CONSENSO DE CARDIO-ONCOLOGÍA

PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO
DE TOXICIDAD CARDIOVASCULAR

CONSENSO DE CARDIO-ONCOLOGÍA: PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE TOXICIDAD CARDIOVASCULAR

REALIZACIÓN:

Capítulo de Cardio-Oncología de la Sociedad Ecuatoriana de Cardiología

COORDINADORA:

DRA. KARLA MERA SACOTO
DRA. TANYA PADILLA MOLINA

AUTORES:

DR. LENNY ABAD
DRA.SONIA ACUÑA
DRA. INGRID HIDALGO
DR. MARLON AGUIRRE
DR. LUIS BRAVO
DRA. SOL CALERO
DR. ALVARO CANGAS
DRA. LILIANA CARDENAS
DRA. JEANETTE CEDEÑO
DR. ROBERT DELGADO
DR. GIOVANNI ESCORZA
DRA. ANDREA GALARZA
DRA. LAURA GARCÍA
DRA. JISSELA GUALAN
DRA. MARIA GUADALUPE
DR. EDGAR LÓPEZ
DRA. XIMENA MORA
DRA. ANDREA MORENO
DRA. MARIANA MOROCHO
DR. ALEXANDER RUALES
DRA. TANIA SORIA
DR. ELIAS VASQUEZ
DR. VICENTE VILLACRESES
DRA. STEPHANIE VINUEZA

2025

1. GENERALIDADES 6

1.1 INTRODUCCIÓN 6
1.2 JUSTIFICACIÓN 6
1.3 OBJETIVO GENERAL 6
1.4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS 6
1.5 ALCANCE 6
1.6 METODOLOGÍA DE REALIZACIÓN DEL CONSENSO 6

2. EPIDEMIOLOGÍA 7

3. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR 8

3.1 RIEGO CARDIOVASCULAR Y CÁNCER: MECANISMOS FISIOPATOLOGICOS 8

4. UNIDADES DE CARDIO-ONCOLOGÍA 9

5. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE TOXICIDAD CARDIOVASCULAR 10

5.1 HISTORIA CLÍNICA 10
5.2 ELECTROCARDIOGRAMA 10
5.3 IMAGEN CARDIOVASCULAR 10
5.3.1. ECOCARDIOGRAMA 11
5.3.2. TOMOGRAFÍA CARDIACA Y ANGIOGRAFÍA CORONARIA 11
5.3.3. RESONANCIA MAGNÉTICA CARDÍACA 12
5.4 BIOMARCADORES SÉRICOS CARDIACOS 12
5.4.1. TROPONINA 13
5.4.2. PÉPTIDO NATRIURETICO 14

6. PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA DE CARDIOTOXICIDAD 15

6.1 PRINCIPIOS GENERALES 15
6.2 PREVENCION PRIMARIA 15
6.2.1. PREVENCION PRIMARIA DE LA CARDIOTOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA POR ANTRACICLINAS 15
6.2.2. PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA TOXICIDAD CARDIOVASCULAR INDUCIDA POR RADIACIÓN. 16
6.3 PREVENCION SECUNDARIA 16

7. DIAGNÓSTICO DE LA DISFUNCIÓN CARDIACA RELACIONADA CON LA TERAPIA DEL CÁNCER 16

7.1 DEFINICIÓN DE CARDIOTOXICIDAD 17

8. VIGILANCIA DURANTE EL TRATAMIENTO ANTITUMORAL 18

8.1 ANTRACICLINAS 18
8.1.1. MONITORIZACIÓN 18
8.2 TERAPIAS DIRIGIDAS A HER2 19
8.2.1. MONITORIZACIÓN 20
8.3 FLUOROPIRIMIDINAS 20
8.3.1. MONITORIZACIÓN DE TOXICIDAD CARDIOVASCULAR 21
8.4 INHIBIDORES DE PUNTOS DE CONTROL INMUNOLÓGICO (ICI) 21
8.4.1. MONITORIZACIÓN 22
8.4.2. MIOCARDITIS POR INMUNOTERAPIA 22
8.5 INHIBIDORES DE AROMATASA 25
8.5.1. MONITORIZACION 26
8.6 INHIBIDORES DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DEL ENDOTELIO VASCULAR 26
8.6.1. MONITORIZACIÓN DEL USO DE INHIBIDORES DEL FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR 27
8.7 INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA 28
8.8 INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA BCR-ABL 29
8.8.1. MONITORIZACION 29
8.9 INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA DE BRUTON (IBTK) 29
8.9.1. MONITORIZACIÓN 29
8.10 INHIBIDORESDE LA TIROSINA QUINASA DEPENDIENTE DE CICLINAS CDK4/6 30

9. RADIOTERAPIA Y TOXICIDAD CARDIOVASCULAR 30

9.1 RADIOTERAPIA Y DISPOSITIVOS ELECTRÓNICOS IMPLANTABLES CARDÍACOS 31

10. TRASPLANTE DE MEDULA OSEA Y SEGUIMIENTO 32

10.1 FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL TCMH 33
10.2 ESTRATEGIAS DE SEGUIMIENTO 34
10.3 DISFUNCIÓN CARDÍACA POST-TCPH 34

11. DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA TOXICIDAD CARDIOVASCULAR 35

11.1 DISFUNCION CARDIACA POR ANTRACICLINAS 35
11.1.1. MANEJO 35
11.2 DISFUNCION CARDIACA POR ANTI-HER2 36
11.2.1. PREVENCIÓN 36
11.2.2. TRATAMIENTO 37
11.3 QUIMIOTERAPIA Y RIESGO DE SÍNDROME CORONARIO AGUDO 38
11.3.1. SINDROME CORONARIO AGUDO EN PACIENTES ONCOLOGICOS 38
11.3.2. RADIOTERAPIA Y RIESGO DE SÍNDROME CORONARIO AGUDO 38
11.3.3. MANEJO DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO Y CÁNCER 39
11.3.4. SINDROME CORONARIO CRÓNICO 39
11.4 HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y CÁNCER 41
11.4.1. DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA HTA EN PACIENTES CON CÁNCER 41
11.5 HIPERTENSIÓN PULMONAR 42
11.5.1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR Y CÁNCER: 42
11.6 **SINDROME QT LARGO** 44
11.7 **FIBRILACIÓN AURICULAR** 47
11.7.1. MANEJO DE FIBRILACIÓN AURICULAR 48
11.8 **ENFERMEDAD VALVULAR Y CÁNCER** 49
11.8.2. CIRUGÍA DE VALVULAS CARDÍACAS EN PACIENTES CON CÁNCER 50
11.9 **SUPERVIVIENTES DEL CÁNCER - SEGUIMIENTO POR PARTE DEL CARDIÓLOGO** 51
11.9.1. SUPERVIVIENTE DE CÁNCER INFANTIL 51
11.9.2. LARGO SUPERVIVIENTE DE CÁNCER 52
11.9.3. SUPERVIVIENTE DE CÁNCER ADULTO 52

13. CONCLUSIÓN 53

14. ANEXOS 55

15. SIGLAS UTILIZADAS 63

16. BIBLIOGRAFIA 65

Prólogo

La Sociedad Ecuatoriana de Cardiología (SEC) se complace en presentar este Consenso de Cardio-Oncología, un esfuerzo multidisciplinario orientado a optimizar la atención de los pacientes oncológicos con riesgos o enfermedades cardiovasculares concomitantes.

En las últimas décadas, los avances en terapias contra el cáncer han mejorado significativamente la supervivencia de estos pacientes; sin embargo,El cáncer y las enfermedades cardiovasculares en conjunto representan cerca del 70% de la mortalidad global, la atención médica se ha centrado en prevenir y manejar los efectos cardiotóxicos de las terapias oncológicas.En este contexto, resulta fundamental el trabajo conjunto y coordinado entre oncólogos y cardiólogos para brindar “lo mejor de ambos mundos”: asegurar el tratamiento oncológico más eficaz sin comprometer la salud cardiovascular del paciente

A través de la colaboración interdisciplinaria, se busca identificar tempranamente a los pacientes en riesgo, implementar medidas de cardioprotección y vigilar de forma proactiva cualquier signo de toxicidad cardiovascular durante y después de la terapia contra el cáncer. El presente consenso refleja el compromiso de la Sociedad Ecuatoriana de Cardiología Núcleo Pichincha y de la comunidad científica nacional por ofrecer herramientas clínicas basadas en la mejor evidencia disponible para la prevención, el diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado de las complicaciones cardiovasculares en el contexto oncológico. Este documento ha sido elaborado con la participación de expertos en cardiología,oncología, y hematología, integrando la experiencia local con las recomendaciones internacionales más recientes, con el fin de adaptarlas a la realidad de nuestro país.

Invitamos a todos los profesionales de la salud involucrados en el cuidado de pacientes con cáncer a incorporar estas recomendaciones en su práctica diaria. Confiamos en que este Consenso de Cardio-Oncología contribuirá a mejorar la calidad de la atención médica, reduciendo la incidencia de eventos cardiovasculares asociados al cáncer y sus tratamientos, y en última instancia, aumentando la seguridad y el bienestar de nuestros pacientes. La Sociedad Ecuatoriana de Cardiología Núcleo Pichincha reafirma así su misión de fomentar la excelencia clínica y la educación continua, promoviendo el trabajo en equipo entre especialidades para enfrentar los nuevos desafíos que nos presenta la confluencia de las enfermedades cardiovasculares y oncológicas.

Dra. Tanya Padilla

Presidenta de la Sociedad Ecuatoriana de Cardiología Núcleo Pichincha

CONSENSO DE CARDIO-ONCOLOGÍA: PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE TOXICIDAD CARDIOVASCULAR

1. GENERALIDADES

1.1 INTRODUCCIÓN

El cáncer y la enfermedad cardiovascular representan las principales causas de muerte en el mundo, además comparten factores de riesgo; los avances en la detección precoz y el tratamiento del cáncer han reducido de manera significativa la mortalidad de los pacientes, sin embargo, mejorar el pronóstico no es solo curar el tumor, sino prevenir, diagnosticar y tratar eficazmente las complicaciones derivadas de las terapias onco-hematológicas.
Esta guía pretende ofrecer pautas para una adecuada estratificación, diagnóstico y tratamiento de la toxicidad cardiovascular por el tratamiento del cáncer, con base en la evidencia actual disponible.

1.2 JUSTIFICACIÓN

Con los avances del tratamiento del cáncer en las últimas décadas ha aumentado la sobre vida de los pacientes, pero también la prevalencia de enfermedades cardiovasculares, ya que a mayor edad mayor riesgo de desarrollarlas, más aún si le sumamos el haber recibido tratamiento potencialmente cardiotóxico.
Puesto que la evidencia científica en el manejo de las complicaciones cardiovasculares de pacientes onco-hematológicos es escasa, ya que sistemáticamente se los ha excluido de los ensayos clínicos, es imprescindible crear equipos multidisciplinarios locales para optimizar los resultados en salud de los supervivientes al cáncer y sus complicaciones cardiovasculares, así como el desarrollo de documentos que representen una guía en el manejo de estos pacientes

1.3 OBJETIVO GENERAL

Brindar información a los profesionales de la salud acerca de la estratificación, diagnóstico y tratamiento de toxicidad cardiovascular por tratamiento del cáncer, desde la evaluación inicial hasta la supervivencia.

1.4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Prevención de los efectos cardiovasculares del tratamiento del cáncer para mitigar los efectos adversos a través del uso de agentes cardioprotectores en prevención primaria y secundaria dada la necesidad.
- Reconocer la toxicidad cardiovascular y establecer medidas de diagnóstico y tratamiento de esta, así como la necesidad de conformar un equipo multidisciplinario.

1.5 ALCANCE

La guía de práctica clínica está dirigida a todos los establecimientos de primer, segundo y tercer nivel que pertenecen al Sistema Nacional de Salud, con énfasis en las áreas de Oncología, Hematología, radiología oncoterápica que intervienen en la asistencia de los pacientes con cáncer, así como en quienes llevarán a cabo el tratamiento de complicaciones cardiovasculares a corto y a largo plazo que pueden comprometer los beneficios clínicos obtenidos al influir en la calidad de vida y la supervivencia, interviniendo en áreas como Laboratorio, Psicología, Rehabilitación cardiovascular, Atención primaria y Enfermería.

1.6 METODOLOGÍA DE REALIZACIÓN DEL CONSENSO

El consenso fue elaborado a partir de una búsqueda sistematizada de artículos disponibles sobre Cardio-Oncología en la base de datos PubMed, utilizando los criterios de búsqueda “cardiac toxicity, cardio oncology”. El periodo de revisión abarcó desde el 1 de enero de 2015 hasta abril de 2025. Como resultado, se identificaron los siguientes documentos: * 74 estudios clínicos, *15 estudios aleatorizados, * 54 revisiones sistemáticas, * 10 guías y documentos de posicionamiento de expertos

relacionados con el diagnóstico y manejo, los cuales se detallan en las referencias.
Este consenso fue desarrollado y financiado por la Sociedad Ecuatoriana de Cardiología, Núcleo Pichincha (SEC-NP).

2. EPIDEMIOLOGÍA

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) determinó en el año 2022, que una de las principales causas de mortalidad en Latinoamérica es el cáncer, en el cual solo en cifras causó 1,4 millones de muertes siendo la población con mayor incidencia menores a 69 años; se estima que en esta región el número de casos bordea los 4,2 millones solo en el 2022, con una proyección para el año 2045 de 6,7 millones [1].

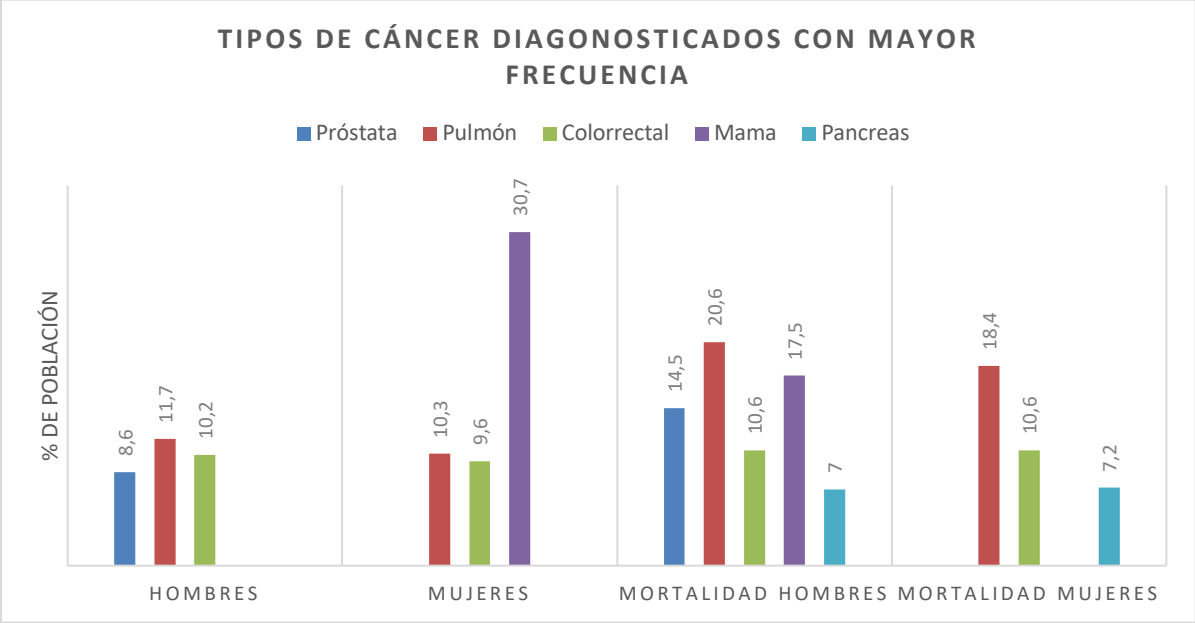

FIGURA 1 Fuente: Adaptado de Organización Panamericana de la Salud, «OPS,» 2022.

La OPS planifica, en el 2025, reducir en un 25 % las muertes prematuras por enfermedades no transmisibles, entre ellas el cáncer, mediante la ejecución de su plan de acción, el cual inició en octubre de 2013. En este plan se promueven estrategias para la reducción del uso de tabaco y alcohol, se impulsan mejoras en la calidad y el acceso al diagnóstico temprano del cáncer de mama, y se fomentan avances en los servicios de radiología y en el acceso a medicamentos de quimioterapia esenciales y asequibles[1].
Con la evolución de los antitumorales, ha aumentado la supervivencia de los pacientes con cáncer, así como el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, lo que implica la necesidad de realizar un adecuado seguimiento a los pacientes durante su tratamiento y en la etapa de supervivencia del cáncer.

- EPIDEMIOLOGÍA DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

La OPS en datos actualizados al 2021 sostiene que las ECV representan al menos el 30% de las muertes al sur del continente americano, en el cual las tasas mas altas de mortalidad se registran en países como Brasil, México y Argentina [2].

El riesgo de cardiopatías y de accidentes cerebrovasculares se ha incrementado por las poco saludables dietas, que se siguen en la región con altos índices de sal, grasas y azúcares refinadas acompañadas de bajos niveles de actividad física. [2]

3. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

La OPS registra que los principales Factores de Riesgo Cardiovascular (FRCV), en Latino América se encuentran en dos grupos los modificables y no modificables los cuales se muestran la siguiente figura.

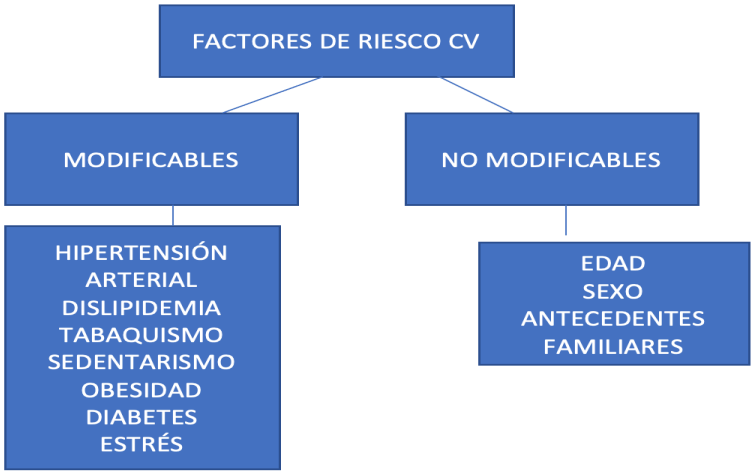

TABLA 1 Fuente: Organización Panamericana de la Salud, «OPS,» 19 Septiembre 2021.

3.1. RIEGO CARDIOVASCULAR Y CÁNCER: MECANISMOS FISIOPATOLOGICOS

El cáncer y las enfermedades cardiovasculares (ECV) comparten diversos mecanismos fisiopatológicos originados en factores comunes como la inflamación Crónica, el estrés oxidativo, las alteraciones metabólicas y la disfunción del sistema inmune, entre los mecanismos más destacados que vinculan estas dos patologías tenemos los siguientes. [3]

- Inflamación crónica.
  - La inflamación es un factor central en el desarrollo tanto del cáncer como de las ECV. La inflamación crónica contribuye a la formación de placas ateroscleróticas en las arterias y también al ambiente pro-tumoral que promueve el crecimiento y la diseminación de las células cancerígenas.[4]
  - Las citoquinas proinflamatorias, como la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), están elevadas en ambas enfermedades y promueven la inflamación sistémica, dañando los tejidos y alterando su función. [4]
- Estrés oxidativo.
  - El estrés oxidativo, un desequilibrio entre la producción de radicales libres y la capacidad antioxidante del organismo, juega un papel fundamental en el daño celular y el envejecimiento de los tejidos. [3]
  - En las ECV, el estrés oxidativo contribuye a la disfunción endotelial, que es el primer paso hacia la aterosclerosis. En el cáncer, el estrés oxidativo puede dañar el ADN, lo que aumenta las probabilidades de mutaciones que promuevan la transformación de células normales en células malignas. [3]
- Disfunción endotelial
  - La disfunción del endotelio, la capa que recubre los vasos sanguíneos, es clave en el desarrollo de la aterosclerosis y también en el crecimiento tumoral. [5]
  - En el cáncer, la disfunción endotelial permite que los vasos sanguíneos crezcan de manera anormal (angiogénesis tumoral), lo que proporciona nutrientes y oxígeno al tumor, promoviendo su crecimiento y diseminación. [4]

  - En las ECV, la disfunción endotelial reduce la elasticidad de los vasos, contribuyendo a la hipertensión y la formación de placas.[5]
- Alteraciones en el metabolismo lipídico y glucémico.
  - La resistencia a la insulina y las alteraciones en el metabolismo de lípidos, comunes en la obesidad y la diabetes, son factores de riesgo compartidos para el cáncer y las ECV. 3
  - Los niveles elevados de glucosa y lípidos alteran el ambiente celular, favoreciendo el crecimiento tumoral y el daño a las arterias.
- Senescencia celular
  - La senescencia celular, o envejecimiento de las células, es un estado en el cual las células dejan de dividirse y liberan sustancias inflamatorias. [3]
  - En el cáncer, la senescencia puede tener un papel doble: en algunos casos, actúa como mecanismo protector, deteniendo el crecimiento celular anormal; pero también puede fomentar un microambiente inflamatorio que promueve la progresión del tumor.
  - En las ECV, la senescencia celular contribuye al envejecimiento vascular, la rigidez arterial y la aterosclerosis.[3]
- Microambiente pro-trombótico
  - Tanto el cáncer como las ECV están asociados con un aumento en el riesgo de trombosis debido a un ambiente pro-trombótico.[4]
  - En los pacientes con cáncer, la hipercoagulabilidad aumenta el riesgo de trombosis venosa y arterial. En el caso de las enfermedades cardiovasculares (ECV), la trombosis es consecuencia de la ruptura de la placa aterosclerótica, lo que puede desencadenar eventos como el infarto de miocardio.[4]
- Alteración en la muerte celular programada (Apoptosis)
  - La apoptosis es un mecanismo natural de muerte celular que mantiene la homeostasis del organismo. En el cáncer, la inhibición de la apoptosis permite que las células cancerosas sobrevivan y se multipliquen. [5]
  - En las ECV, la apoptosis de células endoteliales y del músculo liso en los vasos sanguíneos contribuye a la inestabilidad de las placas ateroscleróticas, aumentando el riesgo de eventos cardíacos. [5]
- Efectos secundarios de los tratamientos
  - Algunas terapias oncológicas, como la quimioterapia y la radioterapia, pueden dañar el sistema cardiovascular, un fenómeno conocido como cardiotoxicidad. [5]
  - Los inhibidores de tirosina quinasa y ciertos medicamentos contra el cáncer también pueden inducir hipertensión, insuficiencia cardíaca y otros efectos adversos cardiovasculares, estableciendo un vínculo entre el tratamiento del cáncer y el riesgo de ECV. [5]

4. UNIDADES DE CARDIO-ONCOLOGÍA

Son creadas con el fin de abordar la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad cardiovascular provocada por el tratamiento oncológico, así como el seguimiento durante el tratamiento antitumoral para que sea completado en la mejor condición posible y posterior evaluación de supervivientes.

Es importante el trabajo multidisciplinar conformado por especialistas en cardiología, ecocardiografía y otras áreas de imagen (resonancia magnética cardíaca, tomografía computarizada cardíaca), oncología, hematología, oncología radioterápica, el equipo de enfermeras, psicólogos, asistentes sociales, rehabilitadores, entre otras, para establecer protocolos que permitan desarrollar estrategias efectivas de estratificación del riesgo de cardiotoxicidad, antes de recibir el tratamiento, identificando y tratando los factores de riesgo CV (FRCV) y las ECV previas, y definir un plan adecuado de prevención y vigilancia para la identificación precoz y el manejo de las posibles complicaciones CV,

así como el seguimiento de supervivientes.[13]

5. ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE TOXICIDAD CARDIOVASCULAR

- **ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER**

Una adecuada estratificación del riesgo de la toxicidad cardiovascular relacionada con la terapia del cáncer (TCV-RTC) permitirá tomar decisiones sobre el tratamiento, vigilancia cardiovascular, estrategias de seguimiento y derivaciones apropiadas de pacientes de alto riesgo con el objetivo de disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) sin retrasar el tratamiento oncológico [13].
Lo ideal sería utilizar un método de estratificación reconocido donde se incorporan factores de riesgos con la debida validación de la escala utilizada, sin embargo en los pacientes con cáncer que normalmente son excluidos de estudios de estratificación es limitado acceder a una, por lo cual se sugiere considerar las herramientas de evaluación de riesgos de la Asociación de insuficiencia cardiaca (HFA) y Sociedad internacional de Cardio-Oncología (ICOS), donde se analiza el tratamiento a recibir, ECV previa, factores de riesgo cardiovasculares, estudios complementarios: ecocardiograma, biomarcadores cardiacos, clasificando al paciente según su puntaje en nivel de riesgo bajo, moderado, alto o muy alto, con la idea de poderla usar e implementar en servicios de cardiología, oncología y hematología (ANEXO 1) para así plantearse la derivación y seguimiento al Cardio-Oncólogo.

5.1 HISTORIA CLÍNICA

Los pacientes oncológicos se pueden dividir en dos grupos: Con o sin ECV preexistente y en base a esto establecer de ser necesario medidas de prevención primaria en pacientes sin ECV previa o secundaria en aquellos que tengan ECV establecida o signos de TCV-RTC.

- Sin ECV previa: Analizar estilo de vida y hábitos como fumar, alcohol, consumo de sustancias ilícitas, sedentarismo, exposición a la contaminación y fragilidad son importantes FRCV compartidos tanto para el cáncer como para las ECV, investigar enfermedades establecidas como diabetes mellitus, enfermedad renal o un factor de riesgo único muy elevado para optimizar los objetivos del tratamiento de los FRCV y calcular el riesgo de toxicidad CV (ANEXO 1)[13]. Preguntar por la historia familiar de ECV prematura ya que puede predisponer a los pacientes con cáncer a un mayor riesgo de TCV-RTC. antecedentes de cáncer, terapias cardiotóxicas contra el cáncer, síntomas cardícos típicos (por ejemplo, dolor torácico al esfuerzo, disnea de esfuerzo, ortopnea, palpitaciones y edema periférico), que puede guiar el examen clínico y exámenes auxiliares .[8]

- Con ECV previa: Este grupo de pacientes se beneficia de ser referido al Cardiólogo/Cardio-Oncólogo para establecer en qué condiciones se encuentra cardiovascularmente y de ser necesario optimizar tratamiento o solicitar pruebas diagnósticas, como electrocardiograma, estudios de imagen, biomarcadores cardiacos y plantearse medidas de prevención secundaria, lo cual se detallan más adelante.

5.2 ELECTROCARDIOGRAMA

Existen múltiples métodos diagnósticos que permiten identificar de manera temprana el daño al miocardio por el tratamiento antitumoral y uno de estos es el electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones ya que, al ser una prueba no invasiva y fácilmente disponible, puede proporcionar información sobre la ECV subyacente, agrandamiento de cámara, anomalías de la conducción, arritmias, isquemia o antecedentes infarto de miocardio (IM) [9]
Se recomienda un ECG inicial antes y durante los tratamientos contra el cáncer,, tratando de identificar de manera precoz cualquier como arritmia que incremente el riesgo de muerte súbita (MS)
Muchos agentes farmacéuticos interactúan con los canales iónicos cardíacos, lo que da lugar a una repolarización ventricular anormal y a una prolongación del intervalo QT. En raras ocasiones, esto ha dado lugar al desarrollo de una arritmia potencialmente mortal, como Torsade de pointes, sin

embargo, a pesar de que la monitorización del intervalo QT es esencial en pacientes tratados con ciertos fármacos, se reconoce que la medición precisa del intervalo QT es un desafío y es un mal predictor del desarrollo de esta arritmia. .[10] Más adelante se detalla arritmias relacionadas con el tratamiento (TTO) del cáncer).

5.3 IMAGEN CARDIOVASCULAR

5.3.1. ECOCARDIOGRAMA

La ecocardiografía reviste el estudio de imagen de primera línea para el cribaje, diagnóstico y vigilancia en todo el proceso de tratamiento oncológico, siendo útil en la evaluación de la disfunción ventricular[11]

Para ello, la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), ha sido y aún sigue teniendo vigencia como el parámetro más utilizado para aproximar el rendimiento ventricular izquierdo. Es el método más conocido y requerido por el clínico, aun cuando la FEVI representa solo un aspecto de la función ventricular izquierda.

Existen muchas vías para determinar la función ventricular izquierda, en el caso de la FEVI, está influenciada por múltiples factores como la precarga, postcarga, estado contráctil y geometría del ventrículo izquierdo.[12] La rigurosa mirada a los estudios conocidos hasta hoy día, siguen dando gran espacio a la evaluación de la FEVI como predictor de cardiotoxicidad. [13]

Existen múltiples trabajos publicados que ponen de relieve a la ecocardiografía como técnica en el diagnóstico, prevención y estratificación de riesgo de pacientes que están sometidos a tratamiento oncológico tanto durante como posterior a la terapia.[14]

El método habitual sigue siendo la FEVI obtenida por el método de Simpsom como esta expresado en las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (ASE) del 2015 [15]; sin embargo, esta técnica está altamente influenciada por la calidad de la imagen, la inadecuada visualización del ápex del ventrículo izquierdo y asume una morfología predeterminada del ventrículo izquierdo, la presencia de alteraciones de la contractilidad regional y un dato no despreciable inherente a la variabilidad de las medidas inter observador.

La ASE recomienda que en pacientes con dificultad para la visualización de 2 o más segmentos del ventrículo izquierdo, el uso de ecoponteciadores o contraste ecocardiográfico; la utilización de estas microburbujas puede representar un realce muy importante del borde endocárdico, haciendo más confiable la observación de los trastornos de la contractilidad regional y disminuyendo la brecha de la variabilidad inter e intraobsevador [15]

La evaluación ecocardiográfica durante las diferentes etapas del tratamiento comprende además la evaluación de la función diastólica, función valvular y el pericardio. Debemos tener en cuenta los cambios de la precarga que dan influencia a todos los parámetros tanto de función sistólica como diastólica relacionados con el uso de quimioterápicos como son diarrea, vómitos y baja ingesta de alimentos que se remarcan pueden influir en el volumen ventricular y la cuantificación de la fracción de eyección. [16]

También podemos señalar, que la técnica de ecocardiografía tridimensional transtorácica es la herramienta mejor recomendada por la guía de la Sociedad Europea de cardiología del 2022, teniendo ventajas en la adquisición del volumen completo con registro de excelente seguridad y reproducibilidad de los datos. [11,17]

Otra de las técnicas mencionadas y que debemos siempre tener en cuenta es el uso del Strain Global Longitudinal (SGL) para evaluar la deformación de la fibra miocárdica, que emerge como un marcador más sensible de detección temprana de disfunción miocárdica denominados cambios subclínicos. En un meta análisis publicado por Oikonomou y colaboradores concluyen que medir el SGL pre y en el curso del tratamiento con antracíclicos con o sin traztusumab es un fuerte predictor de cardiotoxicidad relacionado con lo quimioterápicos con relativos cambios del SGL durante el tratamiento. [17],[18]

Mirada la panorámica de la evaluación de la función ventricular recomendamos en este consenso siempre evaluar a los pacientes bajo tratamiento de quimioterapia con ecocardiografía en el

pretratamiento y en el transcurso de la enfermedad; con todas las técnicas disponibles juntando la imagen bidimensional con la tridimensional y complementado con SGL, de no tener todas siempre mantener la vigilancia con la técnica mejor y más utilizada en su centro y procurando que sean realizados los estudios en los equipos de la misma característica y marca, con énfasis en que los estudios ecocardiográficos, sean realizados por el mismo operador con alta experiencia en la evaluación de pacientes oncológicos para una mejor y oportuna identificación de complicaciones CV o la instalación de falla cardíaca con marcadores subclínicos y disminución real de la FEVI.[13]

5.3.2. TOMOGRAFÍA CARDIACA Y ANGIOGRAFÍA CORONARIA

La angiografía coronaria por tomografía computarizada (ACTC) es una opción en la evaluación inicial del riesgo cardiovascular en pacientes seleccionados, en conjunto con otras pruebas complementarias como la resonancia magnética cardiaca (RMC) y la prueba de esfuerzo cardiopulmonar. [13]

En la prevención secundaria en pacientes con historia previa de ECV, este grupo de pacientes oncológicos tiene un riesgo potencial alto o muy alto de desarrollar episodios cardiovasculares futuros [7] y precisan una evaluación clínica más completa de su ECV, gravedad, así como los tratamientos previos y actuales.

La identificación de una ECV previa no debe considerarse como una razón automática para interrumpir el tratamiento del cáncer sino más bien como una oportunidad para optimizar el riesgo CV previo y durante el tratamiento. La valoración sobre el riesgo/beneficio debe ser debatida con el propio paciente, el oncólogo o hematólogo y, cuando esté disponible, el servicio de Cardio-Oncología especializado. [14]

Entre sus indicaciones:

- SÍNDROME DE TAKOTSUBO (STT) Y CÁNCER

La prevalencia STT en pacientes oncológicos es alta y es un factor de riesgo para un peor pronóstico desde el punto de vista oncológico. En pacientes con neoplasia avanzada o trombocitopenia significativa en los que la angiografía coronaria esté contraindicada, se recomienda una ACTC, recomendación clase I, nivel de evidencia C. Los estudios de imagen cardiaca deben llevarse a cabo lo antes posible cuando exista sospecha diagnóstica para descartar enfermedad coronaria aguda y además nos permite evaluar la función ventricular sobretodo en aquellos con mala ventana sonográfica; en estos casos se recomendaría incluso repetir el estudio para confirmar la recuperación de la función ventricular. [13]

- ENFERMEDAD CORONARIA

Se debe considerar un cribado de EAC en pacientes con riesgo alto que hayan recibido radioterapia (RT) de tórax dirigida a un volumen que incluye el corazón y debe basarse en la imagen funcional y/o ACTC e iniciarse cada 5 años desde la RT. [23,24.]

Para adultos supervivientes al cáncer con enfermedad arterial coronaria nueva, moderada o grave inducida por radiación y detectada durante la vigilancia por ACTC, se recomienda una prueba funcional no invasiva para guiar el manejo de la isquemia, recomendación clase I, nivel de evidencia C [13,25,26]

5.3.3. RESONANCIA MAGNÉTICA CARDÍACA

La resonancia magnética cardíaca (RMC) se destaca como una herramienta diagnóstica de gran importancia en cardiología. Con sus diversas secuencias, permite evaluar de manera precisa la estructura miocárdica, la función ventricular izquierda y derecha, así como los volúmenes ventriculares. También es útil en la detección de enfermedades valvulares y pericárdicas, la evaluación anatómica de tumores cardíacos y trombos, y la caracterización tisular, incluidas fibrosis difusa e inflamación. Presenta alta precisión diagnóstica para enfermedad coronaria funcionalmente significativa y sus resultados normales en estudios de perfusión se asocian con baja incidencia de eventos cardiovasculares. [9.13.27.]

En el ámbito de la cardiooncología, la RMC permite una evaluación integral del corazón en pacientes con antecedentes o tratamientos oncológicos. Es útil tanto para la detección precoz como para el seguimiento de la disfunción miocárdica inducida por terapias como antraciclinas, HER2 y radioterapia. Tiene un rol clave en la evaluación de pacientes tratados con inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI) ante sospecha de miocarditis, permitiendo decisiones clínicas como la suspensión de inmunoterapia, realización de biopsias o inicio de esteroides.[28]
Los mapeos paramétricos T1 y T2 permiten detectar alteraciones sutiles del miocardio, como edema, inflamación o fibrosis difusa, incluso en etapas subclínicas, antes de que la fracción de eyección se vea afectada. Esto resulta clave ya que la FEVI puede ser normal en las fases tempranas de la disfunción relacionada con la cardiotoxicidad. [21,29,30]
El cálculo del volumen extracelular (VEC), derivado del mapeo T1 ajustado por hematocrito, proporciona una estimación de la expansión del espacio intersticial, útil como marcador precoz de fibrosis difusa.[29,30] Se ha observado un aumento del VEC al finalizar tratamientos con antraciclinas en pacientes con disfunción cardíaca relacionada a la terapia (CTRCD), lo que lo posiciona como un indicador de daño potencialmente reversible.[31,32.33]
Sin embargo, existen limitaciones en el uso de la RMC en cardiooncología. Su disponibilidad está restringida en muchos centros, su costo es elevado y puede presentar dificultades técnicas en pacientes con dispositivos implantables, arritmias, claustrofobia o incapacidad para realizar apneas. El uso de gadolinio está contraindicado en insuficiencia renal grave por el riesgo de fibrosis sistémica nefrogénica. Además, los movimientos o arritmias pueden afectar la calidad de imagen. En pacientes oncológicos, puede no ser factible realizar la prueba en condiciones clínicas inestables.[34,35,36]

5.4 BIOMARCADORES SÉRICOS CARDIACOS

5.4.1. TROPONINA

Los biomarcadores cardíacos: Troponina T y La I, así como los Péptidos Natriuréticos constituyen una herramienta útil en la detección de cardiotoxicidad, su elevación puede preceder al daño estructural y a la presencia de síntomas conocida como cardiotoxicidad subclínica. [37]
La diferencia entre la troponina de cuarta generación y la ultrasensible es que esta última se eleva desde el inicio de la injuria, mientras que la de cuarta generación puede ser detectada desde la cuarta hora lo que imposibilita el diagnóstico de los presentadores tempranos; con la troponina ultrasensible se puede diagnosticar 20% más de infartos, es por esto que la guía Europea del 2016 ya recomienda el uso de protocolos cortos de 0-1 hora, 0-2 hora y 0-3 horas para el diagnóstico de infarto agudo de miocardio con un valor predictivo negativo de 99,9% [38,39].
La evidencia para uso de un punto de corte de la troponina para diagnóstico de cardiotoxicidad no está establecido por la falta de estudios randomizados, por la diversidad de las características de la población (diferentes edades, factores de riesgo, comorbilidades), inclusive exposición previa a cardiotóxicos [37]; diferentes estudios indican que la troponina T está relacionada a una mayor elevación a causas no cardíacas (mortalidad no cardiovascular) y la troponina I es más predictora de mortalidad cardiovascular.[37,45,46]
Está demostrado que en la fisiopatología tanto del cáncer como en ciertas enfermedades cardiovasculares tienen en común factores como la inflamación. [47]
Alvarez y Cardona proponen un algoritmo para manejar a estos pacientes que exponemos a continuación:

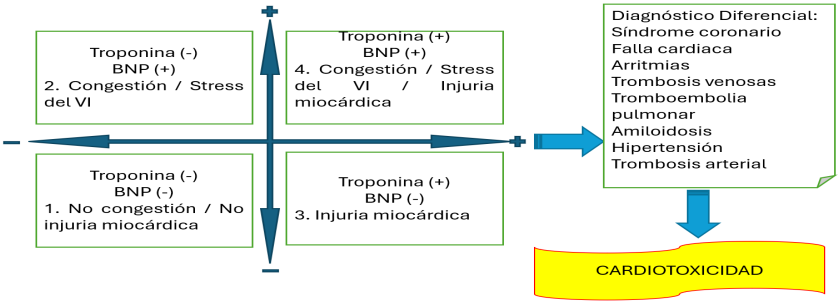

FIGURA 2. ALGORITMO PARA USO DE BIOMARCADORES EN PCTES CON CÁNCER Y QT ADAPTADO DE Alvarez-Cardona JA, Zhang KW, Mitchell JD,

Zaha VG, Fisch MJ, Lenihan DJ. Cardiac Biomarkers During Cancer Therapy. JACC: CardioOncology. diciembre de 2020;2(5):791-4.

La evidencia contundente es que la troponina ultrasensible es un biomarcador complementario al SGL del ventrículo izquierdo para determinar un efecto cardiotóxico, y no está claro si la evaluación rutinaria de las troponinas cardíacas produce mejores resultados clínicos a largo plazo debido a la poca evidencia científica. Además, las características de las troponinas cardíacas en poblaciones oncológicas, están determinada por varias condiciones que pueden generar elevación crónica de las mismas [37,38,13]

En cuanto a la amiloidosis, la Guía del 2022 de la Sociedad Castellano Leonesa, orienta el uso de troponina T como marcador pronóstico por mayor sensibilidad y especificidad [39] usando como punto de corte > 0.025 ng/ml[37, 39, 13]

La troponina ultrasensible tiene la capacidad de ser detectada en la primera fase de toxicidad, cuando comienza la apoptosis de los miocitos, en etapas subclínicas, después ya existen otros cambios como el remodelado, en la deformación longitudinal global, disfunción diastólica y disfunción sistólica [40, 41, 42]

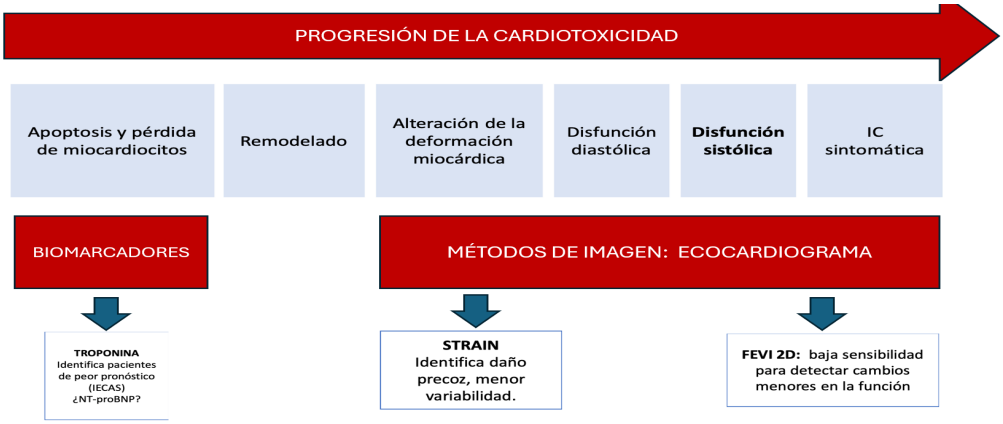

FIGURA 3. Adaptado Mecinaj A, Gulati G, Ree AH, Gravdehaug B, Røsjø H, Steine K, et al. Impact of the ESC Cardio-Oncology Guidelines Biomarker Criteria on Incidence of Cancer Therapy–Related Cardiac Dysfunction. JACC: CardioOncology. enero de 2024; S2666087323003502.

Existen muchos estudios en donde se ha visto el beneficio de los biomarcadores cardiacos, algunos a favor de las troponinas, mientras que otros a favor de los péptidos natriuréticos, siendo ambos descritos en la detección temprana de cardiotoxicidad, así como en el seguimiento de los pacientes; son de gran utilidad en la toma de decisiones a la hora de estratificar el daño del miocardio y empezar protección cardíaca lo más temprano posible. [47, 48, 49]

Las complicaciones por cardiotoxicidad que generan falla cardíaca pueden presentarse después de un año e inclusive hasta varias décadas después, esto se debe tomar en cuenta como factor de riesgo en los sobrevivientes de cáncer, incluso con diagnóstico oncológico en la infancia, existen varias escalas predictoras de este riesgo que usan las troponinas como variantes independientes asociados a la edad y presencia de otras comorbilidades y factores de riesgo; estos pacientes deben tener un seguimiento individualizado, la relevancia pronóstica de los biomarcadores en los supervivientes de cáncer asintomáticos a largo plazo sigue sin entenderse adecuadamente, lo que justifica una investigación adicional antes de su implementación en la detección sistemática de la insuficiencia cardíaca. En caso de detección de insuficiencia cardíaca, el tratamiento debe cumplir con las recomendaciones de las directrices actuales, dada la ausencia de recomendaciones de tratamiento de la insuficiencia cardíaca adaptadas específicamente a los supervivientes de cáncer a largo plazo.[43, 44]

5.4.2. PÉPTIDO NATRIURETICO

El péptido natriurético cerebral (BNP) y el péptido natriurético tipo pro-B N-terminal (NT-proBNP), son proteínas secretadas por los cardiomiocitos debido al aumento de la tensión transmural y la

estimulación neurohormonal, es por ello que otorgan información de la sobrecarga de presión y estiramiento del miocardio, así también su capacidad para detectar estrés hemodinámico los convierte en un importante marcador de cardiotoxicidad.[50]

Los péptidos natriuréticos son fundamentales para el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca, sin embargo, existen varios factores que influyen en los niveles plasmáticos (edad, sexo, frecuencia cardíaca, anemia, disfunción renal y obesidad),[51] lo que hace que su interpretación debe asociarse al contexto clínico y exámenes complementarios, pues mejoran su precisión diagnóstica.
La utilidad clínica de estos biomarcadores radica en identificar las variaciones del estrés y la disfunción miocárdica, lo que los hace valiosos en afecciones como el síndrome de Takotsubo y durante el tratamiento del cáncer; permitiendo la estratificación del riesgo y la optimización médica antes y durante la terapia contra el cáncer. [52, 83] son una importante herramienta de detección de insuficiencia cardíaca en pacientes que presentan disnea durante el tratamiento contra el cáncer, con una alta sensibilidad a pesar de tener una baja especificidad para la cardiotoxicidad.[51,54] No sólo ayuda a identificar a los pacientes que desarrollarán cardiotoxicidad, sino que también determina el grado de disfunción cardíaca, identificando de manera oportuna la disfunción subclínica. Es una herramienta útil en la vigilancia de disfunción cardiovascular a largo plazo en pacientes asintomáticos. Varios estudios indican que un nivel basal elevado de NT-proBNP en pacientes con cáncer es un predictor significativo del riesgo de mortalidad. [52, 53]
En pacientes con mieloma múltiple que reciben inhibidores del proteosoma, los niveles basales altos de BNP (>100 pg/mL) y NT-proBNP (>125 pg/mL) predijeron eventos adversos cardiovasculares asociados con peores resultados generales[55, 56]. La medición de los péptidos natriuréticos al inicio del tratamiento puede ayudar a identificar a los pacientes de mayor riesgo para una vigilancia más estrecha y la implementación de tratamientos cardioprotectores y un control intenso de los factores de riesgo cardiovascular.(figura 2)
Existe una interacción compleja entre los biomarcadores cardiovasculares y el cáncer, influenciada por la inflamación sistémica y factores de riesgo compartidos. Evidencias sugieren que los niveles de péptidos natriuréticos y troponinas pueden estar elevados en pacientes con neoplasias incluso antes de iniciar el tratamiento oncológico, y estos valores pueden aumentar aún más tras la quimioterapia, [57,58]

A pesar de su utilidad, la implementación de biomarcadores en la práctica clínica sigue siendo limitada debido a la heterogeneidad en los tipos de cáncer, esquemas terapéuticos. Se recomienda su análisis en la evaluación inicial y durante el seguimiento, adaptando el momento de la medición al tipo de tratamiento y al riesgo basal del paciente.

6. PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA DE CARDIOTOXICIDAD

6.1 PRINCIPIOS GENERALES

Tanto las ECV como el cáncer comparten factores de riesgo, se recomienda optimizar los hábitos de vida saludable como el cese tabáquico, limitar el consumo de alcohol, alimentación saludable y la actividad física personalizada durante la terapia oncológica ya que ha demostrado mejorar la capacidad funcional, calidad de vida, función inmune y tiene un impacto positivo en el estado físico del paciente.
Un pobre estado físico se asocia en una mayor prevalencia de TCV-RTC, aguda y crónica. Se debe tratar intensivamente la HTA, diabetes mellitus (DM), y dislipidemia, además de reducir la polifarmacia. [13, 59, 60.]
Es crucial enfatizar la importancia del trabajo coordinado de un equipo multidisciplinario en CardioOncología y la participación activa de los pacientes que permitirá coordinar estrategias de tratamientos y optimizar los resultados

6.2 PREVENCION PRIMARIA

La mejor estrategia de prevención es identificar aquellos pacientes sin ECV, que presentes factores de riesgo para desarrollar daño cardiovascular secundario al tratamiento oncológico, y así tomar medidas para reducir o evitar complicaciones relacionadas con el tratamiento, para esto se debe

realizar una valoración del riesgo cardiovascular (RCV) global e iniciar el mejor tratamiento de prevención primaria posible. [13, 60, 62,63]

6.2.1. PREVENCION PRIMARIA DE LA CARDIOTOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA POR ANTRACICLINAS

- DEXRAZOXANO: Interfiere con la actividad de la antraciclina y reduce la incidencia de cardiotoxicidad sin comprometer la eficacia antitumoral. Previene la formación de radicales libres y de la quelación sistémica del hierro libre y del hierro unido en complejos de antraciclina, además protege contra la disfunción cardiaca (rr 0,18, ic 95% 0,10-0,32; p < 0,0001), aprobado en cáncer metastásico o que han recibido dosis acumulada altas de doxorrubicina, Según los datos disponibles, el dexrazoxano parece ser un cardioprotector seguro y eficaz en niños, y no parece alterar la supervivencia global en niños con cáncer [61]
- DOXORRUBICINA LIPOSOMAL: Comparada con la convencional redujo significativamente la cardiotoxicidad clínica (OR 0,18, IC 95% 0,08-0,38; p < 0,0001) y subclínica (OR 0,31, IC 95% 0,20-0,48; p < 0,0001). [64]
- INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA (IECA) O ANTAGONISTAS DE LA ANGIOTENSINA II (ARA II): La activación neurohormonal puede ocurrir como respuesta a una lesión miocárdica y correlacionarse con la gravedad de la disfunción ventricular posterior y el desarrollo de insuficiencia cardíaca, por ende el bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona tienen beneficio en la prevención de la reducción de FEVI, su indicación como medida de cardioprotección para atenuar o prevenir los efectos nocivos de la terapia cardiotóxica contra el cáncer ha sido digno de varios ensayos controlados aleatorizados, PRADA Y MANTICORE. [65, 66, 67]
- B-BLOQUEADORES: Ensayos clínicos controlados aleatorizados documentan que los betabloqueantes reducen la morbilidad y la mortalidad cardiovascular, en particular la muerte súbita, en pacientes con HTA, insuficiencia cardíaca y postinfarto de miocardio, se asocian con la reducción del riesgo de elevación de troponinas, desarrollo de falla cardiaca sintomática al mejorar la FEVI, ha demostrado su utilidad como cardioprotector en pacientes que reciben antraciclinas. [66, 68]
- ESTATINAS: Por sus efectos pleiotrópicos, podrían ser cardioprotectores al frenar los mecanismos de cardiotoxicidad, aunque los estudios observacionales sugieren disminución significativa de la cardiotoxicidad la reducción del riesgo no fue significativa en los resultados de los ensayos controlados aleatorios (RR: 0,49; IC del 95 %: 0,17 a 1,45; P = 0,20) y no demostró que puedan prevenir la afección en la FEVI. [67,69]

6.2.2. PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA TOXICIDAD CARDIOVASCULAR INDUCIDA POR RADIACIÓN.

No se dispone de ensayos controlados aleatorios sobre terapias médicas probadas para prevenir la toxicidad cardiovascular inducida por la radioterapia. La aceleración de la enfermedad arterial coronaria preexistente, es el resultado de esta toxicidad, por lo que se recomienda un control estricto de los factores de riesgo cardiovascular. Las terapias dirigidas a la inflamación pueden atenuar la fibrosis e inflamación del miocardio, pero falta evidencia clínica de su efecto en la radioterapia[13, 59, 67]

6.3 PREVENCION SECUNDARIA

Es crucial priorizar el tratamiento adecuado para enfermedades cardiovasculares y comorbilidades antes y durante la terapia contra el cáncer. Estudios como SAFE-HEaRTH y SCHOLAR han explorado terapias cardioprotectoras para aquellos con disfunción ventricular previa. Aunque estos estudios muestran promesas, se recomienda una vigilancia regular mediante evaluaciones clínicas, exámenes físicos y pruebas cardíacas como ECG, ecocardiografías y biomarcadores cardíacos. La frecuencia de estas evaluaciones debe ser determinada por el riesgo inicial y la posibilidad de nuevos eventos cardiovasculares relacionados con el tratamiento del cáncer[13].

7. DIAGNÓSTICO DE LA DISFUNCIÓN CARDIACA RELACIONADA CON LA TERAPIA DEL CÁNCER

7.1 DEFINICIÓN DE CARDIOTOXICIDAD

La guía europea de Cardio-Oncología 2022[13] describe y define didácticamente el concepto de cardiotoxicidad, misma que no se circunscribe a la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI) sino al conjunto de alteraciones anatomofuncionales como del ritmo cardiaco (fibrilación auricular, prolongación del QTc, taqui o bradiarritmias), vasculares como la ateroesclerosis acelerada y calcificación en arterias coronarias y aorta, pericárdicas: pericarditis aguda y crónica con manifestación de constricción cardiaca, tromboembólicas: trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar y valvulares como la lesión degenerativa aórtica y/o mitral principalmente; de tal forma que el concepto actual de cardiotoxicidad amplía el espectro de potenciales complicaciones.

DCRTC			
SINTOMATICA		**ASINTOMATICA**	
LEVE	Síntomas de IC leves, no se requiere intensificación del tratamiento	LEVE	FEVI ≥ 50% y nueva disminución SGL en >15 % con respecto al valor inicial Y/O nuevo aumento de los biomarcadores cardiacosc
MODERADA	Necesidad de intensificación ambulatoria de diuréticos y tratamiento para IC	MODERADA	Reducción de FEVI en ≥10 puntos hasta FEVI de 40–49% O nueva disminución relativa en el SGL en >15 % con respecto al valor inicial O nuevo aumento de los biomarcadores cardiacos
GRAVE	Hospitalización por IC	GRAVE	Nueva reducción de FEVI a <40%
MUY GRAVE	IC que requiere apoyo inotrópico, asistencia mecánica circulatoria o consideración de trasplante		

TOXICIDAD VASCULAR		**HTA**	**ARRITMIAS CARDIACAS**
ASINTOMATICA	EAC Toxicidad EAP Enfermedad carotídea Trombosis venosa Trombosis arterial Vasorreactividad periférica Vasorreactividad coronaria epicárdica Vasorreactividad coronaria microvascular	En pacientes con riesgo CV alto: PA sistólica ≥130 mmHg y/o PA diastólica ≥80 mmHg	Prolongación QT
		En el resto: PA sistólica ≥140 mmHg y/o PA diastólica ≥90 mmHg	Bradicardia
		Emergencia hipertensiva: Elevación de la PA asociada con daño orgánico mediado por hipertensión aguda, que requiere una reducción inmediata de la PA	Taquicardia supraventricular Arritmias ventriculares FA
SINTOMATICA	Accidente cerebrovascular Accidente isquémico transitorio IM SCA SCC EAP Angina vasoespástica Angina microvascular Fenómeno de Raynaud		

TABLA 2 ADAPTADO DE Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, Boriani G, Cardinale D, Cordoba R, ET AL. ESC Scien- tific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J. 2022 Nov 1;43(41):4229-4361. Doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.

8. VIGILANCIA DURANTE EL TRATAMIENTO ANTITUMORAL

8.1 ANTRACICLINAS

Es un grupo de medicamentos que se emplean dentro de los protocolos oncológicos, incluyen la doxorrubicina, epirrubicina, idarrubicina y mitoxantrona, La fisiopatología de toxicidad cardiaca es descrito como cardiotoxicidad tipo I, producen su efecto antineoplásico por cuatro mecanismos distintos, generando disrupción en la síntesis de ARN y ADN al intercalarse entre pares de bases, inhiben la topoisomerasa 2 (Top2), alteran la morfología de las histonas atenuando la reparación del ADN y crean radicales libres mediados por hierro los cuales dañan el ADN[70].

Son muy utilizados en el tratamiento sistémico oncoespecífico, se administra de forma intravenosa, en neoadyuvancia, adyuvancia y en menor proporción de forma paliativa, para patologías como cáncer de mama, ovario, linfomas no Hodgkin, linfoma Hodking y ocasionalmente en otros tipos de cáncer.[71]

Estas drogas utilizadas en el tratamiento del cáncer tienen varios efectos adversos, dentro de ellos los cardiológicos, que son dosis dependiente y que son limitantes para su uso[72].

La disfunción ventricular por quimioterapia es una de las toxicidades más frecuentes[73] y se asocia a mayor morbi-mortalidad en sobrevivientes, pudiendo presentarse de forma sintomática como asintomática.

Las toxicidades cardiacas descritas pueden manifestarse como agudas, posterior a la infusión pudiendo presentarse arritmias, miopericarditis y disfunción miocárdica aguda.

Se puede considerar, para reducir el riesgo de toxicidad cardíaca, las formulaciones liposomales con eficacia comparable[72], cardioprotección con betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y/o estatinas, así como protocolos de administración infusionales y uso de quelantes de hierro (dexrazoxane)[75,76].

Se recomienda, antes del inicio de la quimioterapia con antraciclinas, realizar un ecocardiograma basal, ECG y dosaje de biomarcadores cardiacos. En el seguimiento, al llegar a la mitad de la dosis planificada o alcanzar una dosis acumulada de 240 mg/m2 de doxorubicina y cada dosis adicional de 50 – 100mg/m2 (considero que esto subrayado debe ir en el segmento de monitorización). Se debe suspender el tratamiento si la FEVI desciende >10%. Se debe reevaluar, luego de finalizado el tratamiento y a los 6 meses (esto no considero lo correcto, hay que aclarar conceptos y el tema de la suspensión de QT merece ser tocado en otro acápite con más detenimiento.[75]

Es importante conocer la dosis acumulada de antraciclina total que se planifica, ya que una dosis ≥ 250 mg/m^2 dedoxorrubicina o equivalente debe ser considerada como de riesgo alto[13] (ANEXO 2)

8.1.1. MONITORIZACIÓN

La monitorización cardiovascular juega un papel crucial en la atención integral de los pacientes que reciben tratamiento oncológico. El riesgo de toxicidad cardio vascular está ligado a muchas variables como: el tipo y estadio del cáncer, fármacos anticancerígenos, dosis y comorbilidades subyacentes. La combinación de terapias (fármaco-fármaco o fármaco-radiación) pueden tener un efecto sinérgico tóxico en el corazón [71].

El diagnóstico de cardiotoxicidad se logra al confirmar nuevos cambios cardiovasculares durante o después del tratamiento oncológico. Dichos cambios pueden manifestarse clínicamente, a través de biomarcadores, pruebas de imagen cardiovascular, siempre y cuando se hayan excluido otras causas potenciales. Es necesario realizar una adecuada monitorización de toxicidad cardio vascular en estos pacientes para detectar tempranamente cualquier signo de toxicidad cardiaca inducida por el tratamiento oncológico, permitiendo así ajustes oportunos en la terapia para minimizar el riesgo de complicaciones cardiovasculares [72].

Estratificación de Riesgo	ECG	Ecocardio TT	Biomarcadores Tnc / PN
Bajo riesgo	Pre QT	Pre QT, C4, 12M post	Pre QT, C2, C4, C6, 3M post
Moderado riesgo	Pre QT	Pre QT, C4, 12M post	Pre QT, C2, C4, C6, 3M post
Alto y muy alto riesgo	Pre QT	Pre QT, C4, C6, 3M post 12M post	Pre QT, C2, C4, C5, C6, 3M post 12M post

TABLA 3. Resume el protocolo de seguimiento durante el tratamiento con antraciclinas dependiendo de la estratificación de riesgo realizada inicialmente. Adaptado de Pudil, R. 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). Cor Vasa, 350–434 (2023). C: Ciclo, ECG: Electrocardiograma, M: Meses, PN: Péptido Natriurético, QT: Quimio Terapia, Tnc: Troponina Cardíaca, TT: Trans torácico.

8.2 TERAPIAS DIRIGIDAS A HER2

El cáncer de mama (CM) HER2 positivo representa un 15% - 25% de todas las neoplasias mamarias y se caracteriza por su agresividad, recurrencia temprana y mayor tendencia a presentar compromiso del sistema nervioso central. En las últimas décadas, nuevas terapias dirigidas se han posicionado como el estándar de tratamiento y han cambiado la historia natural de esta enfermedad, transformándola en una enfermedad potencialmente curable incluso en etapas avanzadas.[76]

- MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS AGENTES ANTI-HER2

La familia HER está conformada por 4 miembros (HER1, HER2, HER3 y HER4), que son receptores del factor de crecimiento epidérmico, constituyen proteínas transmembrana que al unirse con su ligando extracelular activan las vías de señalización intracelular [77,81].
Los anticuerpos monoclonales anti-HER2 como el trastuzumab, pertuzumab actúan bloqueando la unión del ligando al dominio extracelular de HER2 mediante su unión el primero al subdominio IV y el segundo al subdominio II de HER2 impidiendo su dimerización y evitando el inicio de acontecimientos que llevan a la activación del ciclo celular. A su vez estas células cubiertas de trastuzumab son fagocitadas por células dependientes de anticuerpos como los macrófagos[73].
Por otra parte, los ITK como el lapatinib actúan sobre el dominio intracelular, compitiendo por el sitio de unión de ATP impidiendo su fosforilación y evitando la activación del ciclo celular e induciendo apoptosis.

- TRASTUZUMAB

Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el dominio extracelular del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2/ErbB2). En pacientes con cáncer de mama, la sobreexpresión de dicho receptor está asociada con peor pronóstico, mayor agresividad y tasa de recurrencia. El Trastuzumab actúa generando una disrupción en las vías de activación intracelular críticas para el crecimiento celular, aportando un beneficio en la sobrevida de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo. Estos receptores (ErbB2/ ErbB4) también se expresan en los cardiomiocitos y su activación mediante la vía de la neuregulina-1 (NRG-1) juega un rol protector contra el estrés miocárdico[78,80].
Los resultados de los ensayos clínicos con Trastuzumab adyuvante muestran que la combinación de éste con Taxanos administrados de forma secuencial tras la administración de quimioterapia con régimen de antraciclinas, aumenta el riesgo absoluto de insuficiencia cardíaca congestiva sintomática (grado III/IV de la NYHA).[78,79]

- PERTUZUMAB

Pertuzumab es un antagonista del receptor HER2/neu cuyo mecanismo de acción se basa en el bloqueo de la heterodimerización dependiente de ligando de HER2 con otros miembros de la familia HER, como EGFR, HER3 y HER4. Como resultado, inhibe la señalización intracelular iniciada por

ligando a través de dos vías de señalización importantes, la proteincinasa activada por mitógenos (MAP) y la fosfoinositido 3-cinasa (PI3K). La inhibición de estas vías de señalización puede originar detención del crecimiento y apoptosis celular. Asimismo, pertuzumab media en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos[79,84].

8.2.1. MONITORIZACIÓN

El uso de este medicamento conlleva un riesgo notable de cardiotoxicidad, que se manifiesta principalmente mediante una disminución asintomática de FEVI, y de manera menos frecuente, por la aparición de insuficiencia cardíaca sintomática [7,83]. La toxicidad cardiovascular de los agentes anti HER2 se caracteriza por ser reversible en la mayoría de los casos.

Estratificación de Riesgo	ECG	Ecocardio TT	Biomarcadores Tnc / PN
Bajo riesgo	Pre QT	Pre QT, 3M, 6M, 9M, 12M post	Pre QT, 3M, 6M, 9M, 12M post
Alto y muy alto riesgo	Pre QT	Pre QT, 3M, 6M, 9M, 12M, 3M post 12M post	Pre QT, 3M, 6M, 9M, 12M, 3M post 12M post

Tabla 4. Protocolo de seguimiento durante el tratamiento con anti HER2 dependiendo de la estratificación de riesgo realizada inicialmente. Nota: Adaptado de Pudil, R. 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). Cor Vasa, 350–434 (2023).. ECG: Electrocardiograma, M: Meses, PN: Péptido Natriurético, QT: Quimio Terapia, Tnc: Troponina Cardíaca, TT: Trans torácico.

Durante el tratamiento se recomienda el seguimiento clínico y realizar pruebas diagnósticas respetando la periodicidad y en caso de aparición de signos o síntomas de insuficiencia cardíaca [78]. La identificación de DCRTC con biomarcadores no están bien definidos en el tratamiento con anti HER2 [79]. La medición continua de péptidos natriuréticos resultó ser más sensible que la troponina cardíaca para anticipar disminuciones posteriores en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) durante el tratamiento con trastuzumab.

8.3 FLUOROPIRIMIDINAS

El 5 Fluoracilo y su prodroga oral la Capecitabina son componentes fundamentales de múltiples esquemas oncológicos para el tratamiento de tumores sólidos, principalmente del tracto gastrointestinal y cáncer de mama avanzado, además de tener efectos sinérgicos al ser aplicado de forma concomitante con RT para incrementar la radiosensibilidad de algunos tumores sólidos[87].
El 5 FU es un análogo de las pirimidinas e inhibe a la enzima timidilato sintetasa que participa en la replicación del ADN. Actúan en la fase S del ciclo celular e interfieren en la síntesis, reparación y elongación de la cadena de ADN. Hasta la fecha estos fármacos se consideran en el tercer lugar luego de las antraciclinas y el trastuzumab con mayor efecto cardiotóxico[86].

La identificación de los pacientes con factores de riesgo cardiovascular y enfermedad coronaria preexistente es de suma importancia antes de comenzar el tratamiento quimioterápico. Existen diferentes estrategias para tratar de reducir el riesgo de presentar efectos cardiotóxicos como, por ejemplo, utilizar dosis menores o días de infusión, cambiando a esquemas semanales con regímenes en bolo[87].
El 90% de pacientes que reciben fluoropirimidinas desarrollan más de un evento adverso, de los cuales el 39% son del sistema Cardiovascular, la isquemia miocárdica es el más frecuente de ellos[85]
Los mecanismos fisiopatológicos por los que este grupo de drogas genera cardiotoxicidad son múltiples, se incluyen el vasoespasmo coronario, disfunción endotelial y del musculo liso, disfunción de la microvasculatura, agregación plaquetaria, trombosis, daño directo y muerte de la célula miocárdica. Sin embargo, el mecanismo fisiopatológico más aceptado es la isquemia por vasoespasmo coronario[88]. El dolor de pecho con expresión electrocardiográfica o sin esta es el

síntoma más frecuente[89,90].
Ante la sospecha de cardiotoxicidad es importante la realización de exámenes complementarios electrocardiograma, ecocardiograma, biomarcadores como enzimas cardiacas y el péptido natriurético

8.3.1. MONITORIZACIÓN DE TOXICIDAD CARDIOVASCULAR

Figura 4. Protocolo de seguimiento durante el tratamiento con fluoropirimidinas dependiendo de la estratificación de riesgo realizada inicialmente Nota: Adaptado de Adaptado de Pudil, R. 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). Cor Vasa, 350–434 (2023) . ECV: Enfermedad cardio vascular, TT: Trans torácico.

8.4 INHIBIDORES DE PUNTOS DE CONTROL INMUNOLÓGICO (ICI)

También conocidos como inmunoterapia con inhibidores de puntos de control, son anticuerpos inmunomoduladores que se utilizan para mejorar la respuesta del sistema inmunológico frente al cáncer. Estos agentes han mejorado sustancialmente el pronóstico de pacientes con muchas neoplasias malignas avanzadas[92].
El sistema inmunitario tiene la capacidad de bloquear a la célula tumoral. Sin embargo, el cáncer ha desarrollado estrategias de invisibilidad para el sistema inmunitario provocando que la célula cancerígena no sea reconocida como extraña por el sistema inmunitario, y por tanto no sea destruida.[93] El conocimiento de esta capacidad intrínseca del cáncer como mecanismo de escape a la destrucción por parte del sistema inmunitario, ha permitido el desarrollo de la inmunoterapia, es decir, fármacos que bloquean las proteína PD1 o PDL1, y otras como las denominadas CTLA4, restableciendo así la actividad del sistema inmunitario[94].
A pesar de los importantes beneficios clínicos, los ICI se asocian con un espectro único de efectos secundarios conocidos como eventos adversos relacionados con el sistema inmunológico (IRAE) que incluyen eventos dermatológicos, gastrointestinales, hepáticos, endocrinos y otros eventos inflamatorios menos comunes. Se cree que los IRAE surgen de una mejora inmunológica general, y la inmunosupresión temporal con glucocorticoides, antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa, micofenolato de mofetilo u otros agentes puede ser un tratamiento eficaz en la mayoría de los casos. Aunque son poco frecuentes, pueden producirse toxicidades fulminantes e incluso mortales con los ICI. Por lo tanto, es importante el pronto reconocimiento y tratamiento[94].
Las complicaciones cardiovasculares del tratamiento con ICI pueden ser raras, pero a menudo tienen consecuencias clínicas devastadoras. La mortalidad es elevada, y la muerte suele deberse a arritmia refractaria o shock cardiogénico[95]. La cardiotoxicidad puede desarrollarse en ausencia de antecedentes de factores de riesgo cardíaco importantes, se pueden clasificar en dos categorías: efectos adversos inflamatorios y no inflamatorios, incluyendo miocarditis, pericarditis, insuficiencia cardíaca, arritmias y vasculitis. También se puede observar tromboembolismo venoso, aunque su relación con los ICI es menos clara[94].
Las condiciones relacionadas con un riesgo basal aumentado de toxicidad cardiovascular asociado con ICI son las terapias ICI dobles (por ejemplo, ipilimumab y nivolumab).

8.4.1. MONITORIZACIÓN

Todos los pacientes que reciben tratamiento con ICI deben tener ECG, ecocardiograma y determinación de troponinas basales. Los pacientes con riesgo alto deberían tener también una evaluación Ecocardiograma transtorácico basal[13].

Estratificación de Riesgo	Evaluación CV	ECG	Ecocardio TT	Biomarcadores	Biomarcadores
				Tnc	PN
Bajo riesgo	Pre QT, Cada 3Cc, Cada 6M-12Md	Pre QT, C2, C3, C4, Cada 3Cc, Cada 6M-12Md	Pre QT	Pre QT, C2, C3, C4, Cada 3Cc	Pre QT, Cada 6M-12Md
Alto riesgo	Pre QT, Cada 3Cc, Cada 6M-12Md	Pre QT, C2, C3, C4, Cada 3Cc, Cada 6M-12Md	Pre QT	Pre QT, C2, C3, C4, Cada 3Cc	Pre QT, Cada 6M-12Md

Tabla 5. Protocolo de seguimiento durante el tratamiento con ICI dependiendo de la estratificación de riesgo realizada inicialmente.
Nota: Adaptado de Pudil, R. 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). Cor Vasa, 350–434 (2023. C: Ciclo, CV: Cardiovascular, ECG: Electrocardiograma, M: Meses, PN: Péptido Natriurético, QT: Quimio Terapia, Tnc: Troponi- na Cardíaca, TT: Trans torácico. c: Cada tres ciclos hasta completar la terapia para detectar toxicidad CV subclínica relacionada con ICI, d: pacientes que requieren tratamiento ICI a largo plazo (>12 meses).

DROGA	BLANCO	APROBACION
IPILIMUMAB	CTLA-4	2011
NIVOLUAB	PD-1	2014
PEMBROLIZUMAB	PD-1	2014
ATEZOLIZUMAB	PD-L1	2016
DURVALUMAB	PD-L1	2017
AVELUMAB	PD-L1	2017
CEMIPLIMAB	PD-1	2019
DOSTARLIMAB	PD-1	2021
RELATLIMAB (Usado en combinación)	LAG-3	2022

Tabla 6. Inhibidores del Punto de Control aprobados actualmente. Adaptado de Wang D, Bauersachs J, Berliner D. Inmune Check Points Inhibitor Associated Myocarditis and Cardiomyopathy: A traslational Review. Biology. 2023;12:472

8.4.2. MIOCARDITIS POR INMUNOTERAPIA

De acuerdo al metanálisis de Gougis y colaboradores publicados en marzo 2024, se reconocen 25 tipos de IRAES entre los pacientes tratados con ICI para 14 tipos de malignidades, la miositis, miocarditis o miastenia se incrementó de 3.7% a 8.3% del periodo previo al 2017 al periodo 2021-2022 [97] pero el aparecimiento de miocarditis podría tener una incidencia de apenas entre 0.04 y 1.14%. La presentación clínica de los casos de miocarditis puede variar desde elevación asintomática de biomarcadores hasta descompensaciones severas con miocarditis fulminantes o presentaciones con peligro para la vida [98-102], así como cuadros intermedios como alteraciones del ritmo, síndrome coronario agudo y falla cardiaca aguda o crónica, sin olvidar la posibilidad de derrame pericárdico 98. Cabe mencionar que el uso de IC[109] puede también provocar otras toxicidades cardiovasculares no relacionadas con miocarditis como IAM, bloqueos AV, arritmias ventriculares y supraventriculares, muerte súbita, Takotsubo, hipercolesterolemia, falla cardiaca no inflamatoria, ACV isquémico y TEV[103].

El tiempo de aparecimiento de los síntomas tiene reportes variados, sin embargo, la mayoría de las publicaciones dan un periodo de aproximadamente 30 días, con 80% de los casos apareciendo

dentro de los primeros tres meses de haber recibido la terapia [99-101]. Toxicidades más tardías, entre 90 y 450 días, están más relacionadas con complicaciones no inflamatorias [104-106].

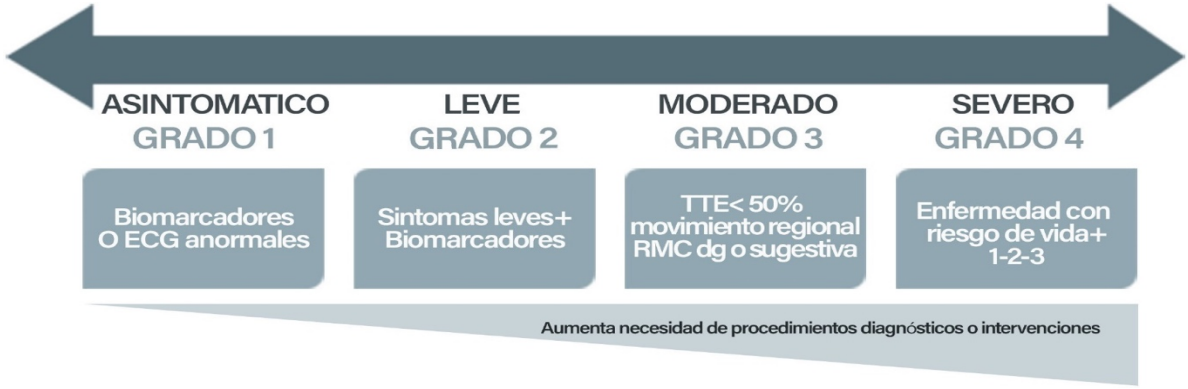

Figura 5. Adaptado Dolladille C, Ederhy S, Allouche S, Dupas Q, Gervais R, Madelaine J, et al. Late car- diac adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhi- bitors. J Immunother Cancer 2020;8:e000261

- ESTRATIFICACION DE RIESGO Y SEGUIMIENTO.

No existe un score de riesgo específico para pacientes que reciben ICI, sin embargo, Yousif y colaboradores identifica los cuatro factores más prevalentes como predictores de alto riesgo de complicaciones cardiovasculares con el uso de ICI. Estos serían[106]:

1. Terapia combinada de ICIs. o combinación de ICI con otros tratamientos oncológicos (Inhibidores de tirosin kinasa, radiación, antraciclinas).
2. Sexo femenino.
3. Enfermedad cardiovascular pre existente.
4. Tipo de tumor, siendo más frecuentes en cáncer de pulmón, melanoma y también carcinoma de células renales.

De acuerdo a la estratificación se recomienda el seguimiento del paciente con diferentes estrategias. [108-109]

En pacientes con cambios electrocardiográficos, elevación de biomarcadores o síntomas cardiacos en cualquier momento del tratamiento, deben ser evaluados prontamente por el equipo de cardiología y debe ser realizado ETT para determinación de FEVI y GLS, además de RMC cuando la sospecha de miocarditis sea alta.

- DIAGNÓSTICO

Para realizar el diagnóstico de miocarditis por ICI la ESC/IC-OS recomienda la utilización de los siguientes criterios [13-110]:

Histopatológico (BEM)	***Clínico***	
	Elevación de cTn (nueva o cambio significativo respecto al valor inicial) con 1 criterio mayor o 2 criterios menores, después de excluir SCA y miocarditis infecciosa aguda.	
Infiltrados multifocales de células inflamatorias con pérdida manifiesta de cardiomiocitos por microscopía óptica.	**Criterio mayor**	**Criterios menores**
	Diagnostico por RMC de miocarditis aguda (criterios modificados de Lake Louise)	- Síndrome clínico (fatiga, mialgias, dolor torácico, diplopía, ptosis, disnea, ortopnea, edema de las extremidades inferiores, palpitaciones, mareos, síncope, astenia, shock cardiogénico). - Arritmia ventricular (incluyendo paro cardiaco) y/o enfermedad del sistema de conducción. - Disminución de la función sistólica VI, con o sin anomalías regionales de la motilidad según patrón no Tako-Tsubo. - Episodios adversos relacionados con el sistema inmunitario, principalmente miositis, miopatía, miastenia gravis. - RMC sugestiva.

TABLA 7. Criterios diagnósticos de miocarditis por ICI, inhibidores del punto de control inmunitario; BEM, biopsia endomiocárdica; cTn, troponina cardíaca; RMC, resonancia magnética cardiaca. Nota: Adaptado de Adaptado de Pudil, R. 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). Cor Vasa, 350–434 (2023)

Otra forma sugerida de realizar el diagnostico de miocarditis por ICI es clasificando la probabilidad diagnóstica como definitiva, probable y posible, siendo considerada como diagnóstico definitivo cuando existe uno de los siguientes tres criterios[111]

- Tejido con diagnostico patológico de miocarditis (biopsia o autopsia).
- RMC diagnóstica con uno de los siguientes elementos clínicos:
  a. Biomarcadores de necrosis elevados.
  b. ECG con señales de mio pericarditis.
- Evidencia de anormalidades de contracción de la pared ventricular en el ecocardiograma, sin otra explicación y todo lo siguiente:
  c. Síndrome clínico compatible con miocarditis.
  d. Biomarcadores de necrosis elevados.
  e. ECG con señales de mio pericarditis.
  f. CCG u otro estudio que excluya diagnósticos diferenciales.

- PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

  - Laboratorio.

  Los biomarcadores son útiles para el diagnóstico de miocarditis por ICI, troponinas, PN e incluso CK MB o CK, sin embargo, la Troponina I es la más recomendada, especialmente en pacientes con miositis concomitante donde resulta ser más específica[111]. Según un registro reportado de miocarditis por ICI, el valor de troponina estuvo elevado en 94% de los casos112, en caso de confirmar el diagnóstico e iniciado el tratamiento establecido (metilprednisolona 500–1000 mg i.v. bolo una vez al día, mínimo 3 días), si la troponina no se reduce significativamente (reducción de 0,50% desde el pico) se confirma la miocarditis asociada a ICI resistente a esteroides y se debe considerar la inmunosupresión de segunda línea.

  - Electrocardiograma.

  Puede ser útil para el reconocimiento de miocarditis por ICI, sin embargo, sus alteraciones no son específicas, aunque nos alertan de esa posibilidad. Los cambios electrocardiográficos más sugestivas de miocarditis son: nueva prolongación del intervalo Q-T, bloqueos auriculoventriculares, arritmias ventriculares o extrasístoles ventriculares frecuentes, depresión del segmento S-T e inversión difusa de onda T. Se han reportado también episodios de fibrilación auricular. La monitorización electrocardiográfica (Telemetría o Holter) podría ser útil en ciertos casos. Desde luego deben descartarse otras causas de estos cambios electrocardiográficos, en especial cuadros coronarios y miocarditis virales[107].

  - Ecocardiograma

  Es quizás la herramienta más importante para el diagnóstico de miocarditis por la información que proporciona y por ser de fácil acceso. Los pacientes pueden presentarse con disminución de su función ventricular que puede ser global o segmentaria y con otros cambios como disfunción diastólica[111], aunque hay reportes en los que se evidencia baja sensibilidad en dependencia de la severidad del cuadro[112].

  - Resonancia Magnética Cardiaca.

  Es el estudio de imagen más validado para el diagnóstico de cualquier tipo de miocarditis. Hay criterios mayores para el diagnóstico de pericarditis que son edema miocárdico e injuria no isquémica y criterios de soporte como derrame pericárdico y disfunción sistólica global o segmentar del ventrículo izquierdo[110]. De las técnicas utilizadas en RMC no existe una que sea específica para miocarditis por ICI, e incluso, hablando del Realce Tardío de Gadolinium (LGE por sus siglas en inglés) no parece tener una gran sensibilidad, por lo que es necesario el uso de diferentes técnicas de imagen de RMC para un diagnóstico más certero de miocarditis por ICI. [108-109]

  - Tomografía por Emisión de Positrones Cardiaca

  PET por sus siglas en inglés, con fluorodeoxiglucosa puede ser utilizada, si la RMC no está

disponible o está contra indicada, aunque su sensibilidad es baja y se requiere ayuno de carbohidratos por 18 horas, incluso algunos investigadores recomiendan combinar RMC y PET. [111]

- Biopsia Endomiocardica

Es considerada el gold standar para el diagnóstico de miocarditis y se utilizan los criterios de Dallas que requiere dos componentes: infiltrado inflamatorio y necrosis miocárdica. La técnica clásica que implica muestras del septum puede perder miocardio afectado y se recomienda un mínimo de 4 a 6 muestras. [98]

- Tratamiento.

El tratamiento aceptado para todos los casos de miocarditis por ICI es a través del uso de esteroides, independientemente de la severidad del cuadro. Se ha propuesto el uso de diferentes dosis y vías de administración (oral o intravenosa). De acuerdo a Mahmood y colaboradores se debe iniciar el tratamiento con pulso dosis de 1000 mg diarios por 3 a 5 días, seguido de 1mg/kg de peso oral o intravenoso. La ASCO recomienda el uso de 1 mg/kg por día oral o intravenoso sin que exista consenso en cuanto al tiempo de uso o como desescalar el tratamiento [100].

En todos los casos (fulminante o no fulminante) se debe interrumpir el tratamiento con ICI incluso desde el momento que se sospecha el diagnóstico y se inicia el proceso de investigación, y el paciente confirmado debe ser hospitalizado con monitorización electrocardiográfica continua.
En caso de no haber mejoría después de la dosis de ataque inicial de tres días se debe escalar a una segunda línea de tratamiento inmuno supresor para el que no existe consenso y para lo que se han intentado varias opciones, entre ellas, micofelonato, globulina anti timosito, inmunoglobulina, plasmaféresis, tocilizimab, abatacept, alemtuzumab y tofacitinib [106].

8.5 TRATAMIENTO ENDÓCRINO PARA EL CÁNCER DE MAMA

En el caso de las pacientes con CM positivo al receptor de hormonas, dependiendo del estado de menopausia, comorbilidades y riesgo de recidiva, están recomendados para el tratamiento del CM precoz, el uso de moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (tamoxifeno, toremifeno) o los inhibidores de la aromatasa (letrozol, anastrozol o exemestano)[13]

8.5.1. MODULADORES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES DE ESTRÓGENOS

Durante décadas el tamoxifeno ha sido el fármaco más utilizado para el tratamiento de cáncer de mama, siendo este un antiestrógeno, que, administrado durante 5 años, o incluso durante 10 años según los resultados de los estudios ATLAS, ATTOM, SOFT Y TEXT, [114] ofrecen una alternativa de tratamiento con inhibidores de aromatasa, eficaz para pacientes premenopáusicas de alto riesgo.
Se ha demostrado de forma consistente un aumento significativo del riesgo de TEV con tamoxifeno[13] por lo que no se recomienda en pacientes con riesgo trombótico, y en el caso de ser administrado a dosis altas han demostrado prolongar el intervalo QTc[13]. Sin embargo, los beneficios de prevenir la recurrencia de CM generalmente superan los riesgos de ECV[13].
Por lo cual durante su monitorización se recomienda solicitar ECG, medición de PA, bioquímicos como perfil lipídico, actividad física y la dieta saludable

8.5.2. INHIBIDORES DE AROMATASA

Representan un tratamiento efectivo para pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, en estadios tempranos así también en estadios metastásicos,[112] el descenso de estrógenos también reduce el efecto protector de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular[113,114]. Las pacientes tratadas con inhibidores de aromatasa, de hecho, en comparación con los que recibieron tamoxifeno más a menudo desarrollaron hipercolesterolemia, hiperlipidemia e hipertensión arterial que son riesgos reconocidos como factores de enfermedad cardiovascular. Esto puede generar, especialmente en el entorno adyuvante riesgo de enfermedad cardiovascular, sin embargo, la incidencia relativa de eventos adversos es baja[114,112]. Las pacientes con receptores de estrógenos

positivo y receptor de progesterona positivo, representan una población de buen pronóstico, estas pacientes presentan una sobrevida más amplia en relación a otros subtipos de cáncer de mama (triple negativo, HER 2 enriquecido, Basal like), es posible que un grupo de esta población tengan complicaciones a nivel cardiovascular, incluidas enfermedad de las arterias coronarias y enfermedad cerebrovascular[115,114]. En las mujeres post menopáusicas los inhibidores de aromatasa reducen las concentraciones de estrógenos al inhibir la conversión de andrógenos a estradiol por la enzima aromatasa, principalmente en el tejido adiposo. En pacientes premenopáusicas los inhibidores de aromatasa por si solos no son suficientes para reducir la producción de estrógenos y deben combinarse con la supresión ovárica, que se puede realizar por medio de análogos de la hormona liberadora de gonadotropina, ooforectomía, o radiación ovárica actualmente esta última opción casi ya no utilizada[114].

- EFECTO DE LOS INHIBIDORES DE AROMATASA A NIVEL CARDIOVASCULAR

Los estrógenos ejercen su acción fisiológica en varios tejidos, incluidos el sistema óseo, el sistema inmunitario, el sistema nervioso, y el sistema cardiovascular, este último en particular ejerce un efecto protector sobre el sistema CV, es conocido que los eventos CV son mayores para las mujeres en comparación con los hombres, entre las mujeres la incidencia de enfermedad aterosclerótica es baja en la edad premenopáusica, aumenta en la edad postmenopáusica y se reduce a niveles premenopáusicas en mujeres post menopáusicas recibiendo terapia de estrógenos, estos ejercen un efecto protector tanto por vía directa como por vía indirecta. [114] los estrógenos regulan las concentraciones de lípidos séricos, la coagulación y el sistema fibrinolítico, sistemas antioxidantes y la producción de moléculas vasoactivas como el óxido nítrico y prostaglandinas que tienen un papel importante en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular.
Los estrógenos también aumentan la vasodilatación e inhiben la respuesta de los vasos sanguíneos y el desarrollo de la ateroesclerosis, por lo tanto, la reducción de estrógenos circulantes inducido por los inhibidores de aromatasa reduce los efectos protectores mediados por los estrógenos en el sistema cardiovascular incrementando el riesgo de eventos CV [112,115].

8.5.3. MONITORIZACION

Al aumentar la probabilidad de desarrollar dislipidemia, síndrome metabólico, HTA, insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio [13], se recomienda la monitorización regular, con las siguientes sugerencias: [115].

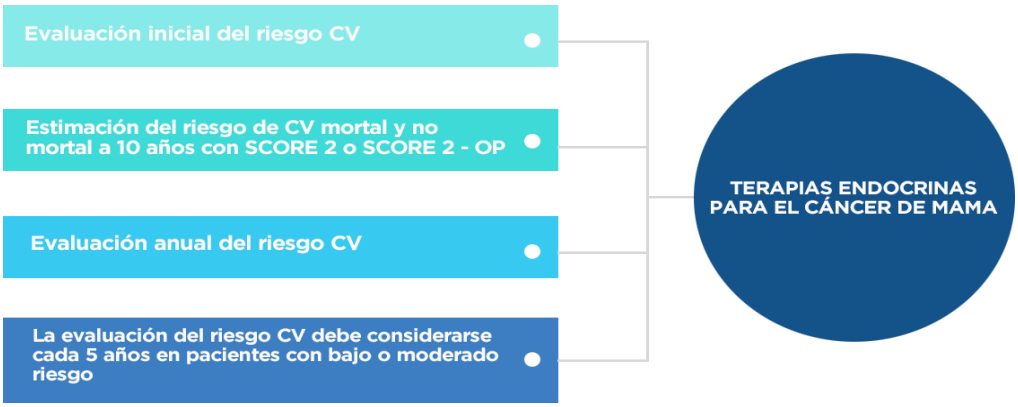

Figura 6. Monitorización Cardiovascular dura nte el tratamiento con terapias endocrinas para el cáncer de mama, dependiendo de la estratificación de riesgo realizada inicialmente.
Nota: Adaptado de Pudil, R. et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Cor Vasa, 350–434 (2023). CV: Cardiovascular, ECV: Enfermedad Cardio Vascular, SCORE2: Estimación Sistemática del Riesgo Coronario 2, SCO- RE2-OP: Estimación sistemática del riesgo coronario 2-Personas mayores.

8.6. TERAPIA DE DEPRIVACIÓN DE ANDRÓGENOS PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA

Se prescribe como tratamiento neoadyuvante y/o adyuvante a la RT o para las recidivas bioquímicas después de la cirugía de cáncer próstata. El uso de agonistas de la hormona liberadora de

gonadotropina (GnRH) (goserelina, histrelina, leuprorelina, triptorelina) es la más frecuente[13], pero se asocian con mayor riesgo CV.
Mientras que los antagonistas de GnRH (degarelix, relugolix) puede ser una alternativa para el tratamiento del cáncer de próstata y se asocia con una menor mortalidad y una disminución significativa de los episodios CV en comparación con los agonistas[13]. Sin embargo, es necesario llevar a cabo más investigación.
Los principales efectos CV a tener en cuenta son la hipertensión arterial, DM, cardiopatía isquémica y DC-RTC.[13], por lo que se recomienda la monitorización ECG y la corrección de los factores precipitantes de prolongación de QT

8.7. INHIBIDORES DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DEL ENDOTELIO VASCULAR

La inhibición de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) es una estrategia para inactivar la angiogénesis, un prerrequisito biológico para que un tumor benigno se transforme en maligno, debido a que uno o más de los ligandos o receptores de la vía están sobreexpresados en tumores, se desarrollaron dos grupos de fármacos: anticuerpos monoclonales y pequeñas moléculas inhibidoras de tirosina quinasa (ITK) para bloquear la angiogénesis [13].
El Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al VEGF a través del fragmento Fab de unión a antígeno. Interfiere en la interacción espacial con VEGFR 1 Y 2 sin generar cambios conformacionales en la proteína VEGF. El mecanismo de acción antitumoral es indirecto e inespecífico del tipo tumoral por lo que su uso se extendió a múltiples indicaciones. Las indicaciones de FDA de antiangiogenicos e ITK son:[116]

Anticuerpos Monoclonales	***TKI VEGF***
Aflibercept Bevacizumab Ramucirumaba	Axitinib Cabozantinib Lenvatinib Pazopanib Regorafenib Sorafenib Sunitinib Vandetanib

TABLA 8. ANTIANGIOGENICOS E ITK APROBADO POR FDA NOTA adaptado de Bottinor, W. J. et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Modulates Blood Pressure Response During Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibition. JACC CardioOncology 1, 14–23 (2019). VEGFi, inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular; TKI, inhibidores de la tirosincinasa; VEGF, factor de crecimiento del endotelio vascular.

El uso de estos medicamentos se asocia con un amplio espectro de complicaciones cardiovasculares incluida la HTA, insuficiencia cardiaca, prolongación del intervalo QTc, infarto de miocardio, episodios vasculares agudos (disección aortica, accidentes cerebrovasculares, trombosis arterial, episodios coronarios agudos, vaso espasmos) y eventos tromboembólicos
Se ha descrito prolongación del intervalo QTc con el sunitinib, sorafenib y vandetanib, aunque raramente se ha relacionado con episodios arrítmicos graves. Algunos ITKs de molécula pequeña como sorafenib y sunitinib pueden producir fibrilación auricular[117].

La HTA aumenta un 37% durante el tratamiento oncológico, es un factor importante de comorbilidad en oncología, hay pacientes que tienen historia de HTA y otros la desarrollan durante el tratamiento o empeoran la prexistente. Puede presentarse al inicio hasta un año después, de haber inciado el tartamiento. La HTA es una toxicidad comúnmente asociada con [VEGF117-118], aparece en horas o días, es dependiente de la dosis y suele revertirse después de la interrupción del tratamiento. El riesgo es mayor en pacientes con con HTA previa, tratamiento previo con antraciclinas, edad avanzada tabaquismo, dislipidemia, y obesidad[119].

8.7.1. MONITORIZACIÓN DEL USO DE INHIBIDORES DEL FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR

La evaluación del riesgo CV basal incluye el examen clínico, la determinación de PA y un ECG con determinación de QTcF basal, siendo considerado paciente de bajo riesgo aquel que puede seguir

con controles posteriores con oncólogo, mientras riesgo intermedio y alto se beenficia por valoración de cardiología.[13]

Estratificación de Riesgo	ECG	Ecocardio TT	Biomarcadores Tnc/PN
Bajo riesgo	Pre QT	...	...
Moderado riesgo	Pre QT	Pre QT, 4M, 8M, 12M, Cada 6 a 12M	Pre QT, 4M, 8M, 12M
Alto y muy alto riesgo	Pre QT	Pre QT, 3M, 6M, 9M, 12M, Cada 6 a 12M	Pre QT, 3M, 6M, 9M, 12M

Tabla 9. Protocolo de seguimiento durante el tratamiento con VEGFi dependiendo de la estratificación de riesgo realizada inicialmente.

Nota: Adaptado de Pudil, R. 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). Cor Vasa, 350–434 (2023). ECG: Electrocardiograma, M: Meses, PN: Péptido Natriurético, QT: Quimio Terapia, Tnc: Troponina Cardíaca, TT: Trans torácico.

8.8 INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA

La cardiotoxicidad relacionada con los inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) es un efecto secundario importante que puede ocurrir con ciertos medicamentos utilizados en el tratamiento del cáncer. Los ITK son una clase de fármacos que bloquean la actividad de las tirosinas quinasas, enzimas que desempeñan un papel crucial en la regulación del crecimiento y la proliferación celular. Estos medicamentos son utilizados en el tratamiento de varios tipos de cáncer, como leucemias, tumores sólidos y cánceres de origen hematológico.[119]

El potencial efecto cardiotóxico de los ITK puede deberse a la inhibición directa o indirecta de la cinasa, o a los efectos fuera de diana. Además de las cinasas, existen más de 2.000 enzimas dependientes de nucleótidos, como polimerasas, chaperonas, proteínas motoras, reductasas y metiltransferasas, que también tienen posibles sitios de unión para los ITK.[120] Una amplia gama de vías reguladas por cinasas interviene en funciones esenciales del corazón y podrían desencadenar cardiotoxicidad cuando se inhiben[120]. Por ejemplo, la homeostasis energética cardiovascular está regulada predominantemente por proteincinasas que mantienen un equilibrio entre la generación y el uso continuos de energía, esencial para evitar la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).

Otra vía importante es la homeostasis del calcio, en la que la proteína cinasa II dependiente de calcio/calmodulina desempeña un papel clave. Cualquier alteración de la regulación del calcio puede provocar alteraciones de la conducción cardíaca e hipertrofia cardíaca. La interferencia más crítica en una vía es con la vía (PI3K)-AKT, que regula la supervivencia de los cardio- miocitos. Sin embargo, la inhibición de compuestos específicos de la vía PI3K-AKT es una estrategia habitual en el tratamiento del cáncer. [121]

La cardiotoxicidad asociada con los ITK puede manifestarse de varias formas, incluyendo:

1. Disfunción ventricular izquierda
2. Arritmias cardíacas: como la prolongación del intervalo QT, que puede predisponer a la aparición de ritmos cardíacos anormales y
3. Hipertensión arterial: Algunos ITK pueden causar HTA, lo que puede aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares adversos, como infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.
4. Lesiones vasculares: Se han reportado casos de lesiones vasculares, como estenosis arterial y trombosis.

Es importante destacar que el riesgo de cardiotoxicidad puede variar según el tipo de ITK utilizado, la dosis, la duración del tratamiento y los factores de riesgo cardiovascular preexistente del paciente. Por lo tanto, es fundamental que los pacientes que reciben tratamiento con ITKs sean monitoreados de cerca para detectar signos de cardiotoxicidad, y que se tomen medidas para prevenir o manejar estos efectos secundarios, si es necesario, de los cuales se detallan más adelante.[121]

8.9. INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA BCR-ABL

Dentro de los inhibidores de la tirosina quinasa tenemos aquellos que se dirigen contra la proteína BCR-ABL, que es un gen de fusión que se produce cuando se intercambia material genético entre los cromosomas 9 y 22, un evento que sucede en la leucemia mieloide crónica (LMC) incrementando su progresión.[123]
El imatinib fue el primer ITK diseñado para la LMC, también tenemos el nilotinib que es más específico para BCR-ABL que su predecesor. Además, los ITK de segunda generación (ITK2G) como el dasatinib, nilotinib y bosutinib. De tercera generación contamos con el ponatinib que es activo contra el BCR-ABL1 mutado y no mutado, diseñado para tener menor cardiotoxicidad mediante ingeniería química creando los análogos 33a y 36a que los convierte en más específicos contra las células de LMC.[123]
En relación a la cardiotoxicidad, la disfunción del ventrículo izquierdo ocurre con mayor frecuencia con los de segunda y tercera generación ya que producen HTA de dificil control en especial con ponatinib, exacerbación de diabetes, dislipemia y enfermedad CV preexistente en especial con nilotinib y ponatinib.
La toxicidad miocárdica tienes distintos mecanismos siendo lo principales el estrés del retículo endoplásmico (RE), estrés mitocondrial, daño de la cadena respiratoria en lass células del miocardio, aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) entre otros.[123]

8.9.1. MONITORIZACION

Se recomienda que los pacientes tratados con nilotinib o ponatinib deben recibir una evaluación del riesgo CV con énfasis en presión arterial, ECG, perfil lipídico y glucosa cada 3 meses durante el primer año y luego cada 6 a 12 meses a partir de entonces. En los pacientes que reciben los fármacos de segunda generación como nilotinib, se debe realizar ECG con énfasis en las mediciones del intervalo QTc que deben realizarse al inicio, semanas 2 y 4 así como reevaluación en cada incremento de dosis.[123, 124]

8.10. INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA DE BRUTON (IBTK)

La tirosina quinasa de Bruton (BTK) es una tirosina quinasa expresada en el linaje hematopoyético, excepto en los progenitores de células T, y cumple un papel clave en la vía del BCR. Los inhibidores de la BTK se emplean en linfomas y leucemia linfática crónica, dentro de los cuales tenemos ibrutinib que fue el primero de la familia, acalabrutinib y zanubrutinib.[125]
La toxicidad cardiovascular que se presentan con el uso de iBTK son: fibrilación auricular, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y trastornos del ritmo ventricular. Esta es generada porque estos fármacos además de unirse covalentemente a una cisteína de bolsillo catalítico de una tirosina quinasa tienen la particularidad de interaccionar reversiblemente con quinasas que no poseen una cisteína, como la quinasa reguladora de la familia SRC (FGR, HCK) y Quinasa reguladora del extremo C del SRC (CSK)[126]. Asi, la fibrilación auricular puede estar mediada por la inhibición, en miocardiocitos, de la señalización PI3K-AKT lo que resulta en la inhibición de BTK y posiblemente de otras quinasas de la familia TEC. Aunque la expresión de BTK en el corazón humano no está clara, existe evidencia en roedores tienen quinasas TEC en cardiomiocitos que serían afectadas por estos fármacos. Además, se ha demostrado que el bloqueo de la quinasa ERBB2/HER2, perteneciente a la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), induce disfunción de los cardiomiocitos y disminución de la contractilidad similar al mecanismode cardiotoxicidad del trastuzumab.[127-129]

8.10.1. MONITORIZACIÓN

Se recomienda, en pacientes que reciben iBTK, la búsqueda activa de fibrilación auricular en cada consulta, buscando pulso irregular en cada consulta, el uso de ECG y holter tienen poco costo efectividad en pacientes asintomáticos. Una opción que va ganando terreno es el empleo de relojes inteligentes que pueden detectar arritmias que deberán ser confirmadas con métodos tradicionales. En caso de encontrar arritmias, se debe realizar un ecocardiograma para complementar la

evaluación. De ser confirmada la arritmia, se debe considerar la anticoagulación, no de forma generalizada sino evaluando el riesgo beneficio en cada paciente, idealmente con un equipo multidisciplinario que incluya cardiólogo, oncólogo y hematólogo.[130]

8.11. INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA DEPENDIENTE DE CICLINAS CDK4/6

Son fármacos que se utilizan en el cáncer de mama metastásico, y con reciente aprobación para terapia adyuvante, para pacientes con receptores hormonales positivos, estos fármacos inhiben las ciclinas CDK4/6 que interfieren en el ciclo celular a nivel de G2, con lo cual bloquean la proliferación celular.

La toxicidad cardíaca más frecuente es la prolongación del intervalo QT que ocurre dentro de las primeras cuatro semanas tras el inicio del tratamiento y es reversible con la interrupción del tratamiento. El fármaco que destaca del grupo y que con mayor frecuencia produce toxicidad cardíaca es el ribociclib[131].

La prolongación del intervalo QT afecta casi al 9% de los pacientes, por lo que se sugiere la administración del ribociclib sólo en pacientes con intervalo QT basal menor a 450 milisegundos.

Es importante evitar la asociación del ribociclib con otros fármacos potencialmente implicados en la prolongación del intervalo QT. Esta prolongación del intervalo QT no se ha confirmado para los otros inhibidores de ciclina CDK 4/6 que solo se asociaron con eventos cardíacos adversos leves y poco frecuentes, como fibrilación auricular o derrame pericárdico.

Otro aspecto importante a destacar es el metabolismo hepático a través del citocromo (principalmente CYP3A4) que pueden provocar interacción fármaco-fármaco, incluso con fármacos antihipertensivos, y antiarrítmicos o anticoagulantes orales que se utilizan habitualmente.[132]

9. RADIOTERAPIA Y TOXICIDAD CARDIOVASCULAR

La radioterapia (RT) es la terapia oncológica más utilizada en los adultos en la actualidad133, su efectividad en malig- nidades ubicadas en el tórax está bien establecida.[134-136]

La RT es una estrategia no invasiva que utiliza diferentes dosis de radiación (Grays -Gy) dependiendo del origen del tumor y del contexto curativo o paliativo del paciente. La morbilidad generada por el tratamiento se encuentra en evaluación constante.

El corazón es uno de los principales órganos limitantes de dosis de RT en el tratamiento de malignidades torácicas tales como Linfoma de Hodking (LH), cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de esófago.[135]

Siempre existe riesgo de exposición cardíaca incidental a la radioterapia de haz externo y diferentes dosis han sido asociadas con varias comorbilidades cardíacas.[136-137]. Basados en los tratamientos históricos de LH dirigidos al mediastino se ha observado el efecto perjudicial de la RT, sobre estructuras cardiacas, dando dio luz a la entidad actualmente conocida como enfermedad cardíaca inducida por radiación (ECIR) [138-139]

La sospecha de morbilidad cardíaca se extendió a otras entidades que requieren RT cercanas al corazón, es así que, se informó un aumento en la incidencia de eventos coronarios mayores del 7-4% por cada Gy de dosis media cardíaca en pacientes tratadas por cáncer de mama, sin umbral de dosis aparente.

Cuando se realizan tratamientos radioterápicos en cáncer de esófago y cáncer de pulmón la dosis de tratamiento es mayor y por lo tanto la exposición incidental cardíaca puede ser alta [6]. En una revisión sistemática en pacientes tratados por cáncer de esófago evaluaron la relación entre el tratamiento y ECIR y encontraron una incidencia de toxicidad cardíaca sintomática del 10%. [140-143]

El riesgo de ECIR está latente en todos los tratamientos de RT que conllevan dosis incidental en el corazón, sin embargo, se debe reconocer que los estudios que han definido los riesgos de cardiotoxicidad por RT usaban estrategias de tratamiento y dosis actualmente obsoletas, además, estos estudios entrañan variables de confusión importantes tales como el uso de terapia sistémica y antraciclinas para el LH y cáncer de mama las cuales se han encontrado como un factor de riesgo importante de morbilidad cardíaca [144]

Actualmente los regímenes hipofraccionados en cáncer de mama son un estándar en la práctica de

la oncología radioterápica, su implementación fue evaluada en varios ensayos clínicos. Estos ensayos demostraron seguridad y eficacia a 10 años de seguimiento, la incidencia de enfermedad isquémica cardíaca cuándo se utiliza hipofracionamiento moderado para el cáncer de mama izquierda fue menor de 0.5%. Contrariamente a la creencia común de que el hipofraccionamiento tiene un efecto perjudicial sobre el corazón, el programa de hipofracción parece ser mejor tolerado por el corazón que el fraccionamiento convencional.[144]

Una revisión crítica de la toxicidad cardíaca inducida por radioterapia en el tratamiento del cáncer de mama establece dosis limitantes del corazón que deben tenerse en cuenta en las planificaciones de RT (Dmean <2.5Gy), así como para subestructuras cardíacas como ventrículo izquierdo y arteria coronaria descendente anterior, pericardio y válvulas cardiacas. Además, se están evaluando las dosis de tolerancia de varias subestructuras cardíacas adicionales.[145]

En la RT moderna es posible minimizar la exposición cardíaca en el tratamiento de malignidades torácicas tanto con radioterapia de haz externo como con braquiterapia además[140-142], incluso se ha propuesto que son las estrategias más efectivas y mejor toleradas en determinados entornos [143.] Por ello, al momento se pueden hacer las siguientes recomendaciones de protección cardiovascular en los tratamientos radioterápicos[146]:

1. Se deben adoptar estrategias de tratamiento que logren minimizar las dosis de RT incidental que llega al corazón sin comprometer el control oncológico, así como individualizar la decisión de tratamiento y las dosis de RT.
2. Optimizar las unidades de radioterapia para lograr una planificación avanzada que logre la máxima protección cardíaca.
3. Concientizar sobre el riesgo latente de ECIR a pesar de las mejoras propuestas, crear una cultura de delimitación de estructuras cardíacas, así como sus restricciones de dosis.[144.145] Estos retos permitirán una mejor personalización de la RT en el futuro.
4. La Dosis media cardíaca (DMC- Dmean) es el predictor de riesgo de ECIR más utilizado en la actualidad, sin embargo, por la variabilidad en las dosis y sus distribuciones en cada malignidad tratada, ésta podría no ser representativa del impacto de la RT sobre las diferentes subestructuras cardíacas
5. Finalmente, la dosis de prescripción distinta en cada una de las malignidades torácicas, su cercanía con las estructuras cardíacas y el riesgo de mortalidad específica por cada cáncer deben sopesarse individualmente con el riesgo de cardiotoxicidad inducida por la radiación y la decisión de tratamiento.

9.1. RADIOTERAPIA Y DISPOSITIVOS ELECTRÓNICOS IMPLANTABLES CARDÍACOS

Se han publicado fallos aislados asociados a la RT en pacientes portadores de dispositivos electrónicos implantables cardíacos (DEIC), como marcapasos y desfibriladores automáticos implantables [147,148]. Las fallas podrían presentarse tanto en el software como en el hardware149. Afortunadamente el mal funcionamiento del dispositivo debido a la RT con fotones es poco frecuente, las fallas leves ocurren con más frecuencia que las graves. Los errores leves incluyen la reversión a la configuración de respaldo de fábrica, el aumento temporal de las frecuencias de estimulación y/o la sobre detección temporal, estos requieren reprogramación del dispositivo. Por el contrario, los errores graves incluyen la falla completa del dispositivo y el agotamiento prematuro de la batería los cuales requieren su reemplazo. [13.151].

La producción de neutrones secundarios durante el tratamiento radioterápico es el mejor predictor del mal funcionamiento de los DEIC contemporáneos 6. Se han descrito 3 niveles de riesgo de falla del dispositivo de acuerdo con el impacto potencial en el paciente: bajo, medio y alto con respecto sobre todo a la dependencia del paciente al DEIC, la proximidad del dispositivo al haz terapéutico, el uso de fotones ≥ 10MV, electrones ≥ 20 MeV, una dosis al DEIC entre 5 – 10 Gy factores que por sí solos pueden categorizar a un paciente en alto riesgo. [149-157]

El uso de un DEIC debe ser adecuadamente registrado en la historia clínica y el plan de tratamiento radioterápico debe ser optimizado en consecuencia al riesgo potencial de falla del dispositivo, cada caso debe ser evaluado en conjunto con Cardiología para determinar la dependencia al DEIC y el nivel de riesgo. La planificación de tratamiento de RT será optimizada para el uso de fotones,

minimización de la dosis al DEIC sin comprometer cobertura de dosis óptima antitumoral, energías menores de 10 MV o 20 MeV. La reubicación del dispositivo para permitir un tratamiento de RT adecuado sólo será necesario en muy raras ocasiones y llegado el caso la decisión debe surgir del equipo multidisciplinario en conjunto con el paciente.[155]
La dosis de tolerancia de los DEIC no se ha determinado con claridad. En 1994 el Grupo de Trabajo 34 (TG-34) de la Asociación Estadounidense de Física Médica (AAPM) recomendó no exceder los 2 Gy en ninguna parte del marcapasos [158]. Desde entonces se produjo un aumento de la dosis de radiación absorbida segura para el DEIC de 2 a 5 Gy, basándose principalmente en datos de estudios in vitro.155 Si bien cada fabricante especifica los límites de dosis, estos límites de dosis varían (1–5 Gy) según el modelo y sus componentes.
Los DEIC deben ser periódicamente comprobados en todos los pacientes antes y después de la RT. En todo caso se recomienda tener personal calificado que mantenga contacto visual y de voz continuo con el paciente durante cada fracción de tratamiento independientemente del riesgo; monitorización por electrocardiograma, oximetría de pulso, seguimiento intensivo del dispositivo durante el tratamiento y mantener un equipo de reanimación cardiopulmonar en alerta ante el tratamiento de un paciente de alto riesgo [13,157]

10. TRASPLANTE DE MEDULA OSEA Y SEGUIMIENTO

El Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas (TCMH) constituye una alternativa de tratamiento curativo para una variedad de cánceres hematológicos y otros trastornos no oncológicos. Estudios indican que, a pesar del aumento en la edad de los receptores y la cantidad de trasplantes no relacionados, la supervivencia a largo plazo (de 2 a 10 años) se mantiene alrededor del 80%. [158]
Este progreso se debe, en gran medida, a los avances en el conocimiento de las enfermedades hematológicas, la experiencia acumulada en la realización de trasplantes, el desarrollo de mejores regímenes de acondicionamiento y la implementación de una atención multidisciplinaria.
Las complicaciones a largo plazo post- TCMH se deben principalmente a la irradiación corporal total y quimioterapia en el acondicionamiento, la enfermedad crónica de injerto contra huésped (EICH) y su tratamiento [159]. El riesgo de mortalidad tardía es entre 4 y 9 veces mayor que en la población general y se extiende por los siguientes 15 a 20 años. Entre las causas que contribuyen a esta mortalidad se encuentra el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV).[160]

- FACTORES DE RIESGO PARA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR POST-TCMH

Factor de Riesgo	Descripción
Tipo de TCMH	TCMH alogénico implica mayor riesgo CV que TCMH autólogo.
Factores de riesgo cardiovascular no controlados	Hipertensión, diabetes, dislipidemia o tabaquismo.
Condiciones cardiovasculares preexistentes	FA, aleteo auricular, arritmias ventriculares, EAC, IM, VHD moderada a grave, IC o FEVI <50%.
Efectos cardiotóxicos de los tratamientos oncológicos	Quimioterapia con antraciclinas, ciclofosfamida radioterapia mediastínica o corporal total.
Complicaciones del TCMH	EICH, microangiopatía trombótica o sepsis aumentan el riesgo CV.
Edad	Algunos autores sugieren que la edad mayor a 40 al momento del TCMH debe ser considerado como de alto riesgo de desarrollar ECV y, por lo tanto, recibir un manejo preventivo acorde a esta condición.

TABLA 10. ADAPTADO DE 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), European Heart Journal, Volume 43, Issue 41, 1 November 2022, Pages 51, 52TCMH: Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas, FA: fibrilación auricular, EAC: enfermedad coronaria, IM: infarto de miocardio, VHD: enfermedad ventricular derecha, IC: insuficiencia cardiaca, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, EICH: Enfermedad de Injerto contra Huésped, ECV: Enfermedad cardiovascular

10.1. FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON EL TCMH

- ACONDICIONAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA

El acondicionamiento con clofarabina/busulfán tiene la mayor incidencia de fibrilación auricular (12,5 % a los 5 años), otro régimen de fludarabina/ciclofosfamida se asoció con la mayor incidencia de insuficiencia cardíaca.[161]

El riesgo de toxicidad CV en pacientes que reciben RT se clasifica en función de la dosis de radiación recibida en el mediastino (Gy MHD) y la dosis acumulada de doxorrubicina (mg/m²).[168]

- CATEGORÍAS DE RIESGO:

a. RIESGO MUY ALTO:
   - >25 Gy MHD
   - >15 Gy MHD + dosis acumulada doxorrubicina ≥100 mg/m²

b. RIESGO ALTO:
   - >15 - 25 Gy MHD
   - 5 - 15 Gy MHD + dosis acumulada de doxorrubicina ≥ 100 mg/m²

c. RIESGO MODERADO:
   - 5 - 15 Gy MHD
   - < 5 Gy MHD + dosis acumulada de doxorrubicina ≥100 mg/m²

d. RIESGO BAJO:
   - < 5 Gy MHD

- ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED (EICH) CRÓNICA: El daño a las células endoteliales es crucial en la EICH crónica y sus complicaciones CV, como vasculitis, aterosclerosis, enfermedad arterial coronaria y periférica, eventos trombóticos e HTA. Este daño se produce por la activación e inflamación de las células endoteliales, el ataque de células T del donante y los efectos secundarios del tratamiento. [13.163].
- TRATAMIENTO DE INMUNOSUPRESIÓN: Algunos inmunosupresores que incluyen a los inhibidores de la calcineurina (ICN), como la ciclosporina y el tacrolimus, pueden dañar directamente el tejido cardiaco. Este daño se manifiesta por la muerte de células cardíacas, aumento del estrés oxidativo, inflamación y fibrosis cardíaca. Además, favorecen la vasoconstricción lo que puede contribuir a HTA. [164]
- COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES TARDÍAS: Dado que ciertas complicaciones, como las ECV, pueden surgir incluso décadas después del TCMH, es fundamental realizar un seguimiento a largo plazo en todos los pacientes, incluyendo aquellos que han alcanzado la remisión completa de su enfermedad de base. Las consecuencias CV a largo plazo se pueden clasificar en dos categorías principales. Las enfermedades arteriales, junto con sus factores de riesgo y, por otro lado, se observa un grupo de afecciones relacionadas con la disfunción cardíaca. [165]
- ENFERMEDADES ARTERIALES: Las enfermedades arteriales incluyen: Infarto agudo de miocardio (IAM), enfermedad coronaria crónica, angina de pecho, arteriopatía periférica (claudicación, dolor en reposo, isquemia), accidente isquémico transitorio o cerebrovascular isquémico, infartos lacunares, demencia.

Los pacientes post-TCMH tienen una probabilidad 7 a 15 veces mayor de presentar factores de riesgo cardiovascular (FRCV) HTA, tabaquismo, dislipidemia, diabetes. La incidencia de síndrome metabólico post-TCPH es de 34-49%. Mayor riesgo en pacientes con TCMH alogénico.[168]

10.2. ESTRATEGIAS DE SEGUIMIENTO

Recomendación	Grado de evidencia	Comentarios
Evaluación del riesgo cardiovascular: Considerar antecedentes, estilo de vida, tipo de TCMH, dosis de antraciclinas, radioterapia, medicamentos ICN, sirolimus, glucocorticoides). Adaptar la vigilancia y el tratamiento al riesgo individual.	II A	Estilo de vida saludable: Peso normal, dieta rica en frutas y verduras, no fumar, actividad física frecuente. Seguir guías de la población general (USPTF y NHLBI).
Consulta con cardiólogo: En pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular.	II A	Experiencia en Cardio-Oncología: El cardiólogo idealmente debe estar familiarizado con los efectos tardíos del cáncer y el TCMH.
Controlar la presión arterial, el peso y el IMC en cada visita.	II A	Manejo de la hipertensión arterial: Seguir guías de la población general.
Evaluación de lípidos: Iniciar a los 6 meses del TCMH. Anualmente si es bajo riesgo. Cada 3-6 meses si es alto riesgo o usa glucocorticoides, ICN o sirolimus.	II A	Supervivientes pediátricos: Control menos frecuente. Manejo de la dislipidemia: Seguir recomendaciones de la AHA/ACC o guías locales.
Detección de diabetes: Iniciar la evaluación de HbA1c a los 3-6 meses después del TCMH, luego anualmente si es de bajo riesgo; alto riesgo: cada 6 meses.	II A	Supervivientes pediátricos: Control menos frecuente
Tratamiento de la obesidad: En adultos, con enfoque multimodal para la pérdida de peso.	II A	Tratamiento de la obesidad: En adultos, con enfoque multimodal para la pérdida de peso.
Consejería para evitar fumar, vapear	IIA	

TABLA 11 Adaptado de International Recommendations for Screeningand Preventative Practices for Long-Term Survivorsof Transplantation and Cellular Therapy: 2023 Update. TCMH: Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas, ICN: Inhibidores de la Calcineurina, NHLBI: Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre; USPTF: Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos. IMC: Índice de Masa Corporal. AHA/ACC: Asociación Americana del Corazón/Colegio Americano de Cardiología

10.3. DISFUNCIÓN CARDÍACA POST-TCPH

- INSUFICIENCIA CARDÍACA: Se presenta con mayor frecuencia en pacientes post-TCPH autólogos (5% a 5 años, 10% a 15 años), tiene un pronóstico desfavorable, con una supervivencia a 5 años inferior al 50%.[161]
  a. Factores de riesgo para la IC temprana
     - Fracción de eyección previa al TCMH reducida.
     - Acondicionamiento con ciclofosfamida
     - Irradiación corporal total
  b. Factores de riesgo para la IC tardía
     - Exposición pre-TCMH a antraciclinas (dosis acumulada).
     - Factores de riesgo de enfermedad arterial (HTA, diabetes).

Recomendación: Ecocardiograma: Antes de TCMH, a los 3, 12 meses después de TCMH, al igual que ECG Y evaluación CV. [165-167]

- ARRITMIAS: Las arritmias cardíacas son a menudo asintomáticas en supervivientes de TCMH. La atención a largo plazo se centra en identificar y tratar las arritmias[168].
  a. Tipos: Fibrilación auricular (FA), fibrilación ventricular, bloqueos de la conducción

b. La incidencia general de arritmias después del TCMH es del 7.2%. La FA es la arritmia más común, No se han descripto diferencias significativas en la incidencia de arritmias entre los trasplantes autólogos y alogénicos
c. Factores de riesgo: Edad, radioterapia torácica previa.
d. Monitoreo: No hay consenso para pacientes asintomáticos con riesgo (ECG o Holter de 24 hs) [168]

11. DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA TOXICIDAD CARDIOVASCULAR

11.1. DISFUNCION CARDIACA POR ANTRACICLINAS

La miocardiopatía puede presentarse desde una forma muy leve y asintomática hasta una insuficiencia cardíaca avanzada que requiera trasplante cardíaco como terapia definitiva.

Este riesgo de toxicidad a corto o largo plazo responde a la exposición acumulada de la antraciclina, por lo tanto, una dosis acumulada de 400 mg/m2 corresponde a un riesgo de cardiotoxicidad del 5%. [13]

Factores de riesgo:

Entre los factores de riesgo que se han visto asociados a esta cardiotoxicidad tenemos: [73]

- Los extremos de edad (menores de 18 años o mayores de 65 años)
- Patología cardiaca previa (hipertensión arterial, hipertrofia de ventrículo izquierdo, enfermedad arterial coronaria, valvulopatías significativas)
- Diabetes mellitus, obesidad, dislipidemia, HTA
- Hipocalcemia, Hipomagnesemia
- Exposición previa a radiación torácica y/o exposición previa a agentes cardiotóxicos como inhbidores HER2 o exposición previa a antraciclinas.

La disfunción cardiaca asociada a antraciclinas puede ser sintomática o asintomática. Las manifestaciones subagudas (disminución de la FEVI, fibrilación atrial, edema agudo de pulmón o isquemia miocárdica) se presentan en 11 a 21% de los pacientes.

La cardiotoxicidad aguda inducida por antraciclinas es rara, temporal y dosis dependiente. Dentro de las manifestaciones tempranas se encuentran anormalidades electrocardiográficas tales como trastornos de la repolarización ventricular, arritmias supraventriculares o ventriculares y bloqueos atrioventriculares. También puede presentarse con el síndrome de pericarditis, miocarditis. Algunos pacientes incluso presentan deterioro de la función ventricular de manera temprana, el cual puede no estar acompañado de signos o síntomas de IC.

Estudios sugieren que manifestaciones tempranas de daño al miocardio como la elevación de los niveles de troponinas o una disminución leve de SGL pueden predecir el desarrollo a futuro de disfunción ventricular. Estas manifestaciones agudas generalmente se observan desde el inicio de la terapia hasta 14 días posteriores a su finalización.

Las manifestaciones tardías de la cardiotoxicidad por antraciclinas incluyen los signos o síntomas clásicos de la insuficiencia cardiaca (disnea, ortopnea, fatiga, edema periférico) y una disminución de la FEVI con o sin cuadro clínico de IC. Los síntomas tienden a aparecer durante el segundo a tercer año posterior a la exposición.[13]

11.1.1. MANEJO

En los pacientes que desarrollen disfunción cardiaca sintomática o asintomática moderada o grave durante el tratamiento con antraciclinas se debe suspender el tratamiento con antraciclinas y está indicado el manejo siguiendo las recomendaciones de las guías en los pacientes con IC. Este tratamiento está basado en el uso de los 4 pilares de tratamiento para ICFER constituidos por ARNI/IECA/ARA, un betabloqueador que haya mostrado beneficio en el tratamiento de estos

pacientes (Bisoprolol, Carvedilol, Succinato de metoprolol), un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 (Empagliflozina, Dapagliflozina) y un antagonista del receptor mineralocorticoide (Espironolac- tona, Eplerenona), excepto cuando estos fármacos estén contraindicados o no sean tolerados. Se recomienda una titulación al alza hasta alcanzar las dosis objetivo, tal y como se describe en las guías. Se debe considerar el uso de IECA, ARA y/o bloqueadores beta en los pacientes con disfunción cardiaca asintomática leve mientras se prosigue con la quimioterapia con antraciclinas. Se ha demostrado el efecto beneficioso del ejercicio aeróbico antes y durante la quimioterapia con antraciclinas, por lo que está indicado en los pacientes con cáncer que desarrollen disfunción cardiaca.[74,13]

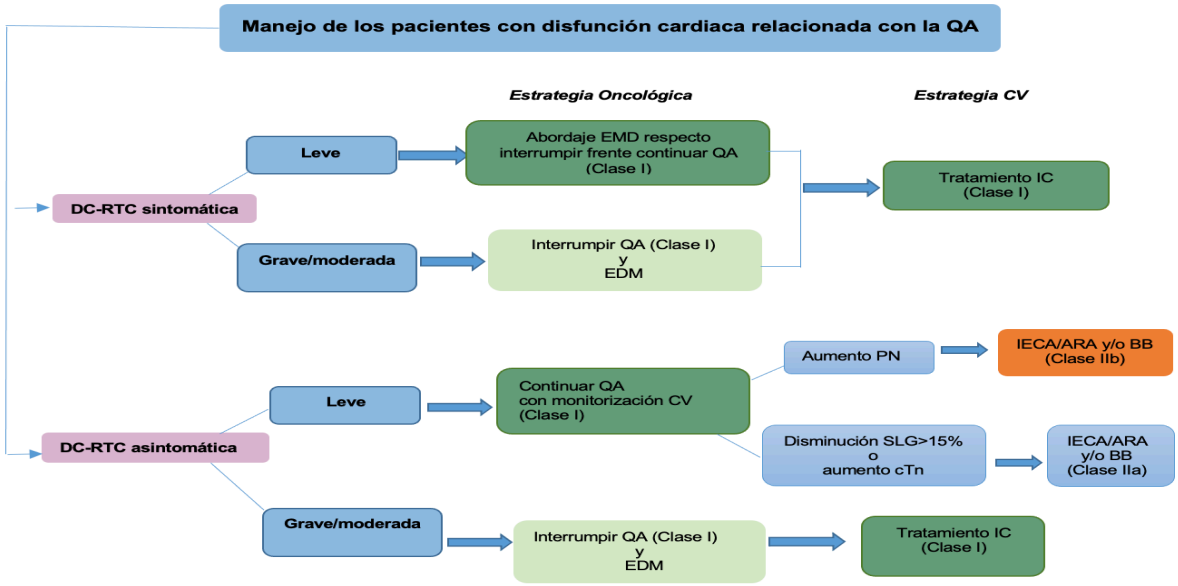

TABLA 12. Manejo de la disfunción cardiaca relacionada con la quimioterapia con antraciclinas. ARA, antagonistas del receptor de la angiotensina II; BB, bloqueadores beta; cTn, troponina cardiaca; CV, cardiovascular; DC-RTC, disfunción cardiaca relacionada con el tratamiento del cáncer; EMD, equipo multidisciplinar; IC, insuficiencia cardiaca; IECA, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; QA, quimioterapia con antraciclinas; SLG, strain longitudinal global; VI, ventricular izquierdo.

11.2. DISFUNCION CARDIACA POR ANTI-HER2

La cardiotoxicidad de terapias dirigidas a HER2 difiere de la de las antraciclinas: no depende de la dosis, no ocurre en todos los pacientes y suele ser reversible.
El diagnóstico de disfunción cardiaca asociada con las terapias dirigidas a HER2 se puede hacer a partir de la combinación de síntomas CV nuevos, imagen y biomarcadores. Esta disfunción cardiaca puede presentarse sintomática o asintomática. [13]

11.2.1. PREVENCIÓN

Se han propuesto varias clases de medicamentos para prevenir la disfunción cardíaca causada por el tratamiento del cáncer de mama. En estudios que analizan específicamente la cardiotoxicidad de trastuzumab, las estrategias mejor estudiadas incluyen el tratamiento concomitante con antagonistas betaadrenérgicos (betabloqueantes) y/o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). En un metaanálisis de 1.048 pacientes que recibieron antraciclinas con o sin trastuzumab, Gujral et al. encontraron que el subconjunto de pacientes que recibieron antraciclina y trastuzumab se beneficiaron del tratamiento profiláctico con betabloqueantes, con una caída significativamente menor en la FEVI y menos diagnósticos de insuficiencia cardíaca. No se observaron efectos protectores similares con los IECA solos[80]. El estudio MANTICORE, incluido en el análisis anterior, estudió bisoprolol y perindopril profilácticos en pacientes que recibían trastuzumab, el 77% de los cuales recibían un régimen sin antraciclinas. Ambas intervenciones mejoraron el cambio en la FEVI

relacionado con la terapia, pero no tuvieron un efecto estadísticamente significativo sobre el criterio de valoración principal de remodelación del VI. [80.81,82]

11.2.2. TRATAMIENTO

En el caso de disfunción cardiaca sintomática y asintomática grave (FEVI menos 40%) se debe iniciar un tratamiento precoz de acuerdo con las recomendaciones de las guías de IC.[13,83]
Las decisiones clínicas en pacientes que desarrollen IC deben ser tomadas en un equipo multidisciplinario. Se recomienda una interrupción temporal de la terapia dirigida a HER2 en pacientes que desarrollen disfunción cardiaca sintomática moderada o grave o en aquéllos con disfunción cardiaca asintomática grave (FEVI <40%).
En los pacientes con disfunción cardiaca moderada asintomática (FEVI 40–49%), la terapia dirigida a HER2 debería continuarse, y se debe iniciar tratamiento cardioprotector (IECA/ARA y betabloqueantes). En pacientes con disfunción cardiaca leve asintomática (FEVI >50% con reducción significativa nueva en el SLG y/o aumento de los biomarcadores cardiacos), se recomienda continuar la terapia dirigida a HER2 y considerar el inicio de tratamientos cardioprotectores (IECA/ARA y betabloqueantes).[13,80]
Está indicada la vigilancia cardiaca frecuente con imagen cardiaca y determinación de biomarcadores séricos cardiacos en todos los pacientes que desarrollen disfunción cardiaca que sigan en régimen de tratamiento con terapias dirigidas a HER2 y en aquéllos que reinicien la terapia después de una interrupción. Se recomienda hacer ecocardiografía y determinación de biomarcadores séricos cardiacos cada 2 ciclos durante los primeros 4 ciclos del reinicio de la terapia dirigida a HER2, pudiendo posteriormente disminuir esta frecuencia si la función cardiaca y la concen- tración de biomarcadores permanece estable. [13.80]

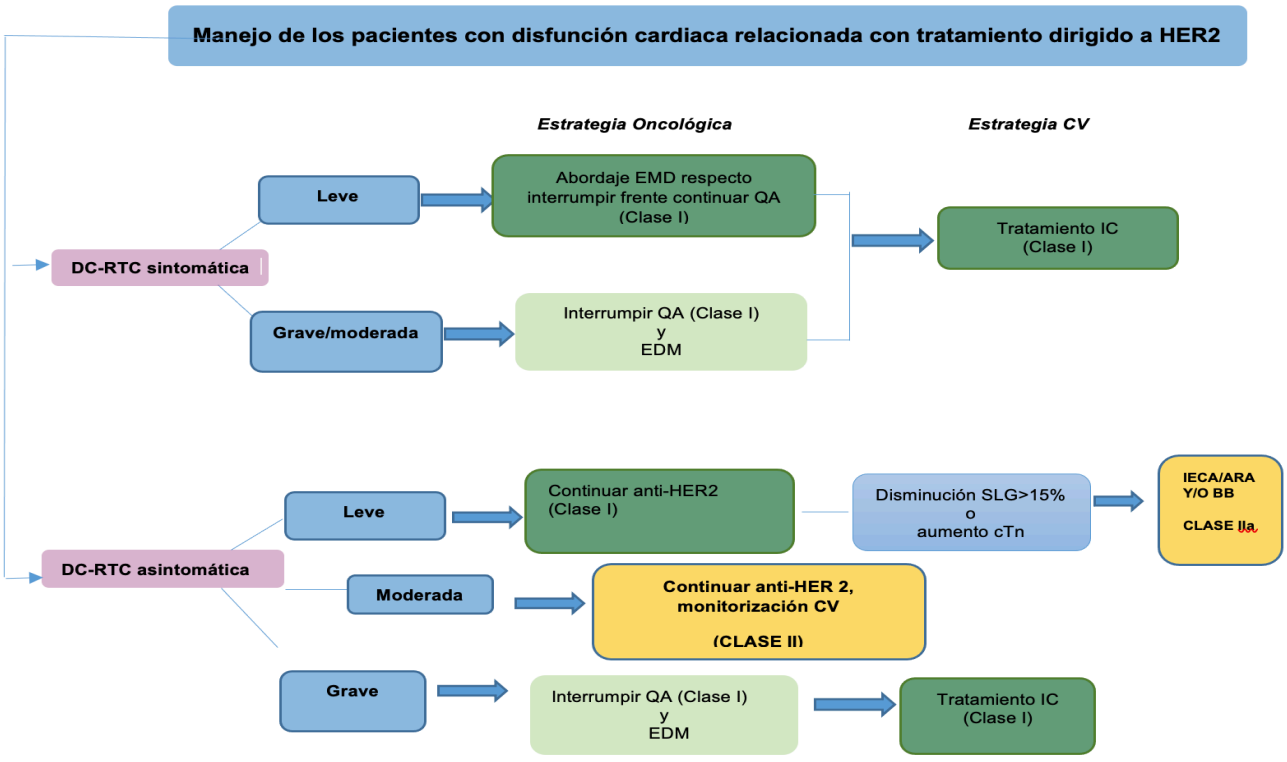

TABLA 13. Manejo de la disfunción cardiaca relacionada con la quimioterapia con antie-HER2. ARA, antagonistas del receptor de la angiotensina II; BB, bloqueadores beta; cTn, troponina cardiaca; CV, cardiovascular; DC-RTC, disfunción cardiaca relacionada con el tratamiento del cáncer; EMD, equipo multidisciplinar; IC, insuficiencia cardiaca; IECA, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; QA, quimioterapia con antraciclinas; SLG, strain longitudinal global; VI, ventricular izquierdo.

11.3. TRATAMIENTOS ONCOESPECÍFICOS Y RIESGO DE SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Se conoce que algunos de los fármacos utilizados en quimioterapia pueden ser responsables de desencadenar un síndrome coronario agudo (ANEXO 3). Las fluropirimidinas son los agentes cardiotóxicos mayormente relacionados con isquemia miocárdica, su incidencia varía entre 2-34% al referirnos al 5-fluorouracilo y 3-9% de la capecitabina. El mecanismo principalmente responsable es el vasoespasmo o la formación de trombos, el tiempo entre la admi- nistración del medicamento y la aparición de síntomas y alteraciones electrocardiográficas puede variar entre 2-5 días. [181]
Otros medicamentos como el cisplatino y la ciclofosfamida predisponen a la trombosis aguda, lo cual ocurre principalmente en los primeros 100 días después de iniciado el tratamiento e inclusive puede ser detectado en sangre hasta los 10 años posteriores a la terapia.[181]
El bortezomib, uno de los componentes del tratamiento del mieloma múltiple, también puede desencadenar isquemia, al reducir la proliferación de las células progenitoras del endotelio, la producción de óxido nítrico e inestabilizar las placas ateroscleróticas.[183]

11.3.1. SINDROME CORONARIO AGUDO EN PACIENTES ONCOLOGICOS

El cáncer de pulmón, gástrico, pancreático y de mama están relacionados predominantemente con una mayor frecuencia de enfermedad cardiovascular. Se ha reportado una prevalencia de síndromes coronarios agudos entre 3-17% siendo mayor en los primeros 6 meses después del diagnóstico de estadios avanzados de cáncer [180]. En este tipo de pacientes no podemos olvidar el infarto agudo de miocardio con coronarias normales que también es una entidad que puede presentarse con una frecuencia de hasta 14%, incidencia que puede alcanzar hasta el 11.2% en el caso de linfoma o leucemia por la presencia trombocitosis, plaquetopenia o anemia. [181,182]
Al referirnos a los mecanismos procoagulantes involucrados en la fisiopatología de los síndromes coronarios agudos, además de los clásicos, existen otros como: mecanismos inherentes al cáncer y las terapias anticancerígenas usadas en la actualidad. [182]
En el cáncer las células cancerígenas tienen proteínas procoagulantes (factor tisular) y factores de la coagulación, así como una fuerte interacción con las plaquetas y el endotelio al inducir la producción de citoquinas y selectinas.[182] La probabilidad de otras etiologías como: vasoespasmo coronario, disfunción microvascular, y desbalance oferta demanda deben ser consideradas. [181]

11.3.2. RADIOTERAPIA Y RIESGO DE SÍNDROME CORONARIO AGUDO

La radioterapia es otra herramienta terapéutica para tratar el cáncer, sin embargo, sus efectos nocivos concomitantes han sido vistos desde hace varias décadas, siendo los primeros datos obtenidos de las sobrevivientes de Hiroshima y Nagasaki, donde aproximadamente el 10% murieron de enfermedades cardiacas.[184]
La radiación en el mediastino puede virtualmente dañar cualquier componente cardiaco. [185]
Existen varios factores relacionados con un mayor riesgo como: la dosis total de radiación recibida en el mediastino que incrementa 7.4% la probabilidad de un evento isquémico agudo por cada Gy. Otros factores descritos son: el volumen de corazón irradiado y la extensión de las arterias coronarias involucradas, por lo cual se ha visto mayores complicaciones en pacientes con cáncer de mama del lado izquierdo[186]. No debe olvidarse que la cardiotoxicidad producida por la radiación puede aparecer hasta 10 a 30 años después del tratamiento. [185]
La manifestación más común de la radiación es la enfermedad arterial coronaria que alcanza una incidencia de hasta 85%. La exposición aumenta en 2.5 veces el riesgo de infarto agudo de miocardio. En un gran porcentaje de estos pacientes la enfermedad se presenta como isquemia silenciosa debido al daño de las terminaciones nerviosas secundario a la radiación. [185]
La tomografía computarizada (TC) torácica puede ser de ayuda para identificar ECV subclínica, como presencia de calcio intracoronario o masas intracardiacas, ya que son estudios de imágenes de rutina fácilmente disponibles que se realizan para establecer el estadio del cáncer. [13,20]
En pacientes con una probabilidad baja e intermedia de enfermedad de las arterias coronarias (EAC), la ACTC es una modalidad alternativa robusta de alta sensibilidad para descartar la presencia de EAC obstructiva. [13, 21,22]

11.3.3. MANEJO DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO Y CÁNCER

Cada vez más pacientes tienen la probabilidad de convivir con enfermedad arterial coronaria y cáncer, sin embargo, el manejo es complejo y debe ser multidisciplinario ya que la evidencia no es tan amplia, de hecho, la mayoría de los estudios randomizados excluye este grupo de pacientes. Es por eso que el manejo en este escenario involucra el pronóstico del cáncer. [186]

- TRATAMIENTO INVASIVO VS TRATAMIENTO CONSERVADOR

Es ampliamente conocido que en el síndrome coronario agudo la revascularización coronaria percutánea es el tratamiento gold standard, por lo tanto, debe ser considerado en ausencia de alguna contraindicación absoluta [187]. Sin embargo, la decisión debe ser individualizada y consensuada tomando en cuenta que, si la prolongación de la vida es consistente con los objetivos de atención del paciente, la intervención coronaria percutánea es fuertemente recomendada si se realiza de manera oportuna. [188]

Gracias a las avanzadas técnicas de imagen y al alto riesgo de trombosis de stents en pacientes oncológicos, se recomienda el uso de la fracción de reserva de flujo para evitar colocaciones innecesarias de stents. [14,18,189]

La Guía Europea de Cardio-Oncología recomienda la intervención coronaria percutánea en pacientes oncológicos con pronóstico de vida de más de 6 meses o si existen complicaciones como shock cardiogénico, edema pulmonar o taquicardia ventricular. [13]

A la hora de definir la estrategia para revascularización la angioplastia con balón puede aún ser considerada en el caso de una plaquetopenia menor a 30.000/ml o necesidad de cirugía no cardiaca urgente. De ser necesario el implante de un stent coronario, conforme los últimos estudios, los dispositivos farmacológicos de tercera generación y las nuevas plataformas bioabsorbibles han mostrado su superioridad en relación a los stents no farmacológicos[190,191]. En el caso de pacientes con cáncer avanzado e infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST la estrategia intervencionista no ha demostrado beneficio, por lo cual se recomienda el tratamiento médico optimizado en pacientes de bajo riesgo y pronóstico menor a 6 meses. [192]

Finalmente, la Sociedad Europea de Cardiología hace varias recomendaciones en el caso de un procedimiento intervencionista en paciente con una trombocitopenia severa (20000/uL) transfusión de plaquetas previo a la cinecoronariografía, acceso radial, hemostasia cuidadosa y el uso de heparina en dosis bajas (30-50 U/kg)[191].

- TRATAMIENTO ANTIPLAQUETARIO

Por el alto riesgo isquémico y de sangrado en pacientes oncológicos el uso apropiado y seguro de la terapia antiplaquetaria es un reto. Ante este escenario, los estudios recomiendan el uso de un esquema corto de antiagregantes (1-3 meses) como lo sugieren los hallazgos del estudio MASTER-DAPT que incluyó un 2% de pacientes con antecedentes o cáncer activo. El esquema planteado es aspirina y clopidogrel. [192,193]

En el caso de que el paciente tenga indicación de anticoagulación se prefiere los NOAC y un solo antiagregante de preferencia clopidogrel, después de un periodo de una semana de la triple terapia antiagregante. Los nuevos antiagregantes plaquetarios ticagrelor y prasugrel pueden ser considerados en pacientes con un riesgo de sangrado bajo tratados con intervención coronaria percutánea, sin embargo, no son la primera opción. [193]

11.3.4. SINDROME CORONARIO CRÓNICO (SCC)

El cáncer y las ECV coexisten cada vez más, pero los pacientes con enfermedad coronaria crónica y cáncer a menudo reciben tratamiento insuficiente y tienen un alto riesgo de sufrir eventos adversos cardiovasculares. En 2022, la AHA publicó una declaración científica sobre las interacciones entre medicamentos en cardio oncología, señalando que se justifica la comunicación entre los especialistas en oncología y cardiología. [194,195]

- ENFERMEDAD ISQUÉMICA CRÓNICA Y ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO

Los pacientes con SCC comprenden un grupo heterogéneo que incluye aquellos con o sin angina, antecedentes de revascularización coronaria y SCA previo. Los objetivos del seguimiento clínico de rutina en estos pacientes incluyen: (a) evaluar síntomas nuevos o que empeoran, cambios en el estado funcional o disminución de la calidad de vida; (b) evaluar el cumplimiento y la adecuación de las intervenciones médicas y de estilo de vida recomendadas, incluida la actividad física, la nutrición, el control del peso, la reducción del estrés, el abandono del hábito de fumar, el estado de vacunación, la presión arterial (PA) y el control glucémico, y las medidas anti anginosas, antitrombóticas y terapias hipolipemiantes ; y (c) para monitorear complicaciones de la enfermedad o efectos adversos relacionados con la terapia.[194]

La revascularización y los medicamentos antianginosos reducen principalmente los síntomas de la SCC. El factor más fuertemente asociado con la mejora de los síntomas y la calidad de vida después de la revascularización es la carga de síntomas isquémicos antes de la intervención. Por lo tanto, la evaluación de los síntomas en cada visita clínica es importante para identificar momentos en los que intervenciones adicionales podrían ser útiles, así como para cuantificar la respuesta sintomática a las intervenciones. [195]

- TRATAMIENTO

Al involucrar a los pacientes en la toma de decisiones compartida, los médicos deben identificar claramente que algunas terapias pueden mejorar los síntomas del paciente mientras que otras terapias pueden reducir el riesgo de eventos isquémicos. Para optimizar el tratamiento para cada paciente [194]

- REVASCULARIZACIÓN CORONARIA

En el ámbito oncológico, los procedimientos de revascularización también pueden interferir con la atención del cáncer. Por lo tanto, la elección de proceder con un tratamiento invasivo versus conservador en sujetos con SCC y cáncer activo debe ser ponderados de forma individual dentro de un equipo multidisciplinario (MDT), según lo recomendado por el ESC sobre cardio oncología[195]. El tratamiento de revascularización sin embargo estaría indicado, sopesando riesgo/beneficio en aquellos pacientes sintomáticos, con alta carga isquémica por estudios de evaluación funcional e imagen y sin respuesta a tratamiento médico optimo. Resumimos los principales factores que favorecen la PCI frente a la CABG para CCS sintomático en pacientes con cáncer.

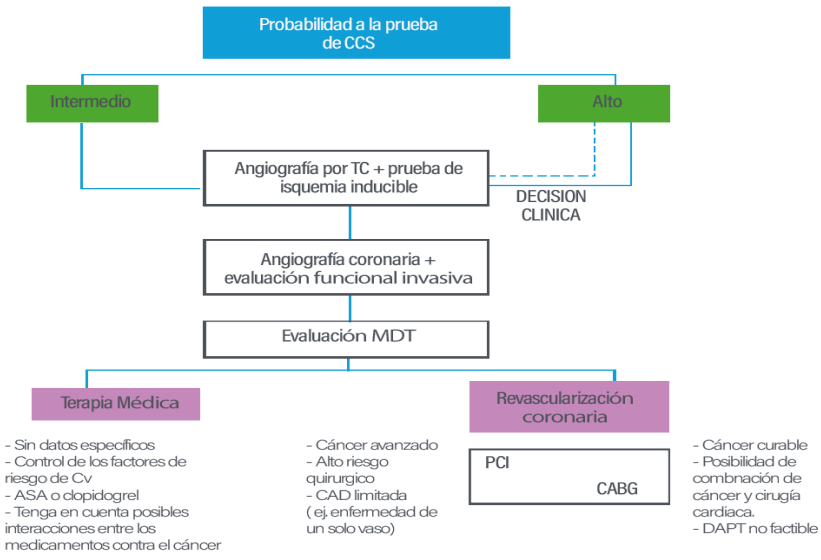

FIGURA7. Adaptado de Ischaemic heart disease in patients with cancer. MDT: equipo multidisciplinario, PCI Intervención coronaria percutánea, CABG

cirugía de injerto de derivación de la arteria coronaria

Las directrices de la ESC sobre SCC recomiendan el enfoque de revascularización menos invasivo para pacientes muy sintomáticos. [93]

El injerto de derivación y la cirugía oncológica se pueden realizar simultáneamente como procedimiento de una o dos etapas. Por ejemplo, las neoplasias pulmonares se pueden resecar al mismo tiempo que la CABG a través de la misma incisión[92].

- MEDICACION NO ANTITROMBOTICA

También destacamos la importancia de medicamentos no antitrombóticos, en el registro BLEEMACS betabloqueantes, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de receptores de angiotensina y estatinas no se recetaron lo suficiente en los pacientes con cáncer a pesar de que estos medicamentos estaban asociados a un menor riesgo de mortalidad a 1 año. El uso de estatinas es menos común en pacientes con cáncer inscritos en AMIS PLUS. [195] Por otro lado, algunos fármacos anti anginosos y anticancerígenos pueden tener interacciones farmacocinéticas desfavorables. El verapamilo es el medicamento que con mayor frecuencia influye en la disponibilidad y que con mayor frecuencia se ve afectado por terapias antitumorales, por lo que sugerimos no utilizarlo. [13]

11.4. HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y CÁNCER

La hipertensión arterial es el principal factor de riesgo para desarrollar ECV, su prevalencia en la población mundial es elevada, sin ser diferente en los pacientes con cáncer. Hay una asociación directa entre HTA y cáncer, tanto por los factores de riesgo, así como los mecanismos fisiopatológicos involucrados. [197]
En pacientes oncológicos, la prevalencia de HTA antes del inicio de quimioterapia es similar a los individuos de la misma edad y sexo sin cáncer. Sin embargo, luego del tratamiento antitumoral la prevalencia crece no sólo por el aumento en la sobrevida, sino también por toxicidades cardiovasculares adversas a corto y largo plazo relacionadas con el tratamiento del cáncer. [203]

- HTA INDUCIDA POR TERAPIAS CONTRA EL CÁNCER

Se puede presentar tanto a corto como a largo plazo, principalmente en aquellos que reciben terapia con inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), inhibidores de la tirosin quinasa e inhibidores de proteasoma, terapia complementaria con corticoesteroides, inhibidores de la calcineurina y antiinflamatorios no esteroideos y la terapia hormonal antiandrogénica utilizada para el cáncer de próstata.
Los potenciales mecanismos involucrados son el aumento de la biodisponibilidad de la endotelina-1, la disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico, estrés oxidativo, disfunción endotelial, rarefacción microvascular, disminución de linfangiogénesis, toxicidad vascular/renal, incremento de vasoconstricción, aumento de la actividad del sistema nervioso simpático, entre otros.[197,199,200, 203]
En pacientes sometidos a RT en el cuello y/o a cirugía de disección extensa del cuello, puede asociarse a insuficiencia barorrefleja, así también, la RT abdominal se asocia con estenosis de la arteria renal, que puede causar HTA renovascular. [199]
La incidencia de HTA en los diferentes tratamientos contra el cáncer se describe en ANEXO 3.

11.4.1. DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA HTA EN PACIENTES CON CÁNCER

El manejo adecuado de la PA es esencial para optimizar la salud cardiovascular en pacientes oncológicos, por ello la monitorización debe iniciar antes de la exposición a las terapias contra el cáncer. Es importante realizar una historia clínica detallada, a fin de definir el riesgo cardiovascular del paciente.
Tras el consenso 2022 IC-OS (International Cardio-Oncology Society), la HTA en pacientes oncológicos se define tras la constatación de PA > 130/80 mmHg resultado confirmado por monitoreo

ambulatorio de presión arterial (MAPA), que puede ser una alternativa para el diagnóstico[199,200] en el consultorio debe confirmarse en al menos 3 ocasiones y con medidas en condiciones ideales, tomando en consideración especial en el control del dolor, ansiedad u otros factores que puedan alterar la medición.

La elevación de PA tras la instauración de la terapia contra el cáncer, es definida como toxicidad CV y constituye una situación única que puede ser temporal pero abrupta y puede conducir a lesión de órgano diana. [201]

En estos casos el MDPA (Monitoreo Domiciliario de Presión Arterial) cumple un papel fundamental, sobre todo durante la instauración y cambio de dosis de ciertas terapias, en especial en el uso de Inhibidores VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), por ello es necesario fomentar con educación en cada consulta a fin de mantener un control continuo de la PA. En cuanto a los umbrales de PA antes, durante y después de la exposición a la terapia contra el cáncer, se define en dependencia del riesgo cardiovascular y/o la preexistencia de ECV, en estos pacientes se objetiva inicio de terapia antihipertensiva con PA >130/80 mmHg y en aquellos sin estas características se iniciará tratamiento con PA > 140/90 mmHg. [200, 201] El inicio de la terapia contra el cáncer no debe posponerse en pacientes con HTA no controlada a menos que sean sintomáticos o presenten HTA de grado 3, pues se espera iniciar la terapia contra el cáncer lo antes posible.[201]

El aumento de PA sistólica >20 mmHg y/o PA arterial media >15 mmHg, se define como respuesta hipertensiva exagerada, 123 estos pacientes ameritan seguimiento cercano. Si durante la terapia contra el cáncer la PA es >180/110 mmHg cualquier tratamiento asociado con la HTA debe diferirse o suspenderse temporalmente hasta que la PA se controle a valores inferiores a 160/100 mmHg, lo mismo se aplica en emergencias hipertensivas (encefalopatía hipertensiva, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca aguda descompensada, disección aórtica o lesión renal aguda). [199, 200, 201] Una vez se instaure el tratamiento antihipertensivo y se logre el control presórico se puede reanudar la terapia contra el cáncer, siempre evaluando los riesgos y beneficios que esto implica.[202] (ANEXO 4).

La monitorización de la PA tras concluir la terapia oncológica, es necesaria ya que pueden ocurrir cambios agudos en la PA tras la suspensión de medicamentos que inducen aumentos reversibles de PA, por lo que en ocasiones es menester realizar un ajuste o interrupción de los antihipertensivos. A largo plazo es recomendable su monitorización, porque los sobrevivientes de cáncer tienen un mayor riesgo de desarrollar ECV. [13, 200]

11.5. HIPERTENSIÓN PULMONAR

La definición hemodinámica es una presión pulmonar media > 20 mm Hg, El límite superior normal de resistencia vascular pulmonar (RVP) y el umbral con relevancia pronóstica se sitúan en aproximadamente 2 unidades Wood (UW), mientras que el valor de corte para la presión de enclavamiento de pulmonar se mantiene en 15 mmHg, en el ANEXO 5 se especifica la clasificación de HP. Utilizando combinaciones de estos valores de corte, se han definido diferentes subtipos hemodinámicos de hipertensión arterial (HP) (ANEXO 5).[204]

La asociación de hipertensión pulmonar y las enfermedades oncológicas se da a través de varios mecanismos como la obstrucción de la vasculatura pulmonar, estados de hipercoagulabilidad o toxicidad del tratamiento (ANEXO 6)[204]

11.5.1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (HAP) Y CÁNCER:

a. GRUPO 1

La HP relacionada con terapia del cáncer en este grupo se divide en 2 tipos: HP con características precapilares puras, y con características de afectación venosa o capilar

- PRECAPILARES PURAS

Está relacionada con varios grupos de antitumorales como el uso de ITK donde generalmente se desarrolla de manera crónica, con un tiempo medio de 34 a 48 meses desde el inicio del tratamiento hasta su diagnóstico. En algunos pacientes, la HP puede ser reversible tras el cese del medicamento.

204-206

En el caso del uso de inhibidores de proteasoma se han reportado casos de hipertensión pulmonar inducida por bortezomib [132]. Sin embargo, también se ha demostrado que el bortezomib revierte con éxito el remodelado vascular pulmonar en modelos experimentales [129]. Aunque esto puede sugerir al bortezomib como un agente alternativo en el manejo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP), entre sus efectos cardiotóxicos directos se incluyen la apoptosis miocárdica que pueden limitar su uso en este contexto.[204-206]

- Afectación Venosa/Capilar (Enfermedad Veno-Oclusiva Pulmonar/Hemangiomatosis Capilar Pulmonar (PCH))

La enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) se ha considerado una forma de HAP con un pronóstico desfavorable, caracterizada por el remodelado y la obliteración de las pequeñas venas pulmonares.[13] La EVOP representa aproximadamente el 10% de los pacientes con HAP. Puede ser esporádica o heredada. Una parte significativa de los pacientes con EVOP son aquellos que se someten a un trasplante de médula ósea y reciben quimioterapia combi- nada. Además, la mitad de estos pacientes recibieron radioterapia adicional en estudios de registros.[13] Se han reportado series de casos de EVOP relacionadas con diferentes regímenes quimioterapéuticos, particularmente agentes alquilantes. La ciclofosfamida y la mitomicina-C han sido los principales culpables en este contexto. [13]

En general, estos agentes son notorios por la evolución de neumonía intersticial, fibrosis pulmonar y HAP debido a EVOP. (ANEXO 7)

b. GRUPO 2

Debido a la disfunción sistólica subclínica o clínica del ventrículo izquierdo, que puede desarrollarse debido a una variedad de agentes quimioterapéuticos, especialmente antraciclinas (dosis acumulativa doxorrubicina de 250 mg/m2).[207-208], en ese caso la cardiotoxicidad generalmente surge en gran medida dependiendo de los factores de riesgo del paciente y del impacto de la terapia concomitante.[209, 210]

Los agentes alquilantes, inhibidores de proteasomas, anticuerpos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo-2, inhibidores de puntos de control inmunitarios, inhibidores de tirosina quinasa, inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular y taxanos también han sido considerados como agentes cardiotóxicos que podrían inducir disfunción ventricular izquierda a tasas variables.[208, 209]

Cabe destacar que la hipertensión pulmonar relacionada con la enfermedad del corazón izquierdo ha sido la forma más frecuentemente encontrada de hipertensión pulmonar en el entorno clínico [210-211]

c. GRUPO 3

El daño pulmonar parenquimatoso y la hipertensión pulmonar asociada (HP) del grupo 3 han sido relevantes para los fármacos que podrían inducir fibrosis pulmonar, especialmente bleomicina, radioterapia torácica y busulfán.[212]

d. GRUPO 4

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (CTEPH) es una forma de hipertensión pulmonar (HP) que ocurre debido a la obstrucción de las arterias pulmonares. Esta obstrucción vascular incrementa la resistencia vascular pulmonar y progresa hacia la HP.[213] La malignidad ha sido identificada como un factor de riesgo trombótico independiente por múltiples estudios epidemiológicos, sugiriendo que los pacientes con cáncer tienen un mayor riesgo de eventos tromboembólicos venosos iniciales y recurrentes. *[13]*

e. GRUPO 5

Relacionado con trastornos hematológicos los cuales comprenden: Trastornos mieloproliferativos crónico, mieloma múltiple (MM), trastornos sistémicos como: Linfangioleiomiomatosis que es una enfermedad que afecta principalmente a mujeres jóvenes y de mediana edad y se caracteriza por la proliferación de células anormales similares a las del músculo liso a lo largo de los linfáticos en los pulmones y el abdomen. [140]La afectación pulmonar ocurre debido a la formación y progresión de quistes de paredes delgadas, que conducen a la obstrucción del flujo de aire, disminución de la

capacidad de difusión de monóxido de carbono e insuficiencia respiratoria [214], neurofibromatosis tipo I (NF1) que es una enfermedad genética causada por mutaciones en el gen NF1 que codifica para la neurofibromina, una proteína supresora de tumores producida por varios tipos celulares. Las mutaciones en el gen NF1 conducen a diversas características clínicas, incluidos tumores malignos como feocromocitomas, gliomas y leucemia mieloide crónica juvenil.[214]

11.5.2. ESTRATEGIA DE SEGUIMIENTO

Actualmente, no existe un predictor específico para la evolución de la HP en pacientes que reciben tratamiento contra el cáncer[13]. La cuestión de si condiciones coexistentes como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la disfunción ventricular izquierda podrían aumentar el riesgo de HP, necesita ser establecida. Los pacientes con cáncer que reciben regímenes de riesgo deben estar bajo seguimiento regular en cuanto a signos y síntomas de una HP emergente. Generalmente se desalienta iniciar un régimen de alto riesgo en un paciente que tiene HP de base. [13]

11.6. SINDROME QT LARGO

El intervalo QTc debe medirse en un ECG de 12 derivaciones preferencialmente en las derivaciones D II y V5.
Se recomienda realizar un ECG basal antes del inicio de la terapia oncológica y realizar una monitorización cardíaca periódica en pacientes que reciben una terapia potencialmente cardiotóxica. Tabla 10.
La fórmula de corrección del intervalo QT para la frecuencia cardíaca preferida es la de Fridericia (QTc = QT / RR1/3) debido a que presenta menos imprecisiones en comparación con la fórmula de Bazett [215]. Los valores de referencia para definir QTc prolongado son QTc >450ms en hombres, QTc> 460ms en mujeres [216].

11.6.1. CAUSAS DE PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QTc

Muchas terapias contra el cáncer comúnmente utilizadas pueden provocar prolongación del intervalo QTc, en particular el trióxido de arsénico y los inhibidores de la tirosin quinasa además de los medicamentos complementarios utilizados para tratar los efectos secundarios causados por las terapias contra el cáncer, las enfermedades cardíacas estructurales y el hipotiroidismo pueden contribuir a la prolongación del QT. [217] (ANEXO 8).

Corregibles	No corregibles
Fármacos que prolongan QTc α • Antiarrítmicos • Antibióticos • Antidepresivos • Antifúngicos • Antieméticos • Antihistamínicos • Antipsicóticos • Diuréticos de asa • Opioides (metadona) • Bradiarritmia • Desequilibrios/anomalías electrolíticas • Hipokalemia (≤3,5 mEq/L) • Hipomagnesemia] (≤1,6 mEq/L) • Hipocalcemia (≤8,5 mEq/L) • Ajuste inadecuado de la dosis de aclaramiento renal o hepático de los fármacos que prolongan el intervalo QT	Isquemia miocárdica aguda Edad > 65 años Prolongación basal del intervalo QTc b Historia familiar de muerte súbita (SQTL congénito o polimorfismo genético). Sexo femenino Función renal alterada (para fármacos de excreción renal) Enfermedad hepática (para fármacos de excreción hepática) Historia personal de síncope o TdP inducida por fármacos ECV previa (EAC, IC, hipertrofia VI)

Tabla 14. Factores corregibles y no corregibles que contribuyen a la prolongación del intervalo QTc Adaptado de https://www.crediblemeds.org. b Se recomienda QTc usando la fórmula de Fridericia (QTcF = QT/3√RR) para los pacientes con cáncer.
ESC: European Society of Cardiology EAC, enfermedad arterial coronaria; ECV, enfermedad cardiovascular; IC, insuficiencia cardiaca; QTc, intervalo QT corregido; SQTL, síndrome de QT largo; TdP, torsade de pointes; VI, ventricular izquierdo.

RIESGO ALTO QTcF ≥ 10ms y riesgo de TdP	RIESGO MEDIO QTcF ≥ 10ms y riesgo bajo o ausencia de TdP (o incierto)	RIESGO BAJO QTcF < 10ms.
Aclarrubicina	Abarelix	TDA
Trióxido de arsénico	Belinostato	Afatinib
Glasdegib	Brigantinib	Axitinib
Nilotinib	Carbozantinib	Binimetinib
Oxaliplatino	Ceritinib	Bortezomib
Pazopanib	Crizotinib	Bosutinib
Ribociclib	Dovitinib	Carfilzomib
Sunitinib	Entrectinib	Dabrafenib
Toremifeno	Eribulina	Dasatinib
Vandetanib	Gilteritinib	Encorafenib
	Ivosidenib	Midostaurin
	Lapatinib	Pertuzumab
	Lenvatinib	Ponatinib
	Osimertinib	Romidepsin
	Panobinostat	Quizartinib
	Rucaparib	Tamoxifeno
	Selpercatinib	Vorinostat
	Sorafenib	
	Tipiracil/ trifluridina	
	Vemurafenib	

Tabla 15. Riesgo de prolongación del intervalo según el tratamiento oncológico utilizado QTcf ≥ 10MS y TdP.
Adaptado de https://www.crediblemeds.org. b Se recomienda QTc usando la fórmula de Fridericia (QTcF = QT/3√RR) para los pacientes con cáncer.
QTcF, intervalo QT corregido usando la fórmula de Fridericia; TDA, terapia de deprivación de andrógenos; TdP, torsade de pointes.

Los mecanismos propuestos en la génesis de las arritmias ventriculares comprenden el efecto directo del fármaco en el potencial de acción cardiaco y la presencia de sustrato arritmogénico como presencia de cicatriz miocárdica producto de la inflamación sistémica de la propia enfermedad, cardiopatía estructural previa, o debido a toxicidad relacionada con el tratamiento del cáncer. [217] (ANEXO 9)

En el caso de arritmia autolimitada inducida por el tratamiento farmacológico no es necesario interrumpir el mismo a menos que exista factores de riesgo cardiovasculares o alteraciones en el ECG persistentes. En el caso de arritmia ventricular sintomática se debe reducir o interrumpir la terapia farmacológica y el paciente debe ser derivado al cardiólogo para valoración y tratamiento.[218]

Dentro del tratamiento de arritmias sintomáticas recurrentes y potencialmente mortales se contempla el uso de los fármacos antiarrítmicos con las limitaciones de clase IA, IC y III que prolongan el Intervalo QTc, siendo los betabloqueadores y los antiarrítmicos de clase IB los de mejor perfil en estos escenarios. La indicación de dispositivos como cardio desfibrilador o ablación deberá llevar en cuenta esperanza de vida factores reversibles, y riesgo de complicaciones. [219, 220]

La mayor parte de las arritmias inducidas por fármacos en el tratamiento oncológico se relacionan con la prolongación del QT lo que lleva al desarrollo de Torsade de pointes (TdP) no existe un valor fijo de QTc para el desarrollo de TdP se ha observado que un valor superior a > 500ms se asocia a un riesgo dos a tres veces mayor y Valores ≥ 480ms requieren vigilancia estricta y corrección de causas corregibles. [221-223]

Los pacientes con cáncer y prolongación QTc asociada con bradicardia o pausas sinusales pueden beneficiarse de la infusión con isoprenalina o de marcapasos temporal.[223]

Monitorización y valoración del intervalo QTc antes y durante el tratamiento con fármacos antitumorales que prolongan el intervalo QTcF para todos los pacientes [a].
ECG basal de 12 derivaciones: QTcF • Corregir los factores de riesgo basales para prolongación de QTc [b] • Evitar/interrumpir fármacos concomitantes que prolongan QTc [b] • Asegurar K+ >4.0 mmol/L, Mg2+ >2.0 mg/dL (>1.10 mmol/L) y valores normales de Ca2+ corregido
Valor QTcF >480 ms Evaluación cardio-oncológica y corregir las causas reversibles [b]
Posteriormente nueva valoración: Si QTcF >500ms optar por terapia alternativa Si QTcF entre 480 y 500ms Considerar una terapia alternativa
Valor QTcF <480 ms. Iniciar tratamiento más monitorización con electrocardiograma[c.] .
Posteriormente nueva valoración:
QTcF ≤480 ms continuar Monitorización de QTc.
QTcF >480 ms y <500 ms Corregir causas reversibles más monitorización semanal con ECG. Si mantiene QTcF<500ms continuar el tratamiento a la misma dosis o una dosis menor (Clase I)
Si QTcF ≥500 ms: Detener el tratamiento. Corregir las Causas reversibles revalorar QTc [b]: Revalorar QTcF: <480 ms Reanudar el tratamiento a la misma dosis o menor según el protocolo específico del fármaco >480 y 500 ms Considerar Reiniciar el fármaco a una dosis menor. (Clase IIb) >500 ms Equipo multidisciplinar para valorar tratamientos oncológicos alternativos. (Clase I)
TdP o arritmias ventriculares sostenidas: interrumpir tratamiento y corregir causas reversibles [b].

Tabla 16. Monitorización del intervalo QTc antes y durante el tratamiento con fármacos antitumorales que prolongan el intervalo QTc. ADAPTADO DE https://www.crediblemeds.org.c Monitorización ECG basal, una vez que se han alcanzado los niveles estacionarios del fármaco antitumoral, después de cada modificación de la dosis o de cualquier interrupción del tratamiento >2 semanas; mensualmente en los primeros 3 meses y posteriormente de forma periódica a lo largo del tratamiento dependiendo de los factores de riesgo específicos del paciente y el tratamiento oncológico. ECG, electrocardiograma; EMD, equipo multidisciplinar; K+, QTc, intervalo QT corregido; QTcF, intervalo QTc usando la fórmula de Fridericia; TdP, Torsade de pointes.

RECOMENDACIONES	[a]CLASE	[b]NIVEL
Cómo manejar la prolongación del QT en pacientes con cáncer.		
Se recomienda la interrupción del tratamiento oncológico que prolonga el intervalo QTc en los pacientes que desarrollen TdP o taquiarritmias ventriculares sostenidas durante el tratamiento549.	I	C
Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento oncológico que prolonga el intervalo QTc en los pacientes que desarrollen QTcF ≥ 500 ms asintomático, y una monitorización ECG cada 24h hasta que se resuelva la prolongación de QTcF.	I	C
Se recomienda la suspensión inmediata de cualquier fármaco causante y la corrección de las anomalías electrolíticas y otros factores de riesgo en los pacientes con cáncer que desarrollen QTcF ≥500 ms.	I	C
Se recomienda una monitorización ECG semanalmente en pacientes con cáncer asintomáticos con QTcF 480-500 ms que estén recibiendo un tratamiento oncológico que prolonga el intervalo QTc.	I	C
Se recomienda ECG de 12 derivaciones después de cualquier aumento de dosis del tratamiento oncológico que prolonga el intervalo QTc.	I	C
Reinicio del tratamiento oncológico que prolonga el intervalo QTc		
Se recomienda una valoración multidisciplinar antes de reiniciar el tratamiento con los fármacos que prolongan el intervalo QTc en los pacientes que haya desarrollado una prolongación QTcF significativa, con el objeto de considerar tratamientos alternativos del cáncer.	I	C
En los pacientes que experimenten una prolongación QTcF significativa, se puede considerar reiniciar el tratamiento oncológico que prolonga el intervalo QTc, idealmente a una dosis menor, de acuerdo con las recomendaciones para cada fármaco.	IIb	C
Se recomienda la monitorización ECG semanal durante las primeras 4-6 semanas y posteriormente cada mes después de restablecer el tratamiento oncológico que prolonga el intervalo QTc.	I	C

Tabla17. Tratamiento de QTc y desarrollo de TdP. Véase https://www.crediblemeds.org.
ECG, electrocardiograma; QTc, intervalo QT corregido; QTcF, intervalo QT corregido usando la fórmula de Fridericia; TdP, torsade de pointes. aClase de recomendación. bNivel de evidencia. C

Una vez identificada la prolongación del QTc, se deben obtener los niveles de electrolitos séricos y corregir las anomalías, tales como hipopotasemia, hipomagnesemia y la hipocalcemia que pueden ayudar a prevenir la aparición de TdP conjuntamente con la valoración periódica a través del electrocardiograma conforme recomendaciones.
Muchos episodios de TdP son autolimitados. El magnesio intravenoso es una terapia eficaz para la TdP incluso en ausencia de hipomagnesemia.[223]
En la mayoría de los casos de TdP debido a las características de la misma como su frecuencia alta genera instabilidad y debe ser tratada como VF/TV sin pulso según protolocolo ACLS.
Si los signos de inestabilidad eléctrica persisten, se recomienda el traslado a la unidad de cuidados intensivos con el inicio de agentes beta-adrenérgicos como isoproterenol o estimulación temporal para aumentar la frecuencia cardíaca[215].

11.7. FIBRILACIÓN AURICULAR

La arritmia clínica más frecuente, catalogada actualmente como una epidemia, se encuentra en una alta incidencia en paciente que padecen cáncer. La fibrilación auricular (FA) aun considerándose benigna por su mecanismo fisiopatológico, merece ser evaluada y tratada con suma premura, sobre todo por su alto riesgo de complicaciones tromboembólicas en pacientes con neoplasias.[229]

- **Epidemiología**

Los diferentes tipos de cáncer aumentan el riesgo de desarrollar FA, con una prevalencia que ronda entre el 2 al 28% y aún más si se combina con edades por encima de los 65 años; además las cirugías junto a ciertos quimioterápicos y radioterapia pueden provocar su aparición hasta en un 16% de casos. La colectomía y cirugía de pulmón se han asociado a recurrencia de FA con una tasa de incidencia entre el 4 a 32%. [226]

- **Fisiopatología**

La complejidad de los mecanismos productores de FA es conocida en pacientes sin enfermedades neoplásicas, en el contexto de los pacientes con cáncer, su fisiopatología requiere de mayor detalle.[225]
Las microrrentradas demostradas en la desembocadura de las venas pulmonares, así como en ciertas áreas de la aurícula izquierda y orejuela, requieren de alteraciones de tipo inflamatorio y estructural celular para perpetuarse. La edad avanzada, comorbilidades metabólicas y cardiovasculares, invasión del cáncer, cirugías y tratamientos oncológicos, desencadenan una cascada de inflamación, hipoxia, desequilibrio de sistema nervioso autónomo (principalmente vagotonía) y manifestaciones paraneoplásicas, que en conjunto son coadyuvantes para iniciar o recurrir en episodios de FA.[225]

- **Manifestaciones clínicas**

Existen múltiples síntomas y signos que acompañan a los pacientes con FA, entre los más prevalente se encuentran, las palpitaciones, disnea, fatiga, lipotimias, dolor precordial y síncope. [226-227]
Es de suma relevancia estratificar dichas manifestaciones, mediante el uso de la clasificación de la EHRA fundamentándose en los síntomas y sus consecuencias frente a las actividades cotidianas.[225]

ESCALA	SINTOMAS	DESCRIPCION
1	Ninguno	La FA no causa ningún síntoma
2ª	Leve	La actividad diaria no se ve afectada por los síntomas de FA
2b	Moderado	La actividad diaria habitual no se ve afectada por los síntomas, sin embargo, el paciente refiere molestias por los síntomas de FA
3	Severo	La actividad diaria habitual se ve afectada por los síntomas
4	Incapacitante	La actividad diaria habitual se encuentra discontinuada

Tabla 18. Estratificación de manifestaciones, mediante el uso de la clasificación de la EHRA
Adaptado de Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in col laboration 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.

11.7.1. MANEJO DE FIBRILACIÓN AURICULAR

La FA aumenta sustancialmente el riesgo tromboembólico, sin embargo, el riesgo hemorrágico también es significativo en pacientes con cáncer; teniendo en cuenta además que dichos pacientes poseen aumento de riesgo de mortalidad por cualquier causa.[228]

Es así que se considera óptimo el manejo multidisciplinario de FA en pacientes con cáncer considerando el mismo esquema que nos detallan las guías europeas actuales, AF-CARE[228-233]

C: comorbilidades y factores de riesgo. Entre los reconocidos están la hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, inactividad física, consumo excesivo de alcohol, insuficiencia cardíaca, apnea obstructiva del sueño. [228-233]

A: Evitar accidente cerebro vascular y otros eventos tromboembólicos: En la actualidad la escala de riesgo aceptada por las sociedades cardiológicas es el CHADs2VA, el mismo que estratifica como alto riesgo de eventos a un puntaje ≥2 (>2% de riesgo de ACV isquémico) [228-233].

Ante la evaluación del riesgo hemorrágico en pacientes con FA y algún proceso neoplásico, es necesario considerar que se deben tomar en cuenta todos los factores de riesgo modificables de sangrado, tales como; control óptimo de la HTA, evitar la ingesta excesiva de alcohol, suspender el uso innecesario de antiplaquetarios y antiinflamatorios no esteroidales y promover el control adecuado de INR durante el uso de antagonistas de vitamina K.

Son muy pocas las contraindicaciones absolutas al uso de anticoagulantes por alto riesgo hemorrágico, como tumores cerebrales primarios y sangrados relacionados a angiopatía cerebral amiloide. [228-233]

Por lo mencionado, y considerando que la mayoría de factores de riesgo hemorrágico son potencialmente modificables, al momento se encuentra contraindicado el uso de escalas de riesgo de sangrado, tales como el HAS-BLED para decidir iniciar terapia anticoagulante en pacientes con FA.

Los pacientes en quienes el riesgo tromboembólico es alto, deben recibir tratamiento anticoagulante con antagonistas de vitamina K o anticoagulantes directos (dabigatrán, apixaban, rivaroxabán). Las contraindicaciones para su uso en el caso de los directos persisten en la presencia de estenosis mitral severa y/o una válvula mecánica, teniendo en cuenta además las interacciones farmacológicas [228-233]

Si el riesgo hemorrágico es muy alto, el cierre de orejuela izquierda por vía endovascular se considera una opción terapéutica importante. Dicho procedimiento ha demostrado mediante ensayos aleatorizados, su no inferioridad contra antagonistas de vitamina K y nuevos anticoagulantes orales frente a puntos finales compuestos como ACV isquémico, muerte cardiovascular y tromboembolismos. [228-233]

R: Reducción de síntomas mediante control de frecuencia cardíaca y ritmo: La estrategia de elección para el control de síntomas en un paciente con FA, ha evolucionado con el pasar de las últimas décadas. Desde sus inicios se había intentado demostrar que el control del ritmo era la mejor opción, sin embargo; la evidencia no lograba sustentar dicha hipótesis fisiopatológica, hasta el aparecimiento del estudio EAST-AFNET 4 que demostró una reducción significativa en eventos adversos cardiovasculares en aquellos pacientes que recibieron control del ritmo de manera precoz. [228-233]

Cabe recalcar que el objetivo de buscar control de ritmo se sustenta ante la evidencia fisiopatológica de que la presencia de FA siempre genera más FA (perpetúa la fibrilación auricular), con lo cual se han encontrado algunos caminos probados para llegar a recuperar el ritmo sinusal.

El uso de cardioversión farmacológica, eléctrica, ablación por radiofrecuencia y mapeo tridimensional, ablación con balón y pulsos de radiofrecuencia, crioablacion con balón , ablación endoscópica, ablación híbrida y quirúrgica y hasta la ablación del nodo auriculoventricular con posterior implante de marcapasos y estimulación fisiológica de la rama izquierda del Haz de his, son las múltiples opciones que al momento se encuentran disponibles desde la perspectiva electrofisiológica, sin embargo la elección debe pasar por el enfoque multidisciplinario del cuadro clínico del paciente, además de la evaluación de riesgos y complicaciones de los procedimientos mencionados. [228-233]

La ablación de FA, ha tomado mucha fuerza como estrategia de elección en recuperación de ritmo sinusal, en primera instancia se la tenía como opción únicamente en aquellos pacientes en quienes se haya demostrado un fracaso terapéutico farmacológico y que no posean cardiopatía estructural.

Actualmente ha subido grandes escalones en la evidencia científica, demostrando ser la primera elección para los pacientes con FA paroxística, independientemente del uso previo de fármacos antiarrítmicos, además de ser parte del tratamiento de primera línea para aquellos que han desarrollado taquicardiomiopatía por FA, y convertirse en una excelente opción en pacientes con FA persistente a pesar de sus comorbilidades y cardiopatía estructural. [228-233]
Los centros de electrofisiología que hoy en día realizan dicho procedimiento son muchos, debido a que requieren apenas un mínimo de 25 ablaciones anuales por operador para considerarse acreditados, con lo cual se garantiza no solo la eficacia del procedimiento, sino además la alta tasa de seguridad y bajas complicaciones.
E: Evaluación y reanálisis dinámico: Una vez se haya decidido la estrategia terapéutica anticoagulante en base a la escala de riesgo y el control del ritmo o frecuencia cardíaca según el contexto clínico del paciente, es importante mantener un seguimiento cercano y una constante reevaluación de los factores de riesgo, así como de las distintas opciones terapéuticas. [228-233]

- Realizar frecuentemente electrocardiogramas de control, holter de arritmias, estudios de imagen y estudios séricos.
- Evaluar la presencia de nuevos factores de riesgo que perpetúen la FA.
- Chequear el beneficio sintomático luego de la estrategia terapéutica elegida y mantenerse alerta de la aparición de nuevos síntomas.
- Chequear los riesgos hemorrágicos modificables.
- Mantener la terapia anticoagulante aún después de obtener retorno al ritmo sinusal, fundamentándose en la escala del CHADs2VA.

11.8. ENFERMEDAD VALVULAR Y CÁNCER

En pacientes con cáncer, la enfermedad valvular puede ocurrir en varios escenarios: [234,235,236,13]

- Enfermedad valvular pre-existente y/o diagnosticada antes del tratamiento del cáncer.
- Diagnóstico incidental durante pruebas de imagen para el diagnóstico del cáncer.
- Endocarditis relacionada con inmunosupresión o uso de catéteres
- Endocarditis trombótica no bacteriana como primer síntoma posible de cáncer
- Valvulopatía causada por disfunción del ventrículo izquierdo secundaria a tratamiento para el cáncer
- Quimioterapia: Ciertos agentes quimioterapéuticos, como las antraciclinas, se correlacionan con mayor riesgo de valvulopatía. Asociada a RT aumenta más el riesgo de disfunción valvular. [234,236]
- Radioterapia: Puede ocasionar fibrosis, daño endotelial y aumento del estrés oxidativo, que producen cambios en las válvulas cardíacas, afectando su estructura y función con el tiempo. [237]

  La exposición a la radiación del mediastino, generalmente utilizada para el tratamiento del linfoma de Hodgkin y otras neoplasias malignas torácicas, se asocia con mayor riesgo de afectación valvular. Este riesgo está directamente proporcional a la dosis de radiación recibida (dosis > 30 Gy) y mayor duración de exposición a la misma.[237]
  La radiación en el hemitórax izquierdo, por el campo de radiación, afecta sobre todo a las válvulas izquierdas del corazón (aórtica y mitral).
  Se ha visto enfermedad valvular clínicamente significativa en el 1% de los pacientes 10 años después de la radioterapia; en el 5%, después de 15 años; y en el 6%, después de 20 años. Aproximadamente el 60% de los pacientes desarrollan aterosclerosis significativa de la aorta ascendente y el 15% de pacientes presentan aorta de porcelana.[234]
- Edad: al momento del tratamiento: La edad avanzada sea para recibir RT o quimioterapia constituye un factor de riesgo para el desarrollo de valvulopatías.[238]
- Otros factores de riesgo: Diabetes, dislipidemia y la duración del seguimiento post-tratamiento también se han identificado como factores de riesgo potenciales para el desarrollo de valvulopatías inducidas por quimio o radioterapia.[22]

La severidad de la enfermedad valvular se evalúa de la misma forma en pacientes con o sin cáncer, conforme a las guías de recomendación clínica actuales, tomando en cuenta el pronóstico del cáncer

y las preferencias del paciente (clase IC).[238]
Los pacientes con valvulopatías graves, pre-existentes tienen alto riesgo de cardiotoxicidad, en especial los pacientes tratados con antraciclinas, anticuerpo monoclonal anti-receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2) y terapia combinada con inhibidores de RAF y MEK. [234]
Dado esto, el reconocimiento oportuno a través de un monitoreo continuo y el tratamiento temprano de la disfunción valvular secundaria al tratamiento oncológico es fundamental[234].

11.8.1. MANEJO
Por lo antes dicho, se deben considerar algunos aspectos en el manejo de las valvulopatías en pacientes con cáncer para garantizar resultados óptimos[234]:

1. Manejo multidisciplinario, por un equipo compuesto por cardiólogos, cirujanos cardíacos, cardiólogos intervencionistas, cardiólogo especialista en imagen cardiovascular, oncólogos, especialistas en cuidados paliativos y anestesiólogos para la toma de decisiones en cuanto al tratamiento integral e intervención sea percutánea o quirúrgica o manejo paliativo, dependiendo del caso, es decir individualizando la valoración de cada paciente. Además, esto permite la coordinación de manejo y continuidad de atención durante todo el tratamiento del paciente. Este enfoque coordinado minimiza las brechas en la atención, reduce el riesgo de errores médicos y mejora la calidad general de la atención brindada al paciente. (clase I, nivel C). [234-236,13]
2. Esperanza de vida y pronóstico para decidir sobre estrategias del tratamiento, sea esta percutánea, quirúrgica o tan solo tratamiento clínico. [238]
3. Monitoreo durante el tratamiento del cáncer: Es adecuado realizar ecocardiograma y biomarcadores, para detec- tar y controlar los posibles efectos cardiotóxicos. [238]
4. La ecocardiografía es la prueba de imagen de primera línea para el diagnóstico y seguimiento de las enfermeda- des valvulares. La angiotomografía cardíaca permite determinar la factibilidad de los procedimientos percutáneos y quirúrgicos. Además, ayuda a identificar complicaciones relacionadas con la endocarditis infecciosa. La resonancia magnética es otra herramienta de imagen que puede ayudar a cuantificar la severidad de la valvulopatía, así como evaluar la fibrosis miocárdica. [240-242]
5. Evaluación del riesgo quirúrgico: los pacientes con enfermedades que recibirán tratamiento oncológico, especialmente, quimioterapia, deben ser sometidos a una evaluación exhaustiva del riesgo quirúrgico, considerando los efectos secundarios relacionados a dicho tratamiento.[238]
6. Evaluar el tipo de procedimiento: Dar preferencia a procedimientos menos invasivos, sobre todo en pacientes de alto riesgo quirúrgico en relación al cáncer u otras comorbilidades. Entre los procedimientos que pueden considerarse están: la intervención transcatéter de la válvula aórtica (TAVI), la valvuloplastia aórtica con balón o la reparación transcatéter de borde a borde (TEER) dependiendo de la valvulopatía.[241]
7. Manejo de los factores de riesgo cardiovascular modificables como la HTA, la dislipidemia, la diabetes y la obesidad, puesto que esto puede ayudar a reducir la progresión de la valvulopatía en pacientes con cáncer.[235,13]
8. Seguimiento a largo plazo para los sobrevivientes de cáncer con enfermedad valvular es importante para monitorear la progresión de la enfermedad, evaluar la eficacia del tratamiento y abordar las potenciales complicaciones. [234]

11.8.2. CIRUGÍA DE VALVULAS CARDÍACAS EN PACIENTES CON CÁNCER

Tanto en los pacientes sobrevivientes de cáncer como los que presentan cáncer activo pueden requerir cirugía de reemplazo o corrección valvular cardíaca.
Entre 2% y 4% de los pacientes sometidos a cirugía por valvulopatías habían sido tratados previamente por cáncer. La quimioterapia previa generalmente no contribuyó a mayor riesgo quirúrgico, excepto si produjo cardiotoxicidad con daño permantente.[34,235]
La cirugía valvular cardíaca en pacientes con valvulopatía sintomática no está indicada si no se preve mejora en la calidad de vida o si la expectativa de vida es inferior a 12 meses. En pacientes con buen

pronóstico desde el pun- to de vista oncológico, se debe evaluar qué procedimiento debe realizarse primero: la cirugía cardíaca o la cirugía oncológica individualizando cada caso. La RT previa en el tórax, por sus posibles secuelas puede causar complicaciones en caso de cirugía cardíaca convencional. [238]

12. SUPERVIVIENTES DEL CÁNCER - SEGUIMIENTO POR PARTE DEL CARDIÓLOGO

El superviviente de cáncer (SC) comienza en el momento del diagnóstico y continúa a lo largo de la vida, estas recomendaciones se dirigen a los casos en los que el tratamiento oncológico cardiotóxico se ha completado con éxito y el pronóstico a largo plazo es bueno[13]
Los cuidados de calidad de los supervivientes incluyen vigilancia de la recurrencia y de segundos tumores, intervención en el control de síntomas y de necesidades psicosociales y coordinación del cuidado. Los diagnósticos y terapias del cáncer han mejorado constantemente en las últimas décadas, aumentando notablemente la esperanza de vida de los pacientes de todas las edades. Sin embargo, las terapias antineoplásicas convencionales y más nuevas pueden causar cardiotoxicidad a corto y largo plazo y la tasa de supervivencia a 5 años de los pacientes con cáncer está creciendo de manera constante y el número de sobrevivientes de cáncer crece constantemente [13, 243]

12.1. SUPERVIVIENTE DE CÁNCER INFANTIL

El éxito actual en el tratamiento de los cánceres infantiles y adolescentes es evidente con tasas de supervivencia general de 85 %, y ha dado lugar a una población en constante crecimiento de supervivientes a largo plazo[185]. Los sobrevivientes de cáncer infantil tienen una mayor carga de enfermedades cardiovasculares crónicas relacionadas con el tratamiento y una esperanza de vida reducida. [244]
De manera que todos los pacientes independientemente del riesgo se requieren una evaluacion clinica anual con examenes de laboratorio, control de FRCV y toma de ECG.

Grupo de riesgo	Antraciclina (mg/m2)	Radioterapia dirigida al tórax (Gy)	Antraciclina (mg/m2) y radioterapia dirigida al tórax (Gy)	¿Se recomiendan exámenes de detección?	¿En qué intervalo?
Riesgo alto	>=250	>=30	>=100 Y ≤15	Sí	2 años
Riesgo moderado	100 a <250	15 a <30	NA	Tal vez	5 años
Riesgo bajo	> 0 a <100	> 0 a <15	NA	No	Sin exámenes de detección

TABLA 19 Adaptado de Lyon et al., 2023. Guía ESC 2022 sobre Cardio-Oncología desarrollada en colaboración con la European Hematology Asso- ciation (EHA), la European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) y la International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Recomendaciones sobre los grupos de riesgo y la vigilancia de la miocardiopatía para sobrevivientes de cáncer diagnosticado durante la niñez, adolescencia y adultez temprana
NA = no aplica. aAdaptación de Ehrhardt et al.28

Afortunadamente, los esfuerzos para reducir la intensidad del tratamiento han disminuido significativamente el riesgo de enfermedad cardiovascular tardía para los sobrevivientes diagnosticados y tratados en épocas más recientes. [245] Sin embargo, los supervivientes siguen teniendo un riesgo 4 veces mayor de mortalidad relacionada con el corazón en comparación con la población general, y la tasa de exceso de muertes atribuibles a enfermedades cardiovasculares aumenta durante toda la supervivencia y se acelera más allá de los 30 años desde el diagnóstico.[246]
Se recomienda realizar un seguimiento de los SC pediátricos de acuerdo con las indicaciones del International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Esto incluye una estratificación del riesgo basado en la dosis acumulada total de quimioterapia con antraciclinas y la DCM administrada (Anexo 10). Está indicado hacer una revisión anual de los FRCV y llevar a cabo un programa de educación para promover un estilo de vida saludable. La frecuencia de la revisión cardiovascular (CV) con ecocardiograma transtorácico depende del riesgo. Se debe considerar una revisión CV cada 5 años para supervivientes adultos al cáncer infantil y adolescente que tengan riesgo moderado, y cada 2 años cuando el riesgo sea alto (TABLA 15). Un análisis retrospectivo reciente ha demostrado que la cuantificación de la FEVI después de 5 años del diagnóstico de cáncer mejora la estratificación del riesgo a largo plazo de los SC infantil.[247]

12.2. LARGO SUPERVIVIENTE DE CÁNCER

Es necesario definir el concepto de largo superviviente de cáncer. En general, se define como largo superviviente de cáncer a aquella persona que a los 5 años del diagnóstico y tratamiento se encuentra libre de enfermedad, lo que en la mayoría de los casos significa curación. Este periodo de 5 años puede ser más reducido en algunos tumores agresivos propios de edades tempranas como ciertos tumores de la infancia, testiculares ó linfomas agresivos y puede ser más extenso en algunos tumores como el cáncer de mama y el cáncer de próstata.[185]

12.3. SUPERVIVIENTE DE CÁNCER ADULTO

En las últimas décadas, debido tanto a la mayor expectativa de vida y una vez que el tratamiento del cáncer termina y se convierte en un superviviente de cáncer, a veces años después, pueden experimentar efectos secundarios relacionados con el cáncer o el tratamiento del cáncer incluida la cardiotoxicidad, [247] además de afectar su estado de salud física y psicosocial, estos efectos pueden reducir la esperanza y calidad de vida.[248]

La cardiotoxicidad inducida por el tratamiento del cáncer está bien establecida y acompaña a la radiación torácica y una variedad de agentes quimioterapéuticos, por lo cual se debe considerar realizar una ecocardiografía y determinación de biomarcadores séricos cardiacos en los primeros 12 meses de la finalización del tratamiento oncológico. [248]

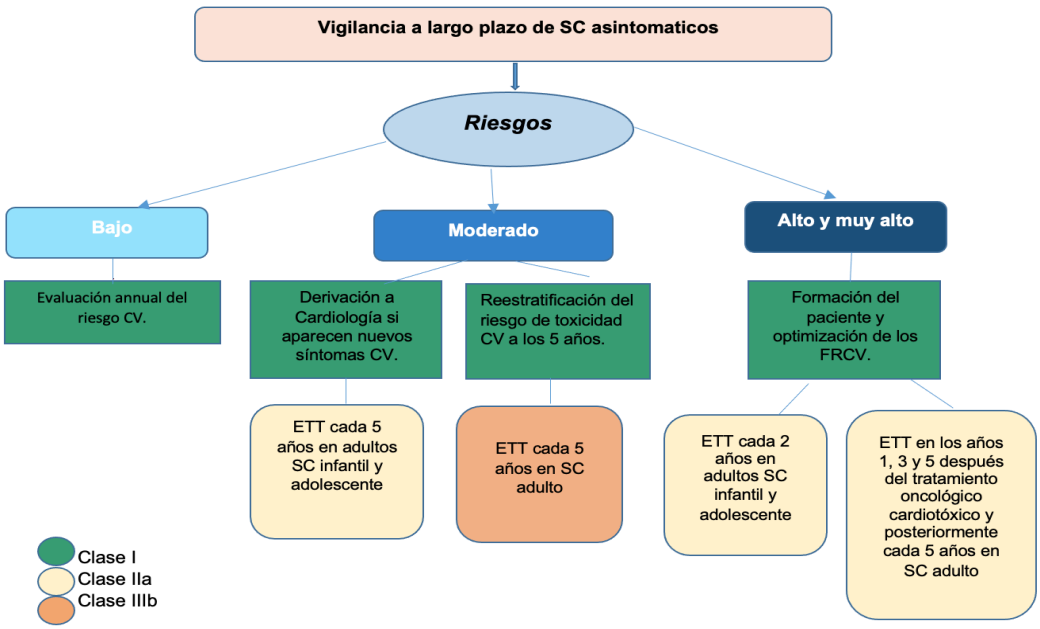

TABLA 20. Seguimiento a largo plazo en supervivientes al cáncer. CV, cardiovascular; EAC, ETT, ecocardiografía transtorácica.
Adaptado de Lyon et al., 2023. Guía ESC 2022 sobre Cardio-Oncología desarrollada en colaboración con la European Hematology Asso- ciation (EHA), la European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) y la International Cardio-Oncology Society (IC-OS).

12.3.1. ¿QUÉ SE DEBE HACER CUANDO SE IDENTIFICAN ANOMALÍAS?

Se recomienda consulta de cardiología para sobrevivientes adultos con disfunción ventricular izquierda asintomática, disfunción sistólica o diastólica tras tratamiento con antraciclinas o Radioterapia torácica (opinión de experto, recomendaciones fuertes[13]). Se recomienda el tratamiento con medicamentos para la insuficiencia cardíaca (por ejemplo, inhibidores de la ECA, ARAII, betabloqueantes) en sobrevivientes adultos de cáncer con fracción de eyección del ventrículo izquierdo asintomática <40%, según directrices de la población general (evidencia de baja a alta calidad en la población general, recomendación fuerte).[249]

13. CONSEJOS SOBRE EL EJERCICIO FÍSICO Y SUS BENEFECIOS DURANTE EL PROCESO DEL CANCER

El ejercicio puede utilizarse como estrategia de prevención y/o tratamiento en el ámbito primario, secundario o terciario, siendo los centros de cardiooncología el lugar ideal para implementar dichas estrategias [250]. Resulta muy beneficioso y se recomienda para los sobrevivientes adultos con miocardiopatía asintomática [251] (opinión de expertos, recomendación fuerte).

La consulta de cardiología es razonable para los sobrevivientes adultos de alto riesgo que planean participar en programas ejercicio de alta intensidad, para definir límites y precauciones para la actividad física, y de contar con un programa de rehabilitación cardio-oncológica, incluir a los pacientes tanto a lo largo de su tratamiento como a los supervivientes (opinión de expertos, recomendación moderada) [251]

La recomendación de ejercicios aeróbicos y de resistencia individualizados es de 150 min/semana de ejercicio aeróbico de intensidad moderada o 75 min/semana de ejercicio aeróbico de intensidad vigorosa y 2 sesiones de entrenamiento de fuerza) 198 para sobrevivientes de cáncer identificados con mayor riesgo de desarrollar cardiotoxicidad.

Por lo que el ejercicio se ha considerado seguro, tolerable y eficaz para aliviar la fatiga y mejorar la aptitud cardiorrespiratoria, la composición corporal, la función física, la fuerza y la calidad de vida entre los pacientes con cáncer [252]

Por lo tanto, se aconseja realizar ejercicio físico por las siguientes razones: [253,254]

a. Beneficios físicos

- Mejora el tono muscular y evita la atrofia de los músculos
- Reduce la fatiga
- Mejora el equilibrio, ayudando a reducir el riesgo de caídas
- Mejora la función cardiovascular
- Mejora la circulación sanguínea
- Ayuda a disminuir las náuseas y el malestar
- Contribuye a incrementar el apetito
- Mejora el equilibrio (ayudando a prevenir caídas)
- Evita el sobrepeso
- Promueve el descanso nocturno

b. Beneficios psíquicos

- El paciente se sentirá menos dependiente al mejorar su condición física
- Ayuda a mejorar la autoestima
- Reduce los síntomas de ansiedad y depresión
- Favorece el contacto con otras personas
- Ayuda a tener una actitud más positiva frente al tratamiento

14. CONCLUSIÓN

La Cardio-Oncología es una subespecialidad que está experimentando grandes avances a través de la investigación, así como el compromiso en la educación, tanto para el personal de salud que abarca: Cardiólogos, oncólogos, hematólogos, etc. como para el paciente y su reconocimiento de potenciales riesgos e intercurrencias a lo largo del tratamiento antitumoral.[13]

Para el desarrollo de esta es necesario tener una adecuada integración de las diversas especialidades médicas; reforzando la comunicación entre los diferentes profesionales de la salud, lo que se traduce en una mejor atención al paciente y cumplimiento de uno de los principales objetivos de la Cardio-Oncología, que es permitir que el paciente concluya en la mejor condición posible y con la menor intercurrencia durante su tratamiento oncoespecífico.

Para esto es necesario instaurar en cada institución protocolos de prevención y monitorización de toxicidad cardiovascular, que abarque una valoración inicial con una adecuada estratificacion de riesgo y plantearse medidas de prevención primaria o secundaria en el caso de antecedente de ECV

establecida.[12]

Si el paciente llega a desarrollar TCV-RTC, es necesaria la valoración multidisciplinaria para tomar acciones como cardioprotección hasta necesidad de suspensión del tratamiento del cáncer, ya que esta es es un efecto secundario de creciente preocupación para el personal médico involucrado en el manejo de neoplasias y los equipos de apoyo debido a la mayoría de los agentes antineoplásicos, utilizados actualmente en el tratamiento del cáncer de mama porque estos agentes pueden causar principalmente disfunción sistólica del ventrículo izquierdo que conduce a insuficiencia cardíaca, pero también pueden exponer a los pacientes a riesgo arrítmicos, isquémicos y tromboembólicos a través de las vías moleculares que necesitan más investigación para dilucidar claramente el daño cardíaco y su reconocimiento como evento adverso de forma precoz.

Sin duda una población que necesita una adecuada estratificación y plan de seguimiento son los supervivientes del cáncer, brindando orientación al paciente y familiares que incluya un plan de ejercicio, dieta saludable, apoyo psicológico de ser necesario y seguimiento por cardiología en base a la estratificación

15. ANEXOS

Anexo 1.
Estratificación del Riesgo de Toxicidad Cardiovascular Basal Según la Heart Failure Association International Cardio-Oncology Society.

Factores de riesgo de toxicidad CV basal	Quimioterapia con antraciclinas	Terapias dirigidas a HER2	Inhibidores de VEGF	Inhibidores de la proteína BCR-ABL	Tratamientos para el mieloma múltiple	Inhibidores de RAF y MEK
ECV previa						
IC/miocardiopatía DC-RTC	MA	MA	MA	A	MA	MA
VP grave	A	A	-	-	-	A
IM o ICP o CABC	A	A	MA	-	-	A
Angina estable	A	A	MA	-	-	A
Enfermedad arterial	-	-	MA	MA	MA	-
Índice tobillo-brazo alterado	-	-	-	A	-	-
HP	-	-	-	A	-	-
Trombosis arterial con TKI	-	-	-	MA	-	-
Trombosis venosa (TVP/EP)	-	-	A	M2	MA	-
Arritmia[1]	-	M2	M2	M2	M2	M1
QTc ≥ 480 ms	-	-	A	A	-	-
450 < QTc < 480 ms (hombres) 460 < QTc < 480 ms (mujeres)	-	-	M2	M2	-	-
Toxicidad CV previa a IP	-	-	-	-	MA	-
Toxicidad CV previa a FIM	-	-	-	-	A	-
Imagen cardíaca						
FEVI < 50%	A	A	A	A	A	A
FEVI 50-54%	M2	M2	M2	-	M2	M2
Hipertrofia VI	-	-	-	-	M1	-
Hiperlipidemia[1]	-	-	M1	M1	M1	-
Historia familiar de trombofilia	-	-	-	M1	M1	-
Tratamiento oncológico actual						
Dexametasona >160 mg/mes	-	-	-	-	M1	-
Incluye antraciclinas antes de la terapia dirigida a HER2	-	M1	-	-	-	-
Exposición previa a			-			
Antraciclinas	A	M2	A	-	A	A
Trastuzumab	-	MA	-	-	-	-
RT en tórax izquierdo o mediastino	A	M2	M1	-	M1	M2
Quimioterapia no antracíclica	M1	-	-	-	-	-
Factores de riesgo del estilo de vida						
Fumador actual/historia importante de tabaquismo	M1	M1	M1	A	M1	M1
Obesidad (IMC >30 kg/m²)	M1	M1	M1	M1	M1	M1

Lyon, A. R., López-Fernández, T., Couch, L. S., et al. (2022). 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology. European Heart Journal, 43(41), 4229-4361. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244

Nivel de riesgo: Riesgo bajo = sin factores de riesgo o un factor de riesgo moderado 1

Riesgo moderado (M) = factores de riesgo moderado con 2-4 puntos totales (Moderado 1 [M1] 1 punto; Moderado 2 [M2] 2 puntos)

Riesgo alto (A) = factores de riesgo moderado con 5 puntos totales o cualquier factor de riesgo alto

Riesgo muy alto (MA) = cualquier factor de riesgo muy alto.

Anexo 2.
DOSIS DE EQUIVALENCIA DE ANTRACICLINAS.

	Doxorrubicina	Epirrubicina	Daunorrubicina	Mitoxantrona	Idarrubicina
Relación de dosis de toxicidad CV	1	0,8	0,6	10,5	5
Dosis isoequivalente	100 mg/m²	125 mg/m²	167 mg/m²	9,5 mg/m²	20 mg/m²

Lyon, A. R., López-Fernández, T., Couch, L. S., et al. (2022). 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology. European Heart Journal, 43(41), 4229-4361. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244

Anexo 3.
CORRELACIÓN ENTRE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO POR QUIMIOTERÁPICOS Y FISIOPATOLOGIA

Agentes quimioterapéuticos	Incidencia de IAM	Mecanismo fisiopatológico
Antimetabolitos 5-FU Capecitabina Gemcitabina	0.1 -10%	Vasoespasmo
Agentes anti microtúbulos Paclitaxel Docetaxel	0.2-4%	Vasoespasmo
Alcaloides vinca Vincristina Vinblastina	-	Vasoespasmo
Agentes alquilantes Cisplatino Ciclofosfamida	2%	Trombosis aguda
Inhibidores VEGF Bevacizumab Sorafenib suntinib	1-3.8% 1.7% 1.4%	Trombosis aguda
Inhibidores tirosin kinasa Nilotinib Ponatinib	8% 2%	Aceleración de aterosclerosis
Misceláneos Interferón-a Bortezomib carfilzomib	común raro	Disfunción endotelial

VEGF factor de crecimiento vascular endotelial
Tomada de: Challenges and Management of Acute Coronary Syndrome in Cancer Patients. Front Cardiovasc. Med. 8:590016.

Anexo 4.
INCIDENCIA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN LOS DIFERENTES TRATAMIENTOS DEL CÁNCER.

Clase	Fármacos	Neoplasias	Incidencia
Inhibidores VEGF	Axitinib, Bevacizumab, Cabo-zantinib, Dasatinib, Lenvatinib, Nilotinib, Pazopanib, Ponatinib, Ramucirumab, Regorafenib,	Renal, hepatocelular, tiroides,	20% - 90%
	Sorafenib, Sunitinib, Tivozanib, Vandetanib	cáncer del estroma gastrointes- tinal	
Inhibidores de bruton tirosina quinasa	Acalabrutinib, Ibrutinib	Leucemia linfocítica crónica, linfoma de células del manto	71%
Compuestos a base de platino	Carboplatino, Cisplatino, Oxali- platino	Mesotelioma, cáncer testicular, gi- necológico, colorrectal y pulmón	53%
Agentes alquilantes	Busulfán, Ciclofosfamida, Ifosfa- mida	Neoplasias malignas hematológi- cas y de órganos sólidos	36% adultos
			15% - 58% niños
Inhibidores de la Calcineurina	Ciclosporina, Tacrolimus	Después del trasplante de médula ósea	30% - 60%

Clase	Fármacos	Neoplasias	Incidencia
Inhibidores de Proteasomas	Bortezomib, Carfilzomib	Mieloma múltiple	10% - 32%
Inhibidores BRAF/MEK	Binimetinib, Cobimetinib, Dabra- fenib, Encorafenib, Trametinib, Vemurafenib	Melanoma, cáncer colorrectal	19,5%
Inhibidores de la quinasa RET	Pralsetinib, Selparcatinib, Van- detanib	Cáncer de tiroides, cáncer de	21% - 43%
		pulmón de células no pequeñas	
Inhibidores de PARP	Niraparib, Olaparib	Cáncer de mama, ovario	19%
Inhibidores de la mTOR	Everolimus, Sirolimus	Cáncer de células renales, mama y Tumores neuroectodérmicos	-
		primitivos	
Inhibidor de la biosíntesis de andrógenos	Abiraterona	Cáncer de próstata metastásico y no metastásico	26%
Inhibidores del receptor de andrógeno	Enzalutamida	Cáncer de próstata metastásico	11%

Adaptado de Mancia G, Kreutz R, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. HTA, hipertension arterial; VEGF, vascular endothelial growth factor; BRAF, indicates v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1; MEK, mitogen-activated protein kinase; RET, rearranged during transfection; PARP, poly ADP ribose polymerase; ; mTOR, mammalian target of rapamycin.

Anexo 5.

DE ACUERDO CON LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y HEMODINÁMICAS, LA HP PUEDE CLASIFICARSE EN CINCO GRUPOS

GRUPO 1 Hipertensión arterial pulmonar (HAP)
1. Idiopática
1. 1.1. No respondedores a pruebas de vasorreactividad
1. 1.2 Respondedores agudos a pruebas de vasorreactividad
1. 2. Hereditaria
1. 3. Asociada a drogas y toxinas
1. 4. Asociada a:
1. 4.1. Enfermedad del tejido conectivo
1. 4.2. Infección por VIH
1. 4.3. Hipertensión portal
1.4.4. Cardiopatías congénitas
1. 4.5. Esquistosomiasis
1. 5. HAP con características de afectación venosa o capilar (EVOP/HCP)
1. 6. HP persistente del neonato
GRUPO 2 HP secundaria a cardiopatía izquierda
2.1. Insuficiencia cardiaca
2.1.1.con fracción de eyección conservada
2.1.2. con fracción de eyección media o ligeramente disminuida
2.2. Valvulopatías
2.3. Entidades cardiovasculares congénitas o adquiridas que causan HP poscapilar
GRUPO 3 HP secundaria a enfermedades pulmonares y/o hipoxia
3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva o enfisema
3.2 Enfermedad pulmonar restrictiva
3.3. Enfermedad pulmonar con patrón mixto restrictivo y obstructivo
3.4. Síndromes de hipoventilación
3.5. Hipoxia sin enfermedad pulmonar (p. ej., gran altitud)
3.6. Enfermedades del desarrollo pulmonar
GRUPO 4 HP asociada a obstrucciones arteriales pulmonares
4.1. HP tromboembólica crónica
4.2. Otras obstrucciones arteriales pulmonares
GRUPO 5 HP de mecanismo desconocido o multifactorial
5.1. Trastornos hematológicos
5.2. Trastornos sistémicos
5.3. Trastornos metabólicos
5.4. Insuficiencia renal crónica con o sin hemodiálisis
5.5. Microangiopatía pulmonar trombótica tumoral
5.6. Mediastinitis fibrosante

Humbert, M., Kovacs, G., Hoeper, M. M., Badagliacca, R., Berger, R. M. F., Brida, M., Carlsen, J., Coats, A. J. S., Escribano-Subias, P., Ferrari, P., Ferreira,
D. S., Ghofrani, H. A., Giannakoulas, G., Kiely, D. G., Mayer, E., Meszaros, G., Nagavci, B., Olsson, K. M., Pepke-Zaba, J., ... ESC/ERS Scientific Document Group. (2022). 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN- LUNG). European Heart Journal, 43(38), 3618-3731. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237

Anexo 6.

DIFERENTES SUBTIPOS HEMODINÁMICOS DE HP

Definición	Características hemodinámicas	Grupo asociado
HP precapilar	PAPm > 20 mmHg PEP 15 mmHg RVP > 2 UW	1,3,4,5
HP poscapilar aislada	PAPm > 20 mmHg PEP > 15 mmHg	2 y 5
	RVP 2 UW	
HP precapilar y poscapilar combinadas	PAPm > 20 mmHg PEP > 15 mmHg RVP > 2 UW	2 y 5
HP durante el ejercicio	Pendiente PAPm/gasto cardiaco entre reposo y ejercicio > 3 mmHg/l/min	

Humbert, M., Kovacs, G., Hoeper, M. M., Badagliacca, R., Berger, R. M. F., Brida, M., Carlsen, J., Coats, A. J. S., Escribano-Subias, P., Ferrari, P., Ferreira,
D. S., Ghofrani, H. A., Giannakoulas, G., Kiely, D. G., Mayer, E., Meszaros, G., Nagavci, B., Olsson, K. M., Pepke-Zaba, J., ... ESC/ERS Scientific Document Group. (2022). 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN- LUNG). European Heart Journal, 43(38), 3618-3731. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237.

Anexo 7.

EN LOS 5 GRUPOS DE HTP EXISTE EL RIESGO DE DESARROLLO EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA HP	SUBGRUPO ASOCIADO	TERAPIA ASOCIADA		
GRUPO 1 HAP	1.3. Asociada a drogas y toxinas	Inhibidores de tirosin Kinasa	Dasatinib Bosutinib Ponatinib Lapatinib Nilotinib	
		Inhibidores de la proteasoma	Carfilzomib, Bortezomib	
		Interferón	Interferon Alpha	
		Inhibidores de heck point inmunes	Nivolumab	
GRUPO 1 HAP	1. 5. HAP con características	Agentes alquilantes	Mitomicina C	
	de afectación venosa o capilar (EVOP/HCP)		Ciclofosfamida	
		Pyrimidine analogs	Gemcitabina	
GRUPO 2	2.1. Insuficiencia cardiaca	Antraciclinas	Doxorrubicina	
	2.1.1. con fracción de eyección conservada		Daunorrubicina	Enfermedad arterial coronaria acelerada
	2. con fracción de eyección me- dia o ligeramente disminuida		Epirrubicina	Cardiomiopatía y Miocarditis por ICI
	2.2. Valvulopatías			Enfermedad cardíaca valvular por radiación
GRUPO 3	3.2 Enfermedad pulmonar restrictivas		Bleomicina	Radiación torácica
	Fibrosis pulmonar)		Busulfán	
GRUPO 4	4.1. HP tromboembólica crónica			Hipercoagulabilidad asociada al cáncer
				PTTM, microangiopatía trombótica tumoral pulmonar
	4.2. Otras obstrucciones arteriales pulmonares			
GRUPO 5	5.1. Trastornos hematológicos			NMP, neoplasias mieloproliferativas
				Mieloma múltiple
	5.2. Trastornos sistémicos			Linfangioleiomiomatosis LAM, neurofibromatosis tipo 1 NF1
	5.5. Microangiopatía pulmonar trombótica tumoral MTTP			

Al-Mansouri, L., & Al-Obaidi, F. (2017). Insights into etiological factors of pulmonary hypertension in cancer patients. NOWOTWORY Journal of Oncology, 67, 236-242. Inhibidores del punto de control inmunitario (ICI) MTTP, microangiopatía trombótica tumoral pulmonar NMP, neoplasias mieloproliferativas

Anexo 8.

FACTORES CORREGIBLES Y NO CORREGIBLES QUE CONTRIBUYEN A LA PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QTC.

Corregibles	No corregibles
Fármacos que prolongan QTc α Antiarrítmicos Antibióticos Antidepresivos Antifúngicos Antieméticos Antihistamínicos Antipsicóticos Diuréticos de asa Opioides (metadona) Bradiarritmia Desequilibrios/anomalías Electrolíticas Hipokalemia (£3,5 mEq/L) Hipomagnesemia (£1,6 mEq/L) Hipocalcemia (£8,5 mEq/L) Ajuste inadecuado de la dosis de aclaramiento renal o hepático de los fármacos que prolongan el intervalo QT	Isquemia miocárdica aguda Edad > 65 años Prolongación basal del intervalo QTc b Historia familiar de muerte súbita (SQTL congénito o polimorfismo genético). Sexo femenino Función renal alterada (para fármacos de excreción renal) Enfermedad hepática (para fármacos de excreción hepáti- ca) Historia personal de síncope o TdP inducida por fármacos ECV previa (EAC, IC, hipertrofia VI)

ESC: European Society of Cardiology EAC: enfermedad arterial coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; IC: insuficiencia cardíaca; QTc: inter- valo QT corregido; SQTL: síndrome de QT largo; TdP: torsade de pointes; VI: ventricular izquierdo.
α Véase https://www.crediblemeds.org. b Se recomienda QTc usando la fórmula de Fridericia (QTcF = QT/3□RR) para los pacientes oncológicos. Fuente: Adaptado de Lyon et al., 2023. Guía ESC 2022 sobre Cardio-Oncología desarrollada en colaboración con la European Hematology Asso- ciation (EHA), la European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) y la International Cardio-Oncology Society (IC-OS)

Anexo 9.

Monitorización del intervalo QTc antes y durante el tratamiento con fármacos antitumorales que prolongan el intervalo QTc.

Monitorización y valoración del intervalo QTc antes y durante el tratamiento con fármacos antitumorales que prolongan el intervalo QTcF para todos los pacientes a.
ECG basal de 12 derivaciones: QTcF Corregir los factores de riesgo basales para prolongación de QTc b Evitar/interrumpir fármacos concomitantes que prolongan QTc b Asegurar K+ >4.0 mmol/L, Mg2+ >2.0 mg/dL (>1.10 mmol/L) y valores normales de Ca2+ corregido
Valor QTcF >480 ms Evaluación cardio-oncológica y corregir las causas reversibles
Posteriormente nueva valoración: Si QTcF >500ms optar por terapia alternativa Si QTcF entre 480 y 500ms Considerar una terapia alternativa
Valor QTcF <480 ms. Iniciar tratamiento más monitorización con electrocardiogramac. .
Posteriormente nueva valoración:
QTcF 480 ms continuar Monitorización de QTc.
QTcF >480 ms y <500 ms Corregir causas reversibles más monitorización semanal con ECG. Si mantiene QTc- F<500ms continuar el tratamiento a la misma dosis o una dosis menor (Clase I)
Si QTcF 500 ms: Detener el tratamiento. Corregir las Causas reversibles revalorar QTc b: Revalorar QTcF: <480 ms Reanudar el tratamiento a la misma dosis o menor según el protocolo específico del fármaco >480 y 500 ms Considerar Reiniciar el fármaco a una dosis menor. (Clase IIb) >500 ms Equipo multidisciplinar para valorar tratamientos oncológicos alternativos. (Clase I)
TdP o arritmias ventriculares sostenidas: interrumpir tratamiento y corregir causas reversibles b.

ECG: electrocardiograma; EMD: equipo multidisciplinar; K+, QTc: intervalo QT corregido; QTcF: intervalo QTc usando la fórmula de Fridericia; TdP: Torsade de pointes. Se recomienda medir el intervalo QT usando la fórmula de Fridericia (QTcF= QT/3□RR) en pacientes con cáncer. Los límites superiores de normalidad del 99 % para los valores de QTc en la población general son 450 ms para los hombres y 460 ms para las mujeres. Monitorización ECG basal, una vez que se han alcanzado los niveles estacionarios del fármaco antitumoral, después de cada modificación de la dosis o de cualquier interrupción del tratamiento >2 semanas; mensualmente en los primeros 3 meses y posteriormente de forma periódica a lo largo del tratamiento dependiendo de los factores de riesgo específicos del paciente y el tratamiento oncológico.

Anexo 10.

CATEGORÍAS DE RIESGO EN ADULTOS ASINTOMÁTICOS SUPERVIVIENTES AL CÁNCER INFANTIL Y ADOLESCENTE

Grupo de riesgo	Antraciclina (mg / m2)	Radioterapia dirigida al tórax (Gy)	Antraciclina (mg / m2) y radioterapia dirigida al tórax (Gy)	¿Se recomiendan exámenes de detección ?	¿En qué intervalo ?
Riesgo alto	≥250	≥ 30	≥ 100 Y ≤ 15	Sí	2 años
Riesgo moderado	100 a <250	15 a <30	NA	Tal vez	5 años
Riesgo bajo	> 0 a <100	> 0 a <15	NA	No	Sin exámenes de detección

Fuente: Adaptado de Lyon et al., 2023. Guía ESC 2022 sobre Cardio-Oncología desarrollada en colaboración con la European Hematology Asso- ciation (EHA), la European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) y la International Cardio-Oncology Society (IC-OS)

1.Recomendaciones sobre los grupos de riesgo y la vigilancia de la miocardiopatía para sobrevivientes de cáncer diagnosticado durante la niñez, adolescencia y adultez temprana

NA = no aplica. aAdaptación de Ehrhardt et al.28

16. SIGLAS UTILIZADAS

- OPS: Organización Panamericana de la Salud
- FRCV: Factores de riesgo cardiovasculares
- ECV: Enfermedad cardiovascular:
- IL-6: interleucina-6
- TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa
- TCV-RTC: Toxicidad cardiovascular relacionada con la terapia del cáncer HFA: Asociación de insuficiencia cardiaca
- HFA: Asociación de insuficiencia cardiaca
- ICOS: Sociedad internacional de Cardio-Oncología
- CV: Cardiovascular
- IM: Infarto de miocardio
- MS: Muerte súbita
- TTO: Tratamiento
- FEVI: Fracción de eyección ventricular izquierda
- ASE: Sociedad Americana de Ecocardiografía
- SGL: Strain Global Longitudinal
- DC-RTC: Disfunción cardiaca relacionada con el tratamiento del cáncer
- HER2: Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
- ACTC: Angiografía coronaria por tomografía computarizada
- TC: Tomografía computarizada
- EAC: Enfermedad arterial coronaria
- STT: Síndrome de Takotsubo
- DVI: Disfunción ventricular izquierda
- RMC: Resonancia magnética cardiaca
- RT: Radioterapia
- LGE: Secuencias de realce tardío
- SEC= Sociedad Europea de Cardiología
- VD = Ventrículo derecho
- VI= Ventrículo Izquierdo
- FT=Future Tracking
- cTn: troponina
- BNP: Péptidos natriurético cerebral
- VC: Volumen extracelular
- ICI: Inhibidores de puntos de Control Inmunitarios
- ARA II: antagonistas de la angiotensina ii
- DB: Diabetes
- HTA: hipertensión arterial
- IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
- RCV: Riesgo cardiovascular
- TAT: Tratamientos antitumorales
- TUS: Troponina Ultrasensible
- NT-proBNP: Propéptido natriurético cerebral N-terminal
- TOP2: Topoisomerasa 2
- ARN: Ácido ribonucleico
- ADN: Acido desoxirribonucleico
- IC: Insuficiencia cardiaca
- ARNI: Antagonista de receptores de neprilisinas
- CM: cáncer de mama
- ITK: Inhibidores de tirosin kinasa
- NRG-1: neuregulina-1
- VEGF: Factor de crecimiento vascular endotelial
- 5FU: 5 Fluoracilo
- CCD: Enfermedad coronaria crónica
- CI: Cardiopatía isquémica
- SDOH: Determinantes sociales de la salud

- SCA: Síndrome coronario agudo
- SCC: Síndrome coronario crónico
- GDMT: Terapia médica dirigida por guías
- CHIP: Hematopoyesis clónica de potencial indeterminado
- CABG: Cirugía de bypass coronario
- ICP: Intervencionismo coronario percutaneo
- IM: Infarto de miocardio
- AHA: American Heart Association
- DAPT: Doble terapia antiplaquetaria
- PCI: Intervención coronaria percutánea
- FDA: Food and Drug Administration
- ASCO: American society of clinical oncology
- BLOQUEO A-V: Bloqueo auriculo-ventricular
- CCG: Cinecoronariografia
- CK: Creatin kinasa
- CK-MB: creatin kinasa muscle brain
- CTLA-4: Antígeno 4 asociado a linfo t citotoxicos
- ETT: Ecocardiograma trans esofágico
- ESC: EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY
- FEVI: Fracción de eyección ventrículo izquierdo
- ICI: Inmune check inhibitors
- IRAE: Inmune related adverse event
- PD-1: Muerte programada 1
- PD-L1: Ligando 1 de muerte programada
- PET: Positron emission tomography
- LGE: Late gadolinium enhancement
- PN: Péptidos natriuréticos
- QT: Quimioterapia
- RMC: Resonancia magnética cardiaca
- TEV: Trombo embolismo venoso
- VI: Ventrículo izquierdo
- TdP: Torsade de pointes
- MAPA: Monitoreo ambulatorio de presión arterial
- MDPA: Monitoreo Domiciliario de Presión Arterial
- HP: Hipertensión pulmonar
- HAP: Hipertensión arterial pulmonar
- RVP: Resistencia vascular pulmonar
- PMAP: Presión arterial pulmonar media
- PEP: Presión de enclavamiento pulmonar
- UW: Unidades Wood
- LMC: Leucemia mieloide crónica
- FCDP: Factores de crecimiento derivados de plaquetas
- eNOS: Expresión del óxido nítrico sintasa endotelial
- PTTM: Microangiopatía trombótica tumoral pulmonar:
- NMP: Neoplasias mieloproliferativas:
- EVOP: Enfermedad venooclusiva pulmonar
- SC: Superviviente de cáncer
- DCM: Dosis cardiaca media
- ETT: Ecocardiograma transtorácico
- FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
- Gy: Gray
- ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva
- RT: Radioterapia tórax
- ECG: Electrocardiograma

17. BIBLIOGRAFIA

1. Organización Panamericana de la Salud. (2022). En el 2022, causó 1,6 millones de muertes en las Américas y se proyecta que aumente a 6,7 millones en 2045. Disponible en https://www.paho.org/es/temas/cancer#:~:text=En%20el%202022%2C%20caus%C3%B3%201,6%2C7%20millones%20en%202045.
2. Organización Panamericana de la Salud. (2021, 19 de septiembre). Enfermedades del corazón siguen siendo la principal causa de muerte en las Américas. Disponible en https://www.paho.org/es/noticias/29-9-2021-enfermedades-corazon-siguen-siendo-principal-causa-muerte-americas
3. Mendoza-Torres, E., Bravo-Sagua, R., Villa, M., Flores, N., Olivares, M. J., Calle, X., Riquelme, J. A., Bambs, C., Castro, P., & Lavandero, S. (2019). Enfermedades cardiovasculares y cáncer: ¿dos entidades mutuamente relacionadas? Revista Chilena de Cardiología, 38(1), 54-63.
4. Instituto Nacional de Cáncer. (2015, 29 de abril). Inflamación crónica y cáncer. Disponible en:https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-revencion/riesgo/inflamacion-cronica
5. González-Villalva, S., Martínez-Rosales, A. M., Rodríguez-López, G., Barroso-Nájera, M., Lira-Velázquez, P., Urbano-Corona, N., et al. (2024). El endotelio sano y su disfunción en el riesgo cardiovascular. Revista de la Facultad de Medicina (México), 66(6), 37-52.
6. Raisi-Estabragh, Z., Sanz-Cánovas, A., López-Fernández, L. F., Rodríguez-Alfonso, L., Calle-Bermúdez, M., Raisi-Estabragh, K., et al. (2024). Consideraciones cardiovasculares antes de la terapia contra el cáncer: lagunas en la evidencia y recomendaciones del panel de expertos en cardiooncología del JACC. JACC: CardioOncology, 6(5), 631-654.
7. Lyon, A. R., Dent, S., Stanway, S., Earl, H., Brezden-Masley, C., Cohen-Solal, A., et al. (2020). 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. European Journal of Heart Failure, 22.
8. Libby, P., Sidlow, R., Lin, A. E., Gupta, D., Jones, L. W., Moslehi, J., et al. (2019). Clonal hematopoiesis: Crossroads of aging, cardiovascular disease, and cancer: JACC Review Topic of the Week. Journal of the American College of Cardiology, 74, 567-577.
9. Fradley, M. G., & Moslehi, J. (2015). QT prolongation and oncology drug development. Cardiac Electrophysiology Clinics, 7, 341-355.
10. Baldassarre, L. A., Ganatra, S., Lopez-Mattei, J., Yang, E. H., Zaha, V. G., Wong, T. C., et al. (2022). Advances in Multimodality Imaging in Cardio-Oncology: JACC State-of-the-Art Review. Journal of the American College of Cardiology, 80(16), 1560-1578. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.08.743
11. López Rondón, E. (2019). Valor de la fracción de eyección ventricular en el paciente crítico. En J. L. Velez Paez (Ed.), Tópicos selectos en Medicina Intensiva: Fisiopatología y evidencia actual (pp. 93-117). Ecuador: CIDE Pro.
12. Siddiqui, M., Yaacoub, Y., Hanson, H., et al. (2022). Echocardiographic predictors of symptomatic cardiotoxicity among patients undergoing chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. Medicine, 101(1), 1-8.
13. Lyon, A. R., López-Fernández, T., Couch, L. S., et al. (2022). 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology. European Heart Journal, 43(41), 4229-4361. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244
14. Lang, R., Badano, L., Mor-Avi, V., et al. (2015). Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults. Journal of the American Society of Echocardiography, 28(1), 1-39.
15. Kang, Y., & Scherrer-Crosbie, M. (2019). Echocardiography Imaging of Cardiotoxicity. Cardiology Clinics, 37(4), 419-427.
16. Lui, J., Branchs, J., Muosavi, N., et al. (2018). Contemporary Role of Echocardiography for Clinical Decision Making in Patients During and After Cancer Therapy. JACC: Cardiovascular Imaging, 11(10), 1122-1131.
17. Oikonomou, E., Kokkinidis, D., Kampaktsis, P., et al. (2019). Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Cardiology, 4(10), 1007-1018.
18. Herrmann, J., Lenihan, D., Armenian, S., et al. (2022). Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: An International Cardio-Oncology Society (IC-OS) Consensus Statement. European Heart Journal, 43(3), 280-299.
19. Herrmann, J. (2020). Adverse cardiac effects of cancer therapies: Cardiotoxicity and arrhythmia. Nature Reviews Cardiology, 17(8), 474-502
20. Phillips, W. J., Johnson, C., Law, A., Turek, M., Small, A. R., Dent, S., & et al. (2019). Comparison of Framingham risk score and chest-CT identified coronary artery calcification in breast cancer patients to predict cardiovascular events. International Journal of Cardiology, 289, 138–143. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.04.032
21. Knuuti, J., Wijns, W., Saraste, A., Capodanno, D., Barbato, E., Funck-Brentano, C., & et al. (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal, 41(3), 407–477. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425
22. Lopez-Mattei, J. C., Yang, E. H., Ferencik, M., Baldassarre, L. A., Dent, S., & Budoff, M. J. (2021). Cardiac computed tomography in cardio-oncology: JACC: CardioOncology primer. JACC: CardioOncology, 3(4), 635–649. https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2021.10.008
23. Edvardsen, T., Asch, F. M., Davidson, B., Delgado, V., DeMaria, A., Dilsizian, V., & et al. (2022). Non-invasive imaging in coronary syndromes: Recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography, in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, 23(1), e6–e33. https://doi.org/10.1093/ehjci/jeac054
24. Iliescu, C. A., Grines, C. L., Herrmann, J., Yang, E. H., Cilingiroglu, M., Charitakis, K., & et al. (2016). SCAI Expert consensus statement: Evaluation, management, and special considerations of cardio-oncology patients in the cardiac catheterization laboratory. Catheterization and Cardiovascular Interventions, 87(2), E202–E223. https://doi.org/10.1002/ccd.26361
25. Smarz, K., Jaxa-Chamiec, T., Chwyczko, T., Główczyńska, R., Jegier, A., Niedoszytko, P., & et al. (2019). Cardiopulmonary exercise testing in adult cardiology: Expert opinion of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the Polish Cardiac Society. Kardiologia Polska, 77(7), 730–756. https://doi.org/10.33963/KP.14867
26. Han, X.-J., Li, J.-Q., Khannanova, Z., & Li, Y. (2019). Optimal management of coronary artery disease in cancer patients. Chronic Diseases and Translational Medicine, 5(4), 221–233. https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2019.11.004
27. Harries, I., Liang, K., Williams, M., Berlot, B., Biglino, G., Lancellotti, P., & et al. (2020). Magnetic resonance imaging to detect cardiovascular effects of cancer therapy. JACC: CardioOncology, 2(2), 270–292. https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2020.05.001
28. Zamorano, J. L., Lancellotti, P., Rodríguez Muñoz, D., Aboyans, V., Asteggiano, R., Galderisi, M., & et al. (2016). 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal, 37(36), 2768–2801. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211
29. Menacho, K., Ramirez, S., Segura, P., Nordin, S., Abdel-Gadir, A., Illatopa, V., & et al. (2018). INCA (Peru) Study: Impact of non-invasive cardiac magnetic resonance assessment in the developing world. Journal of the American Heart Association, 7(20), e009300. https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009300
30. Bhuva, A. N., Bai, W., Lau, C., Davies, R., Ye, Y., Bulluck, H., & et al. (2019). A multicenter, scan-rescan, human and machine learning CMR study to test generalizability and precision in imaging biomarker analysis. Circulation: Cardiovascular Imaging, 12(10), e009214. https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.009214
31. Romano, S., Judd, R. M., Kim, R. J., Kim, H. W., Klem, I., Heitner, J., & et al. (2017). Association of feature-tracking cardiac magnetic resonance imaging left ventricular global longitudinal strain with all-cause mortality in patients with reduced left ventricular ejection fraction. Circulation, 135(23), 2313–2315. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026500

32. Jolly, M.-P., Jordan, J. H., Melendez, G. C., McNeal, G. R., D'Agostino, R. B., & Hundley, W. G. (2017). Automated assessments of circumferential strain from cine CMR correlate with LVEF declines in cancer patients early after receipt of cardio-toxic chemotherapy. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance, 19(1), 59. https://doi.org/10.1186/s12968-017-0379-2
33. Lambert, J., Lamacie, M., Thampinathan, B., Altaha, M. A., Esmaeilzadeh, M., Nolan, M., et al. (2020). Variability in echocardiography and MRI for detection of cancer therapy cardiotoxicity. Heart, 106(10), 817-823. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-316473
34. Nakamori, S., Dohi, K., Ishida, M., Goto, Y., Imanaka-Yoshida, K., Omori, T., et al. (2018). Native T1 mapping and extracellular volume mapping for the assessment of diffuse myocardial fibrosis in dilated cardiomyopathy. JACC: Cardiovascular Imaging, 11(1), 48-59. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.06.014
35. Meléndez, G. C., Jordan, J. H., D'Agostino, R. B., Vasu, S., Hamilton, C. A., & Hundley, W. G. (2017). Progressive 3-month increase in LV myocardial ECV after anthracycline-based chemotherapy. JACC: Cardiovascular Imaging, 10(6), 708-709. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.01.018
36. Altaha, M. A., Nolan, M., Marwick, T. H., Somerset, E., Houbois, C., Amir, E., et al. (2020). Can quantitative CMR tissue characterization adequately identify cardiotoxicity during chemotherapy? Impact of temporal and observer variability. JACC: Cardiovascular Imaging, 13(4), 951-962. https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.07.016
37. Vasbinder, A., Chen, Y., Procureur, A., Gradone, A., Azam, T. U., Perry, D., et al. (2022). Biomarker trends, incidence, and outcomes of immune checkpoint inhibitor–induced myocarditis. JACC: CardioOncology, 4(5), 689-700. https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2022.10.002
38. Fanaroff, A. C., & Sun, L. L. (2023). High-sensitivity troponin in patients with cancer. JACC: CardioOncology, 5(5), 610-612. https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2023.09.005
39. Mahmood, S. S., Riedell, P. A., Feldman, S., George, G., Sansoterra, S. A., Althaus, T., et al. (2023). Biomarkers and cardiovascular outcomes in chimeric antigen receptor T-cell therapy recipients. European Heart Journal, 44(22), 2029-2042. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad165
40. Narayan, V., Thompson, E. W., Demissei, B., Ho, J. E., Januzzi, J. L., & Ky, B. (2020). Mechanistic biomarkers informative of both cancer and cardiovascular disease. Journal of the American College of Cardiology, 75(21), 2726-2737. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.061
41. Alvarez-Cardona, J. A., Zhang, K. W., Mitchell, J. D., Zaha, V. G., Fisch, M. J., & Lenihan, D. J. (2020). Cardiac biomarkers during cancer therapy. JACC: CardioOncology, 2(5), 791-794. https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2020.09.013
42. Walls, G. M., Hill, N., McMahon, M., Kearney, B. Ó., McCann, C., McKavanagh, P., et al. (2024). Baseline cardiac parameters as biomarkers of radiation cardiotoxicity in lung cancer. JACC: CardioOncology, 6(4), 529-540. https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2024.06.003
43. Kenigsberg, B., Wellstein, A., & Barac, A. (2018). Left ventricular dysfunction in cancer treatment. JACC: Heart Failure, 6(2), 87-95. https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.10.014
44. Mecinaj, A., Gulati, G., Ree, A. H., Gravdehaug, B., Røsjø, H., Steine, K., et al. (2024). Impact of the ESC cardio-oncology guidelines biomarker criteria on incidence of cancer therapy–related cardiac dysfunction. JACC: CardioOncology. Advance online publication. https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2023.09.010
45. Porter, C., Azam, T. U., Mohananey, D., Kumar, R., Chu, J., Lenihan, D., et al. (2022). Permissive cardiotoxicity. JACC: CardioOncology, 4(3), 302-312. https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2022.06.002
46. De Michieli, L., & Jaffe, A. S. (2024). Cancer therapy–related cardiac dysfunction. JACC: CardioOncology, 6(1), 96-98. https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2023.10.006
47. Leerink, J. M., Feijen, E. A. M., De Baat, E. C., Merkx, R., Van Der Pal, H. J. H., Tissing, W. J. E., et al. (2024). A biomarker-based diagnostic model for cardiac dysfunction in childhood cancer survivors. JACC: CardioOncology, 6(2), 236-244. https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2023.09.011
48. De Boer RA , Daniels LB , Maisel AS , Januzzi JL Jr. Estado del arte: nuevos biomarcadores en insuficiencia cardíaca . Eur J Heart Fail 2015 ; 17 : 559 – 569
49. Michel, L., Mincu, R. I., Mahabadi, A. A., Settelmeier, S., Al-Rashid, F., Rassaf, T., & Totzeck, M. (2020). Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. European journal of heart failure, 22(2), 350–361. https://doi. org/10.1002/ejhf.1631
50. Attanasio U., Di Sarro E., et al. Cardiovascular Biomarkers in Cardio-Oncology: Antineoplastic Drug Cardiotoxicity and Beyond. Biomolecules, 2024.
51. Murtagh G.; Januzzi J.; et al. Circulating Cardiovascular Biomarkers in Cancer TherapeuticsαRelated Cardiotoxicity: Review of Critical Challenges, Solutions, and Future Directions. Journal of the American Heart Association, 2023.
52. Kajaluxy Ananthan K., R. Lyon A. The Role of Biomarkers in Cardio-Oncology. Journal of Cardiovascular Translational Research, 2020.
53. Alvarez-Cardona JA, Zhang KW, et al. Cardiac Biomarkers During Cancer Therapy: Practical Applications for Cardio-Oncology. JACC cardiooncol. 2020.
54. Wieshammer, S., Dreyhaupt, J., et al. Limitations of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the diagnosis of heart disease among cancer patients who present with cardiac or pulmonary symptoms. Oncology. 2016.
55. Pavo, N., Raderer, M., et al. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. Heart. 2015.
56. Cornell, R. F., Ky, B., Weiss, B. M., et al. (2019). Prospective study of cardiac events during proteasome inhibitor therapy for relapsed multiple myeloma. Journal of Clinical Oncology.
57. Chen, L.L.; Dulu, A.O.; Pastores, S.M. Elevated brain natriuretic peptide in a patient with metastatic cancer without heart failure: A case study. J. Am. Assoc. Nurse Pract. 2023.
58. Carayol, M., Ninot, G., Senesse, P., Bleuse, J. P (2019). Short- and long-term impact of adapted physical activity and diet counseling during adjuvant breast cancer therapy: the "APAD1" randomized controlled trial. BMC cancer, 2019(1), 737.
59. Omland, T., Heck, S. L., & Gulati, G. (2022). The Role of Cardioprotection in Cancer Therapy Cardiotoxicity: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. JACC. CardioOncology, 4(1), 19–37. https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2022.01.101
60. Gómez, Andreina. Parma, Gabriel. Soto, Enrique. Torighelli, Rosanna. (2021). Recomendaciones para el manejo de la cardiotoxicidad relacionada con el tratamiento del cáncer. Primera parte. Revista Uruguaya de Cardiología, 36(1), e404. Epub 01 de abril de 2021.https://doi.org/10.29277/cardio.36.1.7
61. Dempke, W. C. M., Zielinski, R., Winkler, C., Silberman, S., Reuther, S., & Priebe, W. (2023). Anthracycline-induced cardiotoxicity — are we about to clear this hurdle? European Journal of Cancer, 000, 1-2. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.02.01911 Gao, Y., Wang, R.,
62. Área de Consensos y Normas. (2019). Consenso de Cardio-Oncología. Revista Argentina de Cardiología, 87(Suplemento 5), Área de Consensos y Normas – Rev Argent Cardiol.
63. Li, J., Lee, A. R. Y. B., Tariq, A., Lau, G., Yau, C. E., Tan, L. L., Tyebally, S. M., Lee, M. X., Koo, C. Y., & Sia, C.-H. (2023). Comparing renin-angiotensin-aldosterone blockade regimens for long-term chemotherapy-related cardiac dysfunction: A network meta-analysis. Cardiovascular Drugs and Therapy. Advance online publication.
64. Fang, K., Zhang, Y., Liu, W., & He, C. (2021). Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker use on cancer therapy-related cardiac dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials. Heart failure reviews, 26(1), 101–109. https://doi. org/10.1007/s10741-019-09906-x.
65. Hong Lin, Guoxi Liang, Yanxuan Wu, Liming Chen; Protective Effects of ACEI/ARB on Left Ventricular Function in Anthracycline-Induced Chronic Cardiotoxicity: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Cardiology 20 July 2021; 146 (4): 469–480. https://doi. org/10.1159/000512848 ABRIB CONSCIHUB

66. Dong, H., Yao, L., Wang, M., Wang, M., Li, X., Sun, X., Yu, X., Guo, J., Li, X., & Xu, Y. (2020). Can ACEI/ARB prevent the cardiotoxicity caused by chemotherapy in early-stage breast cancer a meta-analysis of randomized controlled trials. Translational cancer research, 9(11), 7034–7043. https://doi.org/10.21037/tcr-20-1869
67. Ma, Y., Bai, F., Qin, F., Li, J., Liu, N., Li, D., Li, T., Xie, H., Liu, D., Zhou, S., & Liu, Q. (2019). Beta-blockers for the primary prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: a meta-analysis of randomized controlled trials. BMC pharmacology & toxicology, 20(1), 18. https://doi. org/10.1186/s40360-019-0298-6
68. Jiang, J. et al. ACEI/ARB and beta-blocker therapies for preventing cardiotoxicity of antineoplastic agents in breast Cancer: a systematic review and meta-analysis. Heart Fail Rev 28, 1405–1415 (2023). https://doi.org/10.1007/s10741- 023-10328-z
69. Abdel-Qadir H, Bobrowski D, Zhou L, Austin PC, Calvillo-Argüelles O, Amir E, et al. Statin exposure and risk of heart failure after anthracycline-or trastuzumabbased chemotherapy for early breast cancer: a propensity scoreαmatched cohort study. J Am Heart Assoc 2021;10: e018393.
70. Fukuda A, Tahara K, Hane Y, Matsui T, Sasaoka S, Hatahira H, et al. Comparison of the adverse event profiles of conventional and liposomal formulations of doxorubicin using the FDA adverse event reporting system. PLoS One. 2017; 12(9):e0185654. doi: 10.1371/journal. pone.0185654
71. Yuan M, Zhang Z, Tse G, Feng X, Korantzopou- los P, Letsas K, et al. Association of cancer and the risk of developing atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. Cardiol Res Pract 2019; 19:8985273. doi: 10.1155/2019/8985273
72. Council, G. et al. Guidelines Brazilian Cardio-oncology Guideline – 2020. 115, 1006–1043 (2020).
73. Rivas-Ruiz, R., Ureña-Wong, K., Castelán-Martínez, O. D., Betanzos-Cabrera, Y., Lazo-Cárdenas, C., Ramírez-Portillo, C., & López-Aguilar, E. (2020). Predictors of anthracycline-induced cardiotoxicity in a retro-prolective cohort of children surviving cancer. Factores predictores de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas en una cohorte retroprolectiva de niños supervivientes de cáncer. Gaceta medica de Mexico, 156(3), 217–223. https://doi.org/10.24875/GMM.M20000389
74. Avila, M. S., Siqueira, S. R. R., Waldeck, L., Ayub-Ferreira, S. M., Takx, R., Bittencourt, M. S., & Bocchi, E. A. (2023). Renin-angiotensin System Antagonists and Beta-blockers in Prevention of Anthracycline Cardiotoxicity: a Systematic Review and Meta-analysis. Antagonistas do Sistema Renina- Angiotensina e Betabloqueadores na Prevenção da Cardiotoxicidade por Antraciclinas: Revisão Sistemática e Metanálise. Arqui- vos brasileiros de cardiologia, 120(5), e20220298. https://doi.org/10.36660/abc.20220298
75. Ward ZJ, Walbaum M, Walbaum B, Guzman MJ, Jimenez de la Jara J, Nervi B, et al. Estimating the impact of the COVID-19 pandemic on diagnosis and survival of five cancers in Chile from 2020 to 2030: a simulation-based analysis. Lancet Oncol. 2021;22:1427-37. doi:10.1016/S1470- 2045(21)00426-5
76. Shi Y, Fan X, Deng H, Brezski RJ, Rycyzyn M, Jordan RE, et al. Trastuzumab triggers phagocytic killing of high HER2 cancer cells in vitro and in vivo by interaction with Fcα receptors on macrophages. J Immunol. 2015 May 1;194(9):4379-86. DOI: 10.4049/jimmunol.1402891. Epub 2015 Mar 20. PMID: 25795760.
77. Dent, S. F., Moore, H., Raval, P., Alder, L. & Guha, A. How to Manage and Monitor Cardiac Dysfunction in Patients With Metastatic HER2-Positive Breast Cancer. JACC CardioOncology 4, 404–408 (2022).
78. Yu, A. F. et al. Cardiotoxicity Surveillance and Risk of Heart Failure During HER2 Targeted Therapy. JACC CardioOncology 2, 166–175 (2020).
79. Martel, S., Maurer, C., Lambertini, M., Pondé, N. & De Azambuja, E. Breast cancer treatment-induced cardiotoxicity. Expert Opin. Drug Saf. 16, 1021–1038 (2017).
80. Dempsey, N., Rosenthal, A., Dabas, N., Kropotova, Y., Lippman, M., & Bishopric, N. H. (2021). Trastuzumab-induced cardiotoxicity: a review of clinical risk factors, pharmacologic prevention, and cardiotoxicity of other HER2-directed therapies. Breast cancer research and treatment,
81. Gujral, D. M., Lloyd, G., & Bhattacharyya, S. (2018). Effect of prophylactic betablocker or ACE inhibitor on cardiac dysfunction & heart failure during anthracycline chemotherapy α trastuzumab. Breast (Edinburgh, Scotland), 37, 64–71. https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.10.010
82. Pituskin, E., Mackey, J. R., Koshman, S., Jassal, D., Pitz, M., Haykowsky, M. J., Pagano, J. J., Chow, K., Thompson, R. B., Vos, L. J., Ghosh, S., Oudit, G. Y., Ezekowitz, J. A., & Paterson, D. I. (2017). Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 35(8), 870–877. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.7830
83. McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., αelutkienα, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., Lainscak, M., α ESC Scienti- fic Document Group (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European heart journal, 42(36), 3599–3726.
84. Manual de Cardio Oncologia. Sociedad Argentina de Cardiología.
85. Area de Consensos y Normas, Consenso de CardioOncologia. Rev Argent Cardiol 2019;87(5):1-93
86. Keramida K,Charalampopoulos G, Filippidiadis D, et al. Cardiovascular complications of metastatic colorectal cancer treatment J Gastrointest Oncol.2019;10(4):797806.
87. Kanduri J,More LA, Godishala A, et al. Fluoropyrimidine-Associated Cardiotoxicity . Cardiol Clin. 2019;37(4):399-405.
88. Depetris I,Marino D, Bonzano A, et al. Fluoropyrimidine-induced cardiotoxicity. Crit Rev Oncol Hematol. 2018;124:1-10
89. Dyhl-Polk A, Vaage-Nilsen M, Schou M, et al. Incidence and risk markers of 5 fluoracil and capecitabine cadiotoxicity in patients with colorectal cancer. Acta Oncol. 2020;59(4):475-83
90. Padegimas, A. & Carver, J. R. How to Diagnose and Manage Patients With Fluoropyrimidine-Induced Chest Pain: A Single Center Approach. JACC CardioOncology 2, 650–654 (2020).
91. Zafar, A. et al. The Incidence, Risk Factors, and Outcomes With 5- Fluorouracil–Associated Coronary Vasospasm. JACC CardioOncology 3,101–109 (2021).
92. Postow, M., & Johnson, D. B. (2024). Toxicidades asociadas con inhibidores de puntos de control inmunológico. In M. Atkins (Ed.), UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/toxicities-associated-with-immune-checkpoint-inhibitors?search=Myocardial%20injury%20of%20 immunotherapy&source=searchαresult&selectedTitle=1%7E150&usageαtype=default&displayαrank=91
93. Schneider, B. J., Naidoo, J., Santomasso, B. D., Lacchetti, C., Adkins, S., Anadkat, M., Atkins, M. B., Brassil, K. J., Caterino, J. M., Chau, I., Davies, M. J., Ernstoff, M. S., Fecher, L., Ghosh, M., Jaiyesimi, I., Mammen, J. S., Naing, A., Nastoupil, L. J., Phillips, T., α Bollin, K. (2021). Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 39(36), 4073–4126. https://doi.org/10.1200/JCO.21.0144
94. Jordi Remon. (2022, December). La inmunoterapia del cáncer. https://www.seom.org/100317-informacion-al-publico-guia-de-tratamientos/inmunoterapia-del-cancer.
95. Vasbinder, A. et al. Biomarker Trends, Incidence, and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor–Induced Myocarditis. JACC CardioOncology 4, 689–700 (2022).
96. Palaskas N, Lopez-Mattei J, Durand JB, Lliescu C, Deswal A. Inmuno Check Point Inhibators Myocarditis; Pathophisiologicals Characteristics, Diagnosis and Treatment. J Am Heart Asoc 2020;9: e013757.

97. Gougis P, Jouchun F, Abbar B, Dumas E, Bihan K, Lebrun-Viegnes B, Moslehi J, Spano JP, Laas E, Hotton J, Reyal F, Hamy AS, Salem JE. Clinical Spectrum and Evolution of inmune-chek point inhibitors toxicities over a decade-a worldwide perspective. The Lancet.2024;70:102536.
98. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, Sullivan RJ, Damrongwatanasuk R, Chen CL, Gupta D, Kirchberger MC, Awadalla M, Hassan MZO, Moslehi JJ, Shah SP, Ganatra S, Thavendiranathan P, Lawrence DP, Groarke JD, Neilan TG. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. J Am Coll Cardiol. 2018;71:1755–1764
99. Al-Kindi SG, Oliveira GH. Reporting of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. Lancet. 2018;392:382–383.
100. Wang DY, Salem J-E, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, Zhao S, Das S, Beckermann KE, Ha L, Rathmell WK, Ancell KK, Balko JM, Bowman C, Davis EJ, Chism DD, Horn L, Long GV, Carlino MS, Lebrun-Vignes B, Eroglu Z, Hassel JC, Menzies AM, Sosman JA, Sullivan RJ, Moslehi JJ, Johnson DB. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol. 2018;4:1721– 1728.
101. Salem JE, Manouchehri A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, Pariente A, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an obser- vational, retrospective, pharmacovigilance study. Lancet Oncol 2018;19:1579–1589.
102. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, Chau I, Ernstoff MS, Gardner JM, Ginex P, Hallmeyer S, Holter Chakrabarty J, Leighl NB, Mammen JS, McDermott DF, Naing A, Nastoupil LJ, Phillips T, Porter LD, Puzanov I, Reichner CA, Santomasso BD, Seigel C, Spira A, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Weber JS, Wolchok JD, Thompson JA. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2018;36:1714–1768.
103. 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 nation- wide Danish study. Eur Heart J 2021;42:1621–1631.
104. Dolladille C, Ederhy S, Allouche S, Dupas Q, Gervais R, Madelaine J, et al. Late car- diac adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhi- bitors. J Immunother Cancer 2020;8:e000261.
105. Escudier M, Cautela J, Malissen N, Ancedy Y, Orabona M, Pinto J, Monestier S, Grob JJ, Scemama U, Jacquier A, Lalevee N, Barraud J, Peyrol M, Laine M, Bonello L, Paganelli F, Cohen A, Barlesi F, Ederhy S, Thuny F. Clinical features, management, and outcomes of immune chec- kpoint inhibitor-related car- diotoxicity. Circulation. 2017;136:2085–2087.
106. Yousif L, Screever EM, Versluis D, Aboumsallem JP, Nierkens S, Manintvelt OC, De Boer RA, Meijers WC. Risk Factors for Inmune Check Point Inhibitors – Mediated Cardiovascular Toxicities. Current Oncology Reports. 2023;25:753-763
107. Bonaca Marc P, Olenchock Benjamin A, Salem J-E, Wiviott Stephen D, Ederhy S, Cohen A, Stewart Garrick C, Choueiri Toni K, Di Carli M, Allenbach Y, Kumbhani Dharam J, Heinzerling L, Amiri-Kordestani L, Lyon Alexander R, Thavendiranathan P, Padera R, Lichtman A, Liu Peter P, Johnson Douglas B, Moslehi J. Myocarditis in the setting of cancer therapeutics. Circulation. 2019;140:80–91.
108. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, Kindermann I, Gutberlet M, Cooper LT, Liu P, Friedrich MG. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recom- mendations. J Am Coll Cardiol. 2018;72:3158– 3176.
109. Chen Y, Jia Y, Liu Q, Shen Y, Zhu H, Dong X, et al. Myocarditis related to immune checkpoint inhibitors treatment: two case reports and literature review. Ann Palliat Med 2021;10:8512–8517.
110. Foglietta, J., Inno, A., de Iuliis, F., Sini, V., Duranti, S., Turazza, M., Tarantini, L., & Gori, S. (2017). Cardiotoxicity of Aromatase Inhibitors in Breast Cancer Patients. Clinical breast cancer, 17(1), 11–17. https://doi.org/10.1016/j.clbc.2016.07.003
111. Premature and early menopause in relation to cardiovascular diseaseSchipper I, Louwers YSeminars in Reproductive Medicine (2020) 38(4-5) 270-276.
112. Comparative study on individual aromatase inhibitors on cardiovascular safety profile: Misleading analysis and doubtful methodology-Guo W, Li LOncoTargets and Therapy 4. Article type: Systematic Review and Meta-Analysis Cardiotoxicity of Aromatase Inhibitors and Tamoxifen in Post-Menopausal Women with Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled TrialsKhosrow-Khavar F, Filion K, [α]Azoulay L(2016)
113. Guo, Y. L., & Li, X. (2015). Research on the Design of the Identity System of Personality Culture in Contemporary University Campus. Travel Through, 2, 254-256.
114. Ho, I. et al. Aromatase Inhibitor Therapy Increases the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Breast Cancer. JACC Asia 4, 150–160 (2024).
115. Institute National Cancer. Common Terminology Criterio for Adverses Events (CTCAE)4.0.S.I; US Department of Health and Human Services,2017.
116. Bottinor, W. J. et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Modulates Blood Pressure Response During Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibition. JACC CardioOncology 1, 14–23 (2019).
117. Totolici S, Vrabie A-M, et al. Onco-Hypertension: A Continuously Developing Field between Cancer and Hypertension. International Journal of Molecular Sciences. 2024.
118. Cohen JB, Brown NJ, et al. Cancer therapy-related hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension 2023
119. Liu, Q., Li, S., Qiu, Y., Zhang, J., Rios, F. J., Zou, Z., & Touyz, R. M. (2023). Cardiovascular toxicity of tyrosine kinase inhibitors during cancer treatment: Potential involvement of TRPM7. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 10. https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1002438
120. Ziegler, R., Häusermann, F., Kirchner, S., & Polonchuk, L. (2021). Cardiac Safety of Kinase Inhibitors – Improving Understanding and Pre- diction of Liabilities in Drug Discovery Using Human Stem Cell-Derived Models. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 8. https://doi.org/10.3389/ fcvm.2021.639824.
121. Fradley, M. G., Nguyen, N. H. K., Madnick, D., Chen, Y., Demichele, A., Makhlin, I., Dent, S., Lefebvre, B., Carver, J., Upshaw, J. N., Deremer, D., Ky, B., Guha, A., & Gong, Y. (2023). Adverse Cardiovascular Events Associated With Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Patients With Metastatic Breast Cancer. Journal of the American Heart Association, 12(12). https://doi.org/10.1161/JAHA.123.029361
122. Broberg, A. M., Geisler, J., Tuohinen, S., Skytta, T., Hrafnkelsdóttir, Þ. J., Nielsen, K. M., Hedayati, E., Omland, T., Offersen, B. V., Lyon, A. R., & Gulati, G. (2020). Prevention, Detection, and Management of Heart Failure in Patients Treated for Breast Cancer. Current Heart Failure Reports, 17(6), 397–408. https://doi.org/10.1007/s11897-020- 00486-8}
123. Wang S, Chen J, Hou R, Xiong Y, Shi H, Chen Z, Li J, Wang X. Structure optimization, synthesis and bioactivity evaluation of novel BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor targeting T315I mutation. Chem Biol Interact. 2024 Nov 1;403:111248. doi: 10.1016/j.cbi.2024.111248. Epub 2024 Sep 25. PMID: 39332790.
124. Hnatiuk AP, Bruyneel AAN, Tailor D, Pandrala M, Dheeraj A, Li W, Serrano R, Feyen DAM, VMM, Amatya P, Gupta S, Nakauchi Y, Morgado I, Wiebking V, Liao R, Porteus MH, Majeti R, Malhotra SV, Mercola M. Reengineering Ponatinib to Minimize Cardiovascular Toxicity. Cancer Res. 2022 Aug 3;82(15):2777-2791. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-21-3652. PMID: 35763671; PMCID: PMC9620869.
125. Sun S, Qin J, Liao W, Gao X, Shang Z, Luo D, Xiong S. Mitochondrial Dysfunction in Cardiotoxicity Induced by BCR-ABL1 Tyrosine Kinase Inhibitors -Underlying Mechanisms, Detection, Potential Therapies. Cardiovasc Toxicol. 2023 Aug;23(7-8):233-254. doi: 10.1007/s12012-023-09800-x. Epub 2023 Jul 21. PMID: 37479951.
126. Spannbauer A, Bergler-Klein J. Cardio-Oncology: A New Discipline in Medicine and Its Relevance to Hematology. Hamostaseologie. 2024 Aug;44(4):255-267. doi: 10.1055/a-2284- 5855. Epub 2024 May 9. PMID: 38723641.
127. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, Cohen-Solal A, Farmakis D, Tocchetti CG, von Haehling S, Barberis V, Flachskampf FA, Čeponienė I, Haegler-Laube E, Suter T, Lapinskas T, Prasad S, de Boer RA, Wechalekar K, Anker MS, Iakobishvili Z, Bucciarelli-Ducci C, Schulz-Menger J, Cosyns B, Gaemperli O, Belenkov Y, Hulot JS, Galderisi M, Lancellotti P,

Bax J, Marwick TH, Chioncel O, Jaarsma T, Mullens W, Piepoli M, Thum T, Heymans S, Mueller C, Moura B, Ruschitzka F, Zamorano JL, Rosano G, Coats AJS, Asteggiano R, Seferovic P, Edvardsen T, Lyon AR. 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 Sep;22(9):1504-1524. doi: 10.1002/ejhf.1957. Epub 2020 Aug 21. Erratum in: Eur J Heart Fail. 2021 Feb;23(2):345. doi: 10.1002/ejhf.2153. PMID: 32621569.

128. Wolska-Washer A, Robak P, Witkowska M, Robak T. Metabolic and toxicological considerations of Bruton's tyrosine kinase inhibitors for the treatment of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2024 Apr;20(4):207-224. doi: 10.1080/17425255.2024.2334322. Epub 2024 Mar 25. PMID: 38516702.
129. Ederhy S, Devos P, Cohen A, Pinna B, Bretagne M, Nguyen LS, Salem JE. From cardio-oncology to cardio-onco-pharmacology: Towards a multidisciplinary approach in the understanding and management of cardiotoxicity. Therapie. 2022 Mar-Apr;77(2):197-206. doi: 10.1016/j.therap.2021.09.008. Epub 2021 Nov 25. PMID: 34895759.
130. Cautela J, Croizier C, Inchiappa L, Goncalves T, Stocker N, Tchernonog E. Effets indésirables cardiovasculaires sous inhibiteurs de la Bruton tyrosine kinase : mécanismes physiopathologiques, dépistage et prise en charge [Cardiovascular adverse effects of Bruton tyrosine kinase inhibitors: Pathophysiological mechanisms, screening, and management]. Bull Cancer. 2024 Dec;111(12):1142-1153. French. doi: 10.1016/j.bulcan.2024.09.007. Epub 2024 Nov 7. PMID: 39516119
131. Lanza, O., Ferrera, A., Reale, S., Solfanelli, G., Petrungaro, M., Tini Melato, G., Volpe, M., & Battistoni, A. (2022). New Insights on the Toxi- city on Heart and Vessels of Breast Cancer Therapies. Medical Sciences (Basel, Switzerland), 10(2). https://doi.org/10.3390/medsci10020027.
132. Fradley, M. G., Nguyen, N. H. K., Madnick, D., Chen, Y., Demichele, A., Makhlin, I., Dent, S., Lefebvre, B., Carver, J., Upshaw, J. N., Deremer, D., Ky, B., Guha, A., & Gong, Y. (2023). Adverse Cardiovascular Events Associated With Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Patients With metastatic Breast Cancer. Journal of the American Heart Association, 12(12). https://doi.org/10.1161/JAHA.123.029361
133. Chierchini S, Ingrosso G, Saldi S, Stracci F, Aristei C. Physician And Patient Barriers To Radiotherapy Service Access: Treatment Referral Implications. Cancer Manag Res. 2019 Oct 7;11:8829-8833.
134. EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, et al. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials [published correction appears in Lancet. 2014 Nov 22;384(9957):1848]. Lancet. 2014;383(9935):2127-2135. doi:10.1016/S0140-6736(14)60488-8.
135. Charles B. Simone, Jeffrey A. Bogart, Alvin R. Cabrera, Megan E. Daly, Nicholas J. DeNunzio, Frank Detterbeck, Corinne Faivre-Finn, Nancy Gatschet, Elizabeth Gore, Salma K. Jabbour, Tim J. Kruser, Bryan J. Schneider, Ben Slotman, Andrew Turrisi, Abraham J. Wu, Jing Zeng, Ken- neth E. Rosenzweig,Radiation Therapy for Small Cell Lung Cancer: An ASTRO Clinical Practice Guideline, Practical Radiation Oncology, Volume 10, Issue 3, 2020, Pages 158-173, ISSN 1879-8500, https://doi.org/10.1016/j.prro.2020.02.009.
136. Bergom C, Bradley JA, Ng AK, et al. Past, Present, and Future of Radiation-Induced Cardiotoxicity: Refinements in Targeting, Surveillance, and Risk Stratification. JACC CardioOncol. 2021;3(3):343-359. Published 2021 Sep 21. doi:10.1016/j.jaccao.2021.06.007
137. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, et al. Risk of valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. J Natl Cancer Inst. 2015;107(4):djv008. Published 2015 Feb 23. doi:10.1093/jnci/djv008.
138. Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. JAMA Intern Med. 2015;175(6):1007-1017. doi:10.1001/jamainternmed.2015.1180
139. Maraldo MV, Giusti F, Vogelius IR, et al. Cardiovascular disease after treatment for Hodgkin's lymphoma: an analysis of nine collaborative EORTC-LYSA trials. Lancet Haematol. 2015;2(11):e492-e502. doi:10.1016/S2352-3026(15)00153-2.
140. Beukema JC, van Luijk P, Widder J, Langendijk JA, Muijs CT. Is cardiac toxicity a relevant issue in the radiation treatment of esophageal cancer? Radiother Oncol. 2015;114:85–90
141. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB nonsmall-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two- by-two factorial phase 3 study. Lancet Oncol. 2015;16: 187–199.
142. Chun SG, Hu C, Choy H, et al. Impact of intensity-modulated radiation therapy technique for locally advanced non–small-cell lung cancer: a secondary analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 randomized clinical trial. J Clin Oncol. 2017;35:56–62.
143. Kathryn Banfill, Meredith Giuliani, Marianne Aznar, Kevin Franks, Alan McWilliam, Matthias Schmitt, Fei Sun, Marie Catherine Vozenin, Corinne Faivre Finn, Cardiac Toxicity of Thoracic Radiotherapy: Existing Evidence and Future Directions, Journal of Thoracic Oncology, Volume 16, Issue 2, 2021, Pages 216-227, ISSN 1556-0864, https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.11.002.
144. Vicini FA, Cecchini RS, White JR, et al. Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. Lancet. 2019;394(10215):2155-2164. doi:10.1016/S0140-6736(19)32514-0
145. Meattini I, Poortmans PMP, Marrazzo L, et al. Exclusive endocrine therapy or partial breast irradiation for women aged □70 years with luminal A-like early stage breast cancer (NCT04134598 - EUROPA): Proof of concept of a randomized controlled trial comparing health related quality of life by patient reported outcome measures. J Geriatr Oncol. 2021;12(2):182-189. doi:10.1016/j.jgo.2020.07.013
146. Niska JR, Thorpe CS, Allen SM, et al. Radiation and the heart: systematic review of dosimetry and cardiac endpoints. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2018;16(12):931-950. doi:10.1080/14779072.2018.1538785
147. Nemec J. Runaway implantable defibrillator--a rare complication of radiation therapy. Pacing Clin Electrophysiol. 2007;30:716–8. https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2007.00735.x
148. Zweng A, Schuster R, Hawlicek R et al. Life-threatening pacemaker dysfunction associated with therapeutic radiation: A case report. Angiology. 2009;60:509–12 https://doi.org/10.1177/0003319708315305
149. Ohno T, Soejima T, Sekiguchi Y, Hashimoto T, Koike I, Matsubara H, Nakamura K, Nitta K, Takahashi S, Tsujino K, Wakatsuki M, Yoden E. JASTRO/JCS Guidelines for radiotherapy in patients with cardiac implantable electronic devices. J Radiat Res. 2020 Dec 4;62(1):172–84. doi: 10.1093/jrr/rraa102. PMCID: PMC7779359.
150. Mircea AA, Donisan T, Feigenberg S, Fradley MG. What do national radiotherapy guidelines for patients with cardiac devices teach us? Heart Rhythm O2. 2024 Feb 4;5(3):189-193. doi: 10.1016/j.hroo.2024.01.008. PMID: 38560371; PMCID: PMC10980919.
151. Indik JH, Gimbel JR, Abe H 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. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.04.025
152. Zecchin M, Severgnini M, Fiorentino A et al. Management of patients with cardiac implantable electronic devices (CIED) undergoing radiotherapy: A consensus document from Associazione Italiana Aritmologia e Cardiostimolazione (AIAC), Associazione Italiana Radioterapia Oncologica (AIRO), Associazione Italiana Fisica Medica (AIFM). Int J Cardiol. 2018;255:175–83.
153. Salerno F, Gomellini S, Caruso C et al. Management of radiation therapy patients with cardiac defibrillator or pacemaker. Radiol Med. 2016;121:515–20
154. Gauter-Fleckenstein, Israel CW, Dorenkamp M et al. DEGRO/DGK guideline for radiotherapy in patients with cardiac implantable electronic devices. Strahlenther Onkol. 2015;191:393–404.
155. Hurkmans CW, Knegjens JL, Oei BS et al. Management of radiation oncology patients with a pacemaker or ICD: A new comprehensive practical guideline in the Netherlands. Dutch Society of Radiotherapy and Oncology (NVRO). Radiat Oncol. 2012;7:198.

156. Marbach JR , Sontag MR , Van Dyk J , Wolbarst AB . Tratamiento de pacientes de oncología radioterápica con marcapasos cardíacos implantados : informe del grupo de trabajo n.° 34 de la AAPM. Asociación Estadounidense de Físicos en Medicina . Med Phys . 1994 ; 21 : 85-90
157. Moyed Miften, Dimitris Mihailidis, Stephen F. Kry et al. Management of radiotherapy patients with implanted cardiac pacemakers and defibrillators: A Report of the AAPM TG-203†. American Association of Physicists in Medicine. Med Phys doi.org/10.1002/mp.13838. 2019; 46: e757-e788
158. Kliman D, Nivison-Smith I, Gottlieb D, Hamad N, Kerridge I, Purtill D, Szer J, Ma D. Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients Surviving at Least 2 Years from Transplant Have Survival Rates Approaching Population Levels in the Modern Era of Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2020 Sep;26(9):1711-1718. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.03.005. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32194285. Pag. 1712
159. Sun CL, Kersey JH, Francisco L, Armenian SH, Baker KS, Weisdorf DJ, Forman SJ, Bhatia S. Burden of morbidity in 10+ year survivors of hematopoietic cell transplantation: report from the bone marrow transplantation survivor study. Biol Blood Marrow Transplant. 2013 Jul;19(7):1073-80. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.04.002. Epub 2013 Apr 10. PMID: 23583827; PMCID: PMC3691346.Pages 1077,1078,1080.
160. Battiwalla M, Tichelli A, Majhail NS. Long-Term Survivorship after Hematopoietic Cell Transplantation: Roadmap for Research and Care. Biol Blood Marrow Transplant. 2017 Feb;23(2):184-192. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.11.004. Epub 2016 Nov 3. PMID: 27818318; PMCID: PMC5237604. Pag.185
161. Armenian SH, Chemaitilly W, Chen M, Chow EJ, Duncan CN, Jones LW, Pulsipher MA, Remaley AT, Rovo A, Salooja N, Battiwalla M. National Institutes of Health Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects Initiative: The Cardiovascular Disease and Associated Risk Factors Working Group Report.
162. Biol Blood Marrow Transplant. 2017 Feb;23(2):201-210. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.08.019. Epub 2016 Aug 30. PMID: 27590105; PMCID: PMC5526451.Pages. 202,203,204
163. Cuvelier GDE, Schoettler M, Buxbaum NP, Pinal-Fernandez I, Schmalzing M, Distler JHW, Penack O, Santomasso BD, Zeiser R, Angstwurm K, MacDonald KPA, Kimberly WT, Taylor N, Bilic E, Banas B, Buettner-Herold M, Sinha N, Greinix HT, Pidala J, Schultz KR, Williams KM, Inamoto Y, Cutler C, Griffith LM, Lee SJ, Sarantopoulos S, Pavletic SZ, Wolff D. Toward a Better Understanding of the Atypical Features of Chronic Graft-Versus-Host Disease: A Report from the 2020 National Institutes of Health Consensus Project Task Force. Transplant Cell Ther. 2022 Aug;28(8):426-445. doi: 10.1016/j.jtct.2022.05.038. Epub 2022 May 31. PMID: 35662591; PMCID: PMC9557927. Pages. 433,434,435, 436
164. Rodrigues-Diez R, González-Guerrero C, Ocaña-Salceda C, Rodrigues-Diez RR, Egido J, Ortiz A, Ruiz-Ortega M, Ramos AM. Calcineurin inhibitors cyclosporine A and tacrolimus induce vascular inflammation and endotelial activation through TLR4 signaling. Sci Rep. 2016 Jun 13;6:27915. Doi 10.1038/srep27915. PMID: 27295076; PMCID: PMC490474. Pages. 8
165. Sociedad Argentina de Hematología • Guías de Diagnóstico y Tratamiento • 2023, trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Pág. 875, 876, 877
166. Rotz SJ, Bhatt NS, Hamilton BK, Duncan C, Aljurf M, Atsuta Y, Beebe K, Buchbinder D, Burkhard P, Carpenter PA, Chaudhri N, Elemary M, Elsawy M, Guilcher GM, Hamad N, Karduss A, Peric Z, Purtill D, Rizzo D, Rodrigues M, Ostriz MBR, Salooja N, Schoemans H, Seber A, Sharma A, Srivastava A, Stewart SK, Baker KS, Majhail NS, Phelan R. International Recommendations for Screening and Preventative Practices for Long-Term Survivors of Transplantation and Cellular Therapy: A 2023 Update. Transplant Cell Ther. 2024 Apr;30(4):349-385. doi: 10.1016/j.jtct.2023.12.001. Epub 2024 Feb 27. PMID: 38413247; PMCID: PMC11181337. Pages 356,357, 358
167. Vasbinder A, Hoeger CW, Catalan T, Anderson E, Chu C, Kotzin M, Xie J, Kaakati R, Berlin HP, Shadid H, Perry D, Pan M, Takiar R, Padalia K, Mills J, Meloche C, Bardwell A, Rochlen M, Blakely P, Leja M, Banerjee M, Riwes M, Magenau J, Anand S, Ghosh M, Pawarode A, Yanik G, Nathan S, Maciejewski J, Okwuosa T, Hayek SS. Cardiovascular Events After Hematopoietic Stem Cell Transplant: Incidence and Risk Factors. JACC CardioOncol. 2023 Sep 19;5(6):821-832. doi: 10.1016/j.jaccao.2023.07.007. PMID: 38205002; PMCID: PMC10774793. Pages 826,827
168. Chiengthong K, Lertjitbanjong P, Thongprayoon C, Bathini T, Sharma K, Prasitlumkum N, Mao MA, Cheungpasitporn W, Chokesuwattanaskul R. Arrhythmias in hematopoietic stem cell transplantation: A systematic review and meta-analysis. Eur J Haematol. 2019 Dec;103(6):564-572. doi: 10.1111/ejh.13322. Epub 2019 Oct 6. PMID: 31478231. Pag. 3
169. Broberg, A. M., Geisler, J., Tuohinen, S., Skytta, T., Hrafnkelsdóttir, Þ. J., Nielsen, K. M., Hedayati, E., Omland, T., Offersen, B. V., Lyon, A. R., & Gulati, G. (2020). Prevention, Detection, and Management of Heart Failure in Patients Treated for Breast Cancer. Current Heart Failure Reports, 17(6), 397–408. https://doi.org/10.1007/s11897-020- 00486-8}
170. Kim, P. Y., Irizarry-Caro, J. A., Ramesh, T., Iliescu, C., & Lopez-Mattei, J. C. (2021). How to Diagnose and Manage QT Prolongation in Cancer Patients. JACC. CardioOncology, 3(1), 145–149. https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2021.01.002.
171. Porta-Sánchez, A., Gilbert, C., Spears, D., Amir, E., Chan, J., Nanthakumar, K., & Thavendiranathan, P. (2017). Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by Cancer Therapies: A Systematic Review. Journal of the American Heart Association, 6(12), e007724. https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007724
172. Zeppenfeld, K., Tfelt-Hansen, J., de Riva, M., Winkel, B. G., Behr, E. R., Blom, N. A., Charron, P., Corrado, D., Dagres, N., de Chillou, C., Ec- kardt, L., Friede, T., Haugaa, K. H., Hocini, M., Lambiase, P. D., Marijon, E., Merino, J. L., Peichl, P., Priori, S. G., Reichlin, T., α ESC Scientific Document Group (2022). 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death.
173. European heart journal, 43(40), 3997–4126. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262
174. Al-Khatib, S. M., Stevenson, W. G., Ackerman, M. J., Bryant, W. J., Callans, D. J., Curtis, A. B., Deal, B. J., Dickfeld, T., Field, M. E., Fonarow,
175. G. C., Gillis, A. M., Granger, C. B., Hammill, S. C., Hlatky, M. A., Joglar, J. A., Kay, G. N., Matlock, D. D., Myerburg, R. J., & Page, R. L. (2018). 2017 AHA/ ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Circulation, 138(13), e210–e271. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000548
176. Herrmann J. (2020). Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. Nature reviews. Cardiology, 17(8), 474–502. https://doi.org/10.1038/s41569-020-0348-1
177. Salem, J. E., Nguyen, L. S., Moslehi, J. J., Ederhy, S., Lebrun-Vignes, B., Roden, D. M., Funck-Brentano, C., & Gougis, P. (2021). Anticancer drug-induced life-threatening ventricular arrhythmias: a World Health Organization pharmacovigilance study. European heart journal, 42(38), 3915–3928. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab362
178. López-Fernández T, Martín-García A, Roldán Rabadán I, Mitroi C, Mazón Ramos P,Díez-Villanueva P, et al. Atrial fibrillation in active cancer patients: expert position paper and recommendations. Rev Española Cardiol (English Ed) 2019;72:749–759.
179. Yun JP, Choi EK, Do Han K, Park SH, Jung JH, Park SH, et al. Risk of atrial fibrillation according to cancer type: a nationwide population-based study. JACC CardioOncology 2021; 3:221–232.
180. Guha A, Fradley MG, Dent SF, Weintraub NL, Lustberg MB, Alonso A, et al. Incidence, risk factors, and mortality of atrial fibrillation in breast cancer: a SEER-Medicare analysis. Eur Heart J 2021; 43:300–31.
181. Lucà, F.; Parrini, I.; Abrignani, M.G.; Rao, C.M.; Piccioni, L.; Di Fusco, S.A.; Ceravolo, R.; Bisceglia, I.; Riccio, C.; Gelsomino, S.; et al. Mana- gement of Acute Coronary Syndrome in Cancer Patients: It's High Time We Dealt with It. J. Clin. Med.2022,11,1792
182. Balanescu DV., Bloomingdale R., Donisa T. Mechanisms of Myocardial Ischemia in Cancer Patients: A State-of-the-Art Review of Obstructiva versus non-Obstructive Causes. Rev. Cardiovasc. Med. 2022; 23(7): 227

183. Costa IBSdS, Andrade FTdA. Cartes D, Seleme VB, Costa MS, Campos CM and Haijjar LA (2021).Challenges and Management of Acute Coronary Syndrome in Cancer Patients. Front Cardiovasc. Med. 8:590016.
184. Belzile-Dugas E. MD; Eisenberg MJ, MD, MPH. Radiation-Induced cardiovascular Disease: Review of an Underrecognized Pathology. J AM Heart Assoc. 2021;10e021686.
185. Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, Janus CPM, Krol ADG, Hauptmann M, Kooijman K, Roesink J, van der Maazen R, Darby SC, et al. Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2016;34:235– 243.
186. Piotrwski G. Acute coronary syndrome in cancer patiets. Part II: invasive and conservative treatment options, takotsubo syndrome problem. OncoReview 2020/Vol,10/Nr3/89-97.
187. Gevaert S., Halvorsen S., Rinnaeve P. et al. Evaluation and management of cancer patients presenting with acute cardiovascular disease. Consensus Document of the Acute Caardivascular Care (ACVC) associaton and the ESC council of Cardio-OncologyPart 1 : acute coronary syndromes and pericardial diseases. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care (2021) 10, 947–959.
188. Mohamed MO, Van Spall HGC, Kontopantelis E, Alkhouli M, Barac A, Elgendy IY, et al. Effect of primary percutaneous coronary intervention on in-hospital out- comes among active cancer patients presenting with ST-elevation myocardial in- farction: a propensity score matching analysis. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2021;10:829–839.
189. Menezes M. MD; Mamas A. Dphil. PCI in Cancer Patients: Adding Another Piece to a Complex and Still Very Incomplete Puzzle. Circ Cardiovasc Interv. 2024;17.
190. Ariotti, S.; Adamo, M.; Costa, F.; Patialiakas, A.; Briguori, C.; Thury, A.; Colangelo, S.; Campo, G.; Tebaldi, M.; Ungi, I. Is Bare-Metal Stent Implantation Still Justifiable in High Bleeding Risk Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Pre-Specified Analysis From the ZEUS Trial. JACC Cardiovasc. Interv. 2016, 9, 426–436
191. Doolub G., Mamas A. Percutaneous Coronary Angioplasty in patients with Cancer: clinical Challenges and Management Strategies. J. Pers. Med. 2022, 12(19), 1372.
192. Valgimigli, M.; Frigoli, E.; Heg, D.; Tijssen, J.; Jüni, P.; Vranckx, P.; Ozaki, Y.; Morice, M.-C.; Chevalier, B.; Smits, P.C.; et al. Dual Antiplatelet Therapy after PCI in Patients at High Bleeding Risk. N. Engl. J. Med. 2021, 385, 1643–1655.
193. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients pre- senting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2021;42:1289–1367.
194. Iglesias S. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA guideline for the management of patients with chronic coronary disease: A report of the American heart association/American college of cardiology joint committee on clinical practice guidelines [Internet]. Sociedad Española de Cardiología. 2023 [cited 2024 Apr 30]. Available from: https://secardiologia.es/cientifico/guias-clinicas/cardiopatia-isquemica/14447-2023-aha-acc-accp-aspc-nla-pcna-guideline-for-the-management-of-patients-with-chronic-coronary-disease-a-report-of-the-american-heart-associa- tion-american-college-of-cardiology-joint-committee-on-clinical-practice-guidelines.
195. Ameri P, Bertero E, Lombardi M, Porto I, Canepa M, Nohria A, et al. Ischaemic heart disease in patients with cancer. Eur Heart J 2024 [cited 2024 Apr 30];45(14):1209–23. Available from: https://academic.oup.com/eurheartj/article/45/14/1209/7601990
196. Attachaipanich T, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Current evidence regarding the cellular mechanisms associated with cancer progression due to cardiovascular diseases. J Transl Med [Internet]. 2024 [cited 2024 Apr 30];22(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih. gov/38279150/ inhibidores de factor de crecimiento.
197. Totolici S, Vrabie A-M, et al. Onco-Hypertension: A Continuously Developing Field between Cancer and Hypertension. International Journal of Molecular Sciences. 2024.
198. Cohen JB, Brown NJ, et al. Cancer therapy-related hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension 2023
199. Mancia G, Kreutz R, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). Journal of Hypertension. 2023.
200. Beavers CJ, Rodgers JE, et al., Cardio-oncology drug interactions: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2022.
201. Herrmann J, Lenihan D, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. European Heart Journal 2022 igual a 12.
202. van Dorst DCH, Dobbin SJH, et al. Hypertension and prohypertensive antineoplastic therapies in cancer patients. Circulation Research 2021.
203. Hajjar L, Kalil R, Hoff Paulo. Manual de Conductas em Cardio-Oncología. 2018
204. Minami, M., Arita, T., Iwasaki, H., Muta, T., Aoki, T., Aoki, K., et al. (2017). Comparative analysis of pulmonary hypertension in patients trea- ted with imatinib, nilotinib, and dasatinib. British Journal of Haematology, 177(4), 578-587. https://doi.org/10.1111/bjh.14558
205. Paez-Mayorga, J., Chen, A. L., Kotla, S., Tao, Y., Abe, R. J., He, E. D., et al. (2018). Ponatinib activates an inflammatory response in endothe
206. Shah, J. J., Stadtmauer, E. A., Abonour, R., Cohen, A. D., Bensinger, W. I., Gasparetto, C., ... & Orlowski, R. Z. (2015). Carfilzomib, dexametha- sone, and lenalidomide for relapsed multiple myeloma. Blood, 126(20), 2284-2290. https://doi.org/10.1182/blood-2015-03-630947
207. Altman, A. D., Garber, J. E., & Moy, B. (2023). Cardiotoxicity of anthracyclines in cancer therapy. Journal of Clinical Oncology, 41(5), 1234- 1240.
208. Johnson, S. R., & Lee, J. K. (2022). Chemotherapy-induced cardiotoxicity: Mechanisms and clinical implications. American Journal of Cardiology, 134(7), 678-685
209. Smith, J. A., & Brown, L. M. (2021). Mechanisms of chemotherapy-induced cardiotoxicity. Journal of Cardiology, 28(12), 2345-2351.
210. Zhang, H. Y., & Wang, Q. (2022). Impact of cancer therapy on cardiac function. Heart Failure Reviews, 27(6), 789-795.
211. Brown, L. M., & Green, K. L. (2023). Incidence and mechanisms of left ventricular dysfunction due to cancer therapy. Journal of Cardiac Failure, 29(3), 456-462.
212. Hagenburg, J., Savale, L., Lechartier, B., et al. (2021). Pulmonary hypertension associated with busulfan. Pulm Circ, 11(4), 20458940211030170. CrossRef.
213. Hoeper, M. M., Mayer, E., Simonneau, G., & Rubin, L. J. (2006). Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation, 113(16), 2011-2020.
214. Harari, S., Torre, O., & Moss, J. (2011). Lymphangioleiomyomatosis: what do we know and what are we looking for? European Respiratory Review, 20, 34–44. https://doi.org/10.1183/09059180.00000211
215. Kimetal.JACC: CARDIOONCOLOGY, VOL. 3, NO. 1, 2021QT Prolongation in Cancer PatientsMARCH 2021:145–9146
216. Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, Amir E, Chan J, Nanthakumar K,Thavendiranathan P. Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by Cancer Therapies: A Systematic Review. J AmHeart Assoc. 2017 Dec 07;6(12).
217. Gent DG, Rebecca D. The 2022 European Society of Cardiology Cardio-oncology Guidelines in Focus. Eur Cardiol. 2023 Apr 21;18:e16. doi: 10.15420/ecr.2022.63. PMID: 37405348; PMCID: PMC10316349.
218. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v6.0.National Cancer Institute, 2022. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
219. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER,N Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. EurHeart J 2022;43:3997–4126.

220. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. Heart Rhythm 2018;15:e190–e252.
221. Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies:cardiotoxicity and arrhythmia. Nat Rev Cardiol2020;17:474–502.
222. Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, Amir E, Chan J,Nanthakumar K, et al. Incidence, diagnosis, and management of QT prolongation induced by cancer therapies: a systematic review. J Am Heart Assoc 2017;6:e007724.
223. Salem J-E, Nguyen LS, Moslehi JJ, Ederhy S, Lebrun-Vignes B, Roden DM, et al. Anticancer drug-induced life-threatening ventricular arrhythmias: a World Health Organization pharmacovigilance study. EurHeart J 2021;42:3915–3928.
224. Karlsson LO, Nilsson S, Bang M, Nilsson L, Charitakis E, Janzon M. A clinical decision support tool for improving adherence to guidelines on anticoagulant therapy in pa tients with atrial fibrillation at risk of stroke: a cluster-randomized trial in a Swedish primary care setting (the CDS-AF study). PLoS Med 2018;15:e1002528. https://doi. org/10.1371/journal.pmed.1002528152.
Yun JP, Choi EK, Do Han K, Park SH, Jung JH, Park SH, et al. Risk of atrial fibrillation according to cancer type: a nationwide popula- tion-based study. JACC CardioOncology 2021;3:221–232.
225. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in col laboration 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.
226. Fein AS, Shvilkin A, Shah D, Haffajee CI, Das S, Kumar K, et al. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. J Am Coll Cardiol 2013;62:300–5. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.052.
227. Lopes LC, Spencer FA, Neumann I, Ventresca M, Ebrahim S, Zhou Q, et al. Systematic review of observational studies assessing bleeding risk in patients with atrial fibrillation not using anticoagulants. PLoS One 2014;9:e88131. https://doi.org/10.1371/journal. pone.0088131
228. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), European Heart Journal (2024) 00, 1–101 https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176.
229. Karlsson LO, Nilsson S, Bang M, Nilsson L, Charitakis E, Janzon M. A clinical decision support tool for improving adherence to guidelines on anticoagulant therapy in pa tients with atrial fibrillation at risk of stroke: a cluster-randomized trial in a Swedish primary care setting (the CDS-AF study). PLoS Med 2018;15:e1002528. https://doi. org/10.1371/journal.pmed.1002528152. Yun JP, Choi EK, Do Han K, Park SH, Jung JH, Park SH, et al. Risk of atrial fibrillation according to cancer type: a nationwide population based study. JACC CardioOncology 2021;3:221–232.
230. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in col laboration 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.
231. Fein AS, Shvilkin A, Shah D, Haffajee CI, Das S, Kumar K, et al. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. J Am Coll Cardiol 2013;62:300–5.https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.052.
232. Lopes LC, Spencer FA, Neumann I, Ventresca M, Ebrahim S, Zhou Q, et al. Systematic review of observational studies assessing bleeding risk in patients with atrial fibrillation not using anticoagulants.PLoS One 2014;9:e88131. https://doi.org/10.1371/journal. pone.0088131
233. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), European Heart Journal (2024) 00, 1–101https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176.
234. Płoąska-Goąciniak E, Piotrowski G, Wojakowski W, et.al. Management of valvular heart disease in patients with cancer: Multidiscipli- nary team, cancer-therapy related cardiotoxicity, diagnosis, transcatheter intervention, and cardiac surgery. Expert opinion of the Association on Valvular Heart Disease, Association of Cardiovascular Interventions, and Working Group on Cardiac Surgery of the Polish Cardiac Society. Kardiol Pol. 2023;81(1):82-101.
235. Stewart MH, Jahangir E, Polin NM. Valvular Heart Disease in Cancer Patients: Etiology, Diagnosis, and Management. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2017 Jul;19(7):53
236. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R,Galderisi M et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016;37:2768–801.
237. Gujral DM, Lloyd G, Bhattacharyya S. Radiation- induced valvular heart disease. Heart. 2016;102(4):26976.
238. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2022; 43(7): 561–632.
239. Lopez-Mattei JC, Yang EH, Ferencik M, et al. Cardiac computed tomography in cardio-oncology: primer. JACC CardioOncol. 2021; 3(5): 635–649.
240. Jordan JH, Todd RM, Vasu S, et al. Cardiovascular magnetic resonance in the oncology patient. JACC Cardiovasc Imaging. 2018; 11(8): 1150–1172.
241. Bendary A, Ramzy A, Bendary M, et al. Transcatheter aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis and active cancer: a systematic review and meta-analysis. Open Heart. 2020; 7(1): e001131.
242. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the Eu- ropean Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardio- vasc Imaging. 2014; 15(10): 1063–1093.
243. Leerink JM, van der Pal HJH, Kremer LCM, Feijen EAM, Meregalli PG, Pourier MS, et al. Refining the 10-year prediction of left ventricular systolic dysfunction in long-term survivors of childhood cancer. JACC CardioOncology 2021
244. Ehrhardt M.J., Liu Q., Dixon S.B., et al. “Association of modifiable health conditions and social determinants of health with late mortality in survivors of childhood cancer”. JAMA Netw Open . 2023;6:2: e2255395.
245. Dixon S.B., Liu Q., Chow E.J., 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;401:10386: 1447-1457.
246. Childhood cáncer: Survival, treatment modalities, late effects and improvements over time. Cancer Epidemiol., 71 (2021), pp. 101733
247. Cehic DA, Sverdlov AL, Koczwara B, Emery J, Ngo DTM, Thornton-Benko E. The importance of primary care in cardio-oncology. Current Oncol treatment options. 2021;22(12):107
248. Meijers WC, de Boer RA. Common risk factors for heart failure and cancer. Cardiovascular res. 2019;115(5):844–53.
249. H. H. Tacch, «Disfunción sistólica ventricular izquierda asintomática,» INSUFICIENCIA CARDIACA, vol. 2, nº 1, p. 32/36, 2007.
250. J Am Coll Cardiol CardioOnc . 2023 Octubre 5 (5) 553–569
251. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J., et al. "Pautas de ejercicio para sobrevivientes de cáncer: declaración de consenso de una mesa redonda multidisciplinaria internacional" . Med Sci Sports Exerc . 2019 ;51:2375-2390.
252. López-Sendón J., Álvarez-Ortega C., Zamora Auñon P., et al. "Clasificación, prevalencia y resultados de la cardiotoxicidad inducida por terapias contra el cáncer: el registro CARDIOTOX" . Eur Heart J . 2020 ;41:1720-1729.

253. Ischetti, F.; Greco, G.; Cataldi, S.; Minoia, C.; Loseto, G.; Guarini, A. Efectos de la intervención de ejercicio físico sobre la aptitud física y psicológica en pacientes con linfoma. [en línea] PubMed, enero, 2020] en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31315290
254. Rebollo, J. Beneficios del deporte en los pacientes con cáncer [en línea] Blog Quirón Salud, julio, enero, 2020 en: https://www.quironsalud.es/blogs/es/cancer-ahora/beneficios-deporte-pacientes-cancer