

Artículos de Interés

Cardiooncología en Austria: cardiotoxicidad y vigilancia de las terapias contra el cáncer: Documento de posición del Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Austriaca de Cardiología

Extraído de Jutta Bergler-Klein, Peter P Rainer, Markus Wallner. Wien Klin Wochenschr. 2022 May 4;doi: 10.1007.

La supervivencia en el cáncer mejora continuamente debido a la evolución del tratamiento oncológico. Por lo tanto, los efectos secundarios cardiovasculares a corto y largo plazo adquieren una importancia crucial para el resultado general. La cardiotoxicidad no solo se presenta como insuficiencia cardíaca, sino también como hipertensión resistente al tratamiento, isquemia coronaria aguda con ruptura de placa o vasoespasmos, tromboembolismo, arritmia, hipertensión pulmonar, disfunción diastólica, miocarditis aguda y otras. Las recomendaciones recientes han propuesto estrategias de vigilancia y evaluación del riesgo cardíaco de referencia. Los principales desafíos son la disponibilidad de recursos de monitorización e imágenes, incluida la ecocardiografía con deformación longitudinal de seguimiento de manchas (GLS), biomarcadores séricos como los péptidos natriuréticos (NT-proBNP) y troponinas cardíacas altamente sensibles. Este consenso austriaco abarca la aparición de cardiotoxicidad en fármacos antiproliferativos frecuentes contra el cáncer, radioterapia, inhibidores de puntos de control inmunitarios y consideraciones de seguimiento cardíaco en supervivientes de cáncer en el contexto del entorno sanitario austriaco. Es importante optimizar los factores de riesgo cardiovascular y las cardiopatías preexistentes sin retrasar el tratamiento oncológico. Si la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) se deteriora durante el tratamiento del cáncer (de $>10\%$ a $<50\%$) o la tensión miocárdica disminuye ($>15\%$ de cambio en GLS), el inicio temprano de terapias cardioprotectoras (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, angiotensina o bloqueadores de los receptores beta) y se debe reevaluar la FEVI antes de interrumpir el tratamiento. Recientemente se demostró que los puntos de corte más bajos de FEVI

son factibles en pacientes con cáncer de mama para permitir un tratamiento anticancerígeno óptimo. La cooperación cardiooncológica interdisciplinaria es fundamental para el manejo óptimo de los pacientes con cáncer.

Recientes recomendaciones han propuesto estrategias de vigilancia para la detección oportuna de cardiotoxicidad en pacientes sometidos a quimioterapia u otro tratamiento oncológico. Sigue habiendo controversia sobre los métodos óptimos y cuándo iniciar la medicación cardíaca para continuar con las terapias contra el cáncer que salvan vidas. Los principales desafíos son la disponibilidad de recursos de monitorización e imagen. Además, el cáncer y las enfermedades del corazón interactúan entre sí. Se necesita una cooperación cardiooncológica interdisciplinaria para mejorar el manejo y el resultado a largo plazo de los pacientes con cáncer y prevenir las complicaciones cardiovasculares de las terapias contra el cáncer.

La cardiotoxicidad debida a la terapia contra el cáncer no solo se define como insuficiencia cardíaca (IC), sino que con frecuencia se presenta como arritmia, fibrilación auricular (FA), bloqueo auriculoventricular (AV) o taquicardia ventricular (TV), prolongación del intervalo QT, hipertensión arterial, rotura de placa con síndromes coronarios agudos, vasoespasmos coronarios, síndrome de Takotsubo, tromboembolismo, hipertensión pulmonar, disfunción diastólica, fallo cardíaco con fracción de eyección preservada y miocarditis.

Aunque se han sugerido diferentes puntos de corte, en las declaraciones de posición actuales de la ESC, la disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer (CTRCD, por sus siglas en inglés) se define como cualquier reducción de la FEVI $<50\%$ o $>10\%$ de

reducción absoluta desde el valor inicial que cae por debajo de la FEVI 50% (EACVI 53%) considerado como el límite inferior de la normalidad. Además, se sugiere un deterioro de >15% de la tensión longitudinal global basal en la ecocardiografía de seguimiento de manchas para la detección temprana del deterioro funcional del miocardio.

El inicio de la cardiotoxicidad se ha descrito como agudo, durante la quimioterapia, temprana a corto plazo dentro de 1 año y a largo plazo después

de 1 año. Tradicionalmente, la cardiotoxicidad se caracterizaba como irreversible (tipo I), por ejemplo, en antraciclinas, debido a la apoptosis y necrosis de las células miocárdicas, o reversible (tipo II), por ejemplo, en trastuzumab debido al aturdimiento aditivo de la función miocárdica; sin embargo, estas categorías se debaten, ya que existe superposición. El tratamiento del cáncer relacionado con la lesión y la disfunción del miocardio es un proceso continuo y también se refleja en el aumento de biomarcadores.

LV-DYSFUNKTION	
Drug	Frequency
Anthracyclines	
Doxorubicin, epirubicin, idarubicin	rare to moderate
Alkylating agents	
Cyclophosphamide, ifosfamide	moderate
Antimetabolites	
Clofarabine	moderate
Antimicrotubule agents	
Docetaxel	moderate
Antibody-based TKI	
Bevacizumab, trastuzumab	rare to moderate
Proteasome inhibitor	
Bortezomib	rare
Small molecule TKI	
Dasatinib, imatinib, lapatinib, sunitinib	rare to moderate

ISCHEMIA	
Drug	Frequency
Antimetabolites	
Capecitabine, 5-FU	moderate to frequent
Antimicrotubule agents	
Paclitaxel, docetaxel	rare
Antibody-based TKI	
Bevacizumab	rare
Small molecule TKI	
Erlotinib, sorafenib	rare to moderate

VENOUS THROMBEMBOLISM	
Drug	Frequency
Alkylating agents	
Cisplatin	moderate
Angiogenesis inhibitors	
Lenalidomide, thalidomide	frequent
Histone deacetylase inhibitor	
Vorinostat	moderate
Small molecule TKI	
Erlotinib	moderate
Oestrogen receptor modulators	
Tamoxifen, raloxifen, toremifene	moderate
Aromatase inhibitors	
Anastrozole, letrozole, exemestane	moderate

MYOCARDITIS / PERICARDITIS	
Drug	Frequency
Immune checkpoint inhibitors	
Ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, avelumab, durvalumab	rare
Alkylating agents	
Cyclophosphamide	rare

HYPERTENSION	
Drug	Frequency
Antibody-based TKI	
Bevacizumab	frequent
Small molecule TKI	
Sorafenib, sunitinib	frequent

BRADYCARDIA	
Drug	Frequency
Antiangiogenesis inhibitor	
Thalidomide	frequent
Antimicrotubule agent	
Paclitaxel	frequent

QT PROLONGATION	
Drug	Frequency
Histone deacetylase inhibitor	
Vorinostat	rare
Miscellaneous	
Arsenic trioxide	frequent
Small molecule TKI	
Dasatinib, nilotinib	rare to moderate
Lapatinib	frequent
Oestrogen receptor modulators	
Tamoxifen, raloxifen, toremifene	rare
Aromatase inhibitors	
Anastrozole, triptorelin, leuprolide, histrelin	rare
Androgen deprivation	
GnRH analogues	
Goserelin, triptorelin, leuprolide, histrelin	rare
GnRH antagonists	
Degarelix, abarelix	rare
CDK4/6 inhibitors	
Ribociclib	rare to moderate
CYP17 inhibitors	
Abiraterone	rare

Incidence: 0-5%, Rare, 5-20% moderate, >20% frequent; TKI: Tyrosine kinase inhibitor; modified after ref. 107,167,168.

Tabla 1. Toxicidad cardiovascular de las terapias antineoplásicas

En todos los pacientes con cáncer tratados con terapia potencialmente cardioprotóxica, generalmente se recomienda controlar estrictamente los factores de riesgo cardiovascular sin retrasar la terapia oncológica. En el riesgo potencial de CTRCD e IC, la FEVI debe determinarse antes y periódicamente durante el tratamiento, generalmente mediante ecocardiografía y vigilancia de biomarcadores. Si la FEVI se deteriora, se debe volver a evaluar la FEVI después de 2 semanas antes de suspender el tratamiento oncológico, especialmente en pacientes asintomáticos. Si la FEVI se

deteriora >10 % a valores <50 %, o en esfuerzo alterado (cambio >15 % en GLS), se recomiendan de inmediato inhibidores de la ECA o ARA-II y betabloqueantes para evitar un mayor deterioro ya que estos pacientes tienen un alto riesgo de desarrollar fallo cardíaco. Los pacientes con deterioro asintomático o sintomático de la FEVI durante o después del tratamiento oncológico deben ser tratados de acuerdo con las guías de IC actuales. El inicio óptimo y temprano del tratamiento de la IC se asocia con una mejor función del VI después de la quimioterapia.

Toxicidad pulmonar relacionada con inhibidores del punto de control inmunitario

Extraído de Hazim Bukamur, Heather Katz, Mohamed Alsharedi, Akram Alkrekshi, Yousef R Shweihat, Nancy J Munn. Southern Medical Journal 2020 Nov;113(11):600-605.

El desarrollo de inhibidores de puntos de control ha cambiado el paradigma del tratamiento del cáncer. Los inhibidores de puntos de control nivolumab, pembrolizumab y cemiplimab se dirigen a los receptores PD-1, mientras que durvalumab, avelumab y atezolizumab se dirigen al ligando PD 1. Ipilimumab se dirige al antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos. Usados como monoterapia o en combinación, estos inhibidores han demostrado una eficacia notable en el melanoma, el cáncer de pulmón, el cáncer urotelial y muchos otros tumores sólidos, y las indicaciones continúan evolucionando. Los inhibidores de puntos de control se toleran bien en comparación con la quimioterapia tradicional. Los principales perfiles de efectos adversos son toxicidades idiosincrásicas mediadas por el sistema inmunitario que resultan de la activación anormal de las células T autorreactivas, que pueden provocar inflamación en cualquier sistema orgánico. Los órganos más

comúnmente afectados son el intestino, los pulmones, la piel y el sistema endocrino. Es importante reconocer la toxicidad pulmonar, y puede ser más difícil de diagnosticar en pacientes con cáncer de pulmón, dada la naturaleza del curso de la enfermedad y el tratamiento. Este artículo de revisión se centra en todos los efectos adversos pulmonares de un solo inhibidor de PD-1 (nivolumab) que se han descrito en la literatura. Estas complicaciones incluyen disnea, neumonitis, derrame pleural, sarcoidosis pulmonar, tuberculosis pulmonar, neumonía organizativa fibrinosa aguda, neumonía organizativa, neumonía eosinofílica, síndrome de dificultad respiratoria del adulto y cavitación pulmonar. Los médicos deben ser conscientes de estas toxicidades y estar atentos al recetar estos medicamentos en pacientes con disfunción pulmonar conocida debido a enfermedades pulmonares crónicas o cáncer de pulmón.

Casos Clínicos

Reacciones adversas a radiofármacos: radiofármacos hepáticos

Extraído de Humeyra Battal, Asuman Yekta Ozer. Nucl Med Commun 2021 Apr 1;42(4):352-359.

Los radiofármacos son compuestos radiactivos utilizados en medicina nuclear, que consisten en un resto radiactivo y una parte farmacéutica. Los radiofármacos se utilizan con fines diagnósticos (predominantemente) y terapéuticos (en menor medida). Las reacciones adversas a medicamentos son respuestas a medicamentos indeseables,

inesperadas y, a menudo, dañinas que ocurren cuando el medicamento se administra en dosis terapéuticas. Las reacciones adversas son más leves y raras porque los radiofármacos contienen pequeñas cantidades de productos farmacéuticos y se administran al paciente en dosis pequeñas. La principal causa de las raras reacciones adversas a los radiofármacos no

es la radiación en sí, sino la parte farmacéutica. Los ejemplos de reacciones adversas que se encuentran con frecuencia en los radiofármacos incluyen náuseas, disnea, broncoespasmo, disminución de la presión arterial, picazón, sofocos, urticaria, escalofríos, tos, bradicardia, calambres musculares, mareos, fiebre, infección, shock y otras reacciones alérgicas. Los derivados del ácido iminodiacético ^{99m}Tc , el coloide de azufre ^{99m}Tc , el coloide de albúmina ^{99m}Tc y los compuestos de citrato de ^{67}Ga -galio se utilizan con frecuencia como agentes de diagnóstico por imagen del hígado. Las reacciones adversas observadas en los radiofármacos para el hígado son generalmente

náuseas, vómitos, eritema, sofocos, erupción generalizada, picazón, urticaria, eventos respiratorios y fiebre. Hay raros casos reportados de muerte. Debido al uso generalizado de radiofármacos en la actualidad, se han vuelto importantes las reacciones adversas. La notificación de eventos adversos es importante, ya que alertar a los profesionales de la salud sobre estos problemas, evaluar la magnitud de los problemas, mejorar la precisión del diagnóstico y determinar los métodos de tratamiento de las reacciones adversas ayudará a minimizar los efectos negativos. Por esta razón, es de gran importancia identificar y reportar adecuadamente los efectos adversos observados.

Aspergillus terreus

Aspergillus terreus pertenece a la división Ascomycota, Clase Euascomycetes.

Se caracteriza por un micelio macrosifonado, hialino y tabicado. Cabezas aspergiliares con conidióforos cenocíticos y vesículas subesféricas, con dos series de fiálides en ángulos de 180 grados.

Es un hongo implicado en onicomycosis, otomicosis e infecciones bronquiopulmonares en pacientes inmunodeprimidos.

Se han reportado multitud de casos clínicos en distintas áreas clínicas, como por ejemplo queratitis e infecciones cutáneas, entre otras.

Presenta una peculiaridad de especial interés en su tratamiento y es su refractariedad a la Anfotericina B. Una publicación (1) donde coexiste Aspergilosis, COVID19 y anomalías en el microbioma fecal recomienda el uso temprano de antifúngicos, entre ellos anidulafungina y azoles. La experiencia de esta serie, usan combinaciones de candinas y azoles. Dando nota a la imagen, las alternativas más recomendables son las equinocandinas y el voriconazol.



Figura 1. Aspecto macroscópico de *Aspergillus terreus* (cara convexa en agar Sabouraud, temperatura ambiente)

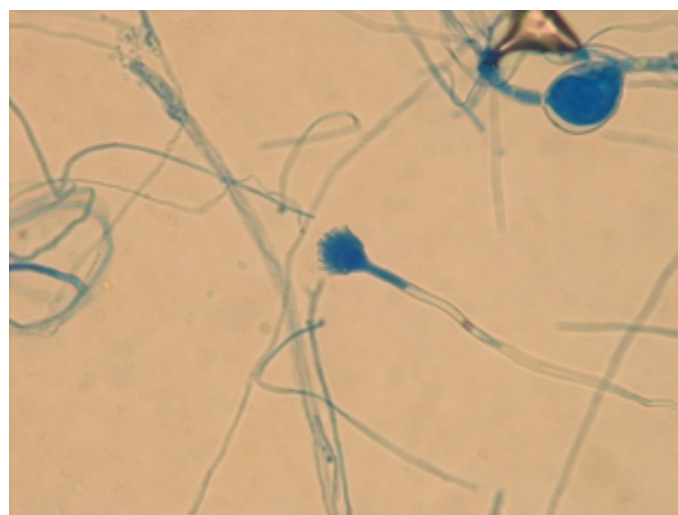


Figura 2. Cabeza conidial de *Aspergillus terreus*. Microscopía 40X; azul de lactofenol. Conidióforos hialinos, débil septación y delgados. La cabeza conidial se compone de métula y fiálides típicas o biseriadas.

Imágenes cedidas por el Dr. Tomás García Lozano; médico Facultativo Especialista en Microbiología y Parasitología; Servicio de Laboratorio Clínico; Fundación Instituto Valenciano de Oncología (FIVO)

1. Zuo T, Zhan H, Zhang F, Liu Q, Tso EYK, Lui GCY, Chen N, Li A, Lu W, Chan FKL, Chan PKS, Ng SC. Alterations in Fecal Fungal Microbiome of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization until Discharge. *Gastroenterology*. 2020 Oct;159(4):1302-1310.