

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

Consensus Statement on Diagnosis, Prevention and Treatment of Anticancer Therapy Cardiotoxicity Brief version

Coordinadores

Jorge Lax, Daniel Piñeiro

Área de Normatizaciones y Consensos

Mariano Falconi

Comité de Redacción

Roberto Agüero

Mario Barugel

Alejandra Bermann

Leonardo Celano

Carolina Chacon

Matías Chacon

Cecilia Cravero

Horacio Di Fonzo

Mirta Diez

Alfredo D'Ortencio

Alicia Elli

Silvia Ferrandini

Hugo Grancelli

Carlos Labadet

Daniel Lewi

Marcelo Melero

Rodolfo Pizarro

Pedro Politi

Luisa Rafailovici

Bertha Roth

Daniel Santos

María Estela Tettamanti

Jorge Thierer

Clelia Vico

Marta Zerga

Marcelo Zylberman

Contenidos

- Introducción y definición de cardiotoxicidad
- Radioterapia
- Insuficiencia cardíaca
- Isquemia miocárdica
- Hipertensión arterial
- Trombosis venosa
- Arritmias e intervalo QT prolongado
- Bibliografía

INTRODUCCIÓN Y DEFINICIÓN DE CARDIOTOXICIDAD

Introducción

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

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

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

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

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

Definición de cardiotoxicidad

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

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

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

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

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

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

Recomendaciones

Teniendo en cuenta la información disponible, el grupo de trabajo recomienda las siguientes conductas.

RADIOTERAPIA

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

- Se recomienda que en los pacientes que inicien, reciban o hayan recibido radioterapia en el tórax o el cuello se evalúe el riesgo de complicaciones cardiovasculares determinando:
 - edad en el momento del tratamiento;
 - campo radiante recibido por el paciente;
 - tipo de radiación;
 - forma de planificación;
 - dosis recibida (diaria y total);
 - volumen total del corazón irradiado, en el caso de radioterapia en el tórax con radioterapia tridimensional;
 - uso concomitante de agentes antineoplásicos potencialmente cardiotoxicos;
 - riesgo cardiovascular empleando alguno de los puntajes (*scores*) disponibles (de Framingham, de Reynolds, de Procam, Qrisks, Score Assing, Systematic COronay Risk Estimation [SCORE], Regicor, Sistema de puntuación de la OMS

para países de la Región B de las Américas. De acuerdo con el Ministerio de Salud de la Nación y con el Consenso de Prevención de la Sociedad Argentina de Cardiología se recomienda especialmente el empleo de este último sistema) (*Clase I, Nivel de evidencia C*).

- Se recomienda que en los pacientes que inicien, reciban o hayan recibido radioterapia en el tórax o en el cuello se corrijan estrictamente los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, hipercolesterolemia, tabaquismo, sobrepeso u obesidad, sedentarismo) (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- Se recomienda que en los pacientes que reciban radioterapia en el tórax o en el cuello y presenten antecedentes cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, angina inestable, angina crónica estable, insuficiencia cardíaca, cardiopatías congénitas, valvulopatías, miocardiopatías, pericardiopatías, arritmias, accidente cerebrovascular transitorio o definitivo, cirugía cardíaca o de los grandes vasos) o síntomas y signos (angor, disnea, síncope, soplos cardíacos o vasculares) sospechosos de cardiopatía se evalúe antes del inicio de la radioterapia, según corresponda, la presencia de enfermedad coronaria, disfunción ventricular, enfermedades valvulares, pericárdicas, trastornos del sistema de conducción o presencia de enfermedad carotídea (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- Se recomienda que en los pacientes mayores de 45 años que reciban radioterapia en el tórax se evalúe 5 años la presencia de enfermedad coronaria mediante anamnesis, examen físico, ECG y una prueba de provocación de isquemia (ergometría, perfusión miocárdica o ecocardiograma con apremio) (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- Se recomienda que en los pacientes menores de 45 años que reciban radioterapia en el tórax se evalúe 10 años después la presencia de enfermedad coronaria mediante anamnesis, examen físico, ECG y una prueba de provocación de isquemia (ergometría, perfusión miocárdica o ecocardiograma con apremio) (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- Se recomienda que en los pacientes que inicien, reciban o hayan recibido radioterapia en el tórax y se detecte enfermedad coronaria isquémica, disfunción ventricular, pericardiopatías, valvulopatías o trastornos del sistema de conducción, sintomático o asintomático se indique el tratamiento convencional de ellas (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- Se recomienda que en los pacientes que reciban radioterapia en el cuello se evalúe 5 años después la presencia de enfermedad carotídea mediante anamnesis, examen físico y ecografía y Doppler (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- Puede recomendarse que en los pacientes que reciban radioterapia en el tórax y presenten riesgo cardiovascular moderado (10-19% de eventos en los siguientes 10 años) o alto (mayor del 20% de eventos en los siguientes 10 años) se evalúe la presencia

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

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

INSUFICIENCIA CARDÍACA

Recomendaciones para la evaluación cardiovascular antes del tratamiento antineoplásico

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

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

- La evaluación de la FEVI, incluso en pacientes asintomáticos, de acuerdo con los siguientes tiempos:
 - después de la administración de la mitad de la dosis prevista de antraciclina, o
 - después de la administración de una dosis acumulada de 300 mg/m² de doxorubicina, 450 mg/m² de epirubicina, 60 mg/m² de mitoxantrona, o
 - después de la administración de una dosis acumulada de 240 mg/m² de doxorubicina o 360 mg/m² de epirubicina en pacientes menores de 15 años o de más de 60 años (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
 - antes de cada administración de un ciclo de antraciclinas y después de 3, 6 y 12 meses de

la finalización de la terapia con antraciclinas (*Clase I, Nivel de evidencia C*).

- La reducción de la FEVI de más de un 20% respecto de la basal, a pesar de una función ventricular adecuada o una declinación del 10% hasta caer a menos del 45% requiere reevaluación, la suspensión del tratamiento y seguimiento clínico estricto (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- Se recomienda la reevaluación de la función cardíaca hasta 10 años después del tratamiento con antraciclinas en pacientes que en el momento del tratamiento tenían menos de 15 años de edad y entre los mayores de 15 años, con dosis acumulativa de doxorubicina de más de 240 mg/m² o epirubicina de más de 360 mg/m² (*Clase I, Nivel de evidencia C*).

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

- La evaluación basal de la FEVI con imágenes cardíacas antes de iniciar el tratamiento con trastuzumab, cada 3 meses mientras dure el tratamiento y luego a los 12 y 18 meses. Si queda con disfunción ventricular izquierda sintomática o caída de la FEVI mayor de 10 puntos absolutos porcentuales, reevaluación anual (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- Una disminución de la FEVI de 16 puntos absolutos porcentuales o del 1% al 15% con respecto a la basal hasta caer por debajo de lo normal o la aparición de síntomas o signos de insuficiencia cardíaca son indicación de suspensión temporal del tratamiento por cuatro semanas, inicio de tratamiento para la falla cardíaca y reevaluación de la FEVI. Si no se recupera, debe suspenderse el tratamiento; de lo contrario, puede reiniciarse (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- La reducción de la FEVI a valores intermedios (menos de 16 puntos absolutos de disminución) no es indicación de suspensión del tratamiento, sino de una reevaluación de la FEVI en cuatro semanas (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- Si la FEVI basal se halla ligeramente deteriorada (40-50%), en pacientes mayores de 65 años o con hipertensión arterial, deben evaluarse en forma interdisciplinaria el contexto clínico y el riesgo-beneficio e iniciarse el tratamiento si los beneficios potenciales son mayores (*Clase II, Nivel de evidencia C*).

Recomendaciones para el empleo de biomarcadores

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

Recomendaciones para la prevención de la insuficiencia cardíaca

- El dexrazoxano en pacientes en tratamiento por enfermedad metastásica que han recibido una dosis acumulada de doxorubicina ≥ 300 mg/m² y tienen

indicación de continuar con el tratamiento (*Clase IIa, Nivel de evidencia A*).

- Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II y los betabloqueantes pueden tener un efecto preventivo beneficioso en pacientes de riesgo alto (mayores de 50 años, con factores de riesgo, uso de antraciclinas en dosis altas asociadas con trastuzumab o radioterapia) (*Clase IIa, Nivel de evidencia C*).

Recomendaciones para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca

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

ISQUEMIA MIOCÁRDICA

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

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

- Empleo preferente de *stent* metálico siempre que sea posible (*Clase IIa, Nivel de evidencia C*).
- Tratamiento preventivo con bloqueantes cálcicos y nitritos (*Clase IIb, Nivel de evidencia B*).

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

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

- En todo paciente que inicie tratamiento con agentes antineoplásicos se debe controlar la tensión arterial (TA) (semanalmente durante las primeras 8 semanas, luego cada 2 a 3 semanas hasta la finalización del tratamiento y después de finalizado este, en forma habitual) y evaluar el riesgo cardiovascular empleando alguno de los puntajes (*scores*) disponibles (de Framingham, de Reynolds, de Procam, Qrisks, Score Assing, Systematic Coronary Risk Estimation [SCORE], Regicor, Sistema de puntuación de la OMS para países de la Región B de las Américas. De acuerdo con el Consenso de Prevención de la Sociedad Argentina de Cardiología se recomienda especialmente el empleo de este último sistema) (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- En todo paciente que presente hipertensión arterial (HTA) antes, durante o después de un tratamiento con agentes antineoplásicos debe evaluarse e iniciarse tratamiento de acuerdo con las normas del The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) teniendo por objetivo una TA < 140/90 (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- En todo paciente que presente un incremento ≥ 20 mm Hg en la TA diastólica durante el tratamiento con agentes antineoplásicos, aun cuando la cifra absoluta se mantenga en el rango “normal”, debe iniciarse tratamiento de acuerdo con las normas del JNC 7 (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- En todo paciente que deba iniciar tratamiento con agentes inhibidores de la angiogénesis (IA) y presenten HTA debe retrasarse la indicación del IA hasta que se controle la TA (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- En todo paciente que suspenda o finalice un tratamiento con IA debe controlarse estrechamente la TA para evitar la hipotensión arterial (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- En todo paciente que suspenda o finalice un tratamiento con IA y presente hipotensión arterial debe suspenderse el tratamiento antihipertensivo (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- En todo paciente que haya recibido tratamiento con IA se debe controlar la TA y evaluar el riesgo cardiovascular periódicamente (*Clase I, Nivel de evidencia C*).
- En pacientes que presenten HTA antes o durante el tratamiento con agentes antineoplásicos debe considerarse evitar o suspender otras drogas y/o fármacos que contribuyan a aumentar la TA (alcohol, antiinflamatorios no esteroideos, corticoides, eritropoyetina, simpaticomiméticos) (*Clase II, Nivel de evidencia C*).
- En pacientes en tratamiento con IA que presenten HTA y control inadecuado de la TA a pesar de tratamiento óptimo puede reducirse la dosis del IA o suspenderse temporariamente su indicación (*Clase II, Nivel de evidencia C*).
- En pacientes en tratamiento con IA que presenten HTA y control inadecuado de la TA, a pesar de tratamiento óptimo, que obligue a suspender temporariamente su indicación puede reiniciarse el tratamiento antineoplásico con la misma droga o con otra una vez controlada adecuadamente la TA (*Clase II, Nivel de evidencia C*).
- En pacientes en tratamiento con IA que presenten HTA grado 2-3 y control inadecuado de la TA, a pesar de tratamiento óptimo, o que presenten antecedentes de emergencia hipertensiva debe suspenderse definitivamente su indicación (*Clase III, Nivel de evidencia C*).
- Los agentes inhibidores del factor de crecimiento endotelial (VEGF-2) (bevacizumab, suritinib, sorafenib, pazopanib y vandotani) están contraindicados en pacientes con infarto agudo de miocardio reciente, angina inestable, trombosis arterial reciente, HTA no controlada, insuficiencia cardíaca no controlada o prolongación del intervalo QT (*Clase III, Nivel de evidencia C*).

TROMBOSIS VENOSA

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

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

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

- No retirar el catéter venoso central (CVC) si funciona normalmente, y mientras sea necesario para el tratamiento, en los pacientes con cáncer que tienen una trombosis venosa profunda (TVP) relacionada con el CVC (*Clase IIa, Nivel de evidencia C*).
- Tratamiento anticoagulante con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en los pacientes con cáncer que tienen una TVP relacionada con el CVC, y sin contraindicaciones para el uso de anticoagulantes, durante todo tiempo que se mantenga colocado el CVC, y hasta 3 meses después de su retiro (*Clase I, Nivel de evidencia B*).
- Retiro del CVC y el control clínico en los pacientes con cáncer que tienen una TVP relacionada con el CVC y contraindicaciones para el tratamiento

anticoagulante; cuando estas se resuelven se recomienda el tratamiento anticoagulante con HBPM durante por lo menos tres meses (*Clase I, Nivel de evidencia C*). Cuando persisten las contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante, el médico deberá estimar el riesgo-beneficio individual del tratamiento anticoagulante en cada caso.

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

- Tratamiento con HBPM para la prevención primaria de la tromboembolia venosa (TEV) en los pacientes ambulatorios con cáncer (p. ej., tumores sólidos localmente avanzados, o con metástasis) y sin contraindicaciones para el uso de anticoagulantes, que tienen un puntaje de riesgo alto u otros factores de riesgo adicionales de padecer esta enfermedad, desde el comienzo y hasta el final de la quimioterapia y que acepten un riesgo de sangrado mayor que el de no usar anticoagulantes (*Clase IIa, Nivel de evidencia A*).
- No utilizar los fármacos antivitaminas K (AVK) para la prevención primaria de la TEV en los pacientes ambulatorios con cáncer (p. ej., tumores sólidos localmente avanzados, o con metástasis) que reciben quimioterapia y tienen un puntaje de riesgo alto u otros factores de riesgo adicionales de padecer esta enfermedad (*Clase III, Nivel de evidencia A*).
- Tratamiento con HBPM para la prevención primaria de la TEV en los pacientes ambulatorios con un diagnóstico reciente de mieloma múltiple, y sin contraindicaciones para el uso de anticoagulantes, que reciben agentes IA (p. ej., talidomida, lenalidomida) más dexametasona o quimioterapia (*Clase I, Nivel de evidencia B*).

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

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

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

- Tratamiento con anticoagulantes por vía parenteral para la TEV de los pacientes con cáncer, sin contraindicaciones para el uso de anticoagulantes, durante 3-6 meses y por tiempo indefinido mientras el cáncer está en actividad, independientemente del tratamiento antineoplásico recibido (*Clase I, Nivel de evidencia B*).

dicaciones para el uso de anticoagulantes, durante 3-6 meses y por tiempo indefinido mientras el cáncer está en actividad, independientemente del tratamiento antineoplásico recibido (*Clase I, Nivel de evidencia B*).

- Comenzar el tratamiento por vía parenteral con anticoagulantes en los pacientes con cáncer en actividad que tienen una alta probabilidad clínica de padecer una TEV, y sin contraindicaciones para el uso de anticoagulantes, en vez de no realizar el tratamiento hasta tener los resultados objetivos que confirman el diagnóstico de esta enfermedad (*Clase IIa, Nivel de evidencia C*).
- Tratamiento anticoagulante parenteral inicial con HBPM, en vez de los AVK, para la TEV de los pacientes con cáncer, y sin contraindicaciones para el uso de anticoagulantes, durante 3-6 meses y por tiempo indefinido mientras el cáncer está en actividad, independientemente del tratamiento antineoplásico recibido (*Clase IIa, Nivel de evidencia B*).
- Colocación de un filtro en la vena cava inferior en los pacientes con cáncer y una TVP, cuando existen contraindicaciones para el tratamiento anticoagulante y para aquellos con una embolia de pulmón (EP) recurrente a pesar de un tratamiento anticoagulante adecuado, independientemente de haber recibido o no un tratamiento antineoplásico (*Clase I, Nivel de evidencia B*).
- Trombolíticos en los pacientes con cáncer cuidadosamente seleccionados que tienen una EP masiva e hipotensión arterial (presión arterial sistólica < 90 mm Hg), sin un riesgo alto de sangrado, independientemente de haber recibido o no un tratamiento antineoplásico (*Clase IIa, Nivel de evidencia B*).

ARRITMIAS E INTERVALO QT PROLONGADO

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

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

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

BIBLIOGRAFÍA

- Albin A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for

cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:14-25.

- Cardinale D, Sandri MT. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:121-9.
- Cheng H, Force T. Why do kinase inhibitors cause cardiotoxicity and what can be done about it? *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:114-20.
- Curigliano G, Mayer EL, Burstein HJ, Winer EP, Goldhirsch A. Cardiac toxicity from systemic cancer therapy: a comprehensive review. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:94-104.
- Dolci A, Dominici R, Cardinale D, Sandri MT, Panteghini M. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use. *Am J Clin Pathol* 2008;130:688-95.
- Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol* 2005;23:2900-2.
- Hanrahan EO, Gonzalez-Angulo AM, Giordano SH. Overall survival and cause-specific mortality of patients with stage T1a, bN0M0 breast carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25:4952-60.
- Health situation in the Americas: basic indicators 2011. Pan American Health Organization/World Health Organization Regional Health Observatory, 2011. www.paho.org/rho
- Khouri MG, Douglas PS, Mackey JR, Martin M, Scott JM, Scherrer-Crosbie M, Jones LW. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues. *Circulation* 2012;126:2749-63.
- Lal H, Kolaja KL, Force T. Cancer genetics and the cardiotoxicity of the therapeutics. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:267-74.
- Mertens AC, Yasul Y, Neglia JP. Late mortality experience in five year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2001;19:3163-72.
- Newby LK, Rodriguez I, Finkle J, Becker RC, Hicks KA, Hausner E, Chesler R, Harper C, Targum S, Berridge BR, Lewis E, Walker DB, Dollery C, Turner JR, Krucoff MW. Troponin measurements during drug development- considerations for monitoring and management of potential cardiotoxicity: an educational collaboration among the Cardiac Safety Research Consortium, the Duke Clinical Research Institute, and the US Food and Drug Administration. *Am Heart J* 2011;162:64-73.
- Primer reporte de vigilancia de enfermedades no transmisibles 2011. Grupo ad hoc de vigilancia de enfermedades no transmisibles/Comisión de vigilancia en salud/ Mercosur.
- Schmitz KH, Prosnitz RG, Schwartz AL, Carver JR. Prospective surveillance and management of cardiac toxicity and health in breast cancer survivors. *Cancer* 2012;118(8 Suppl):2270-6.
- Scott JM, Khakoo A, Mackey JR, Haykowsky MJ, Douglas PS, Jones LW. Modulation of anthracycline-induced cardiotoxicity by aerobic exercise in breast cancer: current evidence and underlying mechanisms. *Circulation* 2011;124:642-50.
- Steingart RM, Bakris GL, Chen HX, Chen MH, Force T, Ivy SP, et al. Management of cardiac toxicity in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *Am Heart J* 2012;163:156-63.
- Yeh ET. Cardiotoxicity induced by chemotherapy and antibody therapy. *Annu Rev Med* 2006;57:485-98.