

Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia

MSc. Dr. Rodolfo A. Morales Yera¹✉, Dra. Ludmila Sierra Pérez¹ y Dr. Alexander Triana Díaz²

¹Departamento de Oncología Clínica, Hospital Universitario Celestino Hernández Robau. Villa Clara, Cuba.

²Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Celestino Hernández Robau. Villa Clara, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 10 de noviembre de 2017

Modificado: 04 de enero de 2018

Aceptado: 11 de enero de 2018

Conflictos de intereses

La autora declara que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

QT: quimioterapia

RT: radioterapia

Versiones On-Line:

Español - Inglés

RESUMEN

El cáncer es un problema de salud pública de gran envergadura en el mundo. La quimioterapia está indicada en varias fases del tratamiento antineoplásico ya sea como terapia neoadyuvante, adyuvante o paliativa. Uno de los efectos secundarios más preocupantes generados por la quimioterapia es la cardiotoxicidad, y uno de los principales síntomas es el fallo cardíaco secundario a un daño a nivel del miocardio por la toxicidad directa e indirecta de las terapias antineoplásicas. El objetivo del presente artículo es realizar una revisión del estado del arte de la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia, además de hacer una síntesis de los diferentes efectos cardiotoxícos, mecanismos de cardiotoxicidad y métodos que se han desarrollado para su diagnóstico y prevención.

Palabras clave: Cardiotoxicidad, Quimioterapia, Insuficiencia cardíaca

Chemotherapy-induced cardiotoxicity

ABSTRACT

Cancer is a major public health problem in the world. Chemotherapy is indicated in several phases of the antineoplastic treatment, either as neoadjuvant, adjuvant or palliative therapy. One of the most worrisome side effects generated by chemotherapy is cardiotoxicity, and one of the main symptoms is heart failure, secondary to damage to the myocardium due to the direct and indirect toxicity of antineoplastic therapies. The objective of this article is to review the state of the art of the chemotherapy-induced cardiotoxicity, as well as to synthesize the different cardiotoxic effects, cardiotoxic mechanisms and methods that have been developed for its diagnosis and prevention.

Keywords: *Cardiotoxicity, Chemotherapy, Heart Failure*

INTRODUCCIÓN

El cáncer es un problema de salud pública de gran envergadura en el mundo. Es la segunda causa de mortalidad en los Estados Unidos y se espera que aproximadamente entre los años 2025-2030, sobrepase a las enfermedades cardiovasculares como la principal causa de muerte¹.

En América Latina la incidencia por cáncer es menor (tasa estandarizada por edad de 163 por 100000 habitantes) en comparación con Europa (264 por 100000) o con los EE UU (300 por 100000), pero es causa de una alta

✉ RA Morales Yera
Hospital Celestino Hernández
Robau. Calle Cuba, e/ Barcelona y
Hospital. Santa Clara 50200. Villa
Clara, Cuba. Correo electrónico:
rodolfomy@infomed.sld.cu

mortalidad, considerada en esta parte del continente como la tercera causa de muerte. En Cuba, se registraron durante los años 2015 y 2016 un total de 24646 y 24462 defunciones, respectivamente, por cáncer, segunda causa de mortalidad en el país, únicamente precedida por las enfermedades del corazón².

Aunque la tasa de incidencia ajustada a la edad ha disminuido en los últimos 10 años, el número total de pacientes que padecen de cáncer continúa creciendo; esto se asocia a una población de mayor edad y al incremento de la sobrevida, gracias a la detección temprana y los avances científico-tecnológicos en el tratamiento³.

La reducción de hasta un 20% de la mortalidad en los pacientes con cáncer y el aumento de la supervivencia en esta enfermedad, ha puesto de manifiesto toxicidades cardiovasculares a las que se prestaba poca atención hace años. Cáncer y corazón comparten múltiples factores de riesgo, pero además el tratamiento del cáncer se comporta como un nuevo factor de riesgo y se asocia a efectos secundarios graves, y al desarrollo de complicaciones cardíacas relacionadas con él^{4,5}.

La quimioterapia (QT) y la radioterapia (RT) se han convertido en dos de los pilares del tratamiento de varios tipos de cáncer. Su uso ha permitido un aumento en la sobrevida de los pacientes con esta enfermedad; no obstante, la frecuencia de su uso para lograr remisión, las dosis y su mecanismo de acción pueden generar efectos secundarios en los pacientes. Dentro de los más preocupantes está la cardiotoxicidad. A pesar de tener muchas manifestaciones, una de las principales son los síntomas de fallo cardíaco, secundarios a un daño a nivel del miocardio por la toxicidad directa e indirecta de las terapias antineoplásicas^{6,7}. Debido a esto, la función cardíaca es una de las variables de dosis limitantes durante el tratamiento oncológico, ya que contribuye a la morbilidad y mortalidad de la población expuesta.

El término cardiotoxicidad engloba diversas manifestaciones patológicas a nivel cardiovascular producto del tratamiento oncológico, la más frecuente es la insuficiencia cardíaca, que en algunos casos puede ser de grado avanzado y con alta mortalidad, como sucede por el uso de antraciclínicos^{8,9}. Los informes registran una mortalidad 3,5 veces mayor en comparación con la producida por miocardiopatías idiopáticas¹⁰.

En el estudio prospectivo de corte transversal de Wise con 1853 adultos sobrevivientes de cáncer en

la infancia, se expone un aumento de la prevalencia de afecciones cardíacas en 3-24% en los sobrevivientes de 30-39 años, y 10-37% en los mayores de 40 años¹¹.

La evaluación cardiovascular de los pacientes expuestos a QT, el análisis del riesgo, la prevención y la mitigación de la lesión cardíaca, el monitoreo de la función del corazón durante y después de la terapia, el avance en los medicamentos utilizados, la prevención y el tratamiento de la cardiotoxicidad, son medidas que se deben tomar de forma interdisciplinaria para lograr un enfoque global del paciente y facilitar una evolución adecuada; es por esto que la Cardio-Oncología surge como una disciplina necesaria para el enfoque y tratamiento integral de estos pacientes¹².

Como subespecialidad tiene el objetivo de facilitar el tratamiento del cáncer, de modo que los pacientes puedan recibir el tratamiento indicado, con el menor número de efectos secundarios o interrupciones posibles, que sin duda penalizan su pronóstico vital¹³.

CARDIOTOXICIDAD Y QUIMIOTERAPIA

La cardiotoxicidad se define como la afección miocárdica generada por la exposición a agentes quimioterapéuticos⁴. El desafío consiste en cómo identificar los cambios a nivel de los miocitos¹⁴.

El Comité de Evaluación y Revisión Cardíaca (*Cardiac Review and Evaluation Committee*) vincula la definición de cardiotoxicidad en pacientes que han recibido QT, con la presencia de uno o más de los siguientes criterios:

- Miocardiopatía con compromiso en la función del ventrículo izquierdo.
- Síntomas o signos de falla cardíaca unidos a la presencia de tercer ruido, taquicardia o ambos.
- Disminución de al menos el 5% en la fracción de eyección con valores menores del 55% y signos o síntomas presentes, o una disminución del 10% ante valores menores del 55% en la fracción de eyección, sin presencia de signos o síntomas^{12,13}.

Según la *American Society of Echocardiography (ASECHO)*, la cardiotoxicidad por insuficiencia cardíaca es una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) >10 puntos porcentuales respecto al valor basal o a un valor <53% (valor normal de referencia para ecocardiografía bidimensional)¹⁴.

La QT está indicada en varias fases del tratamiento antineoplásico ya sea como terapia neoadyuvante, adyuvante o paliativa, por tal motivo, los pacientes pueden presentar en cualquiera de estas fases un evento cardiotoxico, de forma temprana durante el tratamiento, o hasta 40 años después de finalizada la terapia.

Clasificación del daño miocárdico atendiendo a la variable tiempo

Agudo o subagudo: cuando se desarrolla desde el inicio del tratamiento hasta dos semanas después de terminado.

Crónico: cuando la toxicidad aparece posterior a un año de completar la terapia, a su vez la cardiotoxicidad crónica se divide en dos estados: temprana, durante el primer año posterior a la terapia; y tardía, la que ocurre años después de la finalización de esta (**Figura 1**)^{12,15}.

Clasificación de los fármacos antineoplásicos según el grado de riesgo para cardiotoxicidad

- Riesgo alto: antraciclinas, ciclofosfamida y trastuzumab.
- Riesgo moderado: docetaxel, pertuzumab, sunitinib, sorafenib.
- Riesgo bajo: bevacizumab, dasatinib, imatinib, y lapatinib^{16,17}.

Entre las manifestaciones cardiovasculares de origen tóxico están: fallo cardíaco con disfunción sistólica ventricular (antraciclinas, trastuzumab, inhi-

bidores de tirosinquinasa, ciclofosfamida, bevacizumab), hipertensión arterial (bevacizumab), arritmias (antraciclinas y taxanos), hipotensión arterial (etopóxido, alemtuzumab, cetuzumab, rituximab e interleuquina 2), isquemia miocárdica (5-fluoracilo, capecitabina, taxanos, alcaloides, bevacizumab), fenómenos tromboembólicos y pericarditis^{12,17}.

Mecanismos generales y específicos de cardiotoxicidad

Generalmente, la cardiotoxicidad inducida por QT se debe a mecanismos multifactoriales entre los que se encuentran:

1. La producción de radicales libres (ROS).
2. Los defectos en la estructura y función mitocondrial.
3. La alteración en la homeostasis del calcio y el hierro.
4. La alteración en la expresión genética¹⁸.

La consecuencia final es la muerte miocárdica celular, producida por la inducción de apoptosis¹⁷, asociada a la deprivación del crecimiento y supresión de la angiogénesis, lo que trae por consiguiente que se comprometa la capacidad de reparación^{12,18}.

Tipos de agentes antineoplásicos con riesgo de producir cardiotoxicidad

- Tipo I: la cardiotoxicidad con mecanismo similar a las antraciclinas “efecto antraciclina”. Su toxicidad cardíaca es dosis dependiente y llega a producir un daño cardíaco irreversible.
- Tipo II: la cardiotoxicidad con mecanismo similar al trastuzumab “efecto trastuzumab”, relacionado con un daño cardíaco reversible que permite una recuperación de la funcionalidad y un reinicio del régimen si está indicado. Esto se logra, debido a que no hay cambios ultraestructurales en los miocitos¹³⁻¹⁷.

Cardiotoxicidad tipo 1: Antraciclinas

Su mecanismo se relaciona con el daño producido por los radicales libres en el cual la reducción del grupo quinona en el anillo B de los antracíclicos lleva a la formación de un radical semiquinona, el cual

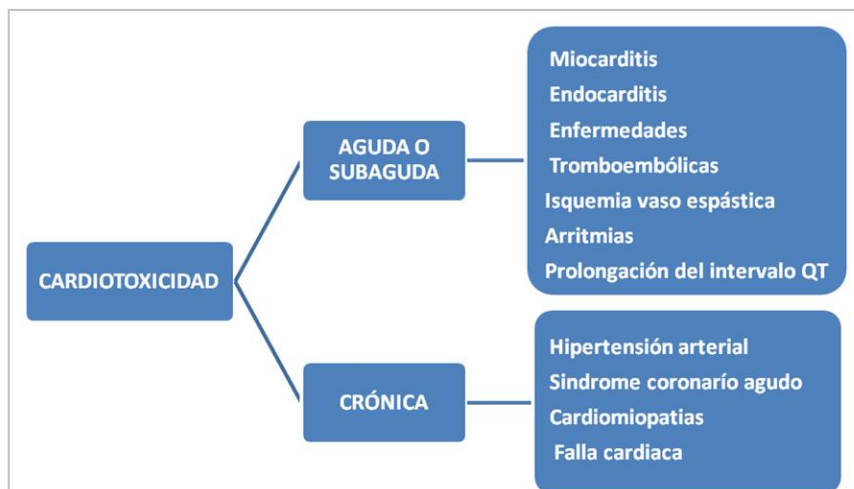


Figura 1. Manifestaciones clínicas de cardiotoxicidad inducida por antineoplásicos.

se oxida y genera radicales libres como el superóxido con la formación del peróxido de hidrógeno que interactúa con el miocardio y produce un ambiente de desequilibrio entre los mecanismos antioxidantes y las sustancias proinflamatorias, lo que predispone al daño por la reducción de la glutatión peroxidasa, afectada con el uso de estos medicamentos.

La formación de un complejo de hierro férrico con la doxorubicina cataliza esta reacción y hace que aumenten los ROS, los cuales contribuyen a la conversión de hierro ferroso en férrico, y destruyen las membranas celulares y el retículo endoplasmático, lo que produce un descenso en el calcio intracelular y una disminución en la contractibilidad. A su vez, las citoquinas inflamatorias inducen la liberación de histamina, factor de la necrosis tumoral alfa y la interleuquina 2, estas citoquinas inducen la miocardiopatía dilatada y la disfunción beta adrenérgica. A parte del estrés oxidativo, las topoisomerasas también se han implicado en la toxicidad asociada a las antraciclina, la actividad antitumoral de la doxorubicina se explica por la formación de un complejo ternario con una de las isoenzimas conocida como Top2a -doxorubicina-ADN. Estos cambios se han asociado a un aumento en la apoptosis^{12,19}.

Como concepto más importante y práctico se destaca que este grupo genera un daño del miocito que es dosis dependiente (acumulativo) y se asocia, por ende, a disfunción diastólica precoz y sistólica tardía. Dados los efectos cardiotoxicos descritos, el Instituto Nacional Americano del Corazón define la cardiotoxicidad por antraciclina como una reducción absoluta de la FEVI por debajo del 50% o una caída de 10% de la FEVI en relación al valor inicial, asociado o no a la aparición de síntomas o signos de insuficiencia cardíaca, hecho que motivó la indicación formal de seguimiento clínico-ecocardiográfico en forma seriada y pauta, según la estratificación de riesgo realizada en cada paciente^{4,6,9,12,15,17}.

Cardiotoxicidad tipo 2: Trastuzumab

Inhibe la proliferación de células humanas tumorales que sobreexpresan la proteína HER2. Este actúa uniéndose al dominio extracelular de HER2. Dicho factor de crecimiento epidérmico es un receptor tirosin quinasa transmembrana que actúa como proto-oncogén y se relaciona con la regulación del crecimiento celular, se sobreexpresa en el 25% de los cánceres de mama y se asocia con el mal pronóstico; en el corazón se asocia con la neuregulina

(ligando peptídico de HER3 y HER4), que al unirse con HER4 permite una heterodimerización con HER2 y subsecuente fosforilación y activación de varias vías de señalización que aumentan: el contacto celular y el acoplamiento mecánico, y promueven la sobrevida y la función contráctil, los cuales son necesarios para el desarrollo y la supervivencia de los miocitos cardíacos^{12,19}.

La exposición al trastuzumab, mediante diferentes mecanismos moleculares relacionados con la apoptosis, puede producir disfunción miocárdica^{12,19}. Es importante destacar en primera instancia que el efecto cardiodepresor tiene carácter transitorio y reversible al suspender la medicación, con un tiempo de recuperación de la FEVI de aproximadamente un año, importante diferencia con el tipo 1. Su incidencia es muy variable, y depende de los factores de riesgo asociados, por ejemplo varía desde un 5 a un 30% si se utiliza solo o asociado a antraciclina. Esta incidencia también aumenta con la edad, la enfermedad cardiovascular previa, y los antecedentes de RT o QT previa, o ambas, principales factores de riesgos asociados a cardiotoxicidad. En este sentido la cardiotoxicidad en este grupo ha disminuido francamente, simplemente con la mejor y más estricta monitorización de los factores de riesgo y la intención de evitar el uso concomitante de antraciclina^{4,6,9,12,15,17}.

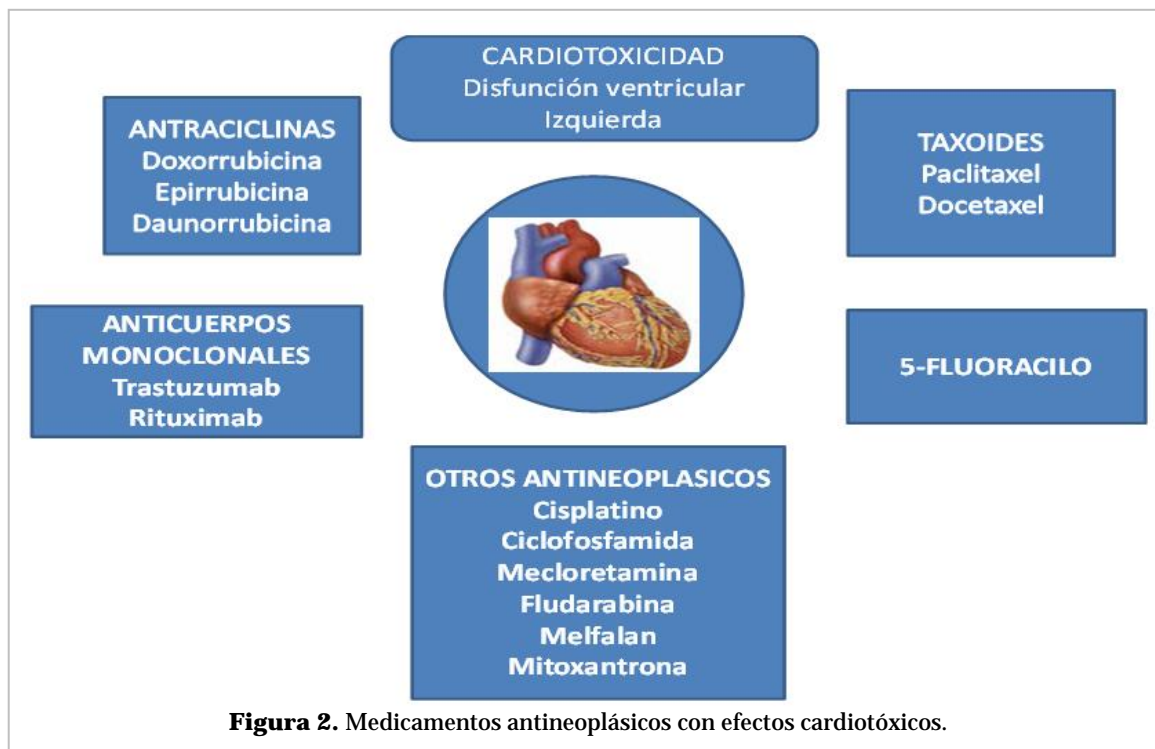
Otros fármacos citotóxicos que han sido asociados a cardiotoxicidad

El 5-fluorouracilo, busulfan, capecitabina, ciclofosfamida, cisplatino, dacarbamazina, fludarabina, mecloretamina, melfalan, mitoxantrona, mitomicina, taxoides como paclitaxel y docetaxel, además de anticuerpos monoclonales como: el trastuzumab y el rituximab, entre otros, han sido asociados a cardiotoxicidad¹⁵ (**Figura 2**).

Taxoides

Los taxoides, como el paclitaxel y el docetaxel, también producen diversos efectos cardiotoxicos tras su administración. En el caso del paclitaxel, combinado o no con cisplatino, desencadena en algunos pacientes trastornos cardíacos consistentes en bradi o taquiarritmias, bloqueos aurículo-ventriculares y de rama, isquemia cardíaca e hipotensión, secundario a un efecto cronotrópico directo en el sistema de Purkinje, al presentar una incidencia de 0,5%¹².

La formulación de paclitaxel usada clínicamente es una mezcla que contiene el adyuvante cremofor EL, el cual también se asocia con cardiotoxicidad,



nefrototoxicidad y reacciones de hipersensibilidad¹⁹. Los factores de riesgo que predisponen a toxicidad cardíaca comprenden la angina inestable, enfermedades coronarias graves, insuficiencia cardíaca congestiva y fibrilación auricular^{12,20}.

Fluorouracilo

El 5-fluorouracilo es el segundo fármaco cardiotoxicó en frecuencia, después de las antraciclinas²¹. Se estima que del 1 al 18% de los pacientes tratados con 5-FU, un antimetabolito de uridina, presentan cardiotoxicidad, la cual es más frecuente cuando se administra en infusión continua. Estos pacientes muestran arritmias cardíacas, isquemia miocárdica, angina, insuficiencia cardíaca congestiva y muerte súbita; en el caso de la angina es el síntoma más frecuente durante las primeras horas del inicio de la terapia, secundaria a un espasmo coronario²².

Con la forma oral del 5-FU, la capecitabina, también se registra una alta tasa de toxicidad a pesar de que el medicamento actúa selectivamente sobre el tumor. La tasa de mortalidad del 2,2 al 13% durante el seguimiento del tratamiento con altas dosis de 5-FU, demuestra cuán peligroso pueden ser estos efectos adversos²².

Ciclofosfamida

Es un agente alquilante del grupo de las oxazoforinas, que se caracteriza por su capacidad de daño al DNA. Se ha informado que a altas dosis produce efectos agudos como: pericarditis, descompensación cardíaca y miocardiopatía en tan sólo 10 días de haber iniciado su administración, su efecto es dosis dependiente y es más común a cantidades superiores de 200 mg/kg.

Sus efectos fatales se han registrado hasta en 11% de los casos. La miocardiitis y menos común el fallo cardíaco, aparecen durante las primeras semanas postratamiento¹². También se presenta en algunos pacientes una disminución de la función sistólica y al igual que las antraciclinas, incrementa las concentraciones intracelulares de radicales libres de oxígeno¹⁵.

Cisplatino

Se ha informado que algunos pacientes tratados con cisplatino desarrollan infarto agudo de miocardio. En algunos estudios se ha postulado que estos efectos adversos se deben a daños vasculares, activación de la agregación plaquetaria y de la vía del ácido araquidónico, e hipomagnesemia¹⁵.

Bevacizumab

Este inhibidor del factor de crecimiento vascular endotelial (*VEGF*), se asocia a: disfunción miocárdica, hipertensión y sucesos arteriales tromboembólicos con incidencia de 1,6%, debido a una disminución en la producción del óxido nítrico^{12,19}.

Sutinib y Sorafenib

Son inhibidores multiquinasa, al inhibir el receptor VEGF, se asocian a: angina de pecho, disminución de la FEVI y disfunción contráctil, con alteraciones en el electrocardiograma en 18%, 12% y 16%, respectivamente¹⁹.

Interferones alfa-2a y alfa-2b

Pueden causar arritmias que van desde una fibrilación atrial hasta una fibrilación ventricular en el 20% de los pacientes; y el uso crónico puede llevar a la miocardiopatía dilatada^{12,19}.

Factores de riesgo para el desarrollo de cardiotoxicidad por quimioterapia

Para que se presente cardiotoxicidad por un fármaco interactúan factores propios del agente y del paciente. En lo que se refiere al fármaco, el tipo de agente, la dosis aplicada durante cada sesión y la dosis acumulada, así como la frecuencia, la vía de administración y otros agentes empleados en combinación, son factores que afectan la forma y el tiempo de presentación de la toxicidad. La edad (niños y mayores a 65 años), cualquier enfermedad cardiovascular previa, la RT previa –principalmente mediastinal–, las alteraciones metabólicas y la hipersensibilidad a los distintos fármacos se consideran entre los factores relacionados con el paciente^{11,21,23}.

Monitoreo y diagnóstico de cardiotoxicidad

Como primer paso, se debe realizar un examen cardiovascular basal que permita detectar los factores de riesgo cardíacos de cada paciente. Es fundamental que antes del inicio de la QT sean tratadas la hipertensión y la dislipidemia, en caso de que existan²³.

Se recomienda ampliamente realizar un monitoreo de la función cardíaca antes, durante y una vez finalizada la QT, especialmente si se emplean antraciclina con el fin de detectar tempranamente cambios subclínicos, aunque no existen a la fecha guías que establezcan el método ni el intervalo de elección para realizar dicho monitoreo^{21,23}.

La evaluación periódica de la función cardíaca por medio de ecocardiografía transtorácica es el

método diagnóstico incruento más utilizado en la práctica clínica oncológica para la medición de cardiotoxicidad en pacientes con QT, la cual se evidencia por medio de la disminución de la FEVI²³.

Por otra parte, el electrocardiograma de 12 derivaciones que presenta trastornos en la repolarización, disminución del voltaje del complejo QRS (indicativo de miocardiopatía) y prolongación del intervalo QT en aquellos pacientes con extensos tratamientos con antraciclina, se ha referido como un marcador temprano de disfunción ventricular izquierda; sin embargo, estos métodos diagnósticos subestiman el daño cardíaco, son dependientes del operador y los cambios sugestivos por cardiotoxicidad sólo aparecen cuando ya se ha producido una disfunción miocárdica significativa, lo que limita la intervención farmacológica temprana. Por lo tanto, se han propuesto otros métodos y técnicas para la detección precisa y oportuna de la cardiotoxicidad inducida por QT^{12,15,21,23}.

La Sociedad Europea de Oncología recomienda la medición de la FEVI al comienzo de la terapia antineoplásica en pacientes mayores de 60 años o con factores de riesgo cardiovasculares, luego de la administración de la mitad de la dosis acumulativa total de antraciclina, antes de las siguientes dosis y a los 3, 6 y 12 meses, respectivamente, después de finalizado el tratamiento quimioterapéutico¹⁵. Cuando se presenta una disminución mayor del 10% asociado a un valor absoluto de FEVI menor del 50%, se recomienda la suspensión de la terapia antineoplásica^{15,23}, debido a que diversos estudios han demostrado que la presencia de cambios en la FEVI se asocian con insuficiencia cardíaca crónica 3 años después de finalizada la QT²³.

La mayor desventaja de esta técnica, es la incapacidad de detectar pequeños cambios. Afortunadamente, el desarrollo tecnológico permite disponer de nuevas herramientas en ecocardiografía, capaces de evaluar el funcionamiento del miocardio, y detectar cambios que se manifiestan mucho antes que el deterioro de la FEVI, como son el estudio miocárdico tisular, y específicamente, el estudio del porcentaje de cambio de longitud de las fibras miocárdicas longitudinales durante el ciclo cardíaco, en forma global, denominado deformidad (*strain*) longitudinal global. Técnica esta que ha demostrado ser útil en el diagnóstico subclínico de varias miocardiopatías, pero en particular en ocasión de cardiotoxicidad por agentes antineoplásicos²⁴.

Actualmente, los avances en ecocardiografía tridimensional, doppler tisular, imágenes de velocidad

de deformación miocárdica y resonancia magnética cardíaca parecen ser prometedores también en la detección de cambios subclínicos^{23,25}.

La biopsia endomiocárdica se describe en las publicaciones más recientes de la AHA como el método más sensible y específico para el diagnóstico y monitoreo de cardiotoxicidad por antraciclinas, ya que permite medir directamente la presencia y extensión de fibrosis cardíaca producida por la QT, pero su uso es limitado por ser un método cruento^{15, 21,23}.

Un punto controversial respecto al monitoreo cardíaco de los pacientes que van a recibir QT es si debe determinarse la FEVI a todos antes de iniciar el tratamiento. Muchos autores sugieren que no se realice estimación inicial de la FEVI si el paciente no tiene factores de riesgo cardiovascular, si va a recibir menos de 300 mg/m² de doxorubicina, no empleará trastuzumab de forma concomitante, o si es mujer menor de 65 años de edad sin factores de riesgo, pero algunos autores no aceptan estas recomendaciones²³.

La medición de biomarcadores séricos específicos de lesión miocárdica ha sido propuesta como una estrategia atractiva, válida y novedosa en la identificación y monitoreo de cardiotoxicidad en pacientes tratados con QT, debido a su relativa facilidad de uso, capacidad de predicción, precisión y exactitud¹⁵. Los principales marcadores séricos son la troponina, el BNP y el NT-proBNP¹⁷.

El uso de biomarcadores, en especial la troponina con su alto valor predictivo negativo, permite estratificar a los pacientes que no requieren de un seguimiento estricto de cardiotoxicidad, lo que disminuye el uso de métodos diagnósticos innecesarios, y los costos para el sistema de salud y para los pacientes¹⁵.

Otras formas de cardiotoxicidad inducida por QT, como isquemia, arritmias y enfermedad pericárdica, pueden identificarse mediante los mismos protocolos y métodos diagnósticos que se emplean en los pacientes con estas manifestaciones y que no reciben QT²³.

Aunque se ha enfatizado en estrategias para prevenir la cardiotoxicidad, no existe un consenso acerca de cuál es la manera más efectiva para tratar a estos pacientes. Es por esto que se requiere de nuevos estudios prospectivos que incluyan grandes cohortes de pacientes, y que utilicen métodos validados y comercialmente disponibles para la tamización, con biomarcadores que permitan hacer una mejor clasificación y estratificación del riesgo de

cardiotoxicidad; además de diseñar herramientas para su tratamiento oportuno¹⁵.

Tratamiento y prevención de la cardiotoxicidad por QT

En marzo de 2017, la *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* publicó la guía para la prevención y supervisión de la disfunción cardíaca en los pacientes adultos sobrevivientes de cáncer. El propósito de esta guía es desarrollar recomendaciones para la prevención y supervisión de la función cardíaca en dichos pacientes.

La guía se basó en los resultados de una revisión sistemática que compiló 104 estudios clínicos útiles publicados entre 1996-2016, los cuales fueron evaluados por el comité de guías de la ASCO para la emisión de las recomendaciones²⁶. Se basa en cinco elementos:

1. Identificar a los pacientes que están en riesgo de desarrollar una disfunción cardíaca: valorar la exposición a antraciclinas y RT, el uso de inhibidores tirosina quinasa y los posibles factores de riesgo cardiovasculares (tabaquismo, hipertensión, diabetes, dislipidemia y obesidad).
2. Estrategias para prevenir o minimizar el riesgo antes de iniciar la terapia: al realizar al paciente una evaluación clínica exhaustiva; descartar los posibles factores de riesgo cardiovasculares, y evitar o minimizar el uso de terapias cardiotoxícas.
3. Medidas para minimizar el riesgo durante la administración de la terapia: modificar y tratar los factores de riesgo cardiovasculares (tabaquismo, hipertensión, diabetes, dislipidemia, obesidad); incorporar cardioprotectores al tratamiento (dexrazoxano), al administrar una infusión continua o liposomal de antraciclinas; valorar la dosis, los campos a tratar y la tecnología a utilizar en los pacientes que reciben RT mediastinal.
4. Supervisión de los pacientes durante el tratamiento: mediante el seguimiento clínico, estudios de imagen (ecografía cardíaca, medicina nuclear, resonancia magnética), medición de biomarcadores séricos (troponinas, péptido natriurético) y su remisión al cardiólogo.
5. Supervisión de los pacientes con riesgo de disfunción cardíaca después del tratamiento, esta evaluación requiere de una cuidadosa historia clínica y examen físico, así como la identificación temprana de los signos y síntomas relacionados con la cardiotoxicidad.

Para prevenir el daño miocárdico sin disminuir la eficacia terapéutica en el tratamiento oncológico, se deben tener en cuenta: los factores independientes de riesgo para desarrollar la cardiotoxicidad. La dosis acumulada de antraciclinas, la raza africano-americano, las edades extremas, la diabetes, la hipertensión, el sobrepeso o el bajo peso y las comorbilidades graves, indican un riesgo para desarrollar sucesos cardiovasculares, de esta manera se pueden aplicar medidas preventivas como^{12,21,23}:

- Cambios en los esquemas terapéuticos al preferir la aplicación en infusión prolongadas a los bolos, con esquemas que van desde 6 hasta 96 horas, ya que hay un riesgo 4,13 veces mayor de desarrollar la cardiotoxicidad con la aplicación en bolos.
- El uso de las antraciclinas con recubrimiento liposomal, las cuales evitan la entrada al miocardio sin afectar la penetrancia tumoral con una disminución de la cardiotoxicidad hasta en un 80%, comparada con formas convencionales.
- El uso de análogos de las antraciclinas, como la epirrubicina y la mitoxantrona, que a pesar de su disminución en la eficacia terapéutica, presentan una menor cardiotoxicidad.
- La utilización del agente quelante de hierro, el dexrazoxane, el cual inhibe la peroxidación de las membranas lipídicas con disminución de la cardiotoxicidad en las antraciclinas. Se usa al mismo tiempo que estos medicamentos, o la primera dosis al inicio y la segunda dosis al llegar a dosis acumulada de 300 mg/m².
- El uso individual de cada agente cardiotóxico y la disminución de tiempos terapéuticos de medicamentos como el trastuzumab.
- El estudio OVERCOME recomienda el uso de agentes inhibidores del eje neurohormonal como: los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y el carvedilol, los cuales logran una protección sobre los efectos cardiotóxicos al ser usados durante la terapia oncológica, debido a sus efectos antioxidantes.

Cuando a pesar de usar terapia preventiva, la cardiotoxicidad se detecta bajo los parámetros establecidos ya revisados por la ecocardiografía u otros métodos diagnósticos, se debe suspender el medicamento agresor e instaurar un tratamiento adecuado, aun en aquellos pacientes que asintomáticos tienen disfunción ventricular izquierda²².

La sugerencia del tratamiento se basa en los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los betabloqueadores, al presentarse síntomas y

estados francos de fallo cardíaco, se debe instaurar un tratamiento adecuado que integre: los diuréticos, los antagonistas de la aldosterona, los nitratos y aunque controvertido, la digoxina en casos muy sintomáticos o en presencia de trastornos del ritmo. De acuerdo a la evolución y respuesta clínica se planteará la pertinencia de reiniciar o cambiar el régimen quimioterapéutico^{9,12,21,23}.

CONCLUSIONES

La QT sigue siendo uno de los pilares fundamentales en el tratamiento de varios tipos de cáncer, esta constituye la primera línea de tratamiento para múltiples localizaciones, ya sea usada como tratamiento exclusivo o combinado a otros procedimientos terapéuticos. Su uso ha permitido un aumento en la sobrevida de los pacientes con cáncer; no obstante, la frecuencia de su uso para lograr remisión, las dosis y su mecanismo de acción ha generado efectos secundarios en los pacientes. Uno de los más preocupantes es generado por la cardiotoxicidad. Aunque se ha enfatizado en estrategias para prevenirla, no existe un consenso acerca de cuál es la manera más efectiva para tratar a estos pacientes. Su prevención y tratamiento son medidas que se deben tomar de forma interdisciplinaria para lograr un enfoque global del paciente y facilitar una evolución adecuada, de modo que los pacientes puedan recibir el tratamiento indicado, con el menor número de efectos secundarios o interrupciones, que sin duda penalizan su pronóstico vital.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5-29.
2. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2016. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2017.
3. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014; 64(4):252-71.
4. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, 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(9):911-39.
5. Lal H, Kolaja KL, Force T. Cancer genetics and the cardiotoxicity of the therapeutics. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(3):267-74.
 6. Yusuf SW, Sami S, Daher IN. Radiation-induced heart disease: A clinical update. *Cardiol Res Pract* [Internet]. 2011 [citado 15 Oct 2017];2011:317659. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3051159/pdf/CRP2011-317659.pdf>
 7. Carver JR, Shapiro CL, Ng A, Jacobs L, Schwartz C, Virgo KS, *et al.* American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: Cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3991-4008.
 8. Ruiz Mori E, Ayala Bustamante L, Burgos Bustamante J. Insuficiencia cardíaca por quimioterapia. *Rev Soc Peruana Med Interna.* 2016;29(2):59-64.
 9. Perrino C, Schiattarella GG, Magliulo F, Ilardi F, Carotenuto G, Gargiulo G, *et al.* Cardiac side effects of chemotherapy: State of art and strategies for a correct management. *Curr Vasc Pharmacol.* 2014;12(1):106-16.
 10. Bloom M, Hamo CE, Cardinale D, Ky B, Nohria A, Baer L, *et al.* Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure: Part 1: Definitions, Pathophysiology, Risk Factors, and Imaging. *Circ Heart Fail* [Internet]. 2016 [citado 15 Oct 2017];9(1):e002661. Disponible en: <http://circheartfailure.ahajournals.org/content/9/1/e002661.long>
 11. Wise J. Adult survivors of childhood cancer are at high risk of cardiac abnormalities, study finds. *BMJ* [Internet]. 2016 [citado 15 Oct 2017];352:h7026. Disponible en: <https://search.proquest.com/openview/d6b604e490d36b922a0723b4d3bcebe8/1.pdf?pq-origsite=gscholar&cbl=2043523>
 12. Velásquez CA, González M, Berrouet MC, Jaramillo N. Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. *Rev Colomb Cardiol.* 2016;23(2):104-11.
 13. Meza-Cejudo S. Cardiotoxicidad por quimioterapia; implicaciones anestésicas. *Rev Mex Anestesiol.* 2017;40(Supl 1):S18-S20.
 14. Prado A. Miocardiopatía producida por antineoplásicos. Un nuevo desafío para los cardiólogos. *Rev Fed Arg Cardiol.* 2016;45(4):164-7.
 15. Jiménez-Cotes EA, Meyer-Martínez WS, Gallego González D. Biomarcadores en la detección temprana de cardiotoxicidad inducida por quimioterapia; estado actual. *Arch Med (Manizales).* 2015;15(1):126-37.
 16. López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Montero Luis Á, García Sanz R, Mazón Ramos P, *et al.* Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(6):474-86.
 17. Navarro-Ulloa OD, Barranco-Camargo LA, Jurado-López SP, Zabala-Carballo CI, Giraldo-Peniche LE. Muerte súbita debida a cardiotoxicidad aguda inducida por antraciclinas. *Rev Colomb Cardiol* [Internet]. 2018 [citado 02 Ene 2018];25(1):80.e1-7. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cardiologia-203-articulo-muerte-subita-debida-cardiotoxicidad-aguda-S0120563317301353>
 18. Klaassen CD, editor. *Casarett and Doull's Toxicology: The basic science of poisons.* 8ª ed. New York: McGraw-Hill Education; 2013.
 19. Ritter J, Flower R, Henderson G, Rang H. Rang & Dale's Pharmacology. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2015.
 20. Martins KF, Messias AD, Leitel FL, Duek E. Preparation and characterization of paclitaxel-loaded PLDLA microspheres. *Materials Research.* 2014;17(3):650-6.
 21. Lax J, Piñeiro D, Falconi M, Agüero R, Barugel M, Bermann, *et al.* Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. *Rev Argent Cardiol* [Internet]. 2013. [citado 02 Ene 2018];81(Supl. 5):1-64. Disponible en: <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2014/04/Consenso-Cardiotoxicidad.pdf>
 22. Schlitt A, Jordan K, Vordermark D, Schwamborn J, Langer T, Thomssen C. Cardiotoxicity and oncological treatments. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(10):161-8.
 23. López-Velarde Peña T, López-Velarde Badager P. Prevención y tratamiento de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer. *An Med (Mex).* 2014;59(1):54-60.
 24. Reborido N, Parma G, Noria S, Schiavone A, Bonelli A, Lluberías R. *Strain* bidimensional para detección precoz de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo inducida por agentes quimioterápicos. *Rev Urug Cardiol.* 2016;31(2):266-76.
 25. Espinola Zavaleta N, Lupi Herrera E. El papel del ecocardiograma en la valoración de la cardioto-

- xicidad por quimioterapia. *An Med (Mex)*. 2015;60(3):199-205.
26. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, *et al.* Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):893-911.

Chemotherapy-induced cardiotoxicity

Rodolfo A. Morales Yera¹✉, MD, MSc; Ludmila Sierra Pérez¹, MD, and Alexander Triana Díaz², MD

¹Department of Clinical Oncology, Hospital Universitario Celestino Hernández Robau. Villa Clara, Cuba.

²Department of Cardiology, Hospital Universitario Celestino Hernández Robau. Villa Clara, Cuba.

Este artículo también está disponible en español

ARTICLE INFORMATION

Received: November 10, 2017

Modified: January 4, 2018

Accepted: January 11, 2018

Competing interests

The authors declare no competing interests

Acronyms

CT: chemotherapy

LVEF: left ventricular ejection fraction

RT: radiotherapy

On-Line English & Spanish versions

ABSTRACT

Cancer is a major public health problem in the world. Chemotherapy is indicated in several phases of the antineoplastic treatment, either as neoadjuvant, adjuvant or palliative therapy. One of the most worrisome side effects generated by chemotherapy is cardiotoxicity, and one of the main symptoms is heart failure, secondary to damage to the myocardium due to the direct and indirect toxicity of antineoplastic therapies. The objective of this article is to review the state of the art of the chemotherapy-induced cardiotoxicity, as well as to synthesize the different cardiotoxic effects, cardiotoxic mechanisms and methods that have been developed for its diagnosis and prevention.

Keywords: *Cardiotoxicity, Chemotherapy, Heart Failure*

Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia

RESUMEN

El cáncer es un problema de salud pública de gran envergadura en el mundo. La quimioterapia está indicada en varias fases del tratamiento antineoplásico ya sea como terapia neoadyuvante, adyuvante o paliativa. Uno de los efectos secundarios más preocupantes generados por la quimioterapia es la cardiotoxicidad, y uno de los principales síntomas es el fallo cardíaco secundario a un daño a nivel del miocardio por la toxicidad directa e indirecta de las terapias antineoplásicas. El objetivo del presente artículo es realizar una revisión del estado del arte de la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia, además de hacer una síntesis de los diferentes efectos cardiotóxicos, mecanismos de cardiotoxicidad y métodos que se han desarrollado para su diagnóstico y prevención.

Palabras clave: *Cardiotoxicidad, Quimioterapia, Insuficiencia cardíaca*

INTRODUCTION

Cancer is a major public health problem in the world. It is the second cause of mortality in the United States and is expected to surpass heart diseases as the leading cause of death in the coming 2025-2030¹.

In Latin America the incidence of cancer is lower (age-standardised rates of 163 per 100.000 inhabitants) compared to Europe (264 per 100.000) or the USA (300 per 100.000), but it causes high mortality. Cancer is consid-

✉ RA Morales Yera
Hospital Celestino Hernández
Robau. Calle Cuba, e/ Barcelona y
Hospital. Santa Clara 50200. Villa
Clara, Cuba. E-mail address:
rodolfomy@infomed.sld.cu

ered the third cause of death in this part of the continent. In Cuba, a total 24.646 and 24.462 cancer deaths were registered during 2015 and 2016, respectively; so it is the second leading cause of death in the country, preceded only by heart disease².

Although the age-adjusted incidence rate has declined over the past 10 years, the total number of patients with cancer continues to grow. This is associated with an aging population and improved survival, thanks to early detection and scientific-technological advances in treatment³.

An up to 20% reduction in mortality and increased survival in patients with cancer have revealed cardiovascular toxicities neglected for years. Cancer and heart share multiple risk factors, but cancer treatment also behaves as a new risk factor and is associated with serious side effects as cancer treatment is also associated with cardiac complications^{4,5}.

Chemotherapy (CT) and radiotherapy (RT) have become basic pillars in the treatment of several types of cancer. They have provided increased survival rates in patients with cancer but usage frequency for clinical remission, dosage and mechanism of action may generate side effects in patients. Cardiotoxicity is among the most alarming. Despite having different manifestations, one of the main ones are heart failure symptoms, secondary to damage at the cardiac level as antineoplastic therapy has direct and indirect toxic effects^{6,7}. This is why, cardiac function is one of the limiting dose variables during cancer treatment, since it contributes to the morbidity and mortality of the exposed population.

The term cardiotoxicity encompasses several pathological manifestations at the cardiac level resulting from cancer treatment. The most frequent is heart failure, which in some cases may be “advanced” and with high mortality, as it happens with the use of anthracyclines^{8,9}.

Reports show a 3.5 fold increased mortality compared to that of idiopathic cardiomyopathy¹⁰.

The prospective cross-sectional study of Wise with 1853 adult survivors of childhood cancer reported that the prevalence of heart disease increased with age, ranging from 3-24% in survivors aged 30-39 years, and 10-37% in those aged 40 or older¹¹.

Cardiovascular assessment of CT-exposed patients, risk analysis, prevention and mitigation of cardiac injury, heart function monitoring during and after therapy, advancement in drug delivery, cardiotoxicity prevention and treatment, are measures to

be taken in an interdisciplinary way to achieve an overall approach to the patient and facilitate a satisfactory outcome. This is why Cardio-Oncology arises as a basic discipline to comprehensively approach and treat these patients¹².

As a subspecialty, Cardio-Oncology aims to facilitate the treatment of cancer, so that patients can receive adequate treatment, with the least possible side effects or interruptions, which undoubtedly affect their vital prognosis¹³.

CARDIOTOXICITY AND CHEMOTHERAPY

Cardiotoxicity is defined as a heart condition produced by exposure to chemotherapeutic agents⁴. The challenge is how to identify changes at the myocyte level¹⁴.

The Cardiac Review and Evaluation Committee links the definition of cardiotoxicity in patients who have received CT, with the presence of one or more of the following criteria:

- Cardiomyopathy with compromised left ventricular function.
- Symptoms or signs of heart failure linked to a third heart sound, tachycardia or both.
- Decreased LV ejection fraction by at least 5% with values lower than 55% and presenting signs or symptoms or a 10% decrease when values are less than 55% in the ejection fraction with no signs or symptoms^{12,13}.

According to the American Society of Echocardiography (ASECHO) cardiotoxicity-related heart failure is a decrease in the left ventricular ejection fraction (LVEF) of >10% percentage points with respect to the baseline value or value <53% (normal reference value for two dimensional echocardiography)¹⁴.

Chemotherapy is prescribed in several phases of antineoplastic treatment either as neoadjuvant, adjuvant or palliative therapy, for this reason, patients may present cardiotoxic events in any of these phases, early during treatment, or even 40 years after therapy is completed.

Classification of myocardial damage according to the time variable

Acute or subacute: when it develops from the initia-

tion of treatment up to two weeks after completion.

Chronic: when toxicity appears within one year after therapy completion. In turn, chronic cardiotoxicity has two forms: early, when symptoms occur within one year post-CT; and late, when symptoms occur one year after completion of therapy (**Figure 1**)^{12,15}.

Classification of antineoplastic drugs according to the rate of cardiotoxicity risk

- High risk: anthracyclines, cyclophosphamide and trastuzumab.
- Moderate risk: docetaxel, pertuzumab, sunitinib, sorafenib.
- Low risk: bevacizumab, dasatinib, imatinib, and lapatinib^{16,17}.

Among the toxic cardiovascular manifestations are: heart failure with ventricular systolic dysfunction (anthracyclines, trastuzumab, tyrosine kinase inhibitors, cyclophosphamide, bevacizumab), high blood pressure (bevacizumab), arrhythmias (anthracyclines and taxanes), hypotension (etoposide, alemtuzumab, cetuzumab, rituximab and interleukin 2), myocardial ischemia (5-fluorouracil, capecitabine, taxanes, alkaloids, bevacizumab), thromboembolism and pericarditis^{12,17}.

General and specific cardiotoxicity mechanisms

Chemotherapy-induced cardiotoxicity is mostly due to multifactorial mechanisms such as:

1. Formation of reactive oxygen species (ROS).
2. Impairment of mitochondrial structure and function.
3. Disruption of calcium and iron homeostasis.
4. Altered gene expression¹⁸.

The ultimate consequence is cellular myocardial death, produced by the induction of apoptosis¹⁷, associated with growth deprivation and angiogenesis suppression, leading to compromised repair capacity^{12,18}.

Types of potentially cardiotoxic antineoplastic agents

- Type I: cardiotoxicity with similar mechanism to anthracyclines "anthracycline effect". Its cardiac toxicity is dose-dependent and produces irreversible cardiac damage.
- Type II: cardiotoxicity with similar mechanism to trastuzumab "trastuzumab effect", related to a reversible cardiac damage that allows function recovery and treatment restart if indicated. This is achieved, because there are no ultrastructural changes in cardiac myocytes¹³⁻¹⁷.

Type I cardiotoxicity: Anthracyclines

Its mechanism is related to the damage produced by free radicals in which the quinone group reduction in the Ring-B Modified Anthracyclines leads to the formation of a semiquinone radical, which is oxidized and generates free radicals such as superoxide forming hydrogen peroxide that interacts with the myocardium and produces an imbalance environment between the antioxidant mechanisms and proinflammatory substances, predisposing damage by the reduction of glutathione peroxidase, affected by the use of these drugs.

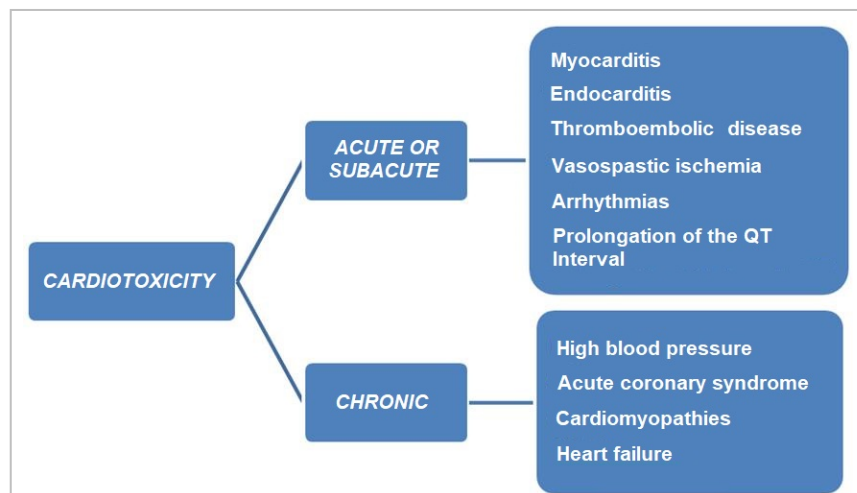


Figure 1. Clinical manifestations of antineoplastic-induced cardiotoxicity.

The formation of a ferric iron complex with doxorubicin catalyses this reaction and increases ROS, which contributes to the con-version of ferrous iron into ferric iron, and destroys the cell membranes and the endoplasmic reticulum, producing a decrease in iron intracellular calcium and a decrease in contractility. In turn, inflammatory cytokines induce the release of histamine, tumor necrosis factor alpha and interleukin 2, these cytokines induce dilated cardiomyopathy and beta adrenergic dysfunction. Apart from oxidative stress, topoisomerase have also been implicated in the toxicity associated with anthracyclines, the antitumor activity of doxorubicin is explained by the formation of a ternary complex with one of the isoenzymes known as Top2a -doxorubicin-DNA. These changes have been associated with an increase in apoptosis^{12,19}.

As a more important and practical concept, it is highlighted that this group generates myocyte damage that is dose-dependent (cumulative) and is therefore associated with early diastolic and late systolic dysfunction. Given the cardiotoxic effects described, the American National Heart Institute defines anthracycline cardiotoxicity as an absolute reduction of LVEF below 50% or a 10% fall of the LVEF in relation to the initial value, associated or not with the appearance of symptoms or signs of heart failure, a fact that motivated the formal indication of clinical-echocardiographic follow-up in a serial and scheduled manner, according to the risk stratification performed in each patient^{4,6,9,12,15,17}.

Type II cardiotoxicity: Trastuzumab

Trastuzumab inhibits human tumor cells proliferation that overexpress the HER2 protein; it binds HER2 extracellular subdomain. This epidermal growth factor is a transmembrane tyrosine kinase receptor that acts as a proto-oncogene and is related to the regulation of cell growth. It is overexpressed in 25% of breast cancers and is associated with poor prognosis. In the heart it is associated with neuregulin (peptide ligand of HER3 and HER4), which when bound with HER4 allows HER2-HER4 heterodimerization and subsequent phosphorylation and activation of several signaling pathways that increase: cell contact and mechanical coupling, and promote survival and contractile function, which are necessary for the development and survival of cardiac myocytes^{12,19}.

Trastuzumab exposure, through different molecular apoptosis-related mechanisms, may produce myocardial dysfunction^{12,19}. It is important to point out that the cardiodepressant effect is transitory and reversible when the medication is stopped, with a recovery time of the LVEF of approximately one year, an important difference with type I. Its incidence is very variable, and depends on the associated risk factors, for example varies from 5 to 30% if used alone or associated with anthracyclines. This incidence also increases with age, previous cardiovascular disease, and prior history of RT or CT, or both, major risk factors associated with cardiotoxicity. In this sense, the cardiotoxicity in this group has actually decreased, simply with the best and strictest monitoring of risk factors and the intention to avoid the concomitant use of anthracyclines^{4,6,9,12,15,17}.

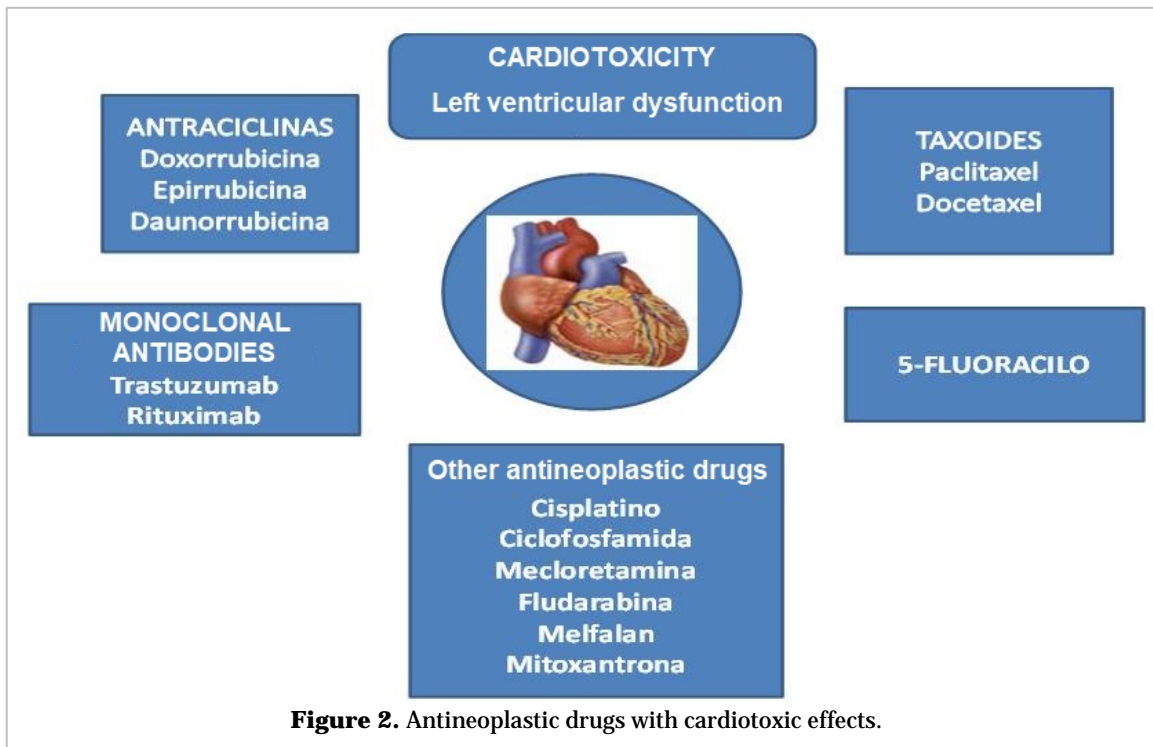
Other cytotoxic drugs that have been associated with cardiotoxicity

5-fluorouracil, busulfan, capecitabine, cyclophosphamide, cisplatin, dacarbazine, fludarabine, mechlorethamine, melphalan, mitoxantrone, mitomycin, taxoids such as paclitaxel and docetaxel, as well as monoclonal antibodies such as: trastuzumab and rituximab, among others, they have been associated with cardiotoxicity¹⁵ (**Figure 2**).

Taxoides

Taxoids, such as paclitaxel and docetaxel, also produce various cardiotoxic effects after administration. In the case of paclitaxel, combined or not with cisplatin, triggers cardiac disorders in some patients consisting of brady or tachyarrhythmias, atrio-ventricular and branch blocks, cardiac ischemia and hypotension, secondary to direct chronotropic effect in the Purkinje system, as it presents a 0.5% incidence¹².

The Paclitaxel formula that is clinically used is a mixture that contains the adjuvant Cremophor EL, which is also associated with cardiotoxicity, nephrotoxicity and hypersensitivity reactions¹⁹. The risk factors that predispose to cardiac toxicity include unstable angina, severe coronary diseases, congestive heart failure and atrial fibrillation^{12,20}.



Fluorouracil

5-Fluorouracil is the second cardiotoxic drug in frequency, after anthracyclines²¹. It is estimated that 1 - 18% of patients treated with 5-FU, a uridine antimetabolite, have cardiotoxicity, which is more frequent when administered in continuous infusion. These patients show cardiac arrhythmias, myocardial ischemia, angina, congestive heart failure and sudden death. In the case of angina, it is the most frequent symptom during the first hours after starting therapy, secondary to coronary spasm²².

Capecitabine, which is the oral form of 5-FU, also reports a high toxicity rate although the drug acts selectively on the tumor. The mortality rate of 2.2 to 13% during the follow-up of treatment with high 5-FU doses shows how dangerous these adverse effects can be²².

Cyclophosphamide

Cyclophosphamide is an alkylating agent from the oxazoforin group, which is characterized by its ca-

capacity to damage DNA. It has been reported that at high doses produces acute effects such as: pericarditis, cardiac decompensation and cardiomyopathy in just 10 days after starting its administration, its effect is dose-dependent and is more common at amounts higher than 200 mg/kg.

Its fatal effects have been recorded in up to 11% of cases. Myocarditis, and less commonly heart failure, appear during the first weeks after treatment¹². Some patients show decreased systolic function and, like the anthracyclines, Cyclophosphamide increases intracellular concentrations of free oxygen radicals¹⁵.

Cisplatin

It has been reported that some patients treated with cisplatin develop acute myocardial infarction. Some studies suggest that these adverse effects are due to vascular damage, activation of platelet aggregation and the arachidonic acid pathway, and hypomagnesemia¹⁵.

Bevacizumab

This inhibitor of vascular endothelial growth factor (VEGF) is associated with: myocardial dysfunction, hypertension and thromboembolic arterial events with an incidence of 1.6%, due to a decrease in the production of nitric oxide^{12,19}.

Sutinib y Sorafenib

Multikinase inhibitors, by inhibiting the VEGF receptor, are associated with: chest pain, decreased LVEF and contractile dysfunction, with electrocardiogram abnormalities in 18%, 12% and 16%, respectively¹⁹.

Interferons alpha 2a and alpha 2b

May cause arrhythmias ranging from atrial to ventricular fibrillation in 20% of patients; and chronic use can lead to dilated cardiomyopathy^{12,19}.

Risk factors for developing chemotherapy-induced cardiotoxicity

In order to develop drug-related cardiotoxicity, some factors which are specific of the agent and the patient will interact. Regarding the drug, the type of agent, the dose applied during each session and the cumulative dose, as well as frequency, the route of administration and other combined agents, are factors that affect the form and time of toxicity presentation. Age (children and over 65 years), any previous cardiovascular disease, previous RT –mainly mediastinal–, metabolic alterations and hypersensitivity to different drugs are considered among the factors related to the patient^{11,21,23}.

Monitoring and diagnosis of cardiotoxicity

As a first step, a baseline cardiovascular examination should be performed to detect the cardiac risk factors of each patient. It is essential to treat (if present) high blood pressure and dyslipidemia before

they start CT²³.

It is highly recommended to monitor cardiac function before, during and after CT, especially if anthracyclines are used to detect subclinical changes early, although at present there are no guidelines to establish the method or the range of choice to perform such monitoring^{21,23}.

Periodic evaluation of the cardiac function by means of transthoracic echocardiography is the bloodless diagnostic method most commonly used in oncological clinical practice to measure cardiotoxicity in CT patients, which is evidenced by a decrease in LVEF²³.

On the other hand, the 12-lead electrocardiogram presenting repolarization disorders, decrease of the QRS complex voltage (indicative of cardiomyopathy) and prolongation of the CT interval in those patients with extensive treatments with anthracyclines, has been referred to as an early marker of left ventricular dysfunction. However, these diagnostic methods underestimate cardiac damage, are dependent on the operator and suggestive changes due to cardiotoxicity only appear when significant myocardial dysfunction has already occurred, which limits early pharmacological intervention. Therefore, other methods and techniques have been proposed for accurate and timely detection of CT-induced cardiotoxicity^{12,15,21,23}.

The European Oncology Society recommends to assess LVEF at the beginning of antineoplastic therapy in patients older than 60 years or with cardiovascular risk factors, after the administration of half of the total cumulative dose of anthracyclines, before every subsequent dose and at 3, 6 and 12 months, respectively, after chemotherapy treatment cessation¹⁵. When there is a decline of LVEF by more than 10%, associated with an absolute LVEF less than 50%, suspending of anti-neoplastic therapy is recommended^{15,23}, since many studies have demonstrated that the presence of changes in LVEF is associated with chronic heart failure 3 years after the end of CT²³.

The biggest disadvantage of this technique is the inability to detect small changes. Fortunately, technological improvement allows new echocardiography tools, sufficiently developed to assess cardiac functioning and detect changes that are manifested long before LVEF deterioration, such as the myocardial tissue study, and specifically, the study of percentage change of the original myocardial length during the cardiac cycle, in a global form, called global longitudinal strain. This technique has been

shown to be useful in the subclinical diagnosis of several myocardial pathologies, but in particular in the case of cardiotoxicity by antineoplastic agents²⁴.

Currently, advances in three-dimensional echocardiography, tissue Doppler, velocity and strain imaging and cardiac magnetic resonance appear also to be promising to detect subclinical changes^{23,25}.

Endomyocardial biopsy is described in the most recent publications of the AHA as the most sensitive and specific method for the diagnosis and monitoring of anthracycline cardiotoxicity, since it allows direct measurement of the presence and extension of cardiac fibrosis caused by CT, but its use is limited because it is a bloody method^{15, 21, 23}.

A controversial point regarding cardiac monitoring of patients who will receive CT is whether the LVEF should be determined at all before starting treatment. Many authors suggest that initial LVEF estimation is not performed if the patient does not have cardiovascular risk factors, if he or she will receive less than 300 mg/m² of doxorubicin, will not use trastuzumab concomitantly, or if she is a woman under 65 years of age without risk factors, but some authors do not accept these recommendations²³.

The measurement of specific serum biomarkers of myocardial injury has been proposed as an attractive, valid and novel strategy in the identification and monitoring of cardiotoxicity in patients treated with CT, due to its relative ease of use, predictability, precision and accuracy¹⁵. The main serum markers are troponin, BNP and NT-proBNP¹⁷.

The use of biomarkers, especially troponin with its high negative predictive value, allows stratification of patients who do not require a strict cardiotoxicity follow-up, which reduces the use of unnecessary diagnostic methods and the costs for the health system and for patients¹⁵.

Other forms of CT-induced cardiotoxicity, such as ischemia, arrhythmias and pericardial disease, can be identified using the same protocols and diagnostic methods used in patients with these manifestations who do not receive CT²³.

Although strategies to prevent cardiotoxicity have been emphasized, there is no consensus on the most effective way to approach these patients. This is why new prospective studies are required that include larger patient cohorts, and that use validated and commercially available methods for screening, with biomarkers that allow a better classification and stratification of the risk of cardiotoxicity; besides designing tools for its timely treatment¹⁵.

Treatment and prevention of CT-induced cardiotoxicity

In March 2017, the American Society of Clinical Oncology (ASCO) published the guide for Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers. The purpose of this guide is to develop recommendations for the prevention and monitoring of cardiac function in such patients.

The guideline was based on the results of a systematic review that compiled 104 useful clinical studies published between 1996-2016, which were evaluated by the ASCO guidelines committee for the issuance of recommendations²⁶. It is based on five elements:

1. Identify patients who are at risk of developing cardiac dysfunction: assess exposure to anthracyclines and RT, the use of tyrosine kinase inhibitors and possible cardiovascular risk factors (smoking, high blood pressure, diabetes, dyslipidemia and obesity).
2. Strategies to prevent or minimize the risk before initiating therapy: when performing the patient, a thorough clinical evaluation; discard the possible cardiovascular risk factors, and avoid or minimize the use of cardiotoxic therapies.
3. Measures to minimize the risk during therapy: modify and treat cardiovascular risk factors (smoking, high blood pressure, diabetes, dyslipidemia, obesity); incorporate cardioprotectors to the treatment (dexrazoxane), when administering a continuous or liposomal anthracyclines infusion; assess dosage, fields to be treated and technology to be used in patients receiving mediastinal RT.
4. Supervision of patients during treatment: through clinical follow-up, imaging studies (cardiac ultrasound, nuclear medicine, magnetic resonance), measurement of serum biomarkers (troponins, natriuretic peptide) and their referral to the cardiologist.
5. Supervision of patients with risk of cardiac dysfunction after treatment. This evaluation requires a careful clinical history and physical examination, as well as early identification of signs and symptoms related to cardiotoxicity.

These aspects must be taken into account to prevent myocardial damage without reducing the therapeutic efficacy in cancer treatment: the independent risk factors for developing cardiotoxicity, the cumulative dose of anthracyclines, African-

American race, extreme ages, diabetes, hypertension, overweight or low weight and serious comorbidities as they indicate the risk of cardiovascular events. This way, preventive measures can be applied^{12,21,23}:

- Changes in the therapeutic schemes; favoring prolonged infusion application rather than boluses, with schemes ranging from 6 to 96 hours, since there is a 4.13-fold higher risk of developing cardiotoxicity with bolus application.
- The use of liposomal-coated anthracyclines, which prevent from entry into the myocardium without affecting tumor penetrance with a decrease in cardiotoxicity by up to 80%, compared with conventional forms.
- The use of anthracyclines analogues, such as epirubicin and mitoxantrone, which despite their decrease in therapeutic efficacy, exude lower cardiotoxicity.
- The use of the iron chelating agent, dexrazoxane, which inhibits peroxidation of lipid membranes with decreased cardiotoxicity in anthracyclines. Iron chelating agent is used at the same time as these medications, or the first dose at the beginning and the second dose when arriving at a cumulative 300 mg/m² dose.
- The individual use of each cardiotoxic agent and the reduction of therapeutic sessions with drugs such as trastuzumab.
- The OVERCOME study recommends the use of inhibitors of neurohormonal activity, such as: angiotensin-converting enzyme inhibitors and carvedilol, which provide protection against cardiotoxic effects when used during cancer therapy, due to their antioxidant effects.

When in spite of using preventive therapy, cardiotoxicity is detected under the established parameters already reviewed by echocardiography or other diagnostic methods, the aggressor drug must be suspended and establish an adequate treatment, even in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction²².

The treatment of choice is based on angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers, when symptoms and actual heart failure appear, an adequate treatment integrating: diuretics, aldosterone antagonists, nitrates and though controversial, digoxin in very symptomatic cases or in the presence of rhythm disorders, should be established. According to the evolution and clinical response, the

pertinence of restarting or changing the chemotherapeutic regimen will be considered^{9,12,21,23}.

CONCLUSIONS

CT remains one of the fundamental pillars in the treatment for several types of cancer, this is the first line of treatment for multiple locations, either used as exclusive treatment or combined with other therapeutic procedures. Chemotherapy has allowed an increased survival of patients with cancer; However, CT frequency to achieve remission, dosage and mechanism of action has generated side effects in patients. One of the most worrisome is generated by cardiotoxicity. Although emphasis has been placed on strategies to prevent it, there is no consensus on the most effective way to treat these patients. Its prevention and treatment are measures that must be taken in an interdisciplinary way to achieve a global approach to the patient and facilitate satisfactory outcomes, so that patients receive an adequate treatment, with the least number of side effects or interruptions, that undoubtedly affect their vital prognosis.

REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5-29.
2. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2016. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2017.
3. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014; 64(4):252-71.
4. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, 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(9):911-39.
5. Lal H, Kolaja KL, Force T. Cancer genetics and

- the cardiotoxicity of the therapeutics. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(3):267-74.
6. Yusuf SW, Sami S, Daher IN. Radiation-induced heart disease: A clinical update. *Cardiol Res Pract* [Internet]. 2011 [citado 15 Oct 2017];2011:317659. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3051159/pdf/CRP2011-317659.pdf>
 7. Carver JR, Shapiro CL, Ng A, Jacobs L, Schwartz C, Virgo KS, *et al*. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: Cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3991-4008.
 8. Ruiz Mori E, Ayala Bustamante L, Burgos Bustamante J. Insuficiencia cardíaca por quimioterapia. *Rev Soc Peruana Med Interna*. 2016;29(2):59-64.
 9. Perrino C, Schiattarella GG, Magliulo F, Ilardi F, Carotenuto G, Gargiulo G, *et al*. Cardiac side effects of chemotherapy: State of art and strategies for a correct management. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12(1):106-16.
 10. Bloom M, Hamo CE, Cardinale D, Ky B, Nohria A, Baer L, *et al*. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Heart Failure: Part 1: Definitions, Pathophysiology, Risk Factors, and Imaging. *Circ Heart Fail* [Internet]. 2016 [citado 15 Oct 2017];9(1):e002661. Disponible en: <http://circheartfailure.ahajournals.org/content/9/1/e002661.long>
 11. Wise J. Adult survivors of childhood cancer are at high risk of cardiac abnormalities, study finds. *BMJ* [Internet]. 2016 [citado 15 Oct 2017];352:h7026. Disponible en: <https://search.proquest.com/openview/d6b604e490d36b922a0723b4d3bcebe8/1.pdf?pq-origsite=gscholar&cbl=2043523>
 12. Velásquez CA, González M, Berrouet MC, Jaramillo N. Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. *Rev Colomb Cardiol*. 2016;23(2):104-11.
 13. Meza-Cejudo S. Cardiotoxicidad por quimioterapia; implicaciones anestésicas. *Rev Mex Anestesiol*. 2017;40(Supl 1):S18-S20.
 14. Prado A. Miocardiopatía producida por antineoplásicos. Un nuevo desafío para los cardiólogos. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2016;45(4):164-7.
 15. Jiménez-Cotes EA, Meyer-Martínez WS, Gallego-González D. Biomarcadores en la detección temprana de cardiotoxicidad inducida por quimioterapia; estado actual. *Arch Med (Manizales)*. 2015;15(1):126-37.
 16. López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Montero Luis Á, García Sanz R, Mazón Ramos P, *et al*. Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(6):474-86.
 17. Navarro-Ulloa OD, Barranco-Camargo LA, Jurado-López SP, Zabala-Carballo CI, Giraldo-Peniche LE. Muerte súbita debida a cardiotoxicidad aguda inducida por antraciclinas. *Rev Colomb Cardiol* [Internet]. 2018 [citado 02 Ene 2018];25(1):80.e1-7. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cardiologia-203-articulo-muerte-subita-debida-cardiotoxicidad-aguda-S0120563317301353>
 18. Klaassen CD, editor. Casarett and Doull's Toxicology: The basic science of poisons. 8^a ed. New York: McGraw-Hill Education; 2013.
 19. Ritter J, Flower R, Henderson G, Rang H. Rang & Dale's Pharmacology. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2015.
 20. Martins KF, Messias AD, Leitel FL, Duek E. Preparation and characterization of paclitaxel-loaded PLDLA microspheres. *Materials Research*. 2014;17(3):650-6.
 21. Lax J, Piñeiro D, Falconi M, Agüero R, Barugel M, Bermann, *et al*. Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. *Rev Argent Cardiol* [Internet]. 2013. [citado 02 Ene 2018];81(Supl. 5):1-64. Disponible en: <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2014/04/Consenso-Cardiotoxicidad.pdf>
 22. Schlitt A, Jordan K, Vordermark D, Schwamborn J, Langer T, Thomssen C. Cardiotoxicity and oncological treatments. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(10):161-8.
 23. López-Velarde Peña T, López-Velarde Badager P. Prevención y tratamiento de cardiotoxicidad en pacientes con cáncer. *An Med (Mex)*. 2014;59(1):54-60.
 24. Reborido N, Parma G, Noria S, Schiavone A, Bonelli A, Lluberas R. *Strain* bidimensional para detección precoz de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo inducida por agentes quimioterápicos. *Rev Urug Cardiol*. 2016;31(2):266-76.
 25. Espinola Zavaleta N, Lupi Herrera E. El papel del ecocardiograma en la valoración de la cardiotoxicidad por quimioterapia. *An Med (Mex)*.

2015;60(3):199-205.

26. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, *et al.* Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of

adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2017;35(8):893-911.