
ARTICULO ORIGINAL

VALORACION DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES ONCOLOGICOS DE LA CLINICA DELGADO-AUNA-PERU Y FRECUENCIA DE INTERVENCIONES PREVENTIVAS

Germán Valenzuela-Rodríguez¹

RESUMEN

Introducción: El riesgo cardiovascular de los pacientes oncológicos podría no ser bien estimado, con un consiguiente número muy bajo de estudios diagnósticos e intervenciones terapéuticas preventivas.

Métodos: Se revisaron 843 historias clínicas electrónicas de los pacientes atendidos en la Clínica Delgado durante el año 2016, con las siete neoplasias más frecuentes en el Perú. La valoración del riesgo de toxicidad cardiovascular se realizó con la puntuación de la Clínica Mayo.

Resultados: 111 pacientes fueron incluidos con una edad promedio de 57.90 años (DS 12.5). 89 (80.2%) fueron de género femenino. La distribución de riesgo según la puntuación de la Clínica Mayo fue: muy alto (2.7%), alto (38.7%), intermedio (20.7%), bajo (25.2%), muy bajo (12.6%).

En nueve pacientes se solicitaron estudios de monitoreo (tres de riesgo alto, tres de riesgo intermedio, 2 de riesgo bajo y 1 de riesgo muy bajo) y en dos se prescribieron intervenciones terapéuticas preventivas (1 de riesgo alto y 1 de riesgo bajo)

Conclusiones: Cuatro de cada diez pacientes oncológicos atendidos en la Clínica Delgado, tenían un riesgo cardiovascular alto/muy alto. El número de estudios de monitoreo fue escaso e incompleto. El número de intervenciones terapéuticas fue escaso e incompleto, también.

Palabras clave: *Cardiotoxicidad, Cardio-oncología, Cáncer, prevención*

ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular risk among oncology patients could not be well calculated and then, the number of diagnostic studies and therapeutic preventive measures could be underestimated.

Methods: We reviewed 843 electronic health records of patients attended in Clínica Delgado during 2016 with the seven more frequent neoplastic diseases in Perú. Estimation of the risk of cardiovascular toxicity was calculated with Clinica Mayo Score.

Results: 111 patients were included with a mean age of 57.90 years (SD 12.5). 89 (80.2%) were of female gender. Distribution of risk according Clinica Mayo Score was: very high (2.7%), high (38.7%), intermediate (20.7%), low (25.2%) and very low (12.6%).

In nine patients monitoring studies were performed (three from high risk, three from intermediate risk, two from low risk and 1 from very low risk) and in two were prescribed preventive therapeutic measures (one from high risk and one from low risk)

Conclusions: Every four of ten oncology patients attended in Clínica Delgado had high/very high cardiovascular risk. The number of monitoring studies were scarce and incomplete. The number of therapeutic interventions were scarce and incomplete too.

Keywords: *Cardiotoxicity, Cardio-oncology, Cancer, Prevention*

INTRODUCCION

Las enfermedades asociadas a la terapia contra el cáncer no sólo agrupan enfermedades relacionadas con el daño del corazón sino con el compromiso de todo

(1): Médico Especialista en Medicina Interna y Cardiología. Servicios de Medicina Interna y Cardiología. Clínica Delgado-AUNA-Perú

el sistema cardiovascular, pudiendo englobar además de la ya conocida disfunción del ventrículo izquierdo otras condiciones clínicas como síndromes coronarios, hipertensión arterial, arritmias cardíacas, eventos tromboembólicos arteriales o venosos, entre otros.¹⁻² Desde la quimioterapia, los medicamentos dirigidos (“target drugs”), la radiación, la cirugía y recientemente la inmunoterapia; estos enfoques terapéuticos han mejorado considerablemente la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, su toxicidad cardiovascular es una limitación importante en el efecto benéfico neto que ofrecen, dado que puede afectar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.³⁻⁷

Se estima que aproximadamente el 75% de los sobrevivientes al cáncer tienen algún problema de salud crónico. Sin embargo, las enfermedades cardiovasculares son la causa más importante de morbilidad y mortalidad en esta población, sobre todo después de una recurrencia o la aparición de un segundo cáncer. En cifras, el riesgo de enfermedad cardiovascular en los sobrevivientes por cáncer es 8 veces mayor que la población general y el riesgo relativo de enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca en los sobrevivientes de cáncer son 10 y 15 veces más respectivamente, que sus familiares sin cáncer. A ello se suma que los tratamientos clásicos para el cáncer como son la quimioterapia y la radiación pueden condicionar complicaciones a corto y largo-plazo, con más del 50% de pacientes que pudieran tener compromiso cardíaco subclínico o daño vascular durante el seguimiento.^{8,9} La identificación precoz del subgrupo de pacientes en riesgo de presentar cardiotoxicidad se realiza mediante la evaluación de la función ventricular izquierda, la búsqueda de biomarcadores de daño miocárdico, considerando también la suma de factores clínicos, cardiovasculares que el paciente posea antes de iniciar la terapia para el cáncer.¹⁰

Algunos agentes terapéuticos han sido evaluados, demostrándose su efecto cardioprotector en determinadas condiciones clínicas.^{16,17}

OBJETIVOS

-Ponderar el riesgo cardiovascular de los pacientes oncológicos atendidos por primera vez, en la Clínica Delgado-AUNA, según la escala de la Clínica Mayo
-Valorar el número de estrategias diagnósticas e intervenciones preventivas en los pacientes, comparándolas con las sugeridas por la escala de la Clínica Mayo

MÉTODOS

Se revisaron 843 historias clínicas electrónicas de los pacientes atendidos en la Clínica Delgado durante el año 2016, por las siete neoplasias más frecuentes en el Perú

según las estadísticas del Globocan 2012.¹²

De ellas se escogieron a los pacientes con nuevos diagnósticos en el año 2016, no fallecidos por la evolución de su enfermedad, con datos completos y que recibieron medicación antineoplásica. La valoración del riesgo de toxicidad cardiovascular se realizó con la puntuación de la Clínica Mayo, reportándose el número de estudios diagnósticos e intervenciones preventivas también.

RESULTADOS

Cientoonce registros cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión y correspondieron a casos de cáncer de cuello uterino (1.8%), cáncer de estómago (10.8%), cáncer de mama (53.2%), cáncer de próstata (3.6%), cáncer de colon-recto (18.9%), cáncer de pulmón (9%) y cáncer de hígado (2.7%)

La edad promedio de los pacientes incluidos fue 57.90 años (DS 12.5). 89 (80.2%) fueron de género femenino. (Tabla 1)

La distribución de riesgo desde un punto de vista cualitativo, según la puntuación de la Clínica Mayo fue en puntos: muy alto (2.7%), alto (38.7%), intermedio (20.7%), bajo (25.2%), muy bajo (12.6%). (Tabla 2)

El riesgo cardiovascular promedio, en puntos absolutos, según tipo de neoplasia fue: cáncer de cérvix (5), cáncer de mama (4.54), cáncer de hígado (2.66), cáncer de pulmón (2.4), cáncer de estómago (1.83), cáncer de colon (1.52) y cáncer de próstata (1). (Gráfico 1)

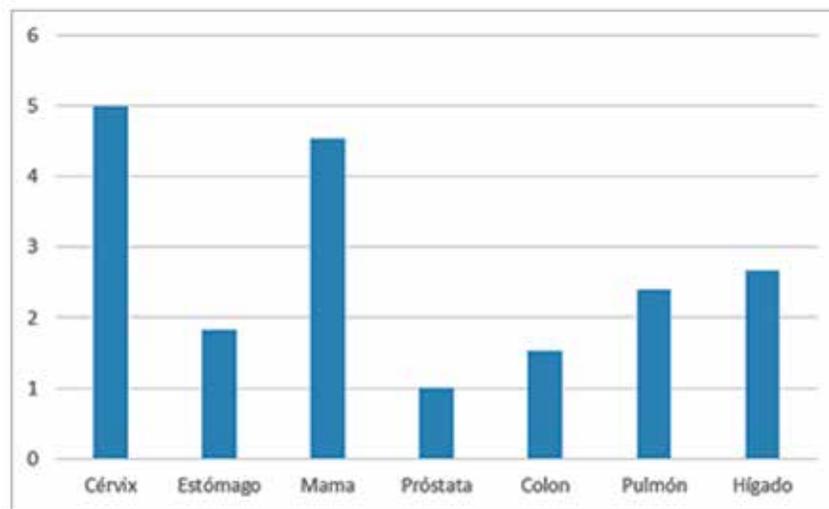
En nueve pacientes se solicitaron estudios de monitoreo, tres en pacientes con riesgo alto, tres en pacientes con riesgo intermedio, dos en pacientes con riesgo bajo y uno en pacientes con riesgo muy bajo, pero de manera incompleta. En dos casos se prescribieron intervenciones terapéuticas, una en un paciente con riesgo alto y otra en un paciente con riesgo bajo, pero de manera incompleta.

Tabla 1.-Datos clínico-epidemiológicos

Variable	
Edad (años)	57.90 (DS 12.5)
Género femenino	89 (80.2%)
Promedio de riesgo cardiovascular	3.32 (2.07)
Número de casos	
-Cérvix	2 (1.8%)
-Estómago	12 (10.8%)
-Mama	59 (53.2%)
-Próstata	4 (3.6%)
-Colon	21 (18.9%)
-Pulmón	10 (9.0%)
-Hígado	3 (2.7%)

Tabla 2.-Distribución según riesgo cardiovascular

Clasificación	Número (Porcentaje)
Muy bajo	14 (12.6%)
Bajo	28 (25.2%)
Intermedio	23 (20.7%)
Alto	43 (38.7%)
Muy alto	3 (2.8%)

Cuadro 1: Riesgo cardiovascular promedio según tipo de cáncer

DISCUSION

En la Clínica Mayo se ha establecido desde el año 2014 una Unidad de Cardio-Oncología, con la intención de mejorar el cuidado a corto y largo plazo de los pacientes con cáncer, empleando una historia clínica electrónica, consultas electrónicas con especialistas y el empleo de una puntuación de riesgo de cardiotoxicidad, la cual tomamos como referencia para la presente investigación. Esta puntuación de riesgo, es la suma de los factores de riesgo asociados a algunas terapias y con las condiciones asociadas a morbilidad cardiovascular del propio paciente.⁷ Sin embargo, es posible que el médico valore el riesgo cardiovascular con otras escalas como la de Framingham.¹³

En nuestro estudio el 38.7% de pacientes tuvo un riesgo alto y el 2.7% un riesgo muy alto. Asimismo, los cánceres de cérvix y de mama tuvieron las mayores puntuaciones de riesgo.

En el estudio de Ji-Hyun So y colaboradores, el cual incluyó a 1225 sobrevivientes de cáncer en Korea, se encontró que la puntuación global según Framingham a 10 años fue de 19.1 ± 0.40 la cual fue mayor en pacientes con cánceres de hígado, colon y pulmón.¹³

Erika Pereira y colaboradores, evaluaron a 67 mujeres con cáncer de mama entre 45 y 65 años, encontrando en

ellas una prevalencia de factores de riesgo como sigue: Obesidad (25%), Hipertensión (34%) y Dislipidemia (90%). Considerando la puntuación de riesgo de Framingham, el 22% de ellas tuvieron un alto riesgo de enfermedad arterial coronaria.¹⁹ En nuestros pacientes, por el contrario, la medición se hizo con la puntuación de riesgo ya referida, en un grupo de siete neoplasias, siendo todos ellos pacientes con enfermedad recién diagnosticada.

En la Unidad de Cardiooncología de la Clínica Mayo se recomienda el empleo de estrategias de monitoreo diagnóstico según el riesgo de cada paciente. En pacientes con riesgo muy alto se recomienda la ecocardiografía con strain longitudinal global (SLG) antes de cada ciclo, a los 3-6 meses y al año de finalizado el tratamiento. Para los pacientes con riesgo alto, se recomienda la ecocardiografía con SLG cada 3 ciclos y un año después del tratamiento. Para los pacientes con riesgo intermedio se recomienda ecocardiografía con SLG a la mitad, al final, y a los 3-6 meses después del tratamiento. Para los pacientes con riesgo bajo se recomienda opcionalmente el empleo de ecocardiograma con SLG al final del tratamiento, no recomendándose ninguna medida para los pacientes con riesgo cardiovascular muy bajo.⁷

El empleo de procesos diagnósticos para la detección

precoz de las complicaciones cardiovasculares en nuestra serie fue muy bajo. En todos los casos se consideró a la ecocardiografía como único método diagnóstico, siendo usada en una sola oportunidad antes o durante el tratamiento en el 7.14% de los pacientes con riesgo bajo, 8.6% de los pacientes con riesgo intermedio, en 6.97% en de los pacientes con riesgo alto y en ningún paciente con riesgo muy alto. En sólo un caso se empleó ecocardiograma con medición del SLG. A pesar de este uso precario, es conocido que en los pacientes de alto riesgo, el empleo de procedimientos diagnósticos es de suma utilidad, pudiendo cambiar inclusive las decisiones terapéuticas.¹⁴

Recientemente se ha publicado los resultados de una encuesta dirigida a 303 oncólogos franceses, el 95% de los cuales prescribía terapias cardiotoxícas. Para el caso de antraciclinas y trastuzumab más del 50% de los médicos reportó realizar evaluaciones antes de la terapia, durante la terapia y después de la terapia. Sin embargo, las evaluaciones fueron menores en los casos en los cuales se usaron inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular u otros inhibidores de angiogénesis ($p < 0.0001$). Adicionalmente, el 88% de los médicos indicó apoyar los proyectos para el desarrollo de Clínicas o Unidades de Cardio-Oncología.²² En este único estudio, la frecuencia de intervenciones diagnósticas fue muy superior a la que reportamos.

Por otro lado, el empleo de intervenciones terapéuticas es importante. En nuestro estudio, las intervenciones terapéuticas fueron ocasionales e incompletas: en sólo 1 caso (3.57%) de los pacientes con riesgo bajo en quien se prescribió metoprolol y en 1 caso (2.32%) de pacientes con riesgo alto en quien se prescribió irbesartan.

La información publicada sobre el empleo de intervenciones terapéuticas en pacientes oncológicos que reciben terapias cardiotoxícas es muy escasa. El uso de estatinas por ejemplo, en pacientes procedentes de clínicas de Cardiooncología con un riesgo de Framingham elevado, es inferior al de las pacientes procedentes de clínicas de gineco-obstetricia, lo cual configura un error en el proceso de ponderación del riesgo y del tratamiento que de él debería derivarse.¹⁵ Para los pacientes atendidos en la Unidad de Cardiooncología de la Clínica Mayo se recomienda la prescripción de IECAs/BRATs más carvedilol más estatinas, iniciándose una semana antes de la administración de las terapias oncológicas. En pacientes con puntuación alta se administran estos tres grupos terapéuticos pero con posterioridad a la administración de las terapias oncológicas.⁷

Se ha demostrado el efecto del carvedilol, efectos intermedios del nebivolol y bisoprolol^{20,21} pero no del metoprolol. Asimismo se ha demostrado un efecto

dudoso del candesartan y del perindopril^{20,21} pero no del valsartan ni del enalapril. La terapia combinada de enalapril y carvedilol mostró datos discordantes también.^{16,17} Adicionalmente se ha estudiado que el ejercicio aeróbico en régimen estándar (25-30 minutos tres veces por semana) o a alto volumen (50-60 minutos tres veces por semana) podría mejorar el consumo de oxígeno, la calidad de vida pero no el remodelamiento ventricular en los pacientes oncológicos que reciben tratamientos cardiotoxícos.¹⁸

En los pacientes de nuestra serie se usaron dos moléculas cuyo uso no ha sido comprobado según la evidencia científica disponible: metoprolol como betabloqueador e irbesartan como BRAT/ARB.

Por todo ello, el empleo de procesos diagnósticos para la detección precoz de complicaciones y el empleo de intervenciones terapéuticas en nuestra serie fue ocasional. La evidencia científica actual nos recomienda que las estrategias terapéuticas podrían reservarse cuando existan condiciones clínicas que ameriten su uso. Sin embargo, el empleo de estrategias diagnósticas para predecir o detectar precozmente las complicaciones asociadas a las terapias oncológicas, es crucial para nuestros pacientes.^{16,17}

AGRADECIMIENTO

El autor agradece al Dr. Walter Prudencio León, médico epidemiólogo de la Clínica Delgado, por haber colaborado con la selección de las historias clínicas electrónicas según los tipos de neoplasias estudiadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bellinger AM, Arteaga CL, Force T, Humpreys BD, Demetri GD, Druker BJ, Moslehi JJ. Cardio-Oncology. How New Targeted Cancer Therapies and Precision Medicine Can Inform Cardiovascular Discovery. *Circulation* 2015;132:2248-2258
2. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *European Heart Journal* 2013;34:1102-1111
3. The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *European Heart Journal* doi 10.1093/eurheartj/ehw211
4. Cardinale D, Biasillo G, Cipolla CM. Curing Cancer, Saving the Heart: A Challenge That Cardiology Should Not Miss. *Curr Cardiol Rep* 2016;18:51
5. Altena R, Jan Van Veldhuisen D. Heart matters: cardiovascular complications related to cancer treatment. *Future Oncol* 2013;9(2):137-140
6. Truong J, Yan AT, Cramarossa G, Chan KKW. Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: Detection, Prevention, and Management. *Canadian Journal of Cardiology* 2014;30:869-878
7. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villaraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and Management of Patients with Heart Disease and Cancer: Cardio-Oncology. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(9):1287-1306
8. Mougil R, Yeh ETH. Mechanisms of cardiotoxicity of cancer

- chemotherapeutic agents: Cardiomyopathy and beyond. *Canadian Journal of Cardiology* 2016, doi: 10.1016/j.cjca.2016.01.27
9. Akolkar G, Bhullar N, Bews H, Shaikh B, Premecz S, Bordun KA, et al. The role of renin angiotensin system antagonists in the prevention of doxorubicin and trastuzumab induced cardiotoxicity. *Cardiovascular Ultrasound* 2015;13:18
 10. Magnano LC, Martínez-Cibrian N, Andrade-González X, Bosch X. Cardiac Complications of Chemotherapy: Role of Prevention. *Curr Treat Options Cardio Med* 2014;16:312
 11. Akhter N, Murtagh G, Yancy C. Strategies for early detection of cardiotoxicities from anticancer therapy in adults: evolving imaging techniques and emerging serum biomarkers. *Future Oncol.* 2015;11(14):2093-2103
 12. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 [acceso el 07.02.2017 en <http://globocan.iarc.FR/default.aspx>]
 13. So JH, Lee JK, Shin JY, Park W. Risk of Cardiovascular Disease Using Framingham Risk Score in Korean Cancer Survivors. *Korean J Fam Med* 2016;37:235-41
 14. Ezaz G, Long JB, Gross CP, Chen J. Risk Prediction Model for Heart Failure and Cardiomyopathy After Adjuvant Trastuzumab Therapy for Breast Cancer. *J Am Heart Assoc.* 2014;3:e000472 doi:10.1161/JAHA.113.000472
 15. Shum K, Solivan A, Parto P, Polin N, Jahangir E. Cardiovascular Risk and Level of Statin Use Among Women With Breast Cancer in a Cardio-Oncology Clinic. *Ochsner Journal* 2016;16:217-224
 16. Tromp J, Steggink LC, Van Veldhuisen DJ, Gietema JA, Van der Meer P. Cardio-Oncology: Progress in Diagnosis and Treatment of Cardiac Dysfunction. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2017, Volume 00 Number 00:1-10
 17. Valenzuela-Rodríguez G, Pacheco-Mendoza J, Mezones-Holguín E. Actualización en Cardio-Oncología para el Médico Oncólogo Clínico. *Carcinos* 2016;2(6):81-90.
 18. Nair N, Gongora E. Heart failure in chemotherapy-related cardiomyopathy: Can exercise make a difference?. *BBA Clinical* 2016;6:69-75
 19. Pereira De Sousa-E-Silva E, Marques D, Costa-Paiva L, Zangiacomí E, Pinto-Nieto AM. Cardiovascular risk in middle-aged breast cancer survivors: a comparison between two risk models. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2014;36(4):157-62
 20. Gulati G, Heck SL, Ree AH, Hoffman P, Schulz-Menger J, Fangerland MW. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2x2 factorial, randomized, placebo-controlled, double blind, clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J* 2016;27(21):1671-80
 21. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ, et al. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. *J Clin Oncol* 2017;35:870-877
 22. Jovenaux L, Cautela J, Resseguier N, Pibarot M, Taouqi M, Orabona M. Practices in management of cancer treatment-related cardiovascular toxicity: A cardio-oncology survey. *International Journal of Cardiology* 2017 Mar 21. pii: S0167-5273(16)34781-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.02.154.