

[Cardiotoxicidad por quimioterapia. ¿Qué debo saber como paciente?, Pilar Zamora](#)

[Cardiotoxicidad inducida por los antiguos y los nuevos agentes antitumorales, José Ángel García Sáenz](#)

[Cardiotoxicidad inducida por radioterapia, Isabel Rodríguez](#)

[Prevención de cardiotoxicidad: nuevas estrategias en el manejo de los fármacos antitumorales, Miguel Canales](#)

[Nuevos biomarcadores de riesgo de tromboembolismo en pacientes con cáncer, Antonio López Farré](#)

[Biomarkers in early cardiotoxicity diagnosis and risk stratification, Daniella Cardinale](#)

[Papel de la ecocardiografía básica en el manejo de pacientes con cáncer, Teresa López Fernández](#)

[Heart failure in cancer patients, Daniel Lenihan](#)

[Hipertensión arterial secundaria al tratamiento del cáncer, Rocío Hinojar](#)

[Lesiones valvulares por radioterapia, José Juan Gómez de Diego](#)

[Insuficiencia cardiaca aguda tras tratamiento con quimioterapia, Leopoldo Pérez de Isla](#)

[Fibrilación auricular en el paciente con cáncer, Juan José González Ferrer](#)

[Early Treatment of Cardiotoxicity, Thomas Marwick](#)

[Protocolos de monitorización de cardiotoxicidad con quimioterapia y radioterapia, José Luis López Sendón](#)

Cardiotoxicidad por quimioterapia. ¿Qué debo saber como paciente?, Pilar Zamora

Se presentan tres casos clínicos a modo de ejemplo de lo que puede ser la presentación del problema de la cardiotoxicidad en la consulta diaria.

A partir de ahí se plantea lo que los pacientes deberían saber acerca de este tema: ¿qué es?, ¿cómo se presenta?, ¿qué fármacos la producen?, ¿a quién puede afectar?, ¿cómo se detecta? y, finalmente, si es evitable y qué podemos hacer para reducirla o mejorarla una vez se ha presentado.

Por último, se recomienda mantenerse bien informado y ante las dudas consultar al especialista.

[VOLVER/RETURN](#)

Cardiotoxicidad inducida por los antiguos y los nuevos agentes antitumorales, José Ángel García Sáenz

El mayor conocimiento de la biología molecular del cáncer está permitiendo identificar dianas moleculares y desarrollar tratamientos antineoplásicos cada vez más específicos. Estos nuevos tratamientos, junto con las terapias más clásicas, aumentan la supervivencia de nuestros pacientes, si bien con un perfil terapéutico estrecho, siendo la cardiotoxicidad uno de los aspectos más preocupantes.

El daño cardiaco de los citotóxicos clásicos, como la adriamicina, es diferente a los agentes de diana molecular, como el ejemplo de trastuzumab. Los primeros inducen un daño ultraestructural desde la primera infusión, dosis dependiente e irreversible. La cardiotoxicidad de los últimos es reversible con la interrupción del fármaco, y puede permitir la reintroducción del mismo. La monitorización periódica y la coordinación entre cardiólogos y oncólogos permite prevenir este evento y que haya más pacientes que sigan beneficiándose de estos tratamientos.

[VOLVER/RETURN](#)

Cardiotoxicidad inducida por radioterapia, Isabel Rodríguez

Las mejoras que se han producido en la detección y tratamiento del cáncer han dado origen a una nueva cohorte de pacientes que alcanzan una supervivencia suficiente para que puedan aparecer complicaciones derivadas de los tratamientos, entre ellos la radioterapia.

Los modelos tumorales en los que se ha estudiado el efecto cardiotóxico de la radiación son principalmente el cáncer infantil y el cáncer de mama, demostrando un beneficio clínico del tratamiento radioterápico incuestionable frente a la aparición de toxicidades entre ellas a nivel cardiovascular.

El efecto biológico final de las radiaciones ionizantes se puede expresar a las pocas horas, días, semanas e inclusive años tras la administración del tratamiento radioterápico, esto adquiere especial relevancia a la hora de realizar seguimientos prolongados en pacientes sometidos a radiaciones.

Resulta difícil y complejo separar la toxicidad producida por la radioterapia de la de otros tratamientos oncológicos como la cirugía, la quimioterapia teniendo en cuenta que la mayoría de los tratamientos se administran de manera secuencial o concomitante.

Respecto a la patogénesis de la toxicidad radica a nivel cardíaco, se afecta principalmente la vasculatura fina del corazón, secundariamente se producen cambios inflamatorios y eventualmente llevará a una fibrosis y engrosamiento de la capa media de los vasos.

Las mejoras tecnológicas en el campo de la radioterapia así como el mejor conocimiento de su interacción con los tejidos han permitido administrar tratamientos muy conformados al volumen blanco tumoral evitando de una manera significativa la radiación a nivel de tejidos sanos como el pulmón, el corazón, la médula espinal entre otros. El seguimiento prolongado de los pacientes irradiados con modernas técnicas en radioterapia confirmará la reducción de la cardiotoxicidad. La mejor forma de prevenir la cardiotoxicidad por radioterapia es evitar la irradiación innecesaria.

[VOLVER/RETURN](#)

Prevención de cardiotoxicidad: nuevas estrategias en el manejo de los fármacos antitumorales, Miguel Canales

Desde la introducción de las antraciclinas en la práctica clínica, la toxicidad cardiaca ha supuesto un motivo de preocupación constante dentro de la comunidad científica. La base molecular de su cardiotoxicidad parece ser distinta de su mecanismo terapéutico y ha sido atribuida a diferentes efectos, entre los que se incluyen la apoptosis, alteraciones en la homeostasis del hierro, desregulación del metabolismo del calcio y disfunción mitocondrial, todo ello relacionado con el estrés oxidativo.

Aunque el riesgo de cardiotoxicidad de las antraciclinas es dosis dependiente, es difícil predecir que pacientes presentan mayor riesgo de desarrollar esta complicación, incluso entre aquellos con factores de riesgo cardiovascular, cardiopatía o edad avanzada. Ello nos lleva a plantearnos una cuestión crítica en la prevención de la cardiotoxicidad por antraciclinas: ¿se han desarrollado estrategias eficaces para evitar o disminuir su cardiotoxicidad?

Las estrategias para prevenir la cardiotoxicidad de las antraciclinas incluyen la reducción de la velocidad de infusión mediante su administración en infusión continua, el empleo de análogos como la epirubicina o antracenodionas como la mitoxantrona, su encapsulamiento en liposomas, la administración concomitante de agentes cardioprotectores o el empleo de agentes antioxidantes. Sin embargo, todas estas estrategias han visto limitada su eficacia por diferentes motivos. A ello se une, la introducción en la práctica clínica de diferentes agentes antineoplásicos, con diferentes mecanismos de acción (anticuerpos monoclonales e inhibidores de tirosinacina), cuyo mecanismo de cardiotoxicidad también es diferente.

Por tanto, la prevención continua siendo la principal herramienta en el control de la cardiopatía inducida por los diferentes agentes antineoplásicos y la identificación precoz tiene un papel fundamental, antes de que el daño pueda ser irreversible. En este sentido, la colaboración entre cardiólogos y hematólogos/oncólogos es fundamental para establecer protocolos clínicos de seguimiento, que permitan la identificación precoz de esta complicación y la instauración de tratamientos que prevengan el desarrollo de insuficiencia cardiaca en los pacientes con cáncer.

[VOLVER/RETURN](#)

Nuevos biomarcadores de riesgo de tromboembolismo en pacientes con cáncer, Antonio López Farré

En el año 1865 Armand Trousseau describió por primera vez la existencia de una posible relación entre la trombosis, coagulación y cáncer.

En la actualidad, una de las principales complicaciones asociadas al cáncer es el riesgo de eventos tromboembólicos, principalmente trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar, en los que la activación de las plaquetas y del sistema de la coagulación evidentemente tienen un papel fundamental.

Actualmente, la enfermedad tromboembólica constituye una grave complicación en pacientes con cáncer convirtiéndose en la segunda causa de muerte en estos pacientes. Hasta el 50% de todos los pacientes con cáncer y hasta el 90% de los que tienen metástasis presentan anomalías hemostásicas.

Es evidente que uno de los biomarcadores más utilizados en el diagnóstico del tromboembolismo pulmonar y de la trombosis venosa profunda es la medida del dímero D circulante. Los dímero D, surgen de la degradación de la fibrina. Incluso, se ha asociado los niveles de dímero D con el tamaño del cáncer o con la capacidad de penetración de este. El problema es que la elevación de los niveles de dímero D ocurren cuando el proceso tromboembólico ya comenzó, y lo que interesa es poder predecir que pacientes con cáncer tienen un riesgo mayor de desarrollar un evento tromboembólico.

Se ha sugerido que la patogénesis de la enfermedad trombo-coagulante en pacientes diagnosticados de cáncer podría ser debido a una mayor sensibilización de la actividad plaquetaria y del sistema de la coagulación asociado al tratamiento con quimioterapia, la implantación de catéter centrales y/o a las cirugías empleadas para la extirpación del tumor. Sin embargo, cada vez son mayores las evidencias experimentales que sugieren que no estas son las únicas causas de la elevada incidencia de enfermedades trombo-coagulantes en individuos diagnosticados de cáncer, ya que, por ejemplo, se han descrito la frecuente aparición de fenómenos trombo-coagulantes de forma previa al tratamiento con quimioterapia o a la extirpación del tumor.

¿Por qué en los procesos cancerígenos se eleva el riesgo de que se produzcan episodios en los que existe una activación del sistema plaquetario y de la coagulación? En principio la respuesta sería que las células tumorales estimulan la activación de las plaquetas con el propósito de que durante el proceso de la agregación puedan de alguna manera embeberse con ellas y así se protegen de su reconocimiento por el sistema inmunitario, siendo un eficaz mecanismo para facilitar la diseminación de las células cancerígenas por la sangre y de esta manera invadir otros territorios del organismo. Además, las plaquetas son reservorios importantes de factores de crecimiento, incluido el factor de crecimiento plaquetario (PDGF) o el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), fundamentales

para que aumentar la permeabilización de la pared vascular, y por lo tanto, facilitar la penetración de la célula tumoral en el tejido, pero también estos factores de crecimiento van a promover el proceso de la angiogénesis y por lo tanto, el crecimiento tumoral.

Sin embargo, a pesar de estas teorías, tampoco está claro que la presencia de células tumorales y su acción sobre las plaquetas sea la causa de las enfermedades tromboembólicas en pacientes con cáncer, ya que en muchas ocasiones el evento trombótico precede a la formación del tumor. Es en este sentido, interesante conocer que se estima incluso que entre el 14-17% de sujetos que han sufrido un episodio tromboembólico espontáneo, sin factores de riesgo asociados ni causa aparente, tendrán un diagnóstico de cáncer en los siguientes dos años. En este sentido, nuestro grupo recientemente demostró por primera vez la existencia de cambios en el nivel de expresión de proteínas plasmáticas asociadas con trombosis y coagulación en mujeres portadoras de mutaciones en el gen BRCA-1 aunque no hubieran desarrollado cáncer de mama u ovario. Estos cambios eran compatibles con un estado pro-trombo-coagulante en las mujeres portadoras de BRCA-1. Estudios ulteriores de nuestro grupo han demostrado resultados similares en mujeres portadoras de BRCA-2 que no habían desarrollado cáncer.

[VOLVER/RETURN](#)

Biomarkers in early cardiotoxicity diagnosis and risk stratification, Daniella Cardinale

The diagnosis of cardiotoxicity by the evidence of symptomatic heart failure (HF) or asymptomatic decrease in left ventricular ejection fraction (LVEF) precludes any chance of preventing its development. We recently demonstrated that an early diagnosis of cardiotoxicity and a prompt treatment with ACE-inhibitors and beta-blockers is of crucial importance in determining full, partial or no recovery from anthracyclines(AC)-induced cardiomyopathy.^{1,2} This highlights the need for an early diagnosis of cardiac injury. Today, by using troponin we have the opportunity to detect CT-induced cardiotoxicity at a very early phase, long before any reduction in LVEF has occurred. Troponin is the gold standard biomarker for myocardial injury from any cause. Its evaluation during high-dose CT permits the early identification of patients at risk of developing cardiac dysfunction (CD),³ the stratification of cardiac risk after CT,⁴ thus allowing for preventive therapy in selected high-risk patients.⁵ More recently, we have also observed an increase in this marker in patients treated with standard doses of AC, and with new antitumoral agents. In

particular, in trastuzumab-treated patients, troponin identifies patients at risk for cardiotoxicity who are unlikely to recover from CD, despite HF therapy, allowing us to distinguish between reversible and irreversible cardiac damage.⁶ The possibility of identifying high-risk patients by means of troponin provides a rationale for targeted preventive strategies against cardiotoxicity. Indeed, a prophylactic treatment with enalapril, in patients with early troponin increase after CT seems to prevent CD and associated cardiac events not only in high-dose AC-treated patients, but also in patients treated with standard dose AC and trastuzumab-containing regimens.

1. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early Detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015;131:1981-1988.
2. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy. Clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:213-220.
3. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:517-522.
4. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of Troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004;109: 2749-2754.
5. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 2006;114:2474-2481.
6. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of Troponin I evaluation. *J Clin Oncol* 2010;28:3910-3916.

[VOLVER/RETURN](#)

Papel de la ecocardiografía básica en el manejo de pacientes con cáncer, Teresa López Fernández

La ecocardiografía es la técnica de imagen de elección en la monitorización de pacientes tratados con terapias oncológicas potencialmente cardiotóxicas.

La fracción de eyección, con sus limitaciones, es el parámetro considerado como clave durante y después del tratamiento para la toma de decisiones terapéuticas, tanto en el aspecto oncológico (continuar o cambiar un tratamiento) como en el cardiológicos (iniciar o no tratamiento de insuficiencia cardiaca)

El objetivo de la monitorización es realizar un diagnóstico temprano de los posibles problemas derivados del tratamiento con quimioterapia o radioterapia. Solo un tratamiento precoz nos ofrece la posibilidad de recuperar función ventricular. Las nuevas técnicas de imagen, no siempre disponibles, nos permiten un diagnóstico de disfunción ventricular en fase subclínica, pero en el caso de no disponer de ellas una monitorización cuidadosa de la fracción de eyección ha demostrado mejorar de forma significativa el pronóstico cardiovascular de los pacientes oncológicos

[VOLVER/RETURN](#)

Heart failure in cancer patients, Daniel Lenihan

Patients undergoing treatment for cancer, with any modalities such as chemotherapy and radiation, are at risk for the development of heart failure (HF) since these therapies represent significant stressors on the cardiovascular system. It is necessary to consider all the potential causes of HF when a patient is being treated for cancer. Patients being treated with cancer therapies known to be associated with cardiotoxicity should be considered high risk for the development of HF and thus are a Stage A ACC/AHA HF patient. Typical medications for the cancer patient with HF should be used, such as angiotensin converting enzyme inhibitors, selected beta blockers, and potentially aldosterone inhibitors or statin medications. Many cases of clinically evident cardiotoxicity can be reversible with early recognition and appropriate HF based therapy. For particularly high risk patients, prophylactic treatment with carvedilol and enalapril may be recommended. Hypertension, especially seen associated with anti-angiogenic agents, can be a precursor to HF. Survivors of cancer treatment are at very high risk for the development of HF by several different and related mechanisms. Screening for important cardiac diseases is a critical step in this population.

[VOLVER/RETURN](#)

Hipertensión arterial secundaria al tratamiento del cáncer, Rocío Hinojar

La hipertensión arterial y el cáncer son dos de las causas más importantes de mortalidad en el mundo occidental; la relación entre estas dos entidades clínicas son complejas y diversas. Tanto las clásicas y las más novedosas terapias contra el cáncer pueden causar hipertensión arterial a través de diferentes mecanismos; en algunos pacientes la hipertensión arterial severa y resistente obliga a suspender tratamientos citotóxicos efectivos. Entre las nuevas terapias contra el cáncer, los fármacos que interactúan con los factores de crecimiento del endotelio vascular son los más frecuentemente implicados en la aparición de la hipertensión, principalmente a través de la disminución de la síntesis de óxido nítrico. Por otra parte, estudios retrospectivos han sugerido una relación entre el tratamiento antihipertensivo y el aumento de riesgo de cáncer, suponiendo una gran preocupación sanitaria; sin embargo la evidencia en conjunto es muy contradictoria para establecer conclusiones.

A lo largo de la presentación resumiremos el papel de la quimioterapia en la patogénesis de la hipertensión arterial así como nociones generales sobre el manejo de esta complicación en pacientes oncológicos.

[VOLVER/RETURN](#)

Lesiones valvulares por radioterapia, José Juan Gómez de Diego

Aunque el daño cardíaco por radioterapia es un problema menos conocido que la toxicidad por quimioterapia, la patología cardíaca también es el principal problema de los pacientes que sobreviven a un cáncer que incluyó en el tratamiento la radioterapia. Emplearemos el caso clínico de una paciente que presenta insuficiencia cardíaca aguda como consecuencia de lesiones valvulares causadas por radioterapia como ejemplo de este cuadro clínico y revisaremos los mecanismos de daño cardíaco y las principales conclusiones del documento de expertos en el que se recoge el consenso sobre cómo se debe hacer la valoración cardiovascular en estos pacientes.

[VOLVER/RETURN](#)

Insuficiencia cardiaca aguda tras tratamiento con quimioterapia, Leopoldo Pérez de Isla

Durante esta presentación se abordará la relación entre fármacos quimioterápicos y toxicidad cardiaca aguda. Si bien no es un problema frecuente, sí que es un hecho que tanto el oncólogo como el cardiólogo deben ser conscientes de su existencia para actuar de forma eficaz y conjunta en su tratamiento. Se describirán las principales situaciones y su manejo más adecuada, basado en la mejor información científica basada en la evidencia disponible en el momento actual.

[VOLVER/RETURN](#)

Fibrilación auricular en el paciente con cáncer, Juan José González Ferrer

En los pacientes oncológicos la fibrilación auricular no es un trastorno infrecuente y además de los riesgos convencionales que se presentan en la población general presentan factores adicionales, como la enfermedad en sí y su tratamiento, que justifican que su incidencia sea mayor de lo esperado. Por otro lado el manejo médico es muy complejo, muy interferido por la comorbilidad de base, y no totalmente estudiado en los estudios aleatorizados. En conclusión la fibrilación auricular en pacientes con cáncer es especialmente prevalente y constituye un reto adicional para los médicos tratantes.

A lo largo de la presentación expondremos un caso clínico que pretende mostrar los problemas que encontramos en este conjunto de pacientes para implementar las recomendaciones de prevención cardioembólica y la doble cara de la moneda de las diversas estrategias para la reducción de los síntomas.

[VOLVER/RETURN](#)

Early Treatment of Cardiotoxicity, Thomas Marwick

The benefit of early treatment of subclinical dysfunction is a difficult topic to study for several reasons. The time course of cardiotoxicity is such that we inevitably focus on short-term responses, which may or may not be pertinent to outcomes decades later. Adequate risk assessment is critical to planning efficient therapy.

The simplest protective strategies are logistic, related to the dose and timing of chemotherapy. Nonspecific myocardial protection (beta-blockade, ACE inhibitors or angiotensin receptor blockade) is especially effective in situations where the heart's capacity to respond to stress is compromised (eg trastuzumab). Other treatments (eg. dextrazoxane, statins) are directed towards the inhibition of specific off-target effects. Discontinuation of cancer chemotherapy is rarely required.

There are three potential strategies in the prevention of cardiotoxicity – no formal strategy (ie. treatment of heart failure should it occur), uniform cardioprophylaxis (ie preventive treatment of all patients) and detection and selective treatment of LV impairment. A modeling approach to these alternatives will be presented.

[VOLVER/RETURN](#)

Protocolos de monitorización de cardiotoxicidad con quimioterapia y radioterapia, José Luis López Sendón

Ciertos tipos de cáncer aumentan el riesgo cardiovascular, especialmente el de insuficiencia cardiaca. En los primeros meses la disfunción ventricular está directamente relacionada con tratamiento quimioterápico cardiotóxico y a largo plazo el aumento de los factores de riesgo desempeña un papel más relevante.

La identificación precoz de cardiotoxicidad es fundamental, ya que la respuesta al tratamiento es mejor cuanto más precoz se inicia. Por ello, la valoración de la función ventricular en condiciones basales y durante el seguimiento a corto medio y largo plazo se considera cada vez más una estrategia necesaria en la práctica clínica.

El problema surge cuando se realiza el cálculo del incremento de estudios cardiológicos con imagen necesarios, imposible de implementar de forma efectiva en la mayoría de los hospitales.



Simposio Internacional: Cardio-oncología: retos asistenciales y de investigación

International Symposium: Challenges of Cardio-oncology

Madrid, 19 y 19 de junio de 2015

Madrid, June 18-19, 2015

La única solución es la elaboración consensuada de protocolos locales que permitan la identificación precoz de alteraciones cardiacas de acuerdo con los recursos disponibles

Durante la presentación se revisan los protocolos actuales en este sentido

[VOLVER/RETURN](#)

*Todos los derechos de propiedad intelectual son del autor. Queda prohibida la reproducción total o parcial de la obra sin autorización expresa del autor.

© FUNDACIÓN RAMÓN ARECES. Todos los derechos reservados.

*All intellectual property rights belong to the author. Total or partial reproduction of the work without express permission of the author is forbidden. © FUNDACIÓN RAMÓN ARECES. All rights reserved.