

## Enfermedad cardíaca inducida por radiación: Implicaciones prácticas en su prevención, diagnóstico y tratamiento

Dr. Andrés Ulate Retana<sup>1</sup> & Dra. Bibiana Ibargüen Juste<sup>2</sup>

1. Médico cardiólogo. Hospital México, CCSS; andresulre77@gmail.com
2. Médico general. Hospital Clínica Bíblica; bibi.ibarguen@gmail.com

Recibido 02 de noviembre, 2020. Aceptado 24 de mayo, 2021.

### RESUMEN

La radioterapia representa una herramienta terapéutica de gran utilidad en el tratamiento de varios tipos de cáncer. Cuando se emplea a lesiones en tórax existe el riesgo de aplicar determinada radiación en el corazón y consecuentemente presentar complicaciones cardíacas. Los efectos adversos se pueden observar en los distintos componentes del corazón y las manifestaciones pueden apreciarse principalmente a largo plazo. Mediante una evaluación integral del riesgo cardiovascular, la identificación de las terapias concomitantes con potencial cardiotóxico, la aplicación de técnicas de radioterapia con función protectora del corazón y el control con estudios cardiológicos se intenta optimizar el desenlace oncológico y cardiovascular de los pacientes. En aquellos pacientes que se presenten con complicaciones cardíacas, existen varias opciones terapéuticas tanto quirúrgicas como percutáneas, que implican un desafío dado la complejidad de los casos. Finalmente, existen distintas consideraciones de manejo para los pacientes con dispositivos electrónicos cardíacos implantables.

**Estrategia de búsqueda:** Se realizó una búsqueda en Pubmed de artículos bajo el criterio de radioterapia y corazón, con un intervalo de tiempo de los últimos 5 años hasta agosto 2020, escritos en inglés. Además, se buscaron referencias cruzadas y se incluyeron documentos de consenso de parte de sociedades de cardiología internacionales.

**Palabras clave:** cardiotoxicidad; radioterapia; enfermedad cardíaca; inducida por radiación; prevención; diagnóstico; tratamiento.

### ABSTRACT

#### Radiation-Induced Heart Disease: Practical Implications for Its Prevention, Diagnosis, and Treatment

The radiotherapy represents a very useful therapeutic tool for the treatment of different types of cancer. When it is used to treat thoracic lesions there is a risk of applying a determined radiation dose to the heart and consequently develop cardiac complications. The adverse effects can be seen in distinct heart components and the manifestations can be appreciated mainly in the long term. Through an integral evaluation of the cardiovascular risk, the identification of concomitant therapies with cardiotoxic potential, the application of heart sparing radiotherapy techniques and the control with cardiac tests, it is intended to optimize the oncologic and cardiovascular outcomes of the patients. In those patients who present with cardiac complications, there are several therapeutic options ranging from chirurgic to percutaneous, which are challenging given the complexity of the cases. Finally, there are different considerations in regard to the management of patients with electronically implantable cardiac devices.

**Search strategy:** A search was carried out in Pubmed for articles under the criteria of radiotherapy and heart, with a time interval of the last 5 years until August 2020, written in English. In addition, cross-references were searched and consensus documents from international cardiology societies were included.

**Key words:** cardiotoxicity; radiotherapy; radiation induced heart disease; prevention; diagnosis; treatment.

## INTRODUCCIÓN

La mejoría en la supervivencia de los pacientes con cáncer ha conllevado a un incremento en la incidencia de efectos secundarios a largo plazo derivados del tratamiento anticáncer. A pesar de sus beneficios, la radioterapia torácica, principalmente en utilizada en linfomas, cáncer de mama y cáncer de pulmón, puede acarrear el riesgo de generar diversas lesiones a nivel cardíaco, englobadas bajo el término de enfermedad cardíaca inducida por radiación (ECIR). Si bien es cierto gran parte de la información recopilada de la toxicidad cardíaca se deriva del uso de técnicas antiguas y el registro de datos a largo plazo, las consecuencias de las modificaciones de la radioterapia contemporánea serán valoradas completamente hasta dentro de varios años. Además, se debe considerar el uso concomitante de otros tratamientos que pueden generar también efectos deletéreos en el corazón. Por lo tanto, con base en el conocimiento actual es importante tomar en cuenta esta posible complicación terapéutica al momento de manejar y darle seguimiento a los pacientes.

## FISIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES

Los mecanismos por los cuales se pueden generar lesiones a nivel cardíaco son varios, así como son distintos los tejidos cardíacos que se pueden afectar por la radioterapia<sup>1-12</sup>. Las citoquinas están involucradas en la fase aguda como factor de necrosis tumoral (TNF), IL-1,6 y 8, con infiltración por neutrófilos, y en la fase crónica la fibrosis inducida por mediadores inflamatorios como IL-4,13 y factor transformador de crecimiento beta (TGF-beta), con la subsecuente participación de células inflamatorias, fibroblastos y generación de colágeno. Agregado a la vía inflamatoria ocurre daño al ADN, estrés oxidativo e hipoxia crónica. Se considera que a nivel de las arterias coronarias el compromiso se genera por una sucesión de eventos similar a la aterosclerosis y posterior isquemia miocárdica. Las lesiones son más frecuentes en la arteria descendente anterior y en la coronaria derecha. En cuanto al miocardio, se produce una lesión microvascular que resulta en cambios inflamatorios, muerte celular y reemplazo por tejido fibrótico. Consecuentemente, aparece disfunción diastólica y sistólica, trastornos de la motilidad parietal e insuficiencia cardíaca. Por su parte, el sistema eléctrico cardíaco también se puede afectar y aparecer arritmias y bloqueos. También se puede dañar el sistema nervioso autónomo y presentar frecuencia cardíaca elevada en reposo y recuperación cronotrópica anormal. El pericardio es otro tejido que se puede dañar, tanto de forma aguda como pericarditis, en algunos casos con derrame pericárdico, y también de forma crónica como una pericarditis constrictiva, debido a exudados fibrinosos en la superficie pericárdica y al depósito de colágeno y fibrosis del pericardio parietal. El compromiso pericárdico se considera la manifestación más común de la enfermedad cardíaca inducida por radiación. También, las válvulas pueden sufrir fibrosis y calcificación, y causar insuficiencia o estenosis.

La afección más frecuente es en la válvula aórtica<sup>1</sup>. Por último, existe el riesgo de presentar lesiones vasculares a nivel de aorta debido fibrosis aórtica (aorta de porcelana) así como enfermedad carotídea aterosclerótica<sup>13,14</sup> (Tabla 1).

**Tabla 1**  
ECIR

Componente cardíaco afectado	Manifestación clínica
Arterias coronarias	Aterosclerosis, angina, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, alteraciones segmentarias en contractilidad parietal,
Pericardio	Pericarditis (aguda y crónica), pericarditis constrictiva, derrame pericárdico, taponamiento cardíaco
Válvulas	Insuficiencia valvular (predominantemente aórtica), estenosis valvular, calcificación valvular
Miocardio	Miocardopatía, insuficiencia cardíaca, disfunción sistólica, disfunción diastólica
Sistema conducción	Arritmias, bloqueos, anomalidades autonómicas
Vascular	Enfermedad microvascular, alteración en la reserva coronaria, anomalidades en flujo colateral, infarto de miocardio

Una consideración importante es que los efectos adversos a nivel cardíaco se pueden presentar en un rango amplio de tiempo, desde una presentación temprana en los casos de pericarditis en cuestión de días y semanas hasta una aparición de años e incluso décadas posteriormente en los casos de enfermedad coronaria, pericarditis constrictiva, valvulopatías e insuficiencia cardíaca.<sup>1,3,4,15</sup> Debido a lo anterior, los pacientes con patologías neoplásicas con mejor supervivencia como el cáncer de mama y linfoma de Hodgkin, y aquellos con una edad joven al momento de recibir la radioterapia, corren más riesgo de sufrir las consecuencias a largo plazo.<sup>10,11,16</sup> De igual manera, se han identificado ciertos factores que incrementan el riesgo de presentar las complicaciones de la radioterapia.

### Factores de riesgo:

Previo al inicio de la terapia se debe establecer el riesgo de sufrir toxicidad de acuerdo a una serie de antecedentes, características clínicas y del esquema de tratamiento anticáncer.

A continuación, se mencionan factores de riesgo para el desarrollo de ECIR<sup>13,17</sup>

- Edad temprana al recibir la terapia (menor de 50 años) o mayor de 60 años.
- Presencia de factores de riesgo cardiovascular o enfermedad cardíaca establecida.
- Ausencia de blindaje o uso de cobalto como fuente de radiación.
- Alta dosis acumulada (>30 Gy) o alta dosis en las fracciones de radiación (> 2Gy/d).
- Tumor en el corazón o adyacente a éste.



- Radiación anterior o izquierda.
- Quimioterapia concomitante (ej antraciclinas).

### Detección:

Varias sociedades internacionales han propuesto la evaluación con múltiples modalidades de técnicas de imagen<sup>18,19,20</sup>. Se recomienda hacer la valoración previo al inicio de la terapia, y el control subsecuente realizarlo con la misma técnica, idealmente comparando las imágenes digitales para disminuir la variabilidad inter-observador. La frecuencia de los estudios será según el objetivo terapéutico (curativo vs paliativo) y el tipo de esquema de tratamiento (incluyendo quimioterapia).

**Ecocardiografía:** el método de elección por su amplia disponibilidad, reproducibilidad y versatilidad. Evita exposición a radiación y permite evaluar no sólo la función sistólica del ventrículo izquierdo sino también las válvulas, pericardio y ventrículo derecho. En cuanto a la función sistólica del ventrículo izquierdo lo recomendable es determinar la fracción de eyección (FE) con un método bidimensional, incluso es preferible que sea por tercera dimensión (3D), además de complementarlo con una valoración de strain longitudinal global con speckle tracking en 2 dimensiones. A largo plazo también es el estudio de primera línea para la evaluación de las distintas estructuras cardíacas y determinación de hallazgos de pericarditis constrictiva.<sup>21</sup>

**Ecocardiograma de estrés:** estudio utilizado a largo plazo con el fin de detectar isquemia miocárdica en pacientes de alto riesgo.<sup>17,22</sup>

**Escaneo de angiografía con radionúclidos (MUGA):** permite determinar cambios en la función sistólica de acuerdo a la FE. No obstante, la evaluación de otras estructuras cardíacas no se contempla y expone al paciente a radiación adicional. Por lo tanto, se considera un método de imagen a usar en casos en que la función sistólica no se pueda valorar por ecocardiografía de forma adecuada.<sup>19</sup>

**Resonancia magnética(RM):** debido a su alta precisión y reproducibilidad se considera el estándar de oro al momento de evaluar la función sistólica del ventrículo izquierdo. Además, puede valorar otras características del tejido miocárdico como edema, fibrosis y perfusión. También permite el análisis de pericardio y válvulas. Su uso en nuestro medio actual estaría limitado por el acceso en la institución, tiempo para el estudio y precio, por lo que ante la alta demanda de evaluaciones requeridas por la población se reservaría para situaciones que no puedan ser valoradas adecuadamente por ecocardiografía. Debe considerarse la presencia de expansores de mama con componentes ferromagnéticos que impedirían la realización del estudio. A largo plazo también

puede evaluar hallazgos propios de pericarditis constrictiva, incluyendo su fisiología.<sup>21</sup>

**Tomografía computarizada (TC)** El valor principal está en la evaluación de enfermedad coronaria mediante la determinación del score de calcio y lesiones obstructivas. Así mismo, permite la valoración de enfermedad pericárdica.<sup>17,21</sup>

**Coronariografía:** indicada en casos con sospecha de enfermedad coronaria según los factores de riesgo, síntomas y hallazgos en estudios no invasivos como la angiografía por tomografía computarizada o el ecocardiograma de estrés.<sup>17</sup>

**Cateterismo cardíaco:** indicado como complemento de la evaluación hemodinámica de enfermedad pericárdica, miocárdica o valvular.<sup>17</sup>

Cabe mencionar que respecto a los biomarcadores, los microARN se perfilan como un potencial método de diagnóstico y se encuentran en investigación. El uso de otros biomarcadores como troponina y péptido natriurético B (BNP) ha tenido resultados contradictorios y no hay recomendaciones completamente aceptadas para la evaluación clínica de toxicidad cardíaca inducida por radiación.<sup>23,24</sup>

### Seguimiento a largo plazo:

Si bien es cierto, la radioterapia puede generar efectos agudos, por lo general sus consecuencias serán vistas años o incluso décadas después. Debido a esto, se debe establecer un plan de seguimiento de los pacientes a largo plazo. Como se mencionó previamente, el perfil clínico del paciente (edad al recibir la radioterapia, comorbilidades, enfermedad cardíaca establecida), el tipo y dosis de radioterapia, así como los síntomas cardiovasculares y alteraciones al examen físico definirán los intervalos de tiempo del seguimiento y los estudios a realizar.<sup>17,22,25</sup> (Gráfico 1)

- Evaluación clínica y examen físico: anual. Se deben controlar los factores de riesgo cardiovascular modificables.
- Ecocardiograma: cada 5 años en pacientes con al menos un factor de riesgo para ECIR. En pacientes sin factores de riesgo se recomienda cada 5 años a partir de los 10 años.
- Ecocardiograma de estrés o angiografía coronaria por TC: cada 5 años. Valoración adicional cada 2 años si el paciente es mayor de 60 años, tiene uno o más factores de riesgo cardiovascular o ya existe enfermedad coronaria conocida.
- TC para planeamiento cardioquirúrgico y evaluación de arterias coronarias, aorta de porcelana y arterias mamas internas.

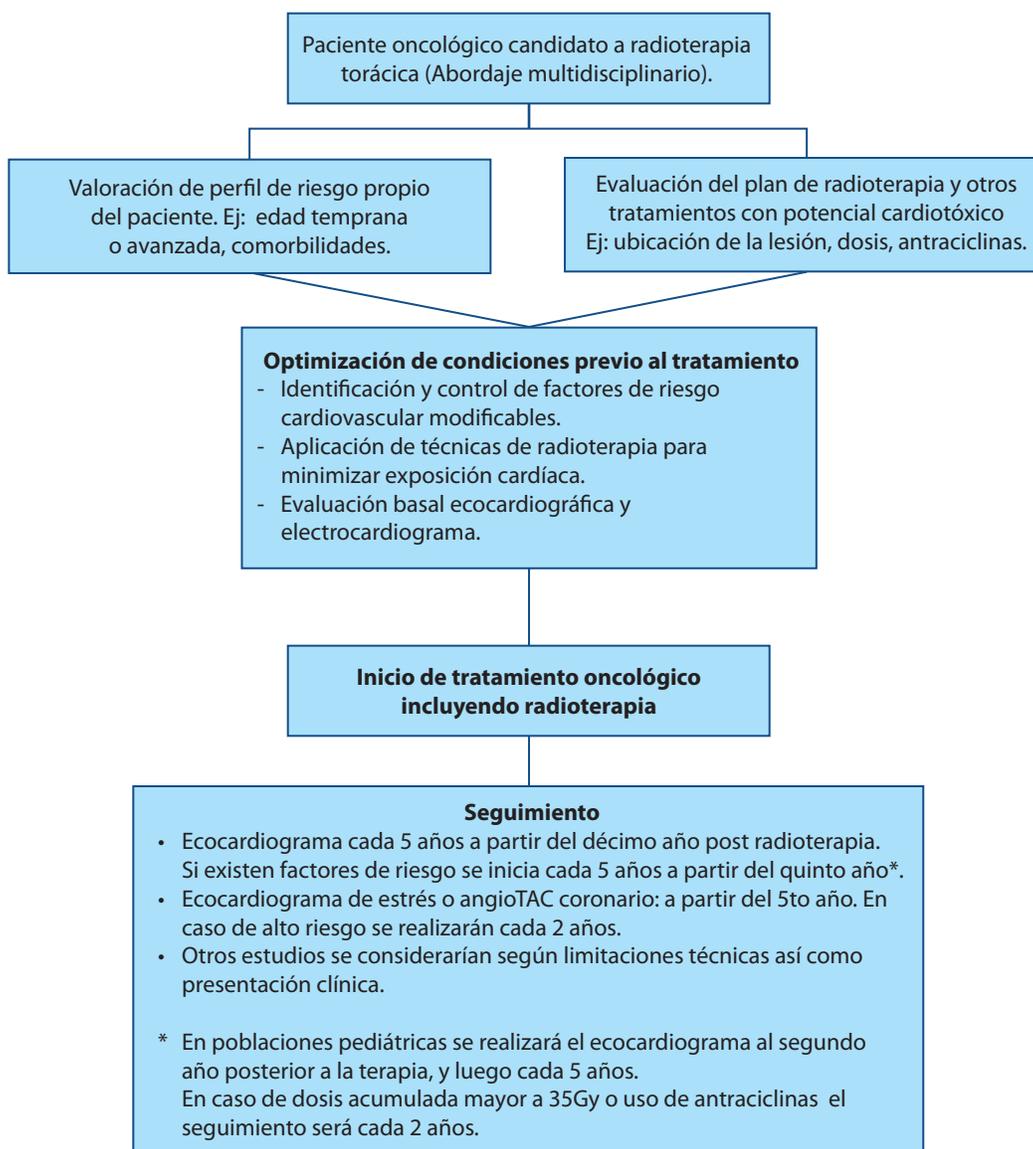
Otros estudios como RM, coronariografía, cateterismo cardíaco, holter o grabadora de eventos arrítmicos se indicarán según la complicación cardíaca detectada por la valoración inicial.

Enfermedad cardíaca inducida por radiación: Implicaciones prácticas en su prevención, diagnóstico y tratamiento

Dr. Andrés Ulate Retana & Dra. Bibiana Ibgüen Juste

**Gráfico 1**

Prevención de Enfermedad Cardíaca Inducida por Radiación (ECIR) y seguimiento



Se debe mencionar que la enfermedad cardiovascular es una preocupación importante a largo plazo en los supervivientes de cáncer durante la infancia. Estos pacientes tienen un riesgo 7 veces mayor que la población general de sufrir enfermedad cardiovascular y representa la principal causa de mortalidad no asociada a cáncer en ellos<sup>26</sup>. Muchos de ellos fueron expuestos a antraciclinas y radioterapia torácica por lo que el riesgo se incrementa.

En esta población de supervivientes de cáncer durante la infancia se establecen las siguientes recomendaciones<sup>16,26,27,28</sup> estableciendo un umbral de radiación incluso inferior al mencionado previamente, por arriba de 15 Gy, sobretodo si también fueron expuestos a antraciclinas:

- Valoración clínica anual.

- Electrocardiograma basal y subsecuente según indicación clínica.
- Evaluación ecocardiográfica a más tardar 2 años luego la exposición, y de ahí en adelante cada 5 años. Si la dosis de radiación fue mayor a 35Gy o si se recibió antraciclinas el intervalo será cada 2 años.
- En caso de limitación técnica de la ecocardiografía, se puede considerar el uso de MUGA o RM.
- La evaluación con biomarcadores (troponina y BNP) no se recomienda.
- Si se detecta enfermedad cardíaca se debe enviar a valoración con cardiología.
- En relación al embarazo, se debería realizar una evaluación previa a éste o durante el primer trimestre.

Enfermedad cardíaca inducida por radiación: Implicaciones prácticas en su prevención, diagnóstico y tratamiento  
Dr. Andrés Ulate Retana & Dra. Bibiana Ibargüen Juste



## Prevención:

La complejidad de la enfermedad neoplásica en conjunto con los factores de riesgo cardiovascular propios de los pacientes, los diversos esquemas terapéuticos y sus consideraciones técnicas representan un desafío para el equipo médico al momento de establecer las pautas de prevención, tratamiento y seguimiento. Evidentemente, implica la aplicación de un conocimiento vasto y por lo tanto la participación de un grupo de personal sanitario multidisciplinario.

Existen aspectos tales como la selección del paciente apropiado, avances tecnológicos de la radioterapia, reducción del tamaño del campo de radiación y disminución de la dosis objetivo (cuando es posible) que intentan reducir la exposición cardíaca.

Se han planteado las siguientes medidas como estrategias para disminuir el riesgo de ECIR<sup>13,29, 30-43</sup> considerando que el riesgo está asociado a la dosis recibida de radiación a nivel cardíaco, con estimación de un incremento del riesgo de enfermedad cardíaca y eventos coronarios de 4-7% por cada Gy de dosis media cardíaca. También se intenta restringir la dosis por subvolumenes como el ventrículo izquierdo y la arteria descendente anterior en los casos de cáncer de mama izquierdo.<sup>44,45</sup> Además, se debe tomar en cuenta que no se ha definido un umbral de dosis mínima para generar estos efectos adversos.

- Evaluación y control óptimo de factores de riesgo cardiovascular.
- Técnica de inspiración profunda sostenida en pacientes con tumor mediastinal o cáncer de mama en la cual el corazón pueda estar expuesto. El corazón se desplaza inferiormente y se puede irradiar el mediastino superior con menor afección cardíaca. Ha demostrado protección cardíaca significativa de forma consistente.
- Radioterapia de intensidad modulada/terapia de arco que varía la energía de radiación mientras el tratamiento es aplicado para abarcar de forma precisa la distribución deseada de radiación y evitar tejidos normales. Sin embargo, existen reportes que cuestionan el impacto en la disminución de la dosis cardíaca, ya que se disminuye el volumen del corazón que recibe una dosis alta pero aumenta el volumen cardíaco que se expone a una dosis baja de radiación ("baño de dosis baja").
- Concepto de aplicación de radioterapia solamente en sitios de alteraciones residuales post-quimioterapia.
- Radiación parcial de la mama.
- Terapia con protones. Los protones se detienen a una distancia finita. Estudios dosimétricos han demostrado reducir significativamente la exposición cardíaca en comparación a los fotones. Su beneficio es más significativo cuando se involucra la radiación a la cadena ganglionar mamaria interna. Tanto en cáncer de mama como en cáncer de pulmón se están llevando a cabo estudios para definir mejor su rol y ventajas de protección cardíaca.

- Radiación conformada tridimensional con bloqueo cardíaco.
- Posición prona. Útil en mamas en péndulo.
- Uso de guías de *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) de contorno cardíaco. Han disminuido la dosis de exposición cardíaca.
- Hipofraccionamiento de dosis.

Aparte de las estrategias mencionadas, se ha analizado en estudios de cohorte retrospectivo el uso de metformina y estatinas como medidas de prevención<sup>46</sup>, con resultados de reducción de eventos cardiovasculares. Sin embargo, su rol definitivo en la protección cardiovascular ante radioterapia aún debe esclarecerse.

## Tratamiento de complicaciones:

El manejo de lesiones cardíacas asociadas a radioterapia implica la necesidad de una valoración minuciosa de los antecedentes personales del paciente, estadio del cáncer y supervivencia estimada, así como del tratamiento antineoplásico utilizado. La identificación y descripción de las complicaciones cardíacas mediante estudios es fundamental para el planteamiento terapéutico.

## Terapia médica:

La terapia médica se debe instaurar según guías establecidas. En cuanto al manejo de constricción pericárdica, se puede intentar un curso de terapia antiinflamatoria por si existe alguna reversibilidad. No existe certeza de que el uso de tratamiento para falla cardíaca tengo un efecto consistente en la disfunción miocárdica subclínica.<sup>13</sup> Se han documentado resultados beneficiosos con el uso de estatinas e IECA's en la fibrosis miocárdica. Y también se han evaluado otros agentes farmacológicos como inhibidores de TGFβ-1 y neuroregulina 1 recombinante, así como el uso y manipulación de células madre. Esta información se deriva de estudios preclínicos en este contexto. Sin embargo, no existen medicamentos que estén actualmente aprobados para el tratamiento de ECIR.<sup>11,47, 48</sup>

## Terapias quirúrgicas e intervencionistas:

Debido que el alcance del tratamiento médico actual es limitado, en aquellos pacientes sintomáticos se consideran opciones terapéuticas invasivas para el manejo de las lesiones significativas coronarias, valvulares y pericárdicas.

## Cirugía cardiovascular

Al momento del planteamiento quirúrgico se debe considerar la posibilidad de compromiso de otros tejidos no cardíacos por la radiación, como serían pulmones, aorta y pared torácica. Incluso, de tratarse de una cirugía valvular o coronaria, también se tendría que tomar en cuenta la

lesión miocárdica ventricular y pericárdica. Dependiendo de la sospecha, en ocasiones se ameritaría realizar una evaluación hemodinámica invasiva para descartar miocardiopatía restrictiva o pericarditis constrictiva.<sup>13</sup> Un estudio de TC cardíaca con reconstrucción en 3D permite evaluar la presencia de calcificación valvular, coronaria, aórtica y del esqueleto fibroso. De igual manera, realizar un mapeo venoso es importante en caso de ser necesario usar estos injertos para puentes coronarios.

Es fundamental también realizar una evaluación de la función pulmonar previo al procedimiento. Un volumen espiratorio forzado en 1 minuto menor a 1 litro y una capacidad de difusión pulmonar menor de 40% son indicadores de un posible difícil destete del ventilador.<sup>13</sup>

El planteamiento quirúrgico también debe incluir la valoración de los sitios de canulación, viabilidad de los vasos a utilizar como puentes coronarios así como los sitios de anastomosis de las arterias nativas.<sup>13</sup>

En cuanto a las lesiones valvulares, la programación debe considerar la existencia de lesiones en varias válvulas, aún así sean catalogadas como moderadas. Lo anterior debido a que es preferible intervenir varias estructuras en una sola cirugía que plantear subsecuentes cirugías cardíacas ya que el riesgo aumenta considerablemente. Se tiene que evaluar la presencia y extensión de las calcificaciones, y según estas se establece la viabilidad de la cirugía. Es preferible realizar un reemplazo valvular que una reparación, debido que la reparación de lesiones regurgitantes puede conducir a áreas valvulares pequeñas que en cuestión de pocos años se transformarían en estenosis severas. La decisión de prótesis mecánica depende de la edad, los riesgos de hemorragia, y en algunos casos es preferible la colocación de prótesis biológicas y eventual reintervención de estas con endoprótesis.<sup>13,49</sup>

Otro punto a considerar en el planeamiento quirúrgico es una perfusión flexible y protección miocárdica con canulación de arteria axilar derecha, canulación bicaval y de ostium coronario. Esto permitiría mayor flexibilidad en caso de lidiar con situaciones múltiples y complejas de reconstrucción durante la cirugía.

En cuanto a la pericardiectomía<sup>49</sup>, se reserva para pacientes con pericarditis constrictiva o pericarditis severa recurrente a pesar de tratamiento médico. Es un procedimiento complejo, y los pacientes tienen una baja supervivencia a 5 años en comparación a pacientes sin ECIR. Debido a la posibilidad de inflamación activa y la dificultad técnica que implica, se recomienda el uso de un curso de tratamiento antiinflamatorio previo a la cirugía cuando se determina por RMN pericarditis aguda o subaguda.

La consideración de trasplante cardíaco es compleja y se debe analizar con cautela cada caso debido al riesgo de reaparición de cáncer debido a la inmunosupresión.<sup>13</sup> y a la posibilidad de requerir trasplante pulmonar concomitantemente.<sup>49</sup>

Por último, el período posoperatorio amerita tomar ajustar ciertas pautas. El uso de sondas de drenaje pleural y pericárdico puede extenderse. También se puede prolongar el

uso de electrodos de marcapasos temporal, y en estos casos es preferible programar la colocación del electrodo a nivel epicárdico. De igual manera, la recuperación de la diuresis es lenta. Se pretende además evitar el uso de betabloqueadores que pueden limitar la frecuencia cardíaca en pacientes que dependen de una elevada tasa latidos por minuto para mantener el gasto cardíaco, debido a la rigidez ventricular y consecuente limitación del llenado cardíaco.<sup>13,49</sup>

A pesar de que en centros experimentados la tasa de éxitos quirúrgicos en pacientes con ECIR se puede asemejar a la de pacientes sin ECIR, a largo plazo la mortalidad es mayor en los primeros.<sup>13</sup>

### Técnicas transcáteter

El reemplazo valvular transcáteter representa una opción para el manejo de lesión valvulares aórticas, y se puede realizar por vía femoral, transapical y transaórtica, siendo en esta última viable según los hallazgos de los estudios de imagen previos al procedimiento.<sup>49</sup> La presencia de aorta de porcelana y enfermedad pulmonar inclinará la balanza para escoger el implante percutáneo de la prótesis aórtica frente a la cirugía convencional. Es importante tomar en cuenta la presencia de calcificación de la cortina mitroaórtica, mediante la TC, ya que se asocia a aumento de riesgo de ruptura anular. En estos casos, es preferible utilizar prótesis autoexpandibles frente a aquellas con dilatación de balón para disminuir dicho riesgo.<sup>13</sup>

De momento no hay una opción aprobada para el reemplazo valvular mitral por catéter.<sup>49</sup>

En relación a la intervención coronaria percutánea (ICP), a pesar de la menor morbilidad que acarrea, la presencia de lesiones extensas y difusas conlleva que el implante de stents sea menos apropiado.<sup>49</sup> Es necesario evaluar factores como la extensión de la enfermedad coronaria, compromiso de tronco coronario, presencia de valvulopatía concomitante, Score de SYNTAX, diabetes, enfermedad pulmonar y aorta de porcelana, para decidir entre un abordaje percutáneo o cirugía de revascularización coronaria. En términos generales, un SYNTAX score menor de 22 sin enfermedad valvular se prefiere tratar con ICP. Si se trata de lesión del ostium del tronco y score de SYNTAX menor de 32 nuevamente la balanza se inclina por ICP siempre y cuando se vea técnicamente factible.<sup>13</sup>

El uso de stents recubiertos debe ser la norma, y el apoyo con técnicas invasivas de imagen como la tomografía de coherencia óptica y el ultrasonido intravascular permitiría optimizar los resultados.<sup>13,17</sup> Para lesiones severamente calcificadas puede ser necesario el uso de aterectomía rotacional u oblicua.<sup>17</sup>

### Pacientes con dispositivos electrónicos cardíacos implantables

En los pacientes con dispositivos electrónicos cardíacos implantables (marcapasos, resincronizadores, desfibriladores), existe el riesgo de que durante la radioterapia se

generen neutrones secundarios contaminantes que puedan afectar su funcionamiento.

Para todas las modalidades de tratamiento con radioterapia, el campo de radiación lo conforma el objetivo, y las altas dosis de radiación están mayormente limitadas a este volumen. No obstante, la totalidad del paciente se expone también a una radiación secundaria a bajas dosis. A pesar de que la radiación se dispersa con la distancia, incluso a 10 cm del límite del objetivo se puede recibir una dosis de 1 Gy.<sup>50</sup>

Bajo ciertas condiciones, la contaminación por neutrones también contribuye a este campo de radiación secundaria, sobretodo cuando se utilizan dosis de fotones mayores a 10 megavoltios (MV). Los neutrones se generan cuando las partículas de alta energía o los fotones interactúan con los metales pesados del acelerador lineal, el portal de protones o incluso el mismo paciente con la terapia de protones. Se generan no solo con la terapia de fotones sino también con los protones y los electrones.<sup>50</sup>

Los dispositivos de estimulación electrónica cardíaca, en específico el generador, se pueden afectar como resultado de 1) efecto estocástico relacionada a interacciones con partículas de alta energía( en particular los neutrones) ; 2) sobresensado transitorio como resultado de la dosis empleada o ; 3) la dosis acumulada entregada al dispositivo. Los cables no se consideran un material que se dañe con la radiación.<sup>50</sup>

Inicialmente la dosis acumulada se consideró como la principal causante de generar alteraciones en la carga o la corriente dentro del circuito del dispositivo, y según reportes se consideró aumentar el umbral de riesgo de 2Gy a 5 Gy.<sup>50</sup>

Con el avance de los dispositivos y las técnicas de radiación, la disfunción predominante se relaciona con el efecto estocástico. Esto conlleva a reajustes en la memoria y parámetros de programación del dispositivo.<sup>50</sup>

Otros tipos de malfuncionamiento se relacionan con interferencias transitorias en la señal, en las que el dispositivo sobresensar señales electromagnéticas durante la radiación, con el potencial riesgo de inhibición de la estimulación por el marcapaso o la detección inapropiada de arritmia ventricular y consecuente terapia de desfibrilación. Por último, también se han descrito cambios en los umbrales de estimulación, depleción prematura de la batería y falla del dispositivo en estudios *in vitro*.<sup>50</sup>

Desde un punto de vista clínico, se ha observado ausencia de efectos clínicos hasta bradicardia, hipotensión arterial y falla cardíaca (casos raros). No hay reportes de choques inapropiados en la literatura.<sup>50</sup>

### Recomendaciones de manejo:

En cuanto a las recomendaciones de manejo<sup>22,50</sup> del paciente previo y durante la radioterapia, es fundamental determinar la condición del paciente en relación con la patología cardíaca y neoplásica, el tipo de tratamiento del dispositivo (marcapasos, resincronizador, desfibrilador), la dependencia

a éste por el paciente, así como los parámetros de estimulación, sentido y seguimiento.

Se prefiere el uso de terapias que minimicen la generación de neutrones, como el uso de fotones con energías menores a 10 MV.

Se recomienda la evaluación semanal del dispositivo así como al finalizar la terapia, y cada 2 meses durante los siguientes 6 meses.

Se sugiere la recolocación del dispositivo si éste va a interferir en la dosis de radiación que debe recibir el tumor. Estudios dosimétricos han reportado alteraciones en la dosis recibida de hasta un 20% en los tejidos circundantes inmediatos al dispositivo.

No se recomienda la recolocación del dispositivo por consideraciones de alteraciones en su funcionamiento si la dosis acumulada es menor de 5 Gy. La intervención del paciente con este fin implica riesgos significativos asociados y en general los efectos descritos en los estudios de la radiación a dosis menores de 5 Gy sobre el dispositivo fueron bien tolerados y se pudieron solventar con ajustes en la programación.

Propiamente, durante la sesión de radioterapia se recomienda desactivar las terapias de desfibrilación y el sentido del marcapasos en pacientes no dependientes de marcapasos. Aunado a lo anterior, con terapias de 2 a 10 Gy y mayores de 10 fotones, y dependencia a marcapasos se recomienda, colocar el marcapasos en modo asincrónico, realizar monitoreo y disponer de equipo para manejo de paro cardíaco.

## CONCLUSIONES

La radioterapia representa una herramienta terapéutica fundamental en el manejo de neoplasias. Se han descrito múltiples efectos adversos a nivel cardíaco, sobretodo a mediano y largo plazo según reportes previos, sin embargo, los avances en las técnicas ofrecen mayor protección cardíaca y se espera que los riesgos disminuyan en un futuro. Es fundamental realizar inicialmente una evaluación integral del paciente que determine su perfil de riesgo cardiovascular, así como la condición relacionada al cáncer, con el fin de establecer pautas de prevención y seguimiento. La necesidad de intervenciones quirúrgicas o percutáneas implica la consideración de múltiples factores técnicos para poder obtener una mayor tasa de éxito. Por último, aquellos pacientes con dispositivos electrónicos de estimulación cardíaca requieren de evaluaciones seriadas de su funcionamiento e incluso consideración de recolocación de éste según la localización del tumor.

Evidentemente, el manejo de estos pacientes debe ser multidisciplinario para asegurar el mayor beneficio y minimizar los riesgos asociados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lewis G, Farach A. Cardiovascular Toxicities of Radiation Therapy. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2019;15(4): 274-281.

2. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, et al. Cardiotoxicity of Anticancer Treatments: Epidemiology, Detection and Management. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 309-325.
3. Chang H, Okwuosa T, Scarabelli T, et al. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. Best Practices in Diagnosis, Prevention and Management: Part 2. *JACC*. 2017; 70(20): 2552-65.
4. Totzeck M, Schuler M, Stuschke M, et al. Cardio-oncology Strategies for Management of Cancer-Therapy Related Cardiovascular Disease. *Int J Cardiol*. 2019; 280: 163-175.
5. Kostakou P, Kouris N, Kostopoulou V, et al. Cardio-oncology: a New and Developing Sector of Research and Therapy in the Field of Cardiology. *Heart Fail Rev*. 2019; 24(1): 91-100.
6. Henning R, Harbison R. Cardio-oncology: Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. *Future Cardiol* 2017; 13: 379-396.
7. Upshaw J. Cardio-oncology: Protecting the Heart from Curative Breast Cancer Treatment. *Gland Surg* 2018; 7: 350-365.
8. Madan R, Benson R, Sharma D.N et al. Radiation Induced Heart Disease: Pathogenesis, management and Review of Literature. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2015; 27: 187-193.
9. Raghunathan D, Khilji M, Hassan S et al. Radiation-Induced Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2017; 19 (22): 1-8.
10. Spetz J, Moslehi J, Sarosiek K. Radiation-Induced Cardiovascular Toxicity: Mechanisms, Prevention and Treatment. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018; 20(4): 31.
11. Wang H, Wei J, Zheng Q et al. Radiation-Induced Heart Disease: A Review of Classification, Mechanism and Prevention. *Int J Biol Sci*. 2019; 15: 2128-2138.
12. Almuwaqqat Z, Meisel J, Barac A et al. Breast Cancer and Heart Failure. *Heart Failure Clin* 2019; 15: 65-75.
13. Desai M, Windecker S, Lancellotti P et al. Prevention, Diagnosis and Management of Radiation Associated Cardiac Disease. *JACC* 2019; 74: 905-27.
14. Simone C. Thoracic Radiation Normal Tissue Injury. *Semin Radiat Oncol*. 2017; 27: 370-377.
15. Bloom M, Hamo C, Cardinale D et al. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure. Part 1: Definitions, Pathophysiology, Risk Factors, and Imaging. *Circ Heart Fail* 2016; 9(1): e002661.
16. Chow E, Leger K, Bhatt N et al. Paediatric Cardio-Oncology: Epidemiology, Screening, Prevention and Treatment. *Cardiovasc Res* 2019; 115: 922-934.
17. Iliescu C, Grines C, Herrman H et al. SCAI Expert Consensus Statement: Evaluation, Management, and Special Considerations of Cardio-Oncology Patients in the Cardiac Catheterization Laboratory. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016; 87(5): E202-23.
18. Virani S, Brezden-Masley C, Clarke B. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for Evaluation and Management of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. *Can J Cardiol* 2016; 32(7): 831-41.
19. Plana J, Galderisi M, Barac A et al. Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients During and After Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27: 911-939.
20. Zamorano J, Lancellotti P, Rodríguez Muñoz D et al. 2016 ESC Position Paper on Cancer Treatments and Cardiovascular Toxicity Developed Under the Auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2016; 37: 2768-2801.
21. Plana J, Thavendiranathan P, Bucciarelli-Ducci C et al. Multi-Modality Imaging in the Assessment of Cardiovascular Toxicity in the Cancer Patient. *JACC* 2018; 1173-86.
22. López-Fernández T, Martín A, Santaballa A et al. Cardio-Oncology-Hematology in Clinical Practice. Position Paper and Recommendations. *Rev Esp Cardiol* 2017; 70(6): 474-486.
23. Kura B, Babal P, Slezak J. Implication of MicroRNAs in the Development and Potential Treatment of Radiation-Induced Heart Disease. *Can Jour Physiol Pharmacol* 2017; 95(10): 1236-1244.
24. Slezak J, Kura B, Babal P et al. Potential Markers and Metabolic Processes Involved in Mechanism of Radiation -Induced Heart Injury. *Can Jour Physiol Pharmacol* 2017; 95(10): 1190-1203.
25. Cuomo J, Jahaveri S, Sharma G et al. How to Prevent and Manage Radiation -induced Coronary Artery Disease. *Heart* 2018; 104: 1647-1653.
26. Armenian S, Armstron G, Aune G et al. Cardiovascular Disease in Survivors of Childhood Cancer: Insights into Epidemiology, Pathophysiology, and Prevention. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2135-2144.
27. Children's Oncology Group. Long-term Follow-up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Cancers, Version 5.0. Monrovia, CA: Children's Oncology Group, 2018. [www.Survivorshipguidelines.org](http://www.Survivorshipguidelines.org)
28. Armenian S, Hudson M, Mulder R et al. Recommendations for Cardiomyopathy Surveillance for Survivors of Childhood Cancer: A Report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guidelines Harmonization Group. *Lancet Oncol* 2015; 16(3): e123-e136.
29. Armenian S, Lacchetti C, Barac A et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol* 2017; 35(8): 893-911.
30. Patel A, Lu HM, Nyamwanda J et al. Postmastectomy Radiation Therapy Technique and Cardiopulmonary Sparing: a Dosimetric Comparative Analysis Between Photons and Protons with Free Breathing Versus Deep Inspiration Breath Hold. *Pract Radiat Oncol* 2017; 7(6): e377-e384.
31. Drost L, Yee C, Lam H et al. A Systematic Review of Heart Dose in Breast Radiotherapy. *Clin Breast Cancer* 2018; 18(5): e819-e824.
32. Moran M. Advancements and Personalization of Breast Cancer Treatment Strategies in Radiation Therapy. *Cancer Treat Res* 2018; 173: 89-119.
33. Dess R, Sun Y, Matuszak M et al. Cardiac Events After Radiation Therapy: Combined Analysis of Prospective Multicenter Trials for Locally Advanced Non-small-cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35(13): 1395-1402.
34. Taylor CW, Kirby AM. Cardiac Side-effects from Breast Cancer Radiotherapy. *Clin Oncol* 2015; 27(11): 621-629.
35. Caron J, Nohria A. Cardiac Toxicity from Breast Cancer Treatment: Can We Avoid This? *Current Oncology Reports* 2018; 20: 61(1-8).
36. Zhu Q, Kirova Y, Cao L et al. Cardiotoxicity Associated with Radiotherapy in Breast Cancer: A Question- Based Review with Current Literatures. *Cancer Treat Rev* 2018; 68: 9-15.



37. Ratosa I, Pantar M. Cardiotoxicity of Mediastinal Radiotherapy. *Rep Pract Oncol Radiother* 2019; 24: 629-643
38. Bergom C, Currey A, Desai N et al. Deep Inspiration Breath Hold: Techniques and Advantages for Cardiac Sparing During Breast Cancer Irradiation. *Front Oncol* 2018;8:87.
39. Kaidar-Person O, Zagar T, Oldan J et al. Early Cardiac Perfusion Defects After Left-Sided Radiation Therapy for Breast Cancer: is There a Volume Response? *Breast Cancer Res Treat* 2017;164(2): 253-262.
40. Taylor CW, Wang Z, Macaulay E et al. Exposure of the Heart in Breast Cancer Radiation Therapy: A Systematic of Heart Doses Published During 2003 to 2013. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2015; 93(4): 845-853.
41. Brownlee Z, Garg R, Listo M et al. Late Complications of Radiation Therapy for Breast Cancer : Evolution in Techniques and Risk Over Time. *Gland Surg* 2018; 7(4): 371-378.
42. Min X, Feng Y, Yang Ch et al. Radiation-induced Heart Disease in Lung Cancer Radiotherapy. A Dosimetric Update. *Medicine* 2016; 95(41).
43. Plummer C, Steingart R, Jurczak W et al. Treatment Specific Toxicities: Hormones, Antihormones, Radiation Therapy. *Seminars Oncol* 2019;46: 414-420.
44. Piroth M, Baumann R, Budach W et al. Heart Toxicity from Breast Cancer Radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2018; 195(1): 1-12.
45. Duma M-N, Baumann R, Budach W et al. Heart-sparing Radiotherapy Techniques in Breast Cancer Patients: a Recommendation of the Breast Cancer Expert Panel of the German Society of Radiation Oncology (DEGRO). *Strahlenther Onkol* 2019; 195(10): 861-871.
46. Lisboa da Silva R. Effects of Radiotherapy in Coronary Artery Disease. *Curr Atheroscler Rep* 2019; 21(12):9.
47. Donis N, Oury C, Moonen M et al. Treating Cardiovascular Complications of Radiotherapy: A Role for New Pharmacotherapies. *Expert Opin Pharmacother* 2018;19( 5):431-442
48. Ma C-X, Zhao X-K, Li Y-D. New Therapeutic Insights into Radiation-Induced Myocardial Fibrosis. *Ther Adv Chronic Dis* 2019; 10:1-10.
49. Desai M, Jellis C, Kotecha R et al. Radiation-Associated Cardiac Disease: A Practical Approach to Diagnosis and Management. *JACC* 2018; 11(8): 1132-49.
50. Indik J, Gimbel JR, Abe H et al. 2017 HRS Expert Consensus Statement on Magnetic Resonance Imaging and Radiation Exposure in Patients with Cardiovascular Implantable Electronic Devices. *Heart Rhythm* 2017; 14(7): 97-153.