

## Detección precoz de la cardiotoxicidad posquimioterapia (segunda parte)

### Early Detection of Postchemotherapy Cardiotoxicity (Second Part)

Yvonne Yolanda Cárdenas Torres<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0002-7523-8502>

Manuel Bazán Milian<sup>2</sup> <http://orcid.org/0000-0002-7331-5332>

Niurka Segura Llanes<sup>3</sup> <http://orcid.org/0000-0002-8961-8629>

Christine Leopold<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0001-8425-1218>

<sup>1</sup>Regional Hospital of Sangre Grande. Trinidad y Tobago.

<sup>2</sup>Instituto Nacional de Oncología. La Habana, Cuba.

<sup>3</sup>Instituto Cubano de Oftalmología. La Habana, Cuba.

\* Autor para la correspondencia: [yvoncarto@gmail.com](mailto:yvoncarto@gmail.com)

#### RESUMEN

**Introducción:** El desarrollo de las sociedades necesita pautas y recomendaciones para que estas puedan guiar el quehacer hacia los pacientes que sufren de cáncer, así como valorar, consensuar y estratificar su riesgo previo al tratamiento; esta es la piedra angular de un diagnóstico temprano que permita continuar con la medicación oncológica.

**Objetivo:** Exponer la utilidad de los nuevos algoritmos utilizados en el diagnóstico temprano de la lesión cardíaca subclínica, basados en biomarcadores séricos y técnicas de imagen.

**Métodos:** El estudio del funcionamiento de la fibra muscular cardíaca ofrece datos que permiten actuar de manera preventiva con un seguimiento y una valoración durante la terapia oncológica con óptimos resultados para el paciente. La disfunción ventricular posquimioterapia y la insuficiencia cardíaca son las complicaciones más temidas por la gran implicación en el pronóstico, pues limita el arsenal terapéutico. El término de cardiotoxicidad permisiva podría cambiar la mente y la perspectiva de muchos oncólogos que temen suspender tratamiento oncológico debido a estas complicaciones.

**Conclusiones:** La cardiotoxicidad es una de las complicaciones más importantes en la gran mayoría de los cánceres. La búsqueda de nuevos biomarcadores séricos y de imagen como indicadores de alto riesgo al daño preclínico, unido a una visión cardiooncológica y una adecuada rehabilitación física, mejoran el pronóstico cardiovascular de los pacientes oncológicos.

**Palabras clave:** enfermedades cardiovasculares; neoplasias; factores de riesgo; quimioterapia e insuficiencia cardíaca.

#### ABSTRACT

**Introduction:** The development of societies demands the existence of guides and recommendations to orient what should be done with patients suffering from cancer, which allows assessing, agreeing and stratifying their risk prior to treatment. These guidelines and

recommendations are the cornerstone of an early diagnosis that allows continuing with the oncological medication.

**Objective:** To show the usefulness of the new algorithms used in the early diagnosis of subclinical heart injury, based on serum biomarkers and imaging techniques.

**Methods:** The study of cardiac muscle fiber functioning offers data that allow preventive action with follow-up and assessment during oncological therapy, with optimal patient outcomes. Postchemotherapy ventricular dysfunction and heart failure are the most feared complications due to their great prognostic implication, as they limit the therapeutic arsenal. The term *permissive cardiotoxicity* could change the mind and perspective of many oncologists who fear to stop oncologic treatment because of these complications.

**Conclusions:** Cardiotoxicity is one of the most significant complications in the vast majority of cancers. The search for new serum and imaging biomarkers as indicators of high risk to preclinical damage, together with a cardioncological vision and adequate physical rehabilitation, improves the cardiovascular prognosis of oncological patients.

**Keywords:** cardiovascular diseases; neoplasias; risk factors; chemotherapy and heart failure.

Recibido: 15/09/2023

Aceptado: 15/11/2023

## Introducción

En la primera parte de este artículo se describió la correlación entre las enfermedades cardiovasculares y el cáncer, se enfatizaron algunos de los factores de riesgos comunes entre ambas que pueden estar presentes en un mismo individuo. Se definieron los mecanismos biomoleculares que pueden desarrollarla cardiotoxicidad, así como las drogas anticánceres que pueden precipitar cualquiera de las formas de presentación clínica.

El desarrollo de las sociedades científicas necesita pautas y recomendaciones que guíen el quehacer hacia estos pacientes; valorar y estratificar su riesgo en consenso previo al tratamiento es la piedra angular de un diagnóstico temprano, que permita continuar con la medicación oncológica.

Por lo extenso del artículo se decidió fraccionarlo en dos partes. Esta segunda parte tiene como objetivo exponer aspectos actuales y esclarecer algunos puntos de vista relacionados con nuevos algoritmos utilizados en el diagnóstico temprano de la lesión subclínica, que han sido desarrolladas con este fin, pero sin dejar de mencionar la fracción de eyección (FE).

## Métodos

### ¿Cómo identificar injuria cardíaca subclínica durante el tratamiento anticáncer?

1- Biomarcadores séricos:

a). Troponinas: La troponina T cardíaca (cTnT) y la troponina I cardíaca (cTnI) son proteínas estructurales exclusivas del corazón, por lo tanto, son marcadores específicos de órganos, pero no específicos de la enfermedad. El aumento de la cTn basal ( $> 40$  ng/L y  $> 14$  ng/L para troponina I y T de alta sensibilidad (hs-cTnI y hs-cTnT, respectivamente) se asoció con un riesgo cuádruple de desarrollar disfunción del ventrículo izquierdo (LVD).<sup>(1,2)</sup>

Los biomarcadores cardíacos en la evolución del riesgo inicial y en la vigilancia del que recibe terapias cardiopélicas contra el cáncer son enfoques sinérgicos y complementarios y es importante que se consideren juntos a exámenes de imagen.<sup>(3)</sup> Cardinale y otros<sup>(4)</sup> en sus primeras investigaciones demostraron que el valor predictivo de la troponina en el desarrollo de la cardiotoxicidad al evaluarse después a las 72 h de la primera quimioterapia.

Sobre todo, la troponina I es un marcador de injuria miocárdica de utilidad, se ha demostrado su capacidad diagnóstica como marcador de daño miocárdico precoz en pacientes expuestos fundamentalmente a antraciclina.<sup>(2,4,5)</sup>

Un estudio realizado en 251 mujeres que recibieron trastuzumab para el cáncer de mama (CM) HER2 positivo temprano, informó que el 19 % de las pacientes que desarrollaron disfunción cardíaca durante el tratamiento con trastuzumab tenían troponina I ultrasensible positiva al inicio ( $> 80$  ng/L).<sup>(5)</sup>

Además, el nivel alto de cTnI basal fue un predictor de falta de recuperación a pesar de la terapia óptima para la I.<sup>(4,5)</sup>

Se recomienda su utilización en los pacientes expuestos a antraciclina con mayor riesgo, tanto por las dosis acumuladas o por la presencia de factores de riesgo para el desarrollo de disfunción ventricular posquimioterapia (DV-QT). Este biomarcador tiene un alto valor predictivo negativo y su presencia permite identificar a pacientes con peor pronóstico cuando existe una elevación persistente de sus cifras.<sup>(4,6,7)</sup>

La troponina I es un marcador bien establecido, altamente sensible y específico de lesión miocárdica con una amplia ventana diagnóstica. Se ha demostrado que un aumento de la troponina-I dentro de los tres días posteriores a la quimioterapia en dosis altas predice una reducción de la FEVI.<sup>(4)</sup>

b). Péptidos natriuréticos (PN): El péptido natriurético cerebral (BNP) o fracción N-terminal del propéptido natriurético de tipo B (NT-proBNP), son marcadores con utilidad significativa en la evaluación y el manejo de pacientes con IC. Aunque actualmente, se consideran como marcadores de predicción de cardiotoxicidad en pacientes que reciben algunas quimioterapias que pueden ser potencialmente cardiopélicas, su función en el campo de la cardiooncología está menos definido que en el caso de las troponinas.<sup>(8)</sup>

Hay estudios que sugieren por ejemplo que el NT-proBNP se eleva precozmente después de la quimioterapia en una dosis altas,<sup>(9)</sup> y la persistencia de niveles elevados se ha relacionado con el desarrollo de la disfunción ventricular en los pacientes tratados con antraciclina.<sup>(9,10)</sup>

Por otro lado, Lenihan y otros<sup>(11)</sup> en el año 2016, demostraron el potencial del BNP en los pacientes que reciben tratamiento con antraciclinas donde los valores superiores de este marcador por encima de 100 pg/mL son consistente con la disminución de la FEVI o el desarrollo de IC clínica.

En un metaanálisis<sup>(12)</sup> donde se incluyeron 61 estudios con un total de 5691 pacientes y un seguimiento mediano de 6 meses, la neoplasia más frecuente fue el cáncer de mama en un 43 % de los pacientes estudiados, y los tratamientos antitumorales más frecuente recibidos fueron las antraciclinas y los receptores de factor de crecimiento epidérmico (HER2, por sus siglas en inglés). Se demostró que los PN se encontraron significativamente elevados respecto a los niveles basales durante el tratamiento antitumoral, sobre todo en el caso de las antraciclinas. Sin embargo, no se encontró una asociación consistente entre el aumento de PN y la predicción de disfunción VI.<sup>(12)</sup>

Estos hallazgos suponen que estos biomarcadores probablemente se relacionen más con la presencia de IC, independientemente de la FEVI, por lo que podrían aportar un valor pronóstico más que para el diagnóstico de la cardiotoxicidad. Sin embargo, las guías de Cardiooncología 2022,<sup>(7)</sup> los definen como los biomarcadores potenciales en la estratificación de riesgo en desarrollar cardiotoxicidad, cuando se encuentran elevados previo al tratamiento oncológico.<sup>(7)</sup> Así es que, un cambio en los valores de NP al inicio puede predecir desarrollo de DV- QT en un futuro.<sup>(13,14)</sup> El incremento del BPN > 100 ng/mL y el NT- proBNP > 125 ng/mL se vio asociado a eventos adversos posteriores, por lo tanto se recomienda su medición basal en pacientes de alto y muy alto riesgo.<sup>(7,15)</sup>

2. Técnicas de imagen cardíaca: Estas desempeñan una función fundamental en la toma de decisiones clínicas durante la terapia en el proceso del cáncer, tanto la ecocardiografía avanzada como la resonancia magnética cardíaca (CMR) han sido muy útil en el diagnóstico temprano y en el tratamiento de la DV-QT,<sup>(16,17,18)</sup> y se deben adaptar de acuerdo al riesgo basal estimado y a la manifestación esperada de DV.<sup>(19,20)</sup> Tal es así que se realizarán en cualquier momento, si los pacientes que reciben terapias cardiotoxícas presentan nuevos síntomas cardíacos.<sup>(7)</sup>

Entre ellas hay cierta variabilidad, por lo que se recomienda utilizar la misma modalidad de imagen durante todo el tratamiento, ej. La ecocardiografía transtorácica en 3D o 2D (3D-TTE, 2D-TTE) y la (CMR). Debe destacarse que la frecuencia de monitorización durante la terapia se basaría en la experiencia y la disponibilidad del centro de salud donde se realice.<sup>(17,18)</sup> La TTE es la técnica de imagen preferida para la estratificación del riesgo basal, ya que proporciona una evaluación cuantitativa de la función del VI y el ventrículo derecho (VD), la dilatación de la cámara, la hipertrofia del VI, las anomalías del movimiento de la pared regional, la función diastólica, la hipertrofia ventricular derecha (HVD), la presión arterial pulmonar (PAP) y la enfermedad pericárdica, que pueden influir en la decisión terapéutica.<sup>(7,16,17)</sup>

La imagen CV tiene una función importante en la identificación de los pacientes con ECV subclínica, porque determina el grado de comorbilidad cardíaca preexistente antes de las

decisiones con respecto a la terapia contra el cáncer, y sirve como referencia para la identificación de cambios durante el tratamiento y el seguimiento a largo plazo.<sup>(3,7,17,20,21,22)</sup> En aquellos pacientes con ventanas ecocardiográficas de mala calidad, debe considerarse el uso de contraste o de la realización de CMR.<sup>(17,23,24)</sup>

Si la FEVI en estado basal se encuentra por debajo de los valores estimados de (53 % - 50 %), se recomienda la realización del *Strain Longitudinal Global* (GLS) que evalúa la deformación de las fibras cardíacas con disposición longitudinal, radial y circunferencial. Es importante particularmente la evaluación requerida en pacientes con FEVI de baja normalidad para confirmar o no, el daño miocárdico asintomático.<sup>(25)</sup>

La estructura helicoidal del corazón formada por tres capas de fibras miocárdicas demuestra que la función sistólica del VI es una acción coordinada entre ellas (contracción longitudinal, acortamiento circular y engrosamiento radial) y la fracción de eyección evalúa predominantemente la función radial.<sup>(18)</sup>

Un metaanálisis evaluó el valor del GLS en predecir una futura reducción significativa de la FEVI,<sup>(26)</sup> que hizo disminuir el sobre diagnóstico de DV-QT y guiar la terapia cardioprotectora con más especificidad de la técnica cuando el umbral recomendado de disminución relativa del GLS fue de > 15 % en relación con el basal.<sup>(6,26,27)</sup>

Otro estudio reciente realizado por Lambert y otros,<sup>(28)</sup> compararon la CMR y la FEVI ecocardiográfica bidimensional (2D), y las mediciones del GLS para la detección de cardiotoxicidad, y encontraron que la FEVI derivada de CMR y la GLS derivada de la ecocardiografía tenían la variabilidad temporal y del observador, óptima para la detección de la cardiotoxicidad de la terapia contra el cáncer.

Técnicas como el *Speckle Tracking* (STE) han mejorado la evaluación no invasiva de la deformación miocárdica respecto a la 2DE convencional que aportan una información exacta en las fases iniciales de las enfermedades del miocardio.<sup>(29)</sup> Un estudio observacional que incluyó 105 pacientes con cáncer de mama monitorizados por una evaluación ecocardiográfica seriada durante el tratamiento con antraciclina, demostró que la ecografía tridimensional de seguimiento de manchas STE, fue predictiva y precedió a la disfunción cardíaca relacionada con el cáncer (CTRCD), que tiene un valor agregado sobre 2D/3D LVEF y 2D GLS recomendados actualmente, que ofrece una evaluación específica de inicio oportuno del tratamiento cardioprotector.<sup>(30)</sup>

En los casos de cáncer de mama izquierda, la intervención quirúrgica de reconstrucción o los implantes de silicona hacen imposible la determinación del *Strain Longitudinal* (SL) en una proporción considerable de pacientes. El uso de la ventana subcostal puede ser una alternativa y la medición del SL desde plano subcostal parece tener una buena correlación con los valores obtenidos desde plano apical, así como tener buena fiabilidad.<sup>(31)</sup>

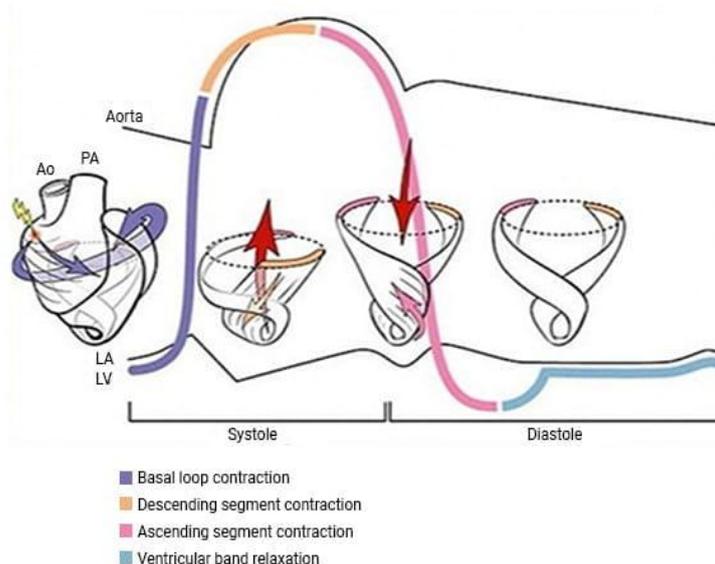
Todas las técnicas de imagen mencionadas, evalúan la función de la fibra miocárdica, pues para hacer su trabajo más eficiente el corazón se contrae y se relaja y genera movimientos de rotación que, por ser opuestos en base y ápex, determinan la torsión del miocardio. Así se logra mantener en condiciones normales, una fracción acortamiento de (30 %) y una fracción de eyección de (55 a 65 %).

En nuestros días, el gran artífice del reconocimiento de esta estructuración miocárdica, se debe al Dr. Francisco Torrent Guasp (1931-2005), quien, con la teoría del funcionamiento

del corazón, por la agrupación de las fibras musculares constituyen el miocardio ventricular en una banda continua que se enrolla en una doble hélice; hizo que el estudio de la acción mecánica cardíaca recuperara la importancia que le corresponde, aunque nunca creyó que la sangre pudiera entrar en el ventrículo izquierdo si no fuera por un mecanismo de succión.<sup>(32,33)</sup> Esta teoría fue comprobada y aplicada en el año 2013 por el cirujano cardiovascular el Dr. Trainini y otros<sup>(34)</sup> para el tratamiento quirúrgico de la IC.

Durante el período eyectivo el miocardio se acorta en todas las dimensiones, esto es en sentido longitudinal, circunferencial y radial. El acortamiento de las fibras circunferenciales contribuye a reducir el diámetro diastólico de la cavidad en eje corto; la deformación de las fibras subendocárdicas es muy importante, además de contribuir a su acortamiento, confiere a las regiones basales una rotación horaria.<sup>(32)</sup>

El torque de las fibras subepicárdicas, con mayor radio de curvatura, se contraen simultáneamente con las subendocárdicas y las circunferenciales, induce la rotación antihoraria del ápex, que da como resultado la torsión del VI. Estos movimientos rotacionales opuestos de ambos extremos de la cavidad ventricular determinan un movimiento de torsión, con lo que se logra una mayor eficiencia mecánica sin incrementar el costo energético muscular.<sup>(35)</sup> Así es que, el período de contracción isovolumétrica se inicia con la contracción de la lazada basal, la eyección rápida y lenta con la contracción del segmento descendente (sístole), la relajación isovolumétrica y el llenado rápido por la contracción del segmento ascendente (succión), la diástasis y la patada auricular por la relajación de toda la banda miocárdica (diástole) (fig. 1).<sup>(36)</sup>



**Fig. 1-** Esquema de contracción y relajación.<sup>(36)</sup>

De esta forma el producto de deformación ya descrito con el SLG, y el giro o *twist* del VI (VI-tw) puede disminuir en los pacientes tratados con antraciclina, este producto de deformación ha sido descrito por varios autores que concluyeron que el cambio temprano en

el índice GLS x VI-tw parece ser un buen predictor del desarrollo futuro de la cardiotoxicidad inducida por antraciclina.<sup>(37,38)</sup>

### **Cardioprotección y seguimiento a largo plazo**

Las estrategias cardioprotectoras generales para prevenir la cardiotoxicidad de la terapia contra el cáncer incluyen estrategias que son comunes a otras formas de la enfermedad cardiovascular como algunas que son específicas para el cáncer y la terapia contra el cáncer, y que la insuficiencia cardíaca a menudo es una afección multifactorial.<sup>(7,39,40,41)</sup> Al relacionar esta teoría en el contexto de cardiotoxicidad los pacientes con la enfermedad cardiovascular establecida o subclínica tendrán menos reserva funcional cardíaca y, por tanto, tolerarán menos lesiones adicionales antes de que los síntomas y signos de cardiotoxicidad se hagan clínicamente evidentes.

En consecuencia, muchos factores de riesgo cardiovascular modificables y no modificables tradicionales se asocian con un mayor riesgo de CTRCD.<sup>(42,43)</sup> Las estrategias dirigidas a reducir el riesgo asociado con factores de riesgo modificables descritas con anterioridad, tienen el potencial de mejorar el estado general de salud cardiovascular y, por lo que, reduce el riesgo de la cardiotoxicidad.

Las intervenciones cardioprotectoras específicas que se han probado en ensayos controlados aleatorios incluyen el tratamiento concurrente con dexrazoxano y el tratamiento concurrente o posterior con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, bloqueadores de beta-adrenoceptores y estatinas.<sup>(7,42,44)</sup>

### **Dexrazoxano**

El dexrazoxano protege el corazón contra la cardiotoxicidad de la antraciclina, a través de la interacción del compuesto original con TOP2B (topoisomerasa II beta), que previene el daño al ADN y el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Es un agente quelante del hierro con efectos cardioprotectores documentados. Aunque originalmente se pensó que el efecto cardioprotector del dexrazoxano estaba relacionado con sus propiedades quelantes del hierro, lo que lleva al secuestro citosólico de hierro, la evidencia más reciente sugiere que la inhibición de la formación del complejo doxorubicina-topoisomerasa, que conduce a una reducción de la apoptosis, la ferroptosis y la necroptosis, también pueden desempeñar su función.<sup>(42,45)</sup> Aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés), en los Estados Unidos en los años 1995 y 2014, fue designado un medicamento no apto para la prevención de la miocardiopatía en niños y adolescentes de 0 a 16 años de edad tratados con antraciclina, con la posibilidad de reducir el efecto anticancerígeno, y de aumentar el riesgo de neoplasias malignas secundarias.<sup>(44,45,46)</sup>

El temor a estos efectos llevó a la Agencia Europea de Medicamentos en el año 2011 a restringir su uso en pacientes con cáncer de mama metastásico avanzado, que reciben altas dosis acumulativas de doxorubicina o epirubicina. En el año 2017, se revocó su decisión anterior y permitió que también se administrara dexrazoxano a niños y adolescentes que probablemente sean tratados con altas dosis acumulativas de antraciclina.<sup>(47,48)</sup>

Un estudio demostró que la administración concomitante de dexrazoxano en pacientes con miocardiopatía preexistente permitió la administración exitosa de quimioterapia basada en antraciclina sin descompensación cardíaca. Durante la quimioterapia, la fracción media de

eyección del VI (FEVI) disminuyó del (39 % al 34 %), pero ningún paciente desarrolló insuficiencia cardíaca sintomática.<sup>(49)</sup>

Un ensayo aleatorio, retrospectivo incluyó que 2 177 pacientes que recibieron antraciclinas con o sin trastuzumab, el dexrazoxano redujo el riesgo de insuficiencia cardíaca clínica y eventos cardíacos en pacientes con cáncer de mama sometidas a quimioterapia sin un impacto significativo en los resultados del cáncer.<sup>(50)</sup>

Una evaluación de cuatro ensayos aleatorizados en niños que recibieron antraciclinas con o sin dexrazoxano concluyó que: el dexrazoxano se asoció con un efecto cardioprotector casi 20 años después de la exposición inicial a la antraciclina.<sup>(45)</sup>

### **Estrategias de bloqueo neurohormonal**

La justificación para el uso de los antagonistas neurohormonales en el tratamiento y la prevención de la insuficiencia cardíaca, es que la respuesta a una lesión miocárdica puede inducir una activación neurohormonal compleja y correlacionarse con la gravedad de la disfunción ventricular posterior y al desarrollo de la insuficiencia cardíaca. El uso de los bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) y antagonistas de los receptores mineralocorticoides (ARM), son intuitivos para atenuar o prevenir los efectos cardiotóxicos de la terapia contra el cáncer.<sup>(51,52,53)</sup>

Mientras que la cardiotoxicidad implica la disfunción y muerte de los cardiomiocitos, mediada por las roturas del ADN, la inhibición de las vías de supervivencia celular y la activación de la apoptosis, las terapias neurohormonales parecen carecer de las capacidades mecanicistas para contrarrestar estos eventos a nivel celular.<sup>(51)</sup> Aunque se ha demostrado que el carvedilol reduce la apoptosis cardiomiocitaria inducida por doxorubicina in vitro,<sup>(52)</sup> faltan datos similares para otros BB y ACEI/BRA.

Independientemente de la ausencia de meritoriedad biológica robusta, se han realizado múltiples estudios pequeños y medianos para probar la hipótesis de que la modulación neurohormonal con BB y/o IECA/BRA pueden prevenir o atenuar CTRCD,<sup>(7,51)</sup> al tolerar mal un aumento de la poscarga, estos pacientes necesitan de un adecuado tratamiento antihipertensivo que mejore su sintomatología.

Un metaanálisis incluyó estudios aleatorizados que informaron sobre la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), después de 6 meses de quimioterapia en pacientes con cáncer, que recibieron betabloqueantes o inhibidores de la ECA/BRA para la prevención de la cardiotoxicidad en comparación con los controles, y mostraron que los pacientes bajo quimioterapia basada en antraciclina tienen un beneficio moderado pero significativo en la FEVI de los betabloqueantes o ACE/BRA. Aunque recomienda que se necesitan ensayos sobre otros fármacos neurohumorales (espironolactona) y enfoques hipolipemiantes para mejorar la protección de los pacientes cardiooncológicos.<sup>(53)</sup>

A pesar de esto, Gregoriotti y otros,<sup>(54)</sup> recientemente en un estudio prospectivo incluyó 635 pacientes con cáncer mamario que recibieron QT con antraciclinas y anti HER2. La evaluación cardiovascular de seguimiento durante el tratamiento fue con ecocardiografía y NT-ProBNP durante 24 meses. Del total de pacientes 51 desarrollaron CTRCD, y fueron tratadas con la terapia convencional descrita anteriormente. En aquellas pacientes donde los

síntomas de IC persistían, se inició el tratamiento con sacubitril/valsartan a dosis de 100 mg (sacubitril 49 mg/valsartan 51 mg) por/día, y se ajustó el tratamiento según la tolerancia. Los resultados fueron muy alentadores, se mostró que este tratamiento produjo una remodelación ventricular con la recuperación de la FEVI y la disminución de los PN-ProBNP, y mostró ser una opción de tratamiento prometedora y excelente para este grupo de pacientes.

### Estatinas

Además de su efecto hipolipemiante, se sabe que las estatinas tienen efectos antiinflamatorios pleiotrópicos que teóricamente pueden atenuar la cardiotoxicidad de la terapia contra el cáncer. En un metanálisis reciente, el tratamiento con estatinas se asoció con un menor riesgo de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer que recibían antraciclinas y/o trastuzumab.<sup>(55)</sup> Estudios realizados por algunos autores, recomiendan el uso de las estatinas en prevención primaria en pacientes adultos con alto y muy alto riesgo de desarrollar CTRCD.<sup>(56,57,58)</sup>

Las nuevas guías para la prevención de CTRCD,<sup>(7)</sup> recomiendan tratamientos estandarizados y seguimiento de los pacientes que reciben drogas cardiotoxicas, que no solo afectan al músculo cardíaco, sino también a otras estructuras del aparato cardiovascular, aunque lo más importante es la prevención de la disfunción ventricular izquierda y la IC, las arritmias, los trastornos de la coagulación y otras complicaciones se deben tener en cuenta. El uso de IECA, ARB y BB en la prevención primaria en pacientes de moderado y alto riesgo de disfunción ventricular que reciben antraciclinas y/o anti-HER 2 y otras terapias anticáncer son fehaciente<sup>(7,59,60,61,62)</sup>.(fig. 2).<sup>(63)</sup>

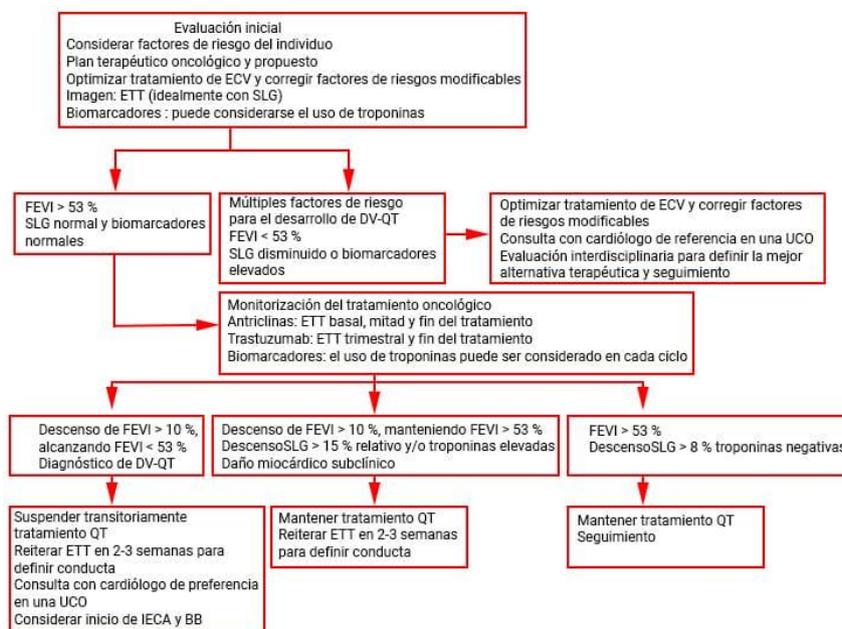


Fig. 2- Algoritmo de diagnóstico y seguimiento de la DV-QT durante el tratamiento oncológico.<sup>(63)</sup>

## Cardiotoxicidad permisiva

La cardiotoxicidad permisiva (CP) es un término novedoso y vital que representa un concepto esencial en el campo de la cardiooncología, destaca la terapia continua contra el cáncer, alerta a los médicos en proporcionar una terapia oncológica óptima, con alternativas, al tiempo que limita las cardiotoxicidades sintomáticas a largo plazo, lo que evitaría la interrupción de la terapia oncológica sin incidir en el pronóstico.<sup>(64)</sup>

El concepto de cardiotoxicidad permisiva comienza, incluso, antes del inicio de las terapias contra el cáncer. Aunque el cáncer recién diagnosticado, con mayor frecuencia no se presenta como una emergencia médica, existe un sentido de urgencia, tanto del oncólogo como del paciente, con respecto al inicio de la terapia antineoplásica para influir positivamente en el pronóstico.

Tal es así, que el desarrollo de estas terapias ha alargado la supervivencia, y a su vez han aparecido las complicaciones cardiovasculares como la cardiotoxicidad, que en ocasiones pueden hacer frenar el tratamiento oncológico con repercusiones en la evolución y el pronóstico. Estos nuevos paradigmas llevan del esfuerzo y del entendimiento tanto de oncólogos como de cardiólogos a organizar mejor la supervigilancia de estos pacientes antes, durante y después de la terapia contra el cáncer. Interrogantes como estas: ¿debería suspenderse esta terapia? o ¿cómo podemos continuar esta terapia de manera segura? ¿qué terapia debo interrumpir?

Enfatiza un enfoque proactivo en lugar de reactivo para la continuación de las terapias contra el cáncer que salvan vidas con el fin de lograr el mejor resultado oncológico al tiempo que mitiga las cardiotoxicidades asociadas. El choque perjudicial en la supervivencia es probablemente más pronunciado cuando se producen interrupciones en el tratamiento en pacientes tratados con intención curativa,<sup>(65,66)</sup> con un considerable impacto en el pronóstico.

## Rehabilitación con recuperación de la actividad física en pacientes oncológicos

En pacientes con cáncer el entrenamiento con ejercicios es generalmente seguro y bien tolerado; se asocia con una mejora del 10-15 % en la aptitud cardiorrespiratoria y puede contrarrestar potencialmente los efectos adversos de la terapia contra el cáncer.<sup>(67)</sup>

Es bien sabido que los programas de ejercicio pueden beneficiar a los pacientes con enfermedades cardíacas y cáncer, pero se han realizado pocas investigaciones con estos pacientes cardiooncológicos.

Los principales objetivos de la rehabilitación para los pacientes con cáncer es recuperar la actividad física.<sup>(67,68)</sup> El entrenamiento con los ejercicios aeróbicos se ha establecido ampliamente como una de las terapias más efectivas, pues mejora la capacidad de reserva de los componentes del transporte y uso de oxígeno, lo que conduce a mejoras favorables en el consumo máximo de O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub> *peak*).<sup>(9)</sup> Además de estos beneficios hay evidencias que disminuyen el daño al ADN, previene el acortamiento de los telómeros, mejora la tolerancia a la glucosa y la DM, disminuye el estrés oxidativo, preserva la función vascular y aumenta el balance lipídico.<sup>(67,70)</sup>

Los programas de ejercicio se reconocen cada vez más como una estrategia efectiva para contrarrestar los efectos adversos de la terapia contra el cáncer.<sup>(70)</sup> La evidencia actual

demuestra que la terapia con ejercicios supervisados es segura y bien tolerada atenúa el riesgo de CTR-CD.<sup>(71,72,73)</sup>

Un metanálisis evaluó el ejercicio de entrenamiento en intervalos de alta intensidad, (HIIT) con el ejercicio usual o de mediana intensidad (MIE) y demostró que el HIIT acorto plazo induce efectos positivos similares sobre la aptitud física y los resultados relacionados con la salud en pacientes con cáncer en todas las etapas de la terapia y la atención posterior. Sin embargo, no hay evidencia de los beneficios del entrenamiento de alta intensidad en comparación con el entrenamiento aeróbico de intensidad moderada (MIE) para los cambios en la aptitud cardiorrespiratoria, la masa magra y los resultados informados por el paciente.<sup>(74)</sup>

Los autores de la investigación recomiendan:

- La FE tiene un valor clínico innegable, probablemente no pueda ser reemplazada, pero se deben conocer sus limitaciones y su variabilidad, y reinterpretar la función miocárdica con los nuevos parámetros de deformación.
- El compromiso del *Strain Longitudinal* es precoz en muchas condiciones patológicas habituales y por ECO 2D precede a la FE.
- Si el mecanismo de pensamiento se limita solo a la FE se puede perder la opción de un diagnóstico temprano.
- Los nuevos parámetros facilitan el entendimiento más integral de la fisiopatología que permitirá una terapéutica más eficiente.

Se concluye que la cardiotoxicidad es una de las complicaciones más significativas en la gran mayoría de los cánceres. Una de las piezas claves es identificar aquellos pacientes con más riesgo; los nuevos biomarcadores y técnicas de imagen son indicadores de alto riesgo y daño preclínico. Una cardioprotección temprana según la evolución y el riesgo de CTRCD; además, del trabajo en equipo, con una amplia visión cardiooncológica, más una adecuada rehabilitación física y un seguimiento ordenado, mejoran el pronóstico cardiooncológico de estos pacientes.

## Referencias bibliográficas

1. Zardavas D, Suter TM, Van Veldhuisen DJ, Steinseifer J, Noe J, Lauer S, *et al.* Role of troponins I and T and N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide in monitoring cardiac safety of patients with early-stage human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer receiving trastuzumab: a herceptin adjuvant study cardiac marker substudy. *J Clin Oncol.* 2017;35:878-84. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.7916>
2. Pudil R, Mueller C, Čelutkienė J, Henriksen PA, Lenihan D, Dent S, *et al.* Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1966-83. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejhf.2017>

3. Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, *et al.* Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1504-24. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejhf.1957>
4. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Borghini E, Civelli M, Lamantia G, *et al.* Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol.* 2002;13:710-5. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf170>
5. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvatici M, *et al.* Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol.* 2010;28:3910-6. DOI: <https://doi.org/10.1200/jco.2009.27.3615>
6. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz 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 J Heart Fail.* 2017;19(1):9-42. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejhf.654>. Epub 2016 Aug 27.
7. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, Boriani G, Cardinale D, *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): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, ehac244. 2022. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
8. Mehta LS, Watson KE, Barac A, Beckie TM, Bittner V, Cruz-Flores S, *et al.* Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2018;137:e30-e66. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000556>
9. Sandri MT, Salvatici M, Cardinale D, Zorzino L, Passerini R, Lentati P, *et al.* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: ¿a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin Chem.* 2005;51(8):1405-10. DOI: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.050153>
10. Romano S, Fratini S, Ricevuto E, Procaccini V, Stifano E, Mancini M, *et al.* Serial measurements of NT-proBNP are predictive of not-high-dose anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients. *Br J Cancer.* 2011;105(11):1663-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2011.439>
11. Lenihan DJ, Stevens PL, Massey M, Plana JC, Araujo DM, Fanale MA, *et al.* The utility of point of care biomarkers to detect cardiotoxicity during anthracycline chemotherapy: a feasibility study. *J Card Fail.* 2016;22(6). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2016.04.003>
12. Michel L, Mincu RI, Mahabadi AA, Settelmeier S, Al-Rashid F, Rassaf T, *et al.* Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer

- patients: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(2):350-61. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejhf.1631>.
13. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, *et al.* Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:715-31. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejhf.1494>
14. Demissei BG, Hubbard RA, Zhang L, Smith AM, Sheline K, McDonald C, *et al.* Changes in cardiovascular biomarkers with breast cancer therapy and associations with cardiac dysfunction. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e014708. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014708>
15. Astarita A, Mingrone G, Airale L, Vallelonga F, Covella M, Catarinella C, *et al.* Multiple Myeloma Patients Undergoing Carfilzomib: Development and Validation of a Risk Score for Cardiovascular Adverse Events Prediction. *Cancers (Basel).* 2021;13(7):1631. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13071631>.
16. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, Ganatra S, Barac A, Blaes A, *et al.* Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020;31:171-90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.023>
17. Plana JC, Thavendiranathan P, Bucciarelli-Ducci C, Lancellotti P. Multi-modality imaging in the assessment of cardiovascular toxicity in the cancer patient. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11:1173-86. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.06.003>
18. López-Fernández T, Thavendiranathan P. Emerging cardiac imaging modalities for the early detection of cardiotoxicity due to anticancer therapies. *Rev Español Cardiol.* 2017;70(6):487-95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.01.004>
19. Handy CE, Quispe R, Pinto X, Blaha MJ, Blumenthal RS, Michos ED, *et al.* Synergistic Opportunities in the Interplay Between Cancer Screening and Cardiovascular Disease Risk Assessment. *Circulation.* 2018;138(7):727-34. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035516>
20. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A, *et al.* Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1945-60. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejhf.1920>
21. Keramida K, Farmakis D, López Fernández T, Lancellotti P. Focused echocardiography in cardio-oncology. *Echocardiography* 2020;37:1149-58. DOI: <https://doi.org/10.1111/echo.14800>
22. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, *et al.* Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18:1301-10. DOI: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex244>

23. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726. DOI:<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
24. Houbois CP, Nolan M, Somerset E, Shalmon T, Esmailzadeh M, Lamacie MM, *et al.* Serial cardiovascular magnetic resonance strain measurements to identify cardiotoxicity in breast cancer: comparison with echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021;14(5):962-74. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.09.039>
25. Liu JE, Barac A, Thavendiranathan P, Scherrer-Crosbie M. Strain imaging in cardio-oncology. *JACC Cardio Oncology.* 2020;2(5):677-89. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.10.011>
26. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktsis PN, Amir EA, Marwick TH, Gupta D, *et al.* Assessment of prognostic value of left ventricular global longitudinal strain for early prediction of Chemotherapy-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2019;4(10):1007-18. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.2952>
27. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D, *et al.* Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: An International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J.* 2022;43(4):280-99. DOI:<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab674>.
28. Lambert J, Lamacie M, Thampinathan B, Altaha MA, Esmailzadeh M, Nolan M, *et al.* Variability in echocardiography and MRI for detection of cancer therapy cardiotoxicity. *Heart.* 2020;106(11):817-23. DOI: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-316297>
29. Mor-Avi R, Lang L, Badano M, Belohlavek N, Cardim G, Derumeaux, *et al.* Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24:277-313. DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2011.01.015>
30. Coutinho Cruz M, Moura Branco L, Portugal G, Galrinho A, Timoteo AT, Rio P, *et al.* Three-dimensional speckle-tracking echocardiography for the global and regional assessments of left ventricle myocardial deformation in breast cancer patients treated with anthracyclines. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(6):673-84. DOI:<http://dx.doi.org/10.1007/s00392-019-01556-1>.
31. Chuzi S, Rangarajan V, Jafari L, Vaitenas I, Akhter N. Subcostal View-Based Longitudinal Strain in Patients with Breast Cancer Is an Alternative to Conventional Apical View-Based Longitudinal Strain. *Journal of American Society of Echocardiography* 2019; 32(4):514-20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2018.11.015>
32. Torrent-Guasp F. La estructuración macroscópica del miocardio ventricular. *Rev Esp Cardiol.* 1980;33:265-87.
33. Torrent-Guasp F. Estructura y función del corazón. *Rev Esp Cardiol.* 1998;51(2):91-102. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/s0300>
34. Trainini JC, Herreros J, Cabo J, Otero CE, Cosín-Aguilar J. La bomba de succión cardíaca. Aplicación de la banda miocárdica de Torrent Guasp al tratamiento quirúrgico de la insuficiencia cardíaca. *Cirugía Cardiovascular.* 2011;18(2):103-12. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1134-0096\(11\)70064-X](https://doi.org/10.1016/S1134-0096(11)70064-X)

35. Guevara E, Locatelli P. Rotación y Torsión miocárdicas. Importancia en el Análisis de la Función Ventricular Izquierda. *Rev bras ecocardiogr imagen cardiovasc.* 2011;24(3):89-98.
36. Sánchez S. El corazón helicoidal una nueva forma de ver la anatomía cardíaca. *Divulgación. Portal de noticias Vet Market.* 2020 [acceso 29/09/2022]. Disponible en: [http://portalvetmarket.com.ar/nota/1142\\_/el-corazón-helicoidal--una-nueva-forma-de-ver-la-anatomía-cardiaca](http://portalvetmarket.com.ar/nota/1142_/el-corazón-helicoidal--una-nueva-forma-de-ver-la-anatomía-cardiaca)
37. Mornoş C, Petrescu L. Early detection of anthracycline-mediated cardiotoxicity: the value of considering both global longitudinal left ventricular strain and twist. *Can J Physiol Pharmacol.* 2013;91(8):601-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1139/cjpp-2012-0398>.
38. Hirohiko Motoki 1, Jun Koyama, Hideyuki Nakazawa, Kazunori Aizawa, Hiroki Kasai, Atsushi Izawa, *et al.* Torsion analysis in the early detection anthracycline-mediated cardiomyopathy *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012;13(1):95-103. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ejehocard/jer172>.
39. Jones LW, Haykowsky MJ, Swartz JJ, Douglas PS, Mackey JR. Early breast cancer therapy and cardiovascular injury. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(15):1435-41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2007.06.037>
40. Piepoli M, Hoes A, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano A, *et al.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts. Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation]. *G Ital Cardiol.* 2017;18(7):547-612. DOI: <http://dx.doi.org/10.1714/2729.27821>.
41. López Fernández T, Martín GA, Santaballa BA, Montero LA, Gracia Sanz R, Monzón Ramos P, *et al.* Cardioncología en la práctica clínica. Documento de Consenso y Recomendaciones. *Rev. Española Cardiol.* 2017;70(6):474-86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.12.021>
42. Asselin BL, Devidas M, Chen L. Cardioprotection and safety of dexrazoxane in patients treated for newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia or advanced-stage lymphoblastic non-Hodgkin Lymphoma: a report of the Children's Oncology Group Randomized Trial Pediatric Oncology Group 9404. *J Clin Oncol.* 2016;34(8):854-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2015.60.8851>
43. Paterson DI, Wiebe N, Cheung WY, Mackey JR, Pituskin E, Reiman A *et al.* Incident Cardiovascular Disease Among Adults with Cancer. *JACC: Cardio Oncology.* 2022;4:85-94. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.100>
44. Chow EJ, Aplenc R, Vrooman LM, Doody DR, Huang YV, Aggarwal S, *et al.* Late health outcomes after dexrazoxane treatment: A report from the Children's Oncology group. *Cancer.* 2022;128(4):788-96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.33974>.
45. Bansal N, Adams MJ, Ganatra S, Colan SD, Aggarw S, Steiner R, *et al.* Strategies to prevent anthracycline-induced cardiotoxicity in cancer survivors. *Cardiooncology.* 2019;5:18. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s40959-019-0054-5>

46. Varghese SS, Eekhoudt CR, Jassal DS. "Mechanisms of anthracycline-mediated cardiotoxicity and preventative strategies in women with breast cancer". *Mol Cell Biochem* 2021;476(8):3099-109. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11010-021-04152-y>
47. Chow EJ, Asselin BL, Schwartz CL, Doody DR, Leisenring WM, Aggarwal S, *et al.* Late mortality after Dexrazoxane Treatment: A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2015;333(24):2639-45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.59.4473>
48. Dexrazoxano en niños desacuerdos y arbitraje europeo. *Rev Prescrire.* 2018[acceso 29/09/2022];38(414):259-60. Disponible en: <https://www.saludyfarmacos.org>
49. Ganatra S, Nohria A, Shah S, Groarke JD, Ajay S, Venesy D, *et al.* Upfront dexrazoxane for the reduction of anthracycline-induced cardiotoxicity in adults with pre-existing cardiomyopathy and cancer: a consecutive case series. *Cardiooncology* 2019;5:1. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s40959-019-0036-7>
50. Macedo AVS, Hajjar LA, Lyon AR. Efficacy of dexrazoxane in preventing anthracycline cardiotoxicity in breast cancer. *J Am Coll Cardiol Cardio Onc.* 2019;1:68-79. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.003>
51. Vaduganathan M, Hirji SA, Qamar AA, Bajaj N, Gupta A, Zaha V, *et al.* Efficacy of neurohormonal therapies in preventing cardiotoxicity in patients with cancer undergoing chemotherapy. *J Am Coll Cardiol Cardio Onc.* 2019;54-65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.006>
52. Spallarossa P, Garibaldi S, Altieri P, Fabbi P, Manca V, Nasti S, *et al.* Carvedilol prevents doxorubicin-induced free radical release and apoptosis in cardiomyocytes in vitro. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology.* 2004;37(4):837-46 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2004.05.024>
53. Totzeck M, Mincu RI, Heusch G, Rassaf T. Heart failure from cancer therapy: can we prevent it? *ESC Heart Fail.* 2019;6(4):856-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ehf2.12493>
54. Gregoriotti V, López T, Costa D, Ortega ChE, Danielle AJ. Use of sacubitril/valsartan in patients with cardio toxicity and heart failure due to chemotherapy. *Cardio Oncology.* 2020;6:24. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40959-020-00078-4>
55. Obasi M, Abovich A, Vo JB, Gao Y, Papatheodorou SI, Nhoria A, *et al.* Statins to mitigate cardiotoxicity in cancer patients treated with anthracyclines and/or trastuzumab: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2021;32(12):1407-409. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-021-01495-1>
56. Acar Z, Kale A, Turgut M, Demircan S, Durna K, Demir S, *et al.* Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011;58 (9):988-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.05.025>
57. 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 trastuzumab-based chemotherapy for early breast cancer: a propensity score-matched cohort study. *J Am Heart Assoc.* 2021;10:e018393. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.119.018393>
58. Shahid I, Yamani N, Ali A, Kumar P, Figueredo V, Unzek S, *et al.* Meta-analysis evaluating the use of statins to attenuate cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracyclines and trastuzumab-based chemotherapy. *Am J Cardiol.* 2021;156:142-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.07.001>

59. Ávila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros MR, das Dores Cruz F, Gonçalves Brandão SM, Rigaud VOC, *et al.* Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: the CECCY trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(20):2281-90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.049>
60. Cardinale D, Ciceri F, Latini R, Franzosi MG, Sandri MT, Civelli M, *et al.* Anthracycline-induced cardiotoxicity: a multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International Cardio Oncology Society-one trial. *Eur J Cancer.* 2018;94:12637. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2018.02.005>
61. Caspani F, Tralongo AC, Campiotti L, Asteggiano R, Guasti L, Squizzato A. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med.* 2021;16:477-86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11739-020-02508-8>
62. Fang K, Zhang Y, Liu W, He C. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker use on cancer therapy-related cardiac dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev.* 2021;26(1):101-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10741-019-09906-x>
63. Gómez A, Parma G, Soto E, Torighelli R, Amarillo D, Boada M. Recomendaciones para el manejo de la cardiotoxicidad relacionada con el tratamiento del Cáncer. *Rev. Urug Cardiol. Primera parte.* 2021;36(1):e36107. DOI: <http://dx.doi.org/10.29277/cardio.36.1.7>
64. Porter Ch, Azam UT, Mohananeey D, Kumar R, Chu J, Sarju Ganatra, *et al.* Permissive Cardiotoxicity: The Clinical Crucible of Cardio-Oncology. *JACC: Cardio Oncology.* 2022;4(3):302-12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.07.005>
65. Sardesai S, Sukumar J, Kassem M, Palettas M, Stephens J, Morgan E, *et al.* Clinical impact of interruption in adjuvant Trastuzumab therapy in patients with operable HER-2 positive breast cancer. *Cardiooncology.* 2020;6(1):26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s40959-020-00081-9>.
66. Gong IY, Verma S, Yan AT, Ko DT, Earle CC, Tomlinson GA, *et al.* Long-term cardiovascular outcomes and overall survival of early-stage breast cancer patients with early discontinuation of trastuzumab: a population-based study *Breast Cancer Res Treat.* 2016;157(3):535-44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-016-3823-y>
67. Boaz Elad, Manhal Habib, Oren Caspi. Cardio-Oncology Rehabilitation—Present and Future Perspectives. *Life.* 2022;12(7):1006. DOI: <https://doi.org/10.3390/life12071006>
68. Wallen MP, Hennessy D, Brown S, Evans L, Rawstorn JC, Wong Shee A, *et al.* High-intensity interval training improves cardiorespiratory fitness in cancer patients and survivors: a meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2020;29(4):e13267. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/ecc.13267>
69. Lakoski SG, Eves ND, Douglas PS, Jones LW. Exercise rehabilitation in patients with cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2012;9(5):288-96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2012.27>
70. Díaz-Balboa E, González-Salvado V, Rodríguez-Romero B, Martínez-Monzones A, Pedreira-Pérez M, Palacios-Ozores P, *et al.* A randomized trial to evaluate the impact of exercise-based cardiac rehabilitation for the prevention of chemotherapy-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer: ONCORE study protocol. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):165. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12872-021-01970-2>.

71. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, May AM, Schwartz AL, Courneya KS, *et al.* Exercise guidelines for cancer survivors: consensus statement from international multidisciplinary roundtable. *Med Sci Sports Exerc.* 2019;51:2375-90 DOI: <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002116>
72. Segal R, Zwaal C, Green E, Tomasone JR, Loblaw A, Petrella T, *et al.* Exercise for people with cancer: a clinical practice guideline. *Curr Oncol.* 2017;24:40-6. DOI: <https://doi.org/10.3747/co.24.3376>
73. Cormie P, Zopf EM, Zhang X, Schmitz KH. The impact of exercise in cancer mortality, recurrence, and treatment-related adverse effects. *Epidemiol Rev.* 2017;39:71-92. DOI: <https://doi.org/10.3747/co.24.3376>/<https://doi.org/10.1093/epirev/mxx007>.
74. Mugele H, Freitag N, Wilhelmi J, Yang Y, Cheng S, Bloch W, *et al.* High-intensity interval training in the therapy and aftercare of cancer patients: a systematic review with meta-analysis. *J Cancer Surviv.* 2019;13(2):205-23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11764-019-00743-3>.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.