

## Rehabilitación en cardiotoxicidad relacionada al cáncer

Dra. Vanessa Uclés Villalobos<sup>1</sup> & Dra Paula Vargas Chaves<sup>2</sup>

1. Hospital Calderón Guardia. Medicina Física y Rehabilitación.
2. Hospital San Rafael de Alajuela. Medicina Física y Rehabilitación.  
Dirección postal: 100 este, 50 norte del Colegio Patriarca. San Ramón, Alajuela. Costa Rica.

Recibido 12 de abril, 2022. Aceptado 11 de mayo, 2022

### RESUMEN

**Introducción:** La cardiotoxicidad relacionada al cáncer son los efectos nocivos en el corazón ocasionados por el tratamiento oncológico especialmente: agentes de quimioterapia, hormonas, radioterapia y/o inmunoterapia.

**Objetivos:** Realizar una revisión sistemática de la literatura para identificar los efectos secundarios del tratamiento oncológico en el corazón potencialmente prevenibles y susceptibles a tratamiento mediante un programa de rehabilitación cardio-oncológica.

**Métodos:** se identificaron los estudios relevantes publicados entre el 1° de marzo de 2010 y el 30 de setiembre de 2019 mediante búsqueda en MEDLINE.

**Resultados:** Mediante la prevención, detección temprana de la cardiotoxicidad y la instauración oportuna de un tratamiento cardioprotector se pueden revertir los efectos deletéreos del tratamiento oncológico.

**Conclusiones:** La rehabilitación cardio-oncológica es una estrategia efectiva para mejorar el pronóstico, sobrevida y calidad de vida del paciente con cáncer.

**Palabras clave:** Cardiotoxicidad; Rehabilitación cardio-oncológica; Cáncer.

### ABSTRACT

**Introduction:** Cardiotoxicity is the harmful effect of the oncological treatment on hearth, specially chemotherapy, hormonal treatment, radiotherapy or immunotherapy.

**Objectives:** The objective of this study is to undertake a systematic review of the international scientific literature to identify the effects on hearth which are potencially reversible through cardiac-oncological rehabilitation programmes.

**Methods:** A MEDLINE review of the relevant literature between march 2010 and September 2019.

**Results:** The early detection of cardiotoxicity allows the reversibility of the harmful effects on hearth.

**Conclusion:** Cardio-oncological rehabilitation is effective in improving prognosis, quality of live and survival on cancer patients.

**Key words:** Cardiotoxicity; Cardiac-oncological rehabilitation; Cancer.

### INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares y el cáncer corresponden a la primera y segunda causa de muerte a nivel mundial. Tienen una relación bidireccional: la enfermedad cardiovascular aumenta el riesgo de cáncer y viceversa. Comparten factores de riesgo comunes: envejecimiento, estilos de vida no saludables (tabaquismo, etilismo, alto consumo de grasas, sedentarismo), entre otros (1) (2) (3). Por lo tanto, las estrategias de prevención y tratamiento son también similares: cambios en el estilo de vida y ejercicio regular (4). Pueden considerarse enfermedades simultáneas o

consecutivas, coexistir en un mismo paciente y por lo tanto requieren el manejo de múltiples especialidades que se complementan en Clínicas de Cardio-Oncología (5) (6).

Las enfermedades cardiovasculares son la causa principal de morbilidad de los sobrevivientes de cáncer (7) (8). Incluso la segunda causa de muerte a largo plazo, en términos generales de sobrevivientes de cáncer es la enfermedad cardiovascular (2). Es más frecuente que la persona con antecedente de cáncer fallezca por enfermedad cardiovascular que por recurrencia de su malignidad (6).

En niños, el escenario es similar; siendo la cardiotoxicidad del 8.3%, a los 30 años después del tratamiento y la segunda

causa de mortalidad a largo plazo en niños sobrevivientes de cáncer (4).

Al aumentar la sobrevivencia, debe considerarse la cardiotoxicidad como un problema de Salud Pública significativo con prevalencia en aumento (5)(9)(10).

**MÉTODOS:** se identificaron los estudios relevantes publicados entre el 1° de marzo de 2010 y el 30 de setiembre de 2019 mediante una búsqueda en MEDLINE. Se utilizaron los siguientes descriptores: "Cardiotoxicity"; "cardiac oncological rehabilitation".

**RESULTADOS:** se revisaron un total de 50 artículos, de los cuales se incluyeron 23. El rango de los años de publicación es del 1° de marzo de 2010 al 30 de setiembre de 2019.

**DISCUSIÓN:** La cardiotoxicidad secundaria al tratamiento antineoplásico incluye una amplia gama de manifestaciones: hipertensión arterial, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, trastornos del ritmo, isquemia hasta la falla cardíaca.

Los efectos subagudos más frecuentes son la pericarditis y miocarditis. Mientras que los crónicos: cardiomiopatía dilatada, disfunción del ventrículo izquierdo y la falla cardíaca, esta última puede tardar hasta 10 años en instaurarse (11). Es así como el desarrollo de nuevas terapias antineoplásicas, conlleva retos en la práctica cardiovascular por sus efectos adversos (2).

Existen dos tipos de cardiotoxicidad por quimioterapia: la tipo I, causada por antraciclinas, la cual es reversible sólo en un 55% de los casos con tratamiento adecuado, es dosis dependiente y se debe a necrosis mitocondrial y disrupción de sarcómeros. Se puede dar durante las primeras semanas del tratamiento agudo en < 1 % de los casos pero es de inicio tardío durante el primer año o incluso varios años o décadas después de finalizado el tratamiento del cáncer en > 50% de los casos. Los factores de riesgo asociados con cardiotoxicidad por antraciclinas son: dosis acumulada, sexo femenino, >65 años o pediátricos < 18 años, fallo renal, radioterapia que involucre corazón, quimioterapia concomitante (agentes alquilantes o antimicrotúbulos, terapias inmunológicas), condiciones preexistentes como enfermedades cardíacas que asocian aumento del estrés en la pared miocárdica, HTA, factores genéticos (3).

Por otro lado; la cardiotoxicidad tipo II, es producida por anticuerpos monoclonales como el trastuzumab, es reversible al cesar la terapia, no es dosis dependiente, el mecanismo de lesión es inhibiendo la reparación celular. La toxicidad es mayor si se usa con doxirrubina y ciclofosfamida, en hipertensos y diabéticos, pacientes con fracción de eyección previa baja, mayores de 65 años, radioterapia acompañante y cardiopatía previa (3).

La detección de cardiotoxicidad en forma temprana (idealmente en fases preclínicas) es fundamental para

mejorar la morbi-mortalidad de dichos pacientes ya que permite la implementación de tratamiento cardioprotector en una fase potencialmente reversible.

Las principales herramientas para el diagnóstico de cardiotoxicidad son: el ecocardiograma; siendo significativa una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mayor al 10% por debajo del límite inferior normal y Troponina I (altamente sensible) que es un marcador bioquímico muy útil para detectar la cardiotoxicidad subclínica tempranamente. (12). En pacientes tratados con antraciclinas; los niveles de troponina se elevan antes de disminuir la fracción de eyección del ventrículo izquierdo por lo tanto sirve como predictor de disfunción ventricular y de eventos cardiovasculares además de tener un rol pronóstico para monitoreo incluso a largo plazo. El mejor momento para tomar la troponina ultrasensible es basal y antes de cada ciclo de quimioterapia. (13)

La resonancia magnética nuclear (RMN) es el gold estándar para evaluar el volumen y función del ventrículo izquierdo (14), detectar remodelación del ventrículo izquierdo y cardiotoxicidad temprana subclínica (1).

Otra forma de detectar cardiotoxicidad es la medición del pico máximo de oxígeno (VO<sub>2</sub> pico) mediante ergometría, que es la medida estándar de capacidad aeróbica, predictor de riesgo de enfermedad cardiovascular y disfunción de ventrículo izquierdo inducida por quimioterapia en pacientes con malignidades sólidas (15).

A sabiendas de los riesgos de cardiotoxicidad que implica el tratamiento oncológico; las medidas de cardioprotección deben instaurarse desde la prevención primaria o sea previo a recibir el tratamiento oncológico.

La prevención primaria inicia con la evaluación del perfil cardiovascular, identificación de los factores de riesgo cardiovascular preexistentes y el manejo farmacológico con agentes cardioprotectores: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), betabloqueadores, antagonistas de angiotensina, antagonistas de aldosterona y estatinas (11)(16).

Según el perfil cardiovascular, el oncólogo puede seleccionar el mejor tratamiento para disminuir los efectos cardiotoxicos directos de drogas anticáncer, limitar dosis acumulada de antraciclinas, administrar antraciclinas en infusión en vez de bolos, usar análogos de antraciclinas o formulaciones liposomales que son menos cardiotoxicas (17).

Una vez instaurado el tratamiento, la prevención secundaria se recomienda en pacientes seleccionados de alto riesgo, con cardiotoxicidad preclínica o con síntomas iniciales de cardiotoxicidad. El tratamiento farmacológico, puede incluir IECA y betabloqueadores, a dosis máximas toleradas para la disfunción del ventrículo izquierdo inducido por quimioterapia. Considerar interrumpir la quimioterapia hasta estabilizar al paciente, posteriormente reiniciar la quimioterapia bajo tratamiento cardioprotector según: severidad de la disfunción ventricular izquierda, clase funcional del paciente, pronóstico del cáncer y eficacia de la quimioterapia (14).

Finalmente la detección de lesiones al final del tratamiento, en el sobreviviente, incluye monitorizar pacientes con alto riesgo cardiovascular y el tratamiento de complicaciones relacionadas con la quimioterapia y radioterapia, revaloración de clase funcional, reconocimiento temprano de efectos a largo plazo y desarrollo de metas en salud a largo plazo.

Las terapias sistémicas y regionales del cáncer producen hasta en un 80% de los pacientes, alteraciones significativas en la capacidad funcional debido a una reducción del Consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub>) pico de entre 5 % al 26 %, que puede no ser reversibles después de finalizado el tratamiento (18).

Las sobrevivientes de Cáncer de mama tienen un 27% menos de capacidad respiratoria comparada con personas sedentarias de su misma edad, y los efectos se mantienen hasta 7 años después del tratamiento oncológico (10).

El ejercicio físico es una de principales medidas cardioprotectoras y debe considerarse en el paciente oncológico desde antes (prehabilitación), durante y después de finalizado el tratamiento. Mitiga, contrarresta y previene los efectos inducidos por las drogas en el sistema cardiovascular (1)(18)(19).

El ejercicio demuestra beneficios en diferentes fases de la progresión tumoral, tanto si hay extensión local o a distancia e incluso en pacientes refractarios al tratamiento tumoral. El ejercicio es capaz de mejorar los resultados clínicos, bioquímicos e incluso reducir la tasa de crecimiento tumoral. Esto debido a movilización de glóbulos blancos, aumento de la proliferación e hipertrofia de los cardiomiocitos, expresión de enzimas antioxidantes, y aumento del funcionamiento de las vías metabólicas (19).

Las principales metas del ejercicio en el paciente oncológico son mantener la función física y social, mejorar la tolerancia al tratamiento oncológico, disminuir síntomas (principalmente náuseas, fatiga), lograr un peso óptimo (evitar el aumento o disminución desfavorable) entre otros (4).

La mejoría de la capacidad cardiorespiratoria y fatiga después del ejercicio rehabilitatorio no depende del tipo de cáncer, sin embargo los mayores beneficios se obtienen en cáncer de mama, hematológicos y sarcomas óseos, por lo tanto es mandatorio referir estos pacientes a un programa de rehabilitación cardiooncológica bajo el modelo de rehabilitación cardiaca (20).

Se requiere un abordaje multidisciplinario que incluya consejo nutricional y farmacéutico, entrenamiento con ejercicio y soporte de equipo de cardiología con cardiólogo, oncólogo, rehabilitador, terapia física, enfermería, trabajo social) (21) integral, longitudinal y complementario (3), basado en un modelo de Rehabilitación Cardiaca, que incluya evaluación del riesgo, entrenamiento físico, optimización de terapia farmacológica, consejería de estilos de vida saludable, control de factores de riesgo cardiovascular y apoyo psicológico para todos los pacientes con cáncer (22), y debería ser una práctica estandarizada.

Este modelo integral, de rehabilitación cardio-oncológica (CORE), utiliza el enfoque multimodal de la rehabilitación cardiovascular y la Rehabilitación oncológica.

La prescripción del ejercicio se hace según los principios FITT -P (frecuencia, intensidad, tipo, tiempo y progresión) tomando en cuenta las características individuales del paciente, tratamiento administrado, historia personal y su respuesta individual.

La duración del ejercicio aeróbico debe ser igual a las recomendaciones de la Asociación Americana del Corazón para la población general: mínimo 30 a 60 minutos, con una intensidad de 70% al 80% del consumo máximo de Oxígeno, 150 a 300 minutos de actividad moderada ( caminata, baile, ciclismo a menos de 16 km por hora) o 75 a 150 minutos de actividad vigorosa ( nadar, trotar, saltar la cuerda) (22).

El ejercicio de resistencia o fortalecimiento muscular debe involucrar la mayoría de los grupos musculares al menos 2 veces semana, menos repeticiones con más peso. Además ejercicios de flexibilidad articular y de fortalecimiento de músculos inspiratorios (22).

Se inicia con una o dos sesiones por semana de 10 a 30 minutos de actividad aeróbica, aumentando 10 minutos cada semana (18).

Dentro de las principales consideraciones de seguridad para la práctica del ejercicio físico en pacientes oncológicos se encuentran: ausencia de anemia severa, conteo de neutrófilos mayor a 500 mm<sup>3</sup> y plaquetas mayores de 50 mil/microlitro, ausencia de vómito en las últimas 24 horas, desorientación o visión borrosa, infección aguda. Pacientes con radioterapia no deben hacer ejercicio inmediatamente después de recibir sesiones de la misma (22).

El programa de rehabilitación puede realizarse en la comunidad con controles mensuales por parte del equipo multidisciplinario (en pacientes de bajo riesgo de cardiotoxicidad) o un programa estructurado supervisado, en pacientes con alto riesgo de cardiotoxicidad o cardiotoxicidad ya establecida (22).

Los criterios de ingreso al programa supervisado son: personas que reciben altas dosis de antraciclina (doxorubicin  $\geq 250$  mg/m<sup>2</sup> o epirubicin  $\geq 600$  mg/m<sup>2</sup>, altas dosis de radiación: radioterapia;  $\geq 30$  Grey cuando el corazón está en el campo de tratamiento, bajas dosis de antraciclina junto a bajas dosis de radioterapia, bajas dosis de antraciclina o trastuzumab y > de 2 factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, hipertensión, diabetes mellitus, obesidad, dislipidemia) y mayor de 60 años al momento del tratamiento del cáncer, cardiopatía previa ( Historia de infarto del miocardio, fracción de eyección baja, valvulopatía de severidad moderada, bajas dosis de antraciclina seguido de tratamiento con trastuzumab (22).

El primer componente de un programa de rehabilitación Cardio-oncológico es la valoración médica inicial. En dicha consulta se deben verificar las terapias utilizadas y sus potenciales efectos secundarios, condiciones de salud que limiten la actividad física, presencia de linfedema, ostomía, riesgo de infección, enfermedad ósea metastásica. Realizar hemograma para descartar leucopenia, revisar el antecedente de agentes quimiotáxicos y agentes biológicos causantes de

hipertensión arterial como inhibidores de factores de crecimiento endotelial. Manejo de dislipidemia (uso de estatinas en pacientes con riesgo CV  $\geq 7.5$  % durante 10 años) optimizar manejo de diabetes. Reconocer agentes quimioterapéuticos y cesación del tabaco (22) (4).

Realizar examen físico y biomecánico para detectar patología articular y musculoesquelética, trastornos de marcha y equilibrio. Valorar circunferencia de brazo y pantorrilla (como factor predictor de sarcopenia), índice cintura (como predictor de riesgo cardiovascular) (22).

Se detectará la necesidad de dispositivos auxiliares de marcha u ortésis y se prescribirán en caso necesario. Pacientes con dependencia severa o moderada en Actividades de la Vida diaria deberán ser sometidas previamente a un programa intensivo de rehabilitación oncológica. Tamizar por depresión, fatiga y valorar escalas de calidad de vida: Escala de Barthel, Test de levántate y anda, escala FACT- F para fatiga. Realización de pruebas de capacidad cardiorespiratoria como caminata de 6 minutos o ergometría (18).

Los otros componentes del programa son: medición de la composición corporal (porcentaje de grasa y músculo por impedancia bioeléctrica) y consejería nutricional, asegurándose que el ejercicio no ocasione una pérdida energética excesiva con disminución de peso y complicaciones secundarias (23).

El programa debe consistir de sesiones de ejercicio, enseñanza de ejercicios para higiene bronquial y entrenamiento de los músculos inspiratorios, para disminuir la disnea e incluso la fatiga, depresión y función emocional. Finalmente charlas psicoeducativas, nutricionales y manejo psicosocial, bajo el modelo de rehabilitación cardíaca la duración recomendada es de 12 semanas.(22)

## CONCLUSIONES

La rehabilitación cardio-oncológica es una estrategia efectiva para mejorar el pronóstico, sobrevida y calidad de vida del paciente con cáncer.

Todo paciente oncológico y prioritariamente cáncer de mama, hematológicos y sarcomas óseos deben ser referidos a los programas de rehabilitación cardiooncológica bajo el modelo de rehabilitación cardíaca.

A pesar de la evidencia disponible existen múltiples barreras para la implementación de programas integrales de Rehabilitación cardioncológica: falta de guías de manejo, recursos e infraestructura limitados, percepción limitada sobre la importancia y necesidad de dichos programas, limitación de oportunidades educativas (3) y finalmente el ejercicio no se considera actualmente un aspecto estándar en el manejo del cáncer por muchos de los profesionales involucrados (13).

**Declaración de ética:** Los autores declaramos que estamos de acuerdo con esta publicación y hemos hecho aportes que justifican nuestra autoría, no hay conflicto de intereses y

que hemos cumplido con todos los requisitos éticos y legales pertinentes.

## REFERENCIAS

1. Giallauria F, Maresca L, Vitelli. Exercise training improves heart rate recovery in women with breast cancer. Springerplus.2015; 4: 388.
2. Cavarretta E et al. The Positive Effects of Exercise in Chemotherapy-Related Cardiomyopathy. Adv Exp Med Biol.2017;1000: 103–129.
3. Snipelisky D et al. How to Develop a Cardio-Oncology Clinic. Heart Fail Clin.2017;13(2):347–359.
4. D'Ascenzi et al. The benefits of exercise in cancer patients and the criteria for exercise prescription in cardio-oncology. Eur J Prev Cardiol. 2019; 28(7): 725-735.
5. Pituskin E et al. Rationale and design of the multidisciplinary team Intervention in cardio-oncology study (TITAN). BMC Cancer. 2016;16 (1):733.
6. Giza D et al. Cancer as a risk factor for cardiovascular disease. Curr Oncol Rep. 2017; 19(6):39.
7. Hubbard G et al. Is referral of postsurgical colorectal cancer survivors to cardiac rehabilitation feasible and acceptable? A pragmatic pilot randomised controlled trial with embedded qualitative study. BMJ. 2016; 6(1):84.
8. Jawa Z et al. Risk factors of trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer: A meta-analysis. Medicine. 2016; 95(44):51
9. Jain D et al. Cardiac complications of cancer therapy: pathophysiology, identification, prevention, treatment, and future directions. Curr Cardiol Rep. 2017;19(5):36.
10. Jain D, Aronow W. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy in clinical practice. Hosp Prac. 2019; 47(1):6–15.
11. Lotrionte M, et al. Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardiotoxicity. The Am J Cardiol. 2013; 112(12):1980–1984.
12. Zamorano J et al. 2016 ESC position paper on cancer treatments and Cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for practice guidelines. European Heart Journal.2016;37 (36): 2768-2801.
13. Scott J.M, Nilsen T.S, Gupta D, Jones L.W. Exercise therapy and cardiovascular toxicity in cancer. Circulation. 2018; 137(11):1176–1191.
14. Biasillo G et al. Cardio-oncology: Gaps in Knowledge, goals, advances and Educational Efforts. Curr Oncol Rep.2017;19(8):55.
15. Kirkham A.A, Davis M.K. Exercise prevention of cardiovascular disease in breast cancer survivors. J Oncol. 2015; 2015: 917606.
16. López T et al. Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. Revista Española de Cardiología. 2017;70(6): 474–486.
17. Kirkham A et al. The utility of cardiac stress testing for detection of cardiovascular disease in breast cancer survivors: a systematic review. Int J Womens Health. 2015;23( 7):127–140.
18. Seraphim A, et al. Curr Treat Options Oncol. 2019;20(9):73.

Rehabilitación en cardiotoxicidad relacionada al cáncer  
Dra. Vanessa Uclés Villalobos<sup>1</sup> & Dra Paula Vargas Chaves<sup>2</sup>



19. Chen J et al. Aerobic exercise in anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review of current evidence and future directions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017;312(2):H213–H222.
20. Repka C et al. Cancer type does not affect exercise-mediated improvements in cardiorespiratory function and fatigue. *Integr Cancer Ther*. 2014;13(6): 473–481.
21. Parent S, Pituskin E, Paterson D. The Cardio-oncology Program: A Multidisciplinary Approach to the Care of Cancer Patients With Cardiovascular Disease. *The Canadian Journal of Cardiology*. 2016; 32(7): 847–851.
22. Gilchrist S et al. Cardio-Oncology Rehabilitation to Manage Cardiovascular Outcomes in Cancer Patients and Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019; 139(21): e997–e1012.
23. Curigliano G et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection and management. *Cancer Journal for Clinicians*. 2016; 66(4): 309–325.