el año 2020, (6) y las guías de IC avanzada de la AHA del año 2025 ofrecen un marco aplicable a este contexto. (7)

En ambos casos, para la evaluación de los síntomas y del estado funcional del paciente, los cuidados paliativos emplean escalas que permiten cuantificar la carga sintomática. Las mismas facilitan una valoración objetiva y constituyen una herramienta clave para orientar la toma de decisiones clínicas (*Tabla 1*). (8)

La planificación anticipada de cuidados constituye un proceso fundamental de la atención integral en pacientes con enfermedades crónicas avanzadas. Este enfoque incluye explorar y documentar las preferencias del paciente respecto al tipo de atención médica que desea recibir, promover la toma de decisiones informada, respe-

tar su autonomía y explicitar cuáles son sus objetivos prioritarios, ya sea alivio sintomático, preservación funcional, prolongación de la vida o mejora de la calidad de vida. La documentación de estas preferencias en la historia clínica representa un acto ético central y facilita la alineación entre las expectativas del paciente y las estrategias terapéuticas del equipo de salud. (6,8)

Poblaciones específicas en cardio-oncología

Existen grupos de pacientes en los que debería considerarse especialmente la integración precoz de cuidados paliativos:

- a. **Antes del tratamiento oncológico:** pacientes con FEVI reducida, IC sintomática o asintomática que vayan a recibir terapias potencialmente cardiotoxicas, como antraciclinas, anti HER2 o inmunoterapia.
- b. **Durante el tratamiento:** Pacientes con complicaciones cardiovasculares agudas, alto riesgo CV preestablecido o enfermedad oncológica de mal pronóstico. También quienes reciben terapias crónicas con alto potencial cardiotoxico.
- c. **En el seguimiento:** supervivientes de cáncer infantil y adultos expuestos a terapias prolongadas, que requieren reestratificación del riesgo cardiovascular y comprensión de efectos secundarios a largo plazo, incluyendo riesgo de malignidad secundaria (tumores metacrónicos), neuropatía, limitación funcional y alto riesgo cardiometabólico. (1)

Cuidados paliativos en enfermedad cardiovascular avanzada

Los cuidados paliativos en ECV avanzada incluyen cuatro componentes esenciales: comunicación entre paciente, familia y médico; toma de decisiones compartida; atención adaptada a la edad y a la fragilidad; y planificación anticipada. (7)

En IC avanzada, los cuidados paliativos abarcan el control de síntomas refractarios, la comunicación sobre pronóstico y objetivos de cuidado, y la contextualización de decisiones complejas vinculadas con soporte circ-

TABLA 1. Métodos de valoración integral del paciente cardio-oncológico en cuidados paliativos

DIMENSIÓN	ASPECTOS A EVALUAR	HERRAMIENTAS EJEMPLOS
Física	Síntomas cardíacos (disnea, dolor torácico, palpitaciones) Síntomas oncológicos (dolor,fatiga,caquexia, náuseas) Estado funcional - Examen físico	Karnofsky Barthel, ECOG, EVA, Borg
Psicosocial	Estado emocional (ansiedad, depresión, miedo) Apoyo social (familia, cuidadores) Aspectos económicos Carga del cuidador	HAD Zarit Entrevista social
Espiritual	Creencias y valores Sentido de propósito Necesidades espirituales (perdón , reconciliación)	Entrevista espiritual FICA- HOPE
Planificación anticipada	Voluntades anticipadas Objetivos de cuidado Órdenes de no reanimar (ONR)	Documentación clínica Entrevista
Cardio-oncología específica	Historia oncológica Complicaciones y comorbilidades Interacciones farmacológicas Manejo de dispositivos cardíacos	Historia clínica Revisión de medicación

latorio mecánico o infusión domiciliaria de inotrópicos. La evidencia disponible respalda la integración precoz de los cuidados paliativos en este escenario, para mejorar calidad de vida y reducir hospitalizaciones innecesarias. En relación con los dispositivos implantables (cardiodesfibrilador implantable), la discusión anticipada sobre la eventual desactivación de terapias cuando estas ya no sean coherentes con los objetivos del paciente. Más allá de la IC avanzada, otras patologías pueden beneficiarse de este enfoque, como la enfermedad coronaria grave no susceptible de revascularización, la enfermedad arterial periférica avanzada, las arritmias complejas y la enfermedad valvular grave, todas ellas potencialmente asociadas con alta carga sintomática, deterioro funcional, ansiedad, depresión y sufrimiento de pacientes y cuidadores. (7, 9)

A pesar de su importancia, los documentos de cuidados paliativos en IC resaltan que, pese a sus beneficios, los cuidados paliativos siguen estando infrautilizados en enfermedad cardiovascular avanzada y, con frecuencia, se implementan tardíamente, cuando el paciente ya cursa etapas de internación de alta complejidad clínica. En este contexto, la planificación anticipada de cuidados y la discusión precoz sobre decisiones de reanimación constituyen herramientas esenciales para alinear las intervenciones con los objetivos, valores y preferencias del paciente.

Finalmente, la sedación paliativa es una herramienta terapéutica indicada para el control de síntomas refractarios que generan sufrimiento intenso al final de la vida, cuando otros tratamientos han resultado ineficaces. (6,7)

En Argentina, la integración de cuidados paliativos en cardio-oncología aún enfrenta desafíos, como la necesidad de equipos interdisciplinarios capacitados en todos los niveles de atención, la formación específica de los profesionales y la adaptación de consensos internacionales al contexto local. En el marco legal y ético, la Ley Nacional de Cuidados Paliativos (Ley 27678/2022) promueve el acceso universal a estos cuidados, pero su implementación efectiva requiere capacitación y recursos. (10, 11)

RECOMENDACIONES	CLASE	NIVEL DE EVIDENCIA
Se recomienda implementar precozmente cuidados paliativos en pacientes oncológicos con riesgo CV para preservar funcionalidad y dignidad.	I	B
Se recomienda priorizar el alivio de los síntomas sobre la prolongación artificial de la vida mediante fármacos o dispositivos invasivos.	I	C
Se recomienda implementar un abordaje multidisciplinario con comunicación fluida entre oncólogos, cardiólogos y equipos de cuidados paliativos.	I	B
Se debe considerar la identificación de poblaciones específicas en tres momentos: antes, durante y después del tratamiento oncológico.	Ila	C
Se recomienda aplicar cuidados paliativos en IC avanzada, angina refractaria, enfermedad arterial periférica, arritmias y valvulopatías, incluyendo decisiones sobre dispositivos implantables.	I	B

FIGURA CENTRAL. Cuidados paliativos en cardio-oncología



Marco argentino: Ley 27.678 de Cuidados Paliativos

MENSAJES CLAVE

1 La integración precoz mejora calidad de vida y alinea el tratamiento con los valores del paciente.

2 El trabajo multidisciplinario y la planificación anticipada son pilares del cuidado.

3 En cardio-oncología avanzada, la meta es aliviar síntomas y evitar intervenciones desproporcionadas.

BIBLIOGRAFÍA

- Cheng RK, Kirkpatrick JN, Sorrow ML, Barac A. Cardio-Oncology and the Intersection of Cancer and Cardiotoxicity: The Role of Palliative Care. *JACC CardioOncol* 2019;1:314-17. <https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2019.10.003>
- Kavalieratos D, Corbelli J, Zhang D, Dionne-Odom JN, Ernecoff NC, Hanmer J, et al. Association between palliative care and patient and caregiver outcomes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316:2104-14. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.16840>
- Rogers JG, Patel CB, Mentz RJ, Granger BB, Steinhilber KE, Fiuzat M. Palliative care in heart failure: the PAL-HF randomized, controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:331-41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.030>
- Adelson K, Paris J, Horton JR, Hernandez-Tellez L, Ricks D, Morrison RS. Standardized criteria for palliative care consultation on a solid tumor oncology service reduces downstream health care use. *J Oncol Pract* 2017;13:e431-40. <https://doi.org/10.1200/JOP.2016.016808>
- Strang P. Palliative oncology and palliative care. *Mol Oncol* 2022;16:3399-409. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13278>
- García Pinilla JM, Díez-Villanueva P, Bover Freire R, Formiga F, Cobo Marcos M, Bonanad C, et al. Consensus document and recommendations on palliative care in heart failure of the Heart Failure and Geriatric Cardiology Working Groups of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2020;73:69-77. <https://doi.org/10.1016/j.recresp.2019.06.024>
- Graven LJ, Kitko L, Abshire-Saylor M, Allen L, Durante A, Evangelista LS, et al; American Heart Association Complex Cardiovascular Nursing Care Science Committee of the Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Palliative Care and Advanced Cardiovascular Disease in Adults: Not Just End-of-Life Care: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2025;151:e1030-42. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001323>

8. Adelson K, Paris J, Horton JR, Hernandez-Tellez L, Ricks D, Morrison RS. Standardized criteria for palliative care consultation on a solid tumor oncology service reduces downstream health care use. *J Oncol Pract* 2017;13:e431-40. <https://doi.org/10.1200/JOP.2016.016808>
9. Godfrey S, Kirkpatrick JN, Kramer DB, Sulistio MS. Expanding the paradigm for cardiovascular palliative care. *Circulation* 2023;148:1039-52. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.063193>
10. Ley Nacional de Cuidados Paliativos. Ley N° 27.678. República Argentina. 2022.
11. Gonçalves B, Radojičić T, Centeno C, Garralda E, Martínez M, Preston N, et al. The transition from oncology to palliative care: barriers and facilitators explored through an integrative review. *BMC Palliat Care* 2025;24:215. <https://doi.org/10.1186/s12904-025-01819-x>

13. UNIDAD DE CARDIO-ONCOLOGÍA

La creación de unidades de cardio-oncología (CO) es un aspecto clave para lograr mejorar el tratamiento de las complicaciones cardiovasculares asociadas con el tratamiento del cáncer. (Tabla 1) Estas unidades multidisciplinarias combinan el conocimiento de cardiólogos, oncólogos y hemato-oncólogos para proporcionar atención integral, abordando el manejo previo, durante y posterior al tratamiento oncológico. La cardio-oncología es una especialidad multidisciplinaria, y la base de cualquier programa de éxito es la asociación y cooperación entre las especialidades, por lo cual el éxito del programa no puede lograrse sin la alineación filosófica fructífera de las especialidades. El paciente está en el centro de cualquier programa de cardio-oncología y pensando en él deben dirigirse todos los esfuerzos de organización.

Las unidades de CO tienen objetivos

- Prevenir y detectar tempranamente las complicaciones cardiovasculares asociadas con el tratamiento del cáncer con la finalidad de que el paciente logre completar las indicaciones del oncólogo o hematooncólogo.
- Proporcionar atención coordinada y personalizada a los pacientes con cáncer que experimentan problemas cardíacos.
- Mejorar la calidad de vida y los resultados de salud de los pacientes con cáncer.
- Asegurar la mejor sobrevida a largo plazo de los pacientes en remisión o curados.

Muchas unidades de CO se iniciaron como una red de contactos entre profesionales interesados en el tema dentro de una institución, sin un sitio físico concreto, y a partir de allí crecieron hasta conformar una estructura propia. La integración de los equipos humanos dependerá de la dimensión y características de cada centro, pero todas las unidades de CO sin excepción deben contar mínimamente con un cardiólogo y un oncólogo y/o hematólogo. A medida que la complejidad crece se requerirá de un equipo multidisciplinario mayor. Es muy probable que el cardiólogo necesite de las diferentes subespecialidades y requiera incorporar especialistas en imágenes cardíacas, electrofisiólogos y hemodinamistas, todos ellos alineados con los requerimientos específicos vinculados a los pacientes oncológicos e integrados al programa. Además, es importante conocer el panorama amplio de la institución, porque en un entorno comunitario determinadas enfermedades pueden estar sobrerrepresentadas o infrarrepresentadas. Algunos programas atenderán a todo tipo de pacientes con cáncer, mientras que otros pueden tener un enfoque más limitado. Los líderes en cardio-oncología deben adaptar el programa para satisfacer las necesidades de los oncólogos y sus pacientes con el fin de proporcionar una atención de excelencia para el paciente.

El papel principal de los cardiólogos es facilitar los tratamientos oncológicos proporcionando pruebas diagnósticas claras, intervenciones tempranas en caso de toxicidad clínica y subclínica, y ayudando a los oncólogos en la toma de decisiones clínicas relativas a la continuación o modificación de las indicaciones, quedando la interrupción de la terapia oncológica como una decisión de última instancia. (1) Además de los médicos, un programa cardio-oncológico de éxito requiere de profesionales de la salud como enfermeras especializadas en cardio-on-

TABLA 1. Beneficios de una unidad de cardio-oncología

BENEFICIOS DE UNA UNIDAD DE CARDIO-ONCOLOGÍA
• Mejora en la detección temprana y en el tratamiento de las complicaciones cardiovasculares, lo que puede reducir la morbilidad y mortalidad de los pacientes con cáncer. • Proporciona atención coordinada y personalizada, lo que puede mejorar la calidad de vida de los pacientes. • Fomenta la colaboración entre cardiólogos, oncohematólogos y oncólogos, lo que puede llevar a mejores resultados en salud.

cología, nutricionistas, psicólogos, farmacéuticos, trabajadores sociales y coordinadores. Estos últimos deben cumplir un rol clave al guiar al paciente para lograr coordinar las consultas y estudios, con la finalidad de optimizar y acortar los tiempos de diagnóstico y tratamiento. Dichos coordinadores han demostrado sistemáticamente que mejoran tanto la experiencia del paciente como la del proveedor de salud en diversos entornos sanitarios. (2)

Resulta especialmente útil desarrollar procesos estandarizados que incluyan circuitos y planes de atención para ayudar a mejorar la eficiencia y los resultados de los pacientes. Esto suele implicar aprovechar la historia clínica electrónica para crear un proceso uniforme de derivación. También es aconsejable desarrollar protocolos de tratamiento estandarizados para que todos los pacientes reciban la misma atención de alta calidad dentro de la institución. En este sentido, las guías que aquí desarrollamos están enfocadas en el tratamiento de pacientes en Argentina y América Latina, con las particularidades de nuestros sistemas de salud, muy distintos a los de países desarrollados. Sin duda pueden servir como una hoja de ruta para el inicio y desarrollo de los programas de CO.

Las prestaciones de las unidades de CO deben incluir:

- Evaluación cardiovascular pre-tratamiento oncológico.
- Monitoreo cardiovascular durante el tratamiento oncológico.
- Manejo de efectos secundarios cardiovasculares.
- Rehabilitación cardíaca.
- Educación y apoyo al paciente y familiares.

Un diagrama de atención ideal debe contemplar:

1. Evaluación Inicial	• Identificación de pacientes con alto riesgo cardiovascular. • Evaluación cardiovascular basal.
2. Planificación del Tratamiento	• Desarrollo de un plan de tratamiento personalizado. • Consideración de factores de riesgo cardiovascular.
3. Monitoreo y Ajustes	• Monitoreo regular de la función cardiovascular. • Ajustes en el tratamiento según sea necesario.
4. Rehabilitación y Seguimiento	• Programa de rehabilitación cardíaca. • Seguimiento a largo plazo para detectar posibles complicaciones cardiovasculares.

Aunque las unidades de CO generan un claro beneficio porque pueden reducir la mortalidad cardiovascular en pacientes con cáncer y mejorar la calidad de vida, consumen mucho tiempo y recursos. Por ello es clave el apoyo financiero y administrativo y el reconocimiento institucional junto con las posibilidades de desarrollo de los profesionales que integran el programa (*Tabla 2*). (3) Se requiere apoyo administrativo para programar las visitas y los estudios de los pacientes y, para sostener las actividades generadas por el equipo de cardiooncología; consultorios adecuados, salas de reuniones y acceso a los informes electrónicos del hospital. En cuanto a recursos y equipamiento, mínimamente se requiere un electrocardiógrafo, un ecocardiógrafo de un nivel suficiente para efectuar los estudios requeridos, Holter, monitores de presión arterial, un laboratorio y acceso a resonador magnético.

TABLA 2. Desafíos y oportunidades

DESAFÍOS Y OPORTUNIDADES
• La creación de unidades de cardio-oncología requiere una inversión en recursos humanos y materiales. • Es importante establecer protocolos y guías clínicas claras para garantizar la atención de alta calidad. • La colaboración entre cardiólogos, onco hematológicos y oncólogos es fundamental para el éxito de estas unidades .

Un programa de cardio-oncología completo incorpora la educación continua tanto de pacientes como de sus profesionales. Para los primeros es necesario desarrollar material audiovisual y en redes sociales útil y comprensible. (4) Los profesionales deben tener formación en cardiooncología, pero además participar de los comités de oncología, de ateneos y de cursos de formación continua y congresos tanto como participantes y como expositores en mesas y en presentación de los trabajos científicos desarrollados en la institución. Si es posible también deberían desarrollar un programa de residencia.

En un futuro no muy lejano se debería incorporar los modelos de algoritmos de inteligencia artificial que pueden automatizar el proceso de evaluación de riesgos y mejorar las actuales herramientas subjetivas de decisión clínica. La inteligencia artificial, en particular el aprendizaje automático, puede identificar patrones de importancia médica en grandes conjuntos de datos. El aprendizaje automático en la atención cardio-oncológica tiene un gran potencial en la detección, el diagnóstico, el seguimiento y la gestión de las complicaciones cardiovasculares relacionadas con el tratamiento del cáncer. (5) Con el programa ya en marcha, los ciclos de mejora continua son claves. Para ello se requiere retroalimentación con información propia sobre las dificultades que vayan apareciendo y así desarrollar encuestas a los pacientes es una gran fuente de información. A ello se deben agregar indicadores de calidad de atención como tiempos de espera y efectividad del tratamiento. (6) Es fundamental tener en mente que el comienzo será lento y los resultados no se verán inmediatamente. Los nuevos programas de cardio-oncología pueden tener dificultades para desarrollar relaciones y establecer pautas de derivación. En el inicio, puede ser adecuado, identificar a un oncólogo o hematólogo entusiasta que colabore con el cardio-oncólogo y remita a los pacientes en cada fase del tratamiento. La experiencia de inicio lento que la mayoría de nosotros hemos experimentado, se convierte en el pilar fundamental para comprender las necesidades, los patrones de atención y los matices de la atención que son exclusivos de cada institución. Con frecuencia, se tarda de 1 a 3 años en cultivar y establecer un programa de éxito, pero las recomendaciones aquí expresadas pueden servir de punto de partida base para la creación e implantación de un programa integral exitoso. (7)

RECOMENDACIONES	CLASE	NIVEL DE EVIDENCIA
Se recomienda armar un equipo multidisciplinario de cardiólogos especializados en CO, oncólogos, hematólogos, enfermeras especializadas y otros profesionales de la salud.	I	C
Se recomienda desarrollar protocolos y guías clínicas para la detección y tratamiento de complicaciones cardiovasculares en pacientes con cáncer activo, y también para el seguimiento de los pacientes curados.	I	C
Se recomienda tener acceso a pruebas diagnósticas y terapéuticas avanzadas, como ecocardiografía, resonancia magnética cardíaca, estudios electrofisiológicos, angiografía diagnóstica y terapéutica, cirugía cardíaca.	I	C
Se recomienda brindar educación y apoyo para los pacientes y sus familiares, así como educación continua para los profesionales de la salud integrantes del programa.	I	C

FIGURA CENTRAL. Unidad de cardio-oncología



BIBLIOGRAFÍA

- Lancellotti P, Suter TM, López-Fernández T, Galderisi M, Lyon AR, Van der Meer P, et al. Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J* 2019;40 :1756-63. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy453>
- Fradley MG, Brown AC, Shields B, Viganego F, Damrongwatanasuk R, Patel AA, et al. Developing a Comprehensive Cardio-Oncology Program at a Cancer Institute: The Moffitt Cancer Center Experience. *Oncol Rev* 2017;11:340. <https://doi.org/10.4081/oncol.2017.340>
- Hoverson J, Buch C, Ulloa-Rodríguez J, Governor S, Pak S, Otchere P, et al. Applying the unattainable triangle in cardio-oncology care: Balancing cost, quality, and time. *Oncotarget* 2025;16:419-24. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.28738>
- Kwan JM, Henry ML, Christophers B, Tamirisa K, Thamman R, Sadler D, et al. The Role and Impact of Social Media in Cardio-oncology During the COVID-19 Pandemic. *Curr Oncol Rep* 2021;23:99. <https://doi.org/10.1007/s11912-021-01081-3>
- Echefu G, Batalik L, Lukan A, Shah R, Nain P, Guha A, et al. The Digital Revolution in Medicine: Applications in Cardio-Oncology. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2025;27:2. <https://doi.org/10.1007/s11936-024-01059-x>
- Liu Y. A novel cardio-oncology service line model in optimizing care access, quality and equity for large, multi-hospital health systems. *Cardiooncology* 2023;9:16. <https://doi.org/10.1186/s40959-023-00167-0>
- Fradley MG, Brown AC, Shields B, Viganego F, Damrongwatanasuk R, Patel AA, et al. Developing a Comprehensive Cardio-Oncology Program at a Cancer Institute: The Moffitt Cancer Center Experience. *Oncol Rev* 2017;11:340. <https://doi.org/10.4081/oncol.2017.340>

14. VALORACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR PREOPERATORIO EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

La evaluación preoperatoria del riesgo cardiovascular tiene como objetivo guiar el manejo perioperatorio de los métodos diagnósticos y las indicaciones terapéuticas necesarias para reducir las complicaciones cardiovasculares a corto plazo.

La evaluación debe ser simple, accesible, rápida y del menor costo posible, para evitar superar la complejidad y los riesgos de la propia cirugía, y postergar innecesariamente el procedimiento, sobre todo en este grupo de pacientes en quienes el tiempo determina el pronóstico. (1)

La cirugía oncológica es una estrategia de tratamiento esencial que abarca intervenciones preventivas, diagnósticas, curativas, paliativas y reconstructivas, pero puede afectar la salud física y psicológica de los pacientes. La preparación debe comenzar tomando en cuenta el tipo de cirugía, la presencia de FRCV, de ECV establecida, la aptitud física, el estado nutricional y, cuando corresponda, la fragilidad y la función cognitiva. (2)

A pesar de los avances tecnológicos, la cirugía oncológica electiva sigue asociada a un riesgo de mortalidad notable, sobre todo aquella que ocurre luego de los 30 días. En un estudio de 36.114 pacientes a los que se les realizó cirugía oncológica compleja entre 2004 y 2013, la mortalidad fue del 3,8% en ese plazo. La causa de muerte principal se atribuyó a la propia malignidad (56%). De las causas no oncológicas, las cardíacas fueron las más frecuentes (34%). (3) Las cirugías oncológicas urgentes y electivas muestran resultados similares. (4)

Esto posiblemente es debido a que los pacientes con cáncer enfrentan una carga particular secundaria a la naturaleza de la enfermedad, al tratamiento neoadyuvante y a la posibilidad de exposiciones previas a tratamiento oncológico.

El intervalo entre el diagnóstico y la cirugía presenta una oportunidad para la optimización del paciente, lo que puede actuar como una estrategia de mitigación de riesgos. (5)

En pacientes que requieren una cirugía oncológica, las complicaciones cardíacas perioperatorias están determinadas por los factores de riesgo relacionados con el paciente, el tipo de tumor actual con su estadio y localización, tratamientos oncológicos concomitantes y riesgo quirúrgico esperado (*Figura 1*). Por esto, aquellos pacientes que más se beneficiarían de una evaluación preoperatoria son:

1. Pacientes con ECV preestablecida sintomáticos o asintomáticos.
2. Pacientes que al ser evaluados por herramientas de riesgo de toxicidad cardiovascular resultan ser de riesgo alto o muy alto; sobre todo, aquellos que tienen indicación de tratamiento adyuvante.
3. Pacientes que han finalizado una terapia neoadyuvante potencialmente cardiotoxica. (6)

Los pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) establecida pueden ver agravada su condición y aumentar su morbilidad frente a procedimientos quirúrgicos. En cirugías de riesgo intermedio o alto, se recomienda realizar electrocardiograma (ECG), biomarcadores y una valoración de la capacidad funcional.

Asimismo, los pacientes mayores de 65 años o con factores de riesgo cardiovascular (FRCV) presentan un riesgo incrementado de ECV no diagnosticada y de complicaciones perioperatorias. Ante cirugías de riesgo intermedio o alto, deben seguir la misma conducta que el grupo anterior, incluyendo la optimización del tratamiento de los FRCV.

Por otro lado, en pacientes menores de 65 años sin FRCV ni ECV establecida, una evaluación exhaustiva solo está indicada en cirugías de alto riesgo, de acuerdo con las recomendaciones del consenso SAC 2025 y las guías ESC 2022 sobre manejo perioperatorio en cirugía no cardíaca.

Existen factores que podrían influir sobre el riesgo perioperatorio durante la cirugía oncológica. Como se menciona en la *figura 1*, algunos están relacionados con los antecedentes y enfermedad actual del paciente y otros están relacionados con el tratamiento neoadyuvante recibido y sus posibles complicaciones. Para ambas situaciones existen medidas preventivas a tener en cuenta. (6)

La evaluación preoperatoria en pacientes que recibieron neoadyuvancia, debe estar dirigida a confirmar que no se han producido episodios relevantes durante el seguimiento CV planificado, entendiendo que el conocimiento de la función ventricular (mediante ETT y biomarcadores) previo a cualquier procedimiento nos permite estratificar al paciente en forma precoz e iniciar u optimizar el tratamiento médico, si fuese necesario. (8)

En el paciente oncológico, la morbilidad perioperatoria también está relacionada con el estadio de la enfermedad que conduce a la cirugía. Las complicaciones postoperatorias pueden retrasar el tratamiento adyuvante afectando el pronóstico de la enfermedad. Los índices publicados presentan un rendimiento predictivo limitado y extrapolar las recomendaciones de las guías del paciente con enfermedad CV es discutible. (6) Sin embargo, el diagnóstico de cáncer que requiere cirugía confiere de forma independiente un 18% más de probabilidades de muerte, un 9 % más de probabilidades de complicaciones y un 8 % más de probabilidades de complicaciones múltiples, en comparación con los pacientes con enfermedad benigna. (9) Existen variables que son importantes a la hora de la estimación de riesgo, sobre todo porque algunas de ellas nos permiten tomar estrategias preventivas de complicaciones durante el post operatorio. Ellas son: el tiempo quirúrgico, el conocimiento de la FEVI, el riesgo trombótico, el riesgo hemorrágico, posibilidad de arritmias en el post operatorio y el estado geriátrico integral. La cirugía en el paciente oncológico es dependiente del tiempo, por lo que la evaluación de estas variables no debería demorar su realización. (7)

El seguimiento de la FEVI a través de ETT con *strain* mediante la técnica de *speckle tracking* es una herramienta fundamental para la detección de DC-RTC. Es necesario el conocimiento de la FEVI en el preoperatorio, sobre todo en aquellos pacientes que han recibido tratamiento neoadyuvante. La prueba de ejercicio cardiopulmonar (PECP) se consolida como el estándar de referencia para la evaluación del riesgo preoperatorio. Un rendimiento deficiente en la PECP predice complicaciones postoperatorias inmediatas, morbilidad persistente y riesgos de mortalidad, a la vez que detecta patologías no diagnosticadas. Las áreas de enfoque clave incluyen el consumo de oxígeno en el umbral anaeróbico y la capacidad ventilatoria, que muestran el mayor potencial predictivo. En los casos en que haya dificultades para su implementación se puede realizar el test de la caminata de los 6 minutos, aunque el mismo presenta una correlación modesta con la PECP. (10)

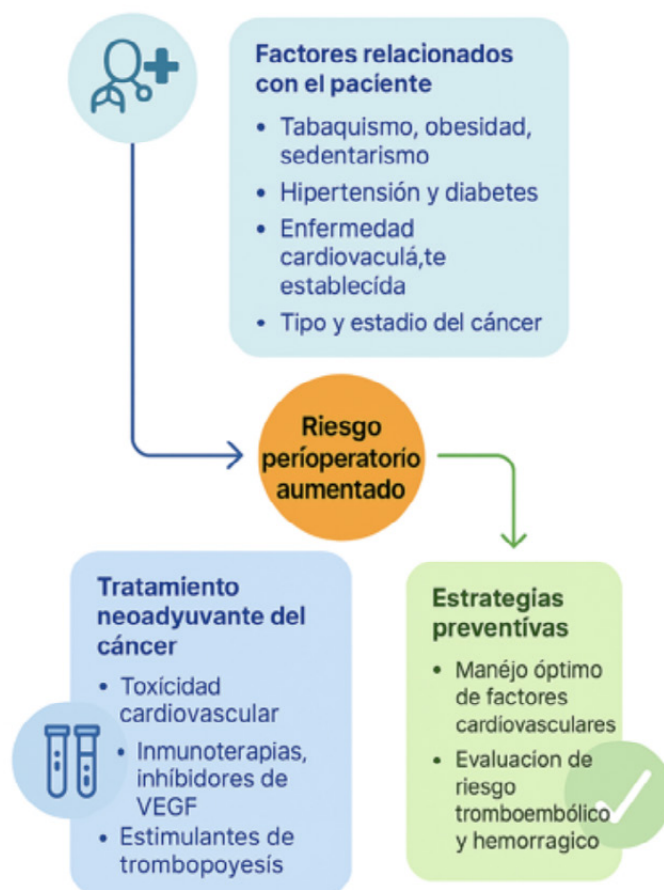
El péptido natriurético también muestra una correlación modesta con las variables de la PECP ya que su elevación podría predecir complicaciones cardíacas postoperatorias, en particular para pacientes con comorbilidades cardíacas. Este beneficio aumenta si el mismo es dosado durante los periodos pre y postoperatorios. (11)

El cáncer promueve un estado de hipercoagulabilidad, que puede incrementarse ante el uso de distintas drogas oncológicas. Desde el punto de vista clínico se identifican distintos factores de riesgo trombótico relacio-

FIGURA 1.

Riesgo perioperatorio en cirugía oncológica y estrategias preventivas. Incluye las diferentes condiciones del paciente, el tratamiento neoadyuvante y las conductas sugeridas.

Factores de riesgo perioperatorio en cirugía del cáncer y estrategias preventivas



nados con el paciente (edad avanzada, presencia de comorbilidades, obesidad y estado funcional), el cáncer (localización del tumor primario, estadio tumoral avanzado, histología, tiempo transcurrido desde el diagnóstico: siendo mayor el riesgo en los primeros 3 a 6 meses), su tratamiento (quimioterapia, hormonoterapia, inhibidores de la angiogénesis, radioterapia, factores estimulantes de la eritropoyesis, transfusiones, presencia de catéter venoso central, paciente inmovilizado) y positividad en biomarcadores y factores moleculares (recuento de plaquetas mayor a 350.000 mg/dl, recuento de leucocitos mayor a 11.000 mg/dl, hemoglobina menor a 10 g/l, elevación de dímero D y factor tisular, selectina P, diferentes oncogenes). (12) Para estimar el riesgo trombótico de un paciente y decidir si requiere tratamiento profiláctico, se puede recurrir al índice de CAPRINI modificado que contempla la mayoría de los factores de riesgo anteriormente citados, obteniendo una puntuación que asigna una categoría de riesgo, lo que deriva a una conducta terapéutica profiláctica. Este índice fue validado por varios estudios con buena correlación entre la puntuación y la incidencia de trombosis y ha incluido a pacientes en tratamiento oncológico. (13)

El riesgo de trombosis venosa profunda tras una cirugía abdominal se duplica en pacientes con cáncer, en comparación con la patología no neoplásica. Los tumores sólidos que tienen mayor incidencia son los del tubo digestivo, ginecológicos, urológicos, del sistema nervioso central y las metástasis. El cuidado postoperatorio de esta complicación es fundamental ya que el 30% de los eventos ocurren tras el alta hospitalaria y el 40% luego de las tres semanas de realizada la cirugía. Por lo tanto, la estratificación del riesgo trombótico y hemorrágico, permitirá identificar a aquellos que requieren tromboprofilaxis y seguimiento estrecho.

De esta manera, en pacientes con perfil trombótico aumentado que requieran tratamiento trombo profiláctico, es necesario reconocer si presentan algún factor de riesgo que contraindique la utilización de anticoagulantes como ser: sangrado activo, antecedentes de sangrado grave, trastornos de la coagulación conocidos, insuficiencia hepática y renal graves, trombocitopenia, accidente cerebrovascular agudo, hipertensión arterial no controlada y uso concomitante de antiplaquetarios. (12)

El riesgo hemorrágico ha sido menos estudiado en pacientes oncológicos. Es necesario asegurar un coagulograma prequirúrgico, como también descartar contraindicaciones para anticoagulación. El riesgo hemorrágico quirúrgico no constituye una contraindicación absoluta para la tromboprofilaxis, pero sí la utilización de una técnica quirúrgica con hemostasia rigurosa.

Los pacientes con edad avanzada, trombocitopenia, alteración en la función hepática y renal, índice de masa corporal aumentado y enfermedad metastásica, tienen mayor riesgo de sangrado. El tratamiento con ibrutinib, inhibidores de VEGF, cetuximab y bevacizumab debe realizarse contemplando esta complicación. Los tumores gastrointestinales y genitourinarios son los que poseen mayor riesgo de sangrado, pero como mencionamos anteriormente, también riesgo trombótico. (12, 7)

En relación a la profilaxis farmacológica, se sugiere utilizar HBPM o fondaparinux de forma preferente a la heparina no fraccionada ya que ha demostrado mayor efectividad y seguridad en pacientes de alto riesgo. El tratamiento debe iniciarse en el post operatorio inmediato. Su duración debe ser extendida luego del alta, por 3 a 4 semanas de la cirugía, ya que la frecuencia de aparición de las trombosis se extiende hasta ese tiempo. No existen recomendaciones sobre el uso de antagonistas de la vitamina K o los nuevos anticoagulantes orales en cirugía oncológica. (12)

Luego del riesgo hemorrágico y trombótico, la presencia de arritmias en el post operatorio de cirugía oncológica, ocupa un segundo lugar en frecuencia de complicaciones. La FA es la de mayor incidencia, sobre todo si se trata de cirugías torácicas. En estos casos se recomienda evaluar nuevamente el riesgo trombótico/hemorrágico a través de los scores CHA₂DS₂-VASc y HAS-BLED. De no existir contraindicaciones para la anticoagulación, mencionadas anteriormente, debería iniciarse tratamiento con resultados de CHA₂DS₂-VASc mayor de 1 en hombres y 2 en mujeres. La importancia en el monitoreo de estos pacientes radica en que puede evolucionar a inestabilidad hemodinámica, ACV, mayor tiempo de internación y costo sanitario. En estos casos, la heparina de bajo peso molecular también es de primera elección, sin embargo, su utilización dependerá de la evaluación del riesgo trombótico y hemorrágico del paciente, del tipo y ubicación del tumor, del tratamiento oncohematológico, del recuento de plaquetas, función hepática y renal en ese momento y fundamentalmente del pronóstico oncológico.

Si la FA ocurriera en el preoperatorio, se prioriza el control de la frecuencia cardíaca, intentando el control del ritmo en caso de síntomas asociados persistentes y/o falla en el control de la frecuencia cardíaca. Algunas pautas para la prevención de fibrilación auricular en el post operatorio están relacionadas con optimizar los parámetros hemodinámicos y electrolíticos en el preoperatorio, identificar los factores de riesgo para el desarrollo de fibrilación auricular (tanto clínicos como ecocardiográficos), y continuar el tratamiento con betabloqueantes en aquellos que lo utilizan en forma crónica. (13)

Tanto la fragilidad como la incidencia del cáncer aumentan con la edad, lo que resalta la relevancia de la fragilidad en la cirugía oncológica en una población añosa que se someten a procedimientos. La evaluación geriátrica integral se recomienda en pacientes que presentan un resultado en la escala de FRAIL mayor a 8. Estos pacientes vulnerables por criterio clínico o por herramientas de cribado como el score G8, deberían tener la opción de una valoración de fragilidad integral para mejorar la toma de decisiones en cuanto a su tratamiento oncológico, quirúrgico y clínico. (14)

En medicina perioperatoria, el concepto de capacidad funcional está evolucionando desde una evaluación unidimensional a una multifacética, lo que requiere más investigación sobre metodologías de medición de riesgo y toma de conductas en relación a ello.

RECOMENDACIONES PARA LA VALORACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR PERIOPERATORIO EN PACIENTES CON CÁNCER	CLASE	NIVEL DE EVIDENCIA
Se recomienda realizar estratificación de riesgo a pacientes: con ECV establecida, de alto o muy alto riesgo en plan de adyuvancia, o que hayan recibido neoadyuvancia.	I	C
Se recomienda evaluar la presencia de factores que pueden influir en el riesgo perioperatorio relacionados con el paciente y el tratamiento neoadyuvante recibido.	I	C
Ante una cirugía de riesgo intermedio o alto, se debe considerar la realización de ECG, biomarcadores, ecocardiograma y valoración de su capacidad funcional en concordancia con la evaluación clínica de cada paciente.	Ila	C

FIGURA CENTRAL. Valoración del riesgo cardiovascular perioperatorio en cirugía



BIBLIOGRAFÍA

- Krauss J, Botto F, Lucas L, Bagnati R, Arakaki D, Avellana P, y cols. Consenso Argentino de Evaluación de Riesgo Cardiovascular en Cirugía no Cardíaca. *Rev Argent Cardiol* 2016;84:166-83. <https://doi.org/10.7775/rac.v84.i2.8044>
- International Surgical Outcomes Study group. Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries. *Br J Anaesth* 2016;117:601-9. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu316>
- Resio BJ, Gonsalves L, Canavan M, Mueller L, Phillips C, Sathe T, et al. Where the Other Half Dies: Analysis of Mortalities Occurring More Than 30 Days After Complex Cancer Surgery. *Ann Surg Oncol* 2021;28:1278-86. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09080-7>
- Mullen MG, Michaels AD, Mehaffey JH, Guidry CA, Turrentine FE, Hedrick TL, et al. Risk Associated With Complications and Mortality After Urgent Surgery vs Elective and Emergency Surgery: Implications for Defining "Quality" and Reporting Outcomes for Urgent Surgery. *JAMA Surg* 2017;152:768-74. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.0918>
- Bates A, West MA, Jack S, Grocott MPW. Preparing for and Not Waiting for Surgery. *Curr Oncol* 2024;31:629-48. <https://doi.org/10.3390/curroncol31020046>
- Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;43:4229-361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
- Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, Hall TS, Abdelhamid M, Barbato E, et al; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J* 2022;43:3826-924. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270>

8. West MA, Loughney L, Lythgoe D, Barben CP, Adams VL, Bimson WE, et al. The effect of neoadjuvant chemoradiotherapy on whole-body physical fitness and skeletal muscle mitochondrial oxidative phosphorylation in vivo in locally advanced rectal cancer patients--an observational pilot study. *PLoS One* 2014;9:e111526. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111526>
9. Leeds IL, Canner JK, Efron JE, Ahuja N, Haut ER, Wick EC, et al. The independent effect of cancer on outcomes: a potential limitation of surgical risk prediction. *J Surg Res* 2017;220:402-9. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2017.08.039>
10. Levett DZH, Jack S, Swart M, Carlisle J, Wilson J, Snowden C, et al; Perioperative Exercise Testing and Training Society (PO-ETTS). Perioperative cardiopulmonary exercise testing (CPET): consensus clinical guidelines on indications, organization, conduct, and physiological interpretation. *Br J Anaesth* 2018;120:484-500. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.10.020>
11. Rodseth RN, Biccard BM, Le Manach Y, Sessler DI, Lurati Buse GA, Thabane L, et al. The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:170-80. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.08.1630>
12. Martínez JI, Muñoz Martín A. Review: Thromboprophylaxis in cáncer patient surgery. *Oncology thrombosis risk* 2021;30.
13. López-Fernández T, Martín-García A, Roldán Rabadán I, Mitroi C, Mazón Ramos P, Díez-Villanueva P, et al; Expert reviewers . Atrial Fibrillation in Active Cancer Patients: Expert Position Paper and Recommendations. *Rev Esp Cardiol* 2019;72:749-59. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.03.019>
14. McGinn R, Agung Y, Grudzinski AL, Talarico R, Hallet J, McIsaac DI. Attributable Perioperative Cost of Frailty after Major, Elective Noncardiac Surgery: A Population-based Cohort Study. *Anesthesiology* 2023;139:143-52. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004601>

15. CÁNCER Y ENDOCARDITIS

Los pacientes con cáncer tienen un mayor riesgo de desarrollar endocarditis infecciosa (EI) debido a la inmunodepresión por su enfermedad de base o por el tratamiento antineoplásico, al estado procoagulante provocado por el cáncer y a la necesidad del uso de múltiples catéteres como *Port-a-Cath* para administrar la medicación, vías centrales o procedimientos invasivos. Por otra parte, existen características específicas de esta patología que llevan a que la presentación pueda tener signos y síntomas menos específicos que dificultan o retardan el diagnóstico, y que los tratamientos deben adaptarse a la enfermedad de base.

La incidencia de EI en pacientes con cáncer varía considerablemente según el tipo de estudio y población. En estudios hospitalarios, entre el 5,6% y 22,2% de los casos de EI ocurren en pacientes con cáncer. (1,2) Según el tipo de cáncer, la incidencia es mayor en el cáncer colorrectal: 19,8 casos por 100.000 personas-mes, seguido del cáncer de pulmón con 5,7 casos por 100.000 personas-mes, cáncer de próstata 4,1 casos por 100.000 personas-mes y por último cáncer de mama 1,9 casos por 100.000 personas-mes. (3) Entre los hematológicos el linfoma es el más frecuente. (3)

Los pacientes con cáncer y EI son más añosos y con mayor prevalencia de hipertensión arterial, enfermedad coronaria, estenosis valvular aórtica, fibrilación auricular y accidente cerebrovascular previo. (4,5)

La fiebre como mecanismo de presentación clínica es significativamente menor al igual que los soplos nuevos. No hay diferencias significativas en los eventos embólicos, a pesar del uso considerablemente mayor de anti-trombóticos en la EI con cáncer, probablemente por tratarse de una población de mayor edad y con un estado protrombótico como el que genera el cáncer. (5)

Las puertas de entrada más frecuentes son las intervenciones realizadas en los 6 meses previos como las urogenitales o intestinales incluyendo la colonoscopia. (6) La presencia de EI por enterococos se vincula con esa puerta de entrada, si bien el *S. aureus* es el organismo causante más frecuente. Esto obliga a pensar en las oportunidades para la prevención de la EI en procedimientos urogenitales y gastrointestinales invasivos en pacientes con cáncer. (7)

Los pacientes con catéteres venosos centrales tienen mayor riesgo (78% vs. 36%) y la válvula mitral es la más frecuentemente comprometida, seguida de la aórtica y de los catéteres de marcapaso. (7, 8)

La mediana de supervivencia luego del hallazgo de las vegetaciones en el ecocardiograma es de 8,5 meses, con una mortalidad mayor cuando el germen causante es el *S. aureus*. (7)

En un subanálisis del registro prospectivo multicéntrico ESC-EORP EURO-ENDO, publicado por Cosyns y col. en 2021, la cirugía cardíaca se realizó en aproximadamente la mitad de los pacientes con cáncer y endocarditis infecciosa. Entre los intervenidos predominaron las bioprótesis (76,3% en posición aórtica vs 14% de prótesis mecánicas, y 41,5% en posición mitral vs 18,5% de prótesis mecánicas), posiblemente por su mayor edad, la eventual necesidad de otras cirugías y el mayor riesgo hemorrágico asociado con algunas neoplasias.

Aunque la indicación quirúrgica fue similar en pacientes con y sin cáncer (65,5% vs 69,8%), la cirugía se efectuó con menor frecuencia en los pacientes oncológicos cuando estaba indicada (65,5% vs 75%), principalmente por el elevado riesgo quirúrgico. La falta de realización de una cirugía indicada se asoció de manera independiente con mayor mortalidad intrahospitalaria.

Los pacientes con cáncer presentaron mayor mortalidad intrahospitalaria (23,4% vs 16,1%) y acumulada al año (35,7% vs 23,1%). La creatinina >2 mg/dl, la insuficiencia cardíaca congestiva y la falta de realización de la cirugía indicada fueron predictores independientes de mortalidad intrahospitalaria. (5)

El 30% de los pacientes pueden tener hemocultivos negativos debido a factores como la administración temprana de antibióticos, la falta de uso de técnicas adecuadas para detectar determinados gérmenes y a la presencia de vegetaciones no infecciosas. (9)

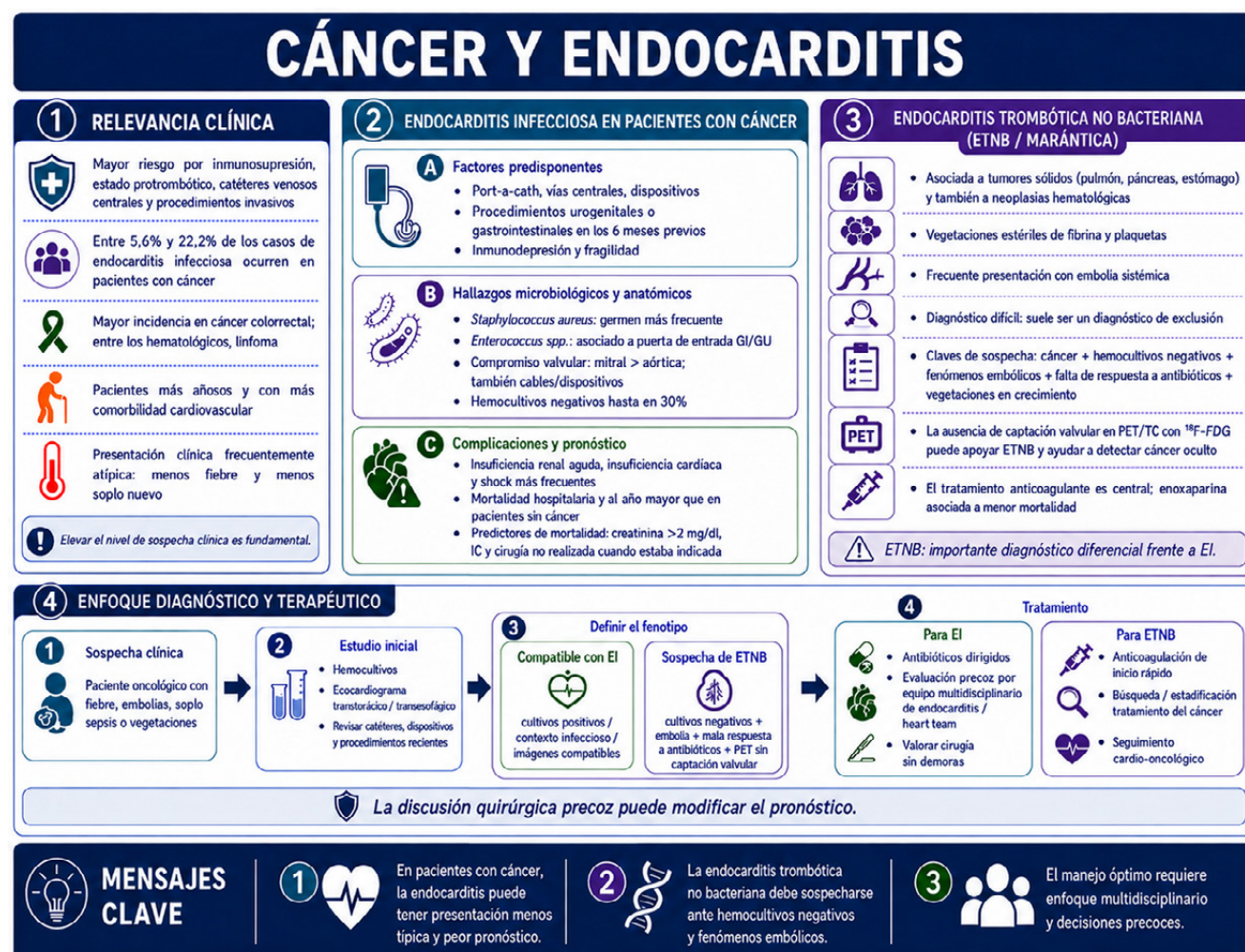
La endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB) o endocarditis marántica se puede encontrar en pacientes con cáncer y puede estar asociada a fenómenos embólicos sobre todo en tumores sólidos como el cáncer de pulmón, páncreas y estómago, aunque también se ha detectado en cáncer hematológico. (10,11) Se produce por el depósito de fibrina estéril y plaquetas que se agrupan para formar un trombo valvular. La lesión endotelial provocada por las citocinas circulantes, como el factor de necrosis tumoral y la interleucina-1, asociadas con estados hipercoagulables, desencadena la acumulación de plaquetas, fibrina y complejos inmunes. A menudo es un hallazgo incidental durante la autopsia; sin embargo, algunos pacientes son diagnosticados antes, habitualmente por síntomas de embolización sistémica (42 % de los casos). El diagnóstico definitivo de ETNB es difícil ya que no hay estudios de laboratorio, imágenes ni criterios clínicos precisos, por lo que se requiere de un alto grado de sospecha clínica y frecuentemente la distinción definitiva se realiza durante la autopsia. (12,13)

El diagnóstico diferencial entre la ETNB asociada al cáncer y la EI es dificultoso. Actualmente se trata de un diagnóstico por exclusión basado en la asociación de criterios clínicos, biológicos y de imágenes no específicas. La utilidad diagnóstica de la ecocardiografía transtorácica es clave. La ausencia de captación de 18F-FDG en las válvulas enfermas es un dato importante que podría ayudar a distinguir entre la EI y la ETNB asociadas a cáncer, en el caso de las prótesis valvulares, en las que la PET/TC con 18F-FDG tiene una alta sensibilidad para el diagnóstico de EI. Sin embargo, sabemos que la sensibilidad de la PET es muy baja en la EI de válvulas nativas. A pesar de ello, es útil ya que frecuentemente localiza cánceres nuevos aún no diagnosticados cuya manifestación inicial fue la ETNB. (14) En aproximadamente un 50% de los casos, el fenómeno embólico precede al diagnóstico oncológico. La tasa de mortalidad global fue del 55% y se requirieron intervenciones quirúrgicas en el 16% de los casos; sin embargo, no se observó ningún beneficio en la mortalidad. El tratamiento anticoagulante se asoció con una probabilidad de muerte un 30% menor (OR 0,7; IC 0,6-0,8, $p < 0,001$). Entre todos los anticoagulantes, el tratamiento con enoxaparina dió lugar a la mayor reducción de las tasas de mortalidad: un 82% (OR 0,18; IC 0,5-0,28; $p < 0,001$). (15)

A pesar de ser difícil, la ETNB es un diagnóstico diferencial importante. La presencia de un cuadro sospechoso de EI en un paciente con cáncer, con hemocultivos negativos, fenómenos embólicos, falta de respuesta al tratamiento antibiótico y vegetaciones en crecimiento debe considerar el diagnóstico posible de ETNB, ya que el tratamiento difiere al requerir anticoagulación de rápido inicio y quimioterapia.

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DE LA ENDOCARDITIS EN LOS PACIENTES CON CÁNCER	CLASE	NIVEL DE EVIDENCIA
Los signos y síntomas clínicos no son tan típicos como en la EI sin cáncer, por lo cual se recomienda elevar el nivel de sospecha.	I	C
Al requerirse decisiones quirúrgicas se recomienda la evaluación multidisciplinaria precoz en el <i>heart team</i> , ya que el retraso en la toma de decisiones puede aumentar la mortalidad.	I	C
Frente a la presencia de un cuadro sospechoso de EI en un paciente con cáncer, con hemocultivos negativos, fenómenos embólicos, falta de respuesta al tratamiento antibiótico y vegetaciones en crecimiento se debe considerar el diagnóstico posible de endocarditis marántica.	Ila	C

FIGURA CENTRAL. Cáncer y endocarditis



BIBLIOGRAFÍA

- Fernández-Cruz A, Muñoz P, Sandoval C, Fariñas C, Gutiérrez-Cuadra M, Pericás Pulido JM, et al; Spanish Collaboration on Endocarditis (GAMES). Infective endocarditis in patients with cancer: a consequence of invasive procedures or a harbinger of neoplasm?: A prospective, multicenter cohort. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7913. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007913>
- Grillo S, Cuervo G, Laporte-Amargós J, Tuells M, Grau I, Berbel D, et al. Bloodstream Infection and Endocarditis Caused by *Staphylococcus aureus* in Patients with Cancer: A Multicenter Cohort Study. *Infect Dis Ther* 2022;11:323-34. <https://doi.org/10.1007/s40121-021-00575-8>
- García-Albéniz X, Hsu J, Lipsitch M, Logan RW, Hernández-Díaz S, Hernán MA. Infective endocarditis and cancer in the elderly. *Eur J Epidemiol* 2016;31:41-9. <https://doi.org/10.1007/s10654-015-0111-9>
- Habib G, Erba PA, Jung B, Donal E, Cosyns B, Laroche C, et al; EURO-ENDO Investigators. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European Infective Endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J* 2019;40:3222-32. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz620>
- Cosyns B, Roosens B, Lancellotti P, Laroche C, Dulgheru R, Scheggi V, et al. Cancer and Infective Endocarditis: Characteristics and Prognostic Impact. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:766996. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.766996>
- Kim K, Kim D, Lee SE, Cho IJ, Shim CY, Hong GR, et al. Infective endocarditis in cancer patients - causative organisms, predisposing procedures, and prognosis differ from infective endocarditis in non-cancer patients. *Circ J* 2019;83:452-60. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-0609>
- Grable C, Yusuf SW, Song J, Viola GM, Ulhaq O, Banchs J, et al. Characteristics of infective endocarditis in a cancer population. *Open Heart* 2021;8:e001664. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2021-001664>

8. Yusuf SW, Ali SS, Swafford J, Durand JB, Bodey GP, Chemaly RF, et al. Culture-positive and culture-negative endocarditis in patients with cancer: a retrospective observational study, 1994-2004. *Medicine (Baltimore)* 2006;85:86-94. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000208503.06288.7b>
9. Fournier PE, Gouriet F, Casalta JP, Lepidi H, Chaudet H, Thuny F, et al. Blood culture-negative endocarditis: Improving the diagnostic yield using new diagnostic tools. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e8392. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008392>
10. Asopa S, Patel A, Khan OA, Sharma R, Ohri SK. Non-bacterial thrombotic endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:696-701. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.07.029>
11. El-Shami K, Griffiths E, Streiff M. Nonbacterial thrombotic endocarditis in cancer patients: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Oncologist* 2007;12:518-23. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-5-518>
12. Santos ECM, Pacheco G, Luciano DF, Bagattoli V, Gambetta MV, Fischer-Bacca CO. Marantic Endocarditis of the Aortic Valve Associated With Lymphoma. *JACC Case Rep* 2025;30:103895. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2025.103895>
13. Bussani R, De-Giorgio F, Pesel G, Zandonà L, Sinagra G, Grassi S, et al. Overview and Comparison of Infectious Endocarditis and Non-infectious Endocarditis: A Review of 814 Autoptic Cases. *In Vivo* 2019;33:1565-72. <https://doi.org/10.21873/invivo.11638>
14. Deharo F, Arregle F, Bohbot Y, Tribouilloy C, Cosyns B, Donal E, et al. Multimodality imaging in marantic endocarditis associated with cancer: a multicentric cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2023;24:1620-6. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jead139>
15. Nazarenko N, Rubinstein G, Maliha M, Singh N, Borkowski P, Al Deen Alhuarrat M, et al. Marantic endocarditis and cancer: unveiling hidden malignancies and the role of anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 2024;83:2175.