



Artículo de revisión

# Terapia anticancerígena y repolarización ventricular

## Therapy anti- cancerous and ventricular repolarization

    
Marleny Cruz Cardentey , Alain Gutiérrez Lopez , Ana Mengana Betancourt  
Hospital Hermanos Ameijeiras, Cuba

### Resumen

Varios fármacos anticancerígenos tienen efectos proarrítmicos al inducir prolongación del intervalo QT (IQT), con riesgo potencial de generar torsión de puntas (TP). Los trastornos de la repolarización ventricular se producen, generalmente, por la interacción de la droga con los canales iónicos de la membrana celular. La marcada prolongación del IQT (> 500 milisegundos) es más frecuente en la terapia molecular dirigida y los reportes de TP y/o muerte súbita arrítmica por prolongación del IQT son escasos. Las alteraciones genéticas, el desbalance hidroelectrolítico, la presencia de cardiopatía estructural y el uso concomitante de otras drogas, tienen efecto coadyuvante en la génesis de la TP. Este artículo revisa, en la terapia anticancerígena, las bases electrofisiológicas de los trastornos de la repolarización ventricular y de la TP, las consideraciones para medir y corregir el IQT, el valor de otras variables electrocardiográficas para evaluar la repolarización ventricular, así como, los fármacos anticancerígenos que con mayor frecuencia prolongan el IQT y el seguimiento de los pacientes con estas terapias.

**Palabras Clave:** repolarización ventricular, terapia anticancerígena, cardiotoxicidad, prolongación del intervalo QT, torsión de puntas

### Abstract

Various anticancer drugs have proarrhythmic effects that cause prolongation of the QT interval (QTI) and have potential risk to generate Torsades de pointes (TP). The disorders of ventricular repolarization generally occurs due to the interaction of the drug with the ion channels of the cell membrane. The accentuated QT prolongation is more frequently observed in targeted molecular therapy, while reports of TP and/or sudden arrhythmic death by QTI prolongation are limited. Genetic alterations, hydro- electrolytic imbalances, the presence of structural cardiomyopathy and the simultaneous use of other drugs, have adjuvant effects in the genesis of TP. This article revises the electrophysiology basis of ventricular repolarization disorders and TP, considerations to measure and correct QTI, the value of other electrocardiographic variables to evaluate ventricular repolarization as well as anticancer drugs that frequently prolong QTI and the follow-up of patients with anticancer drug therapy

**Key Words:** ventricular repolarization, therapy anti-cancerous, cardiotoxicity, prolongation QT interval, torsade de pointes

## Introducción

El surgimiento en las últimas décadas de nuevos fármacos anticancerígenos ha revolucionado el tratamiento oncológico, con aumento de la supervivencia del paciente con cáncer. Lamentablemente, aparejado a la mayor sobrevida se encuentran las complicaciones inherentes a la terapia. La mayor expectativa de vida los expone a una probabilidad más alta de sufrir los efectos adversos de las drogas. Se añaden, la mayor coexistencia de factores de riesgo y de patologías cardiovasculares en la población más envejecida.<sup>1</sup>

La cardiomiopatía inducida por la quimioterapia se describió por primera vez en pacientes tratados con antraciclina en el año 1966.<sup>2</sup> Sin embargo, no fue hasta la primera década del siglo XXI que las arritmias cardíacas producidas por el tratamiento oncológico se introdujeron como una nueva entidad.<sup>3</sup> La cardio-oncología no es solo insuficiencia cardíaca, y los trastornos del ritmo representan un porcentaje relevante.

Las arritmias inducidas por la terapia anti-cáncer son secundarias a modificaciones directas de ciertas vías moleculares específicas, por ejemplo, la inhibición de los canales de potasio (K<sup>+</sup>) que prolongan el intervalo QT (IQT) y generan torsión de puntas (TP). También participa indirectamente el daño miocárdico por inflamación, fibrosis, isquemia y apoptosis, que, a mediano y largo plazo, crean un sustrato estructural arritmico.<sup>4</sup>

Un importante efecto de los fármacos anticancerígenos es su influencia sobre la repolarización ventricular (RV), en particular, sobre el IQT. La prolongación del IQT se asocia con TP y muerte súbita cardíaca; a pesar de esta asociación, el IQT ha demostrado ser un pobre predictor de esta arritmia.<sup>5</sup> El reporte en la literatura de TP y/o muerte súbita arritmica por prolongación del IQT, es escaso con el uso de la terapia oncológica.<sup>6</sup> Otros factores implicados en la prolongación del IQT, como las alteraciones genéticas subclínicas y los desbalances hidroelectrolíticos, tienen un efecto coadyuvante en la génesis de la TP.<sup>7</sup>

Los efectos potenciales de la quimioterapia sobre la RV y el riesgo de arritmias ventriculares malignas, necesita para un adecuado seguimiento del paciente oncológico, de la colaboración conjunta de oncólogos y cardiólogos. El presente artículo revisa los efectos de la terapia anticancerígena sobre la RV, las bases electrofisiológicas, las consideraciones para medir y corregir el IQT, el valor de otras variables electrocardiográficas para evaluar la RV, así como, los fármacos anticancerígenos que con mayor frecuencia prolongan el IQT y el seguimiento de los pacientes con estas terapias.

## Método

Se realizó una revisión no sistemática de la evidencia publicada en algunas bases de datos como: Medline, PubMed, SciELO, Google Scholar, EBSCO, entre otras; se utilizaron palabras clave y términos MeSh.

## Desarrollo

La diferencia de la duración del potencial de acción en las diferentes regiones del miocardio ventricular se conoce como dispersión intramiocárdica de la refractariedad. Fisiológicamente, existe cierto grado de dispersión espacial y temporal de la repolarización, entre el ápex y la base ventricular, entre el septum y las paredes libres, entre ambos ventrículos, así como también, a través de la pared miocárdica. La heterogeneidad en la duración del potencial de acción está determinada por las diferencias en las propiedades electrofisiológicas del miocito endocárdico, medio-miocárdico y epicárdico. El incremento en la dispersión transmural de la refractariedad crea un gradiente de repolarización entre zonas muy cercanas y juega un papel importante en la inestabilidad eléctrica y en la arritmogénesis.<sup>8,9</sup>

Diversas variables electrocardiográficas reflejan el proceso de heterogeneidad de la RV, tales como IQT, intervalo T pico-T final, (Tp-f), dispersión de IQT y Tp-f, intervalo JT, alternancia de la onda T y del IQT, alteraciones de la onda T y relación IQT/frecuencia cardíaca. En diferentes escenarios clínicos estas variables se han identificado como predictores de arritmias ventriculares malignas.<sup>10</sup>

### **Bases electrofisiológicas de los trastornos de la RV en la terapia anticancerígena.**

El IQT representa la duración total de la despolarización y RV, con significativa mayor duración del proceso de repolarización. Los factores que prolongan la duración del potencial de acción, en especial de la RV, prolongan el IQT. El potencial de acción es mediado por los canales de la membrana celular del miocito, que regulan la entrada y salida de iones. La despolarización se produce por la rápida entrada de iones con cargas positivas [sodio (Na<sup>+</sup>) y calcio (Ca<sup>2+</sup>)], mientras que la repolarización es secundaria a la salida de iones de K<sup>+</sup>.<sup>11,12</sup>

El potencial de acción lo conforman cinco fases, la fase 0 (despolarización) se produce cuando los canales de Na<sup>+</sup> pasan de reposo a estado activo y generan una rápida corriente de entrada de iones Na<sup>+</sup>, que determina la velocidad de conducción intra-cardíaca. La abertura de los canales de Na<sup>+</sup> es un proceso muy rápido, aproximadamente un milisegundo (ms), tras el cual el canal pasa a estado inactivo. Sin embargo,

una pequeña proporción de los canales de  $\text{Na}^+$  continúan abriéndose y generan una corriente neta de entrada que contribuirá a la fase de meseta del potencial de acción.

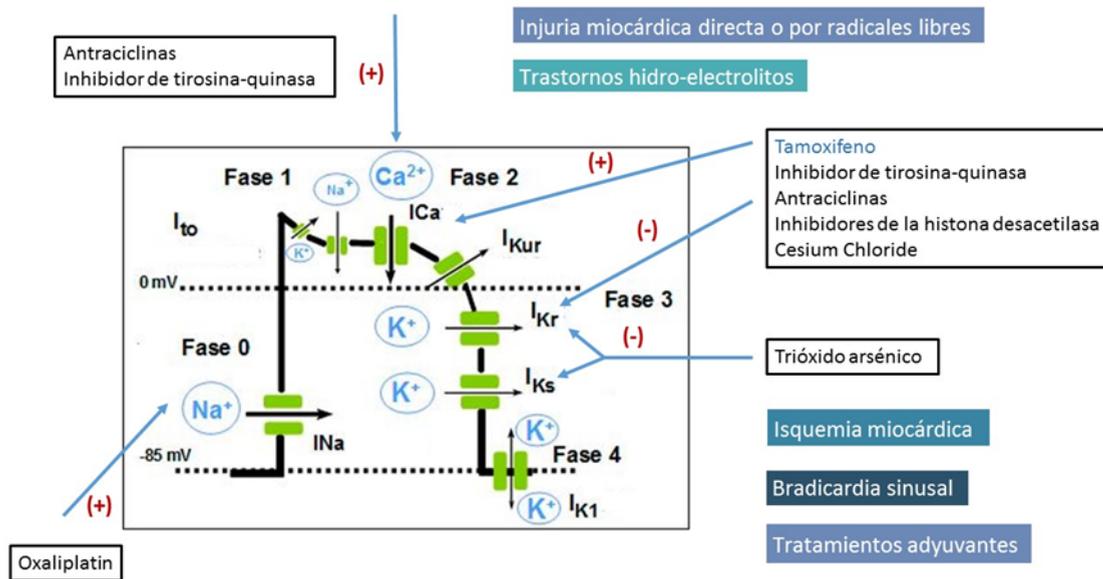
La fase 1 (rápida repolarización) se produce por la inactivación de los canales de  $\text{Na}^+$  y por la activación de una corriente transitoria de salida de  $\text{K}^+$  (ITO). La fase 2 (meseta), es el resultado del equilibrio entre las corrientes de entrada de  $\text{Na}^+$  ( $I_{\text{Na}}$ ) y  $\text{Ca}^{2+}$  ( $I_{\text{Ca}}$ ) y de dos corrientes de salida de  $\text{K}^+$  [ $I_{\text{Kr}}$  (rápida) e  $I_{\text{Kur}}$ ]. Al final de la fase de meseta se inactivan los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  y aumenta la magnitud de las corrientes de salida de  $\text{K}^+$ , dando inicio la fase 3.

En la fase 3 se activan diversas corrientes de salida de  $\text{K}^+$  [ $I_{\text{Kr}}$ ,  $I_{\text{Ks}}$  (lenta),  $I_{\text{Kur}}$  e  $I_{\text{K1}}$ ] y se produce la rápida y completa repolarización del potencial de membrana de la célula cardíaca. La fase 4 se inicia cuando el potencial de reposo alcanza el valor basal y finaliza con el comienzo del siguiente potencial de acción. La activación de la ATP-asa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  y del intercambiador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  restituyen durante la fase 4 las

concentraciones iónicas a ambos lados de la membrana.<sup>11,12</sup>

El incremento de las corrientes de entrada y el decremento de las corrientes de salida iónicas prolongan la duración del potencial de acción. Dos subtipos de corrientes rectificadoras tardías de  $\text{K}^+$  ( $I_{\text{Kr}}$  e  $I_{\text{Ks}}$ ), son las más importantes en el proceso de RV. El gen *KCNH2*, conocido también como *human ether-a-go-go-related gene* (HERG), se ubica en el cromosoma 7 y codifica la síntesis del canal  $I_{\text{Kr}}$ . La toxicidad asociada al IQT de la mayoría de los agentes farmacológicos, se relaciona con el bloqueo del canal HERG. Sin embargo, no siempre el bloqueo de la corriente rectificadora tardía de  $\text{K}^+$  se asocia con prolongación del IQT.<sup>13,14</sup>

Las bases electrofisiológicas de la prolongación del IQT en la terapia anticancerígena no están totalmente esclarecidas, en particular, en la terapia molecular dirigida. La figura 1 se muestran los mecanismos moleculares de algunas drogas antineoplásicas que producen toxicidad vinculada a la prolongación del IQT.<sup>5, 15, 16</sup>



### Bases electrofisiológicas de la TP

Las *post*-despolarizaciones son oscilaciones anormales del potencial de acción, las que aparecen en fase 2 o 3 se denominan precoces y las de fase 4, tardías. La prolongación de la RV y del IQT favorecen la aparición de las *post*-despolarizaciones precoces, las que pueden alcanzar el potencial umbral y generar uno o más potenciales de acción propagados, los que desencadenan la TP.<sup>12</sup>

La TP es una taquicardia ventricular polimórfica muy rápida, con cambios continuos en la morfología del complejo QRS, que se tuerce alrededor de una línea imaginaria, con

disminución cíclica en la amplitud del ventriculograma y rotación periódica del ángulo del complejo QRS. Inicia típicamente con ciclo corto-largo-corto, es de breve duración (10-15 segundos), y en ocasiones degenera en fibrilación ventricular. Las pausas, la bradicardia, la prolongación, alternancia y dispersión del IQT, la onda T-U gigante, la alternancia de la onda T y la fragmentación del complejo QRS del primer latido, son signos premonitorios de TP.<sup>17</sup>

Múltiples agentes farmacológicos prolongan el IQT, casi siempre como consecuencia de la inhibición o modulación de la función del canal HERG. Sin embargo, la mayoría de los episodios de TP inducidos por fármacos ocurren en pacientes

con factores de riesgo sobreañadidos, por ejemplo: síndrome de QT largo congénito subclínico, disturbios hidroelectrolíticos, afectación cardiovascular, bradiarritmias

y tratamientos concomitantes. La tabla 1 muestra los factores de riesgo que favorecen la prolongación del IQT y la génesis de TP por fármacos.<sup>7, 18, 19</sup>

Tabla 1. Factores de riesgo para la prolongación del IQT y la inducción de TP.

Categoría	Ejemplos
Congénita	Síndrome de QT largo congénito (clínico o subclínico) Polimorfismos genéticos
Enfermedad estructural cardíaca	Hipertrofia ventricular izquierda Insuficiencia cardíaca congestiva Isquemia miocárdica
Trastornos hidroelectrolíticos	Hipopotasemia Hipomagnesemia Hipocalcemia
Eléctricos y arrítmicos	Bradycardia, pausas, trastornos de la conducción aurículoventricular, IQT (prolongado, disperso, alternante), intervalo T p-f (prolongado, disperso), T alternante o bimodal, U gigante Reciente reversión de episodio de fibrilación auricular
Drogas	Antiarrítmicos, antibacteriales, antifúngicos, procinéticos, antieméticos, ansiolíticos, antidepresivos
Otras	Sexo femenino, mayor edad, comorbilidad renal y/o hepática, isoformas CYP450 con alteración de la función, hipotiroidismo

Por cada 10 ms que se prolonga el IQT, aumenta entre 5-10 % el riesgo de desarrollar TP,<sup>20</sup> aunque los casos se reportan de TP por drogas anticancerígenas ocurrieron con IQT significativamente prolongado (> 500 ms).<sup>21</sup> Por tanto, cuando evaluamos a un paciente con IQT mayor de 500 ms, deben extremarse las precauciones.

#### **Consideraciones en la medición y corrección del IQT**

En la práctica clínica oncológica, el IQT es la variable electrocardiográfica más empleada para evaluar los efectos de la terapia anticancerígena sobre la RV. La dispersión transmural de la RV es un mejor predictor de TP, pero las variables eléctricas que evalúan de forma más fidedigna la dispersión de la refractariedad, requieren mediciones electrocardiográficas más engorrosas, y su empleo habitual en la práctica clínica es escaso.<sup>22</sup>

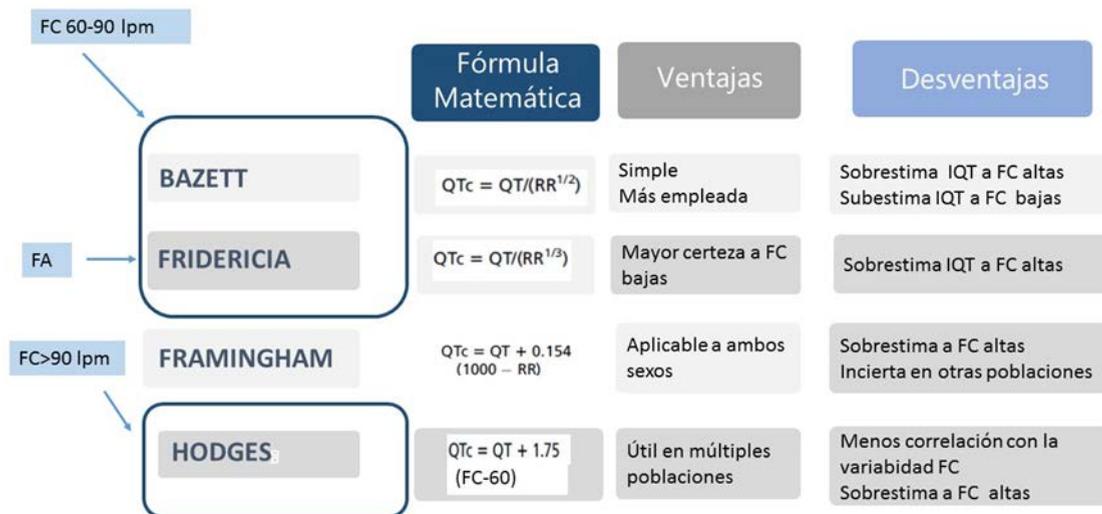
El IQT se mide desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T y se recomienda evitar la onda U. Si no se define el final de la onda T se traza una línea tangente a su rama descendente y se toma su intersección con la línea isoelectrica como el final.<sup>23</sup> Se debe medir el IQT en las 12 derivaciones del electrocardiograma, promediar de 3 a 5 latidos y elegir el mayor promedio. Si la amplitud de la onda T es inferior a 1 mm se excluye esta derivación. La medición manual es superior, pues la automática sobreestima el IQT y en los pacientes con duración del complejo QRS superior a 120 ms no se aconseja.

<sup>24,25</sup>

No existe consenso sobre cómo medir e interpretar el IQT en el contexto de la fibrilación auricular. La variabilidad de los intervalos R-R en la arritmia atrial producen cambios del IQT con cada latido. Algunos expertos recomiendan promediar no menos de 10 IQT corregidos. Otros, sugieren promediar el IQT corregido del intervalo RR más corto con el más largo.<sup>24, 25</sup> La correcta medición y corrección del IQT es un aspecto desafiante. Se estima que menos del 25 % de los cardiólogos y solo el 62% de los electrofisiólogos identifican la prolongación del IQT.<sup>26</sup> A pesar de los desaciertos, la medición manual es superior a la automatizada, pues el cálculo automático sobrestima el IQT. Tampoco se recomienda en presencia de trastornos de la conducción.<sup>25</sup>

El IQT es inversamente proporcional a la frecuencia cardíaca; con el propósito de corregir estas variaciones se desarrollaron varias fórmulas, las más conocidas son Bazett, Fridericia, Framingham y Hodges. Las fórmulas de Bazett y Fridericia están basadas en modelos matemáticos exponenciales y tienen la limitación de ser menos precisas a frecuencias cardíacas rápidas. Las fórmulas de Framingham y Hodges son ecuaciones de regresión lineal, más certeras a frecuencias cardíacas  $\geq 90$  latidos por minutos (lpm) y útiles para evaluar largas poblaciones. En la práctica clínica, las ecuaciones de Bazett y Fridericia son las más empleadas para valores de frecuencia cardíaca entre 60-90 lpm, mientras que a frecuencias superiores a 90 lpm se aconseja la fórmula de Hodges.<sup>5, 24, 27</sup> En la figura 2 se muestran las fórmulas más empleadas para corregir el IQT, con sus ventajas y limitaciones.

Figura 2. Corrección del IQT: fórmulas, ventajas y desventajas.



FA: fibrilación auricular, FC: frecuencia cardiaca, QTc: intervalo QT corregido.

En presencia de retardo en la conducción intraventricular (bloqueo de rama izquierda, bloqueo de rama derecha, estimulación ventricular por marcapasos) se recomienda calcular el IQT modificado, que se obtiene de restarle al IQT el 48.5% de la duración del complejo QRS (IQT modificado = IQT medido - 0.485 x duración del QRS). Posteriormente, el IQT modificado se corrige por la frecuencia cardiaca. Otra alternativa para evaluar la RV en presencia de complejo QRS  $\geq$  120 ms, es tomar como patológico un IQT corregido mayor de 550 ms, independiente de cualquier duración del QRS. La medición del intervalo JT es otra opción válida, y un valor de corte de 360 ms se considera anormal.<sup>5, 28, 29</sup>

Resulta difícil cuantificar el riesgo de desarrollar TP en el síndrome de QT largo adquirido, aunque es clara la correlación entre la prolongación del IQT y la aparición de arritmias ventriculares malignas. El valor normal del IQT corregido en el hombre adulto es entre 350 y 450 ms, y en la mujer adulta entre 360 y 460 ms.<sup>30, 31</sup>

El *US National Cancer Institute* propone una clasificación en cuatro grados para evaluar la prolongación del IQT asociada a la terapia oncológica: grado 1: IQT corregido entre 450-480 ms, grado 2: IQT corregido entre 481-500 ms, grado 3: IQT corregido > 501 ms en al menos dos electrocardiogramas, grado 4: IQT corregido > 501 ms o un cambio de más 60 ms en relación al basal, más TP o síntomas de arritmia

ventricular severa.<sup>6, 19</sup>

#### Otras variables electrocardiográficas útiles para evaluar la RV

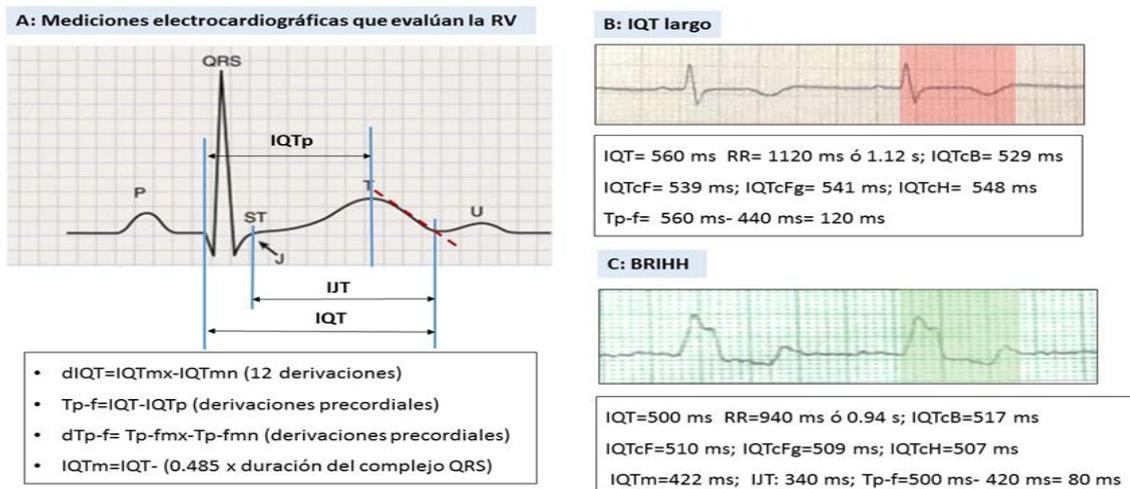
La mayor heterogeneidad temporal y espacial de la RV crea el substrato para la reentrada y es signo de inestabilidad eléctrica. La dispersión del IQT se calcula como la diferencia entre el máximo y el mínimo IQT medido simultáneamente en las doce derivaciones del electrocardiograma. La base de esta dispersión espacial son las diferencias regionales en la repolarización de las células M. Se consideran patológicos los valores superiores a 55 ms.<sup>32, 33</sup>

El Tp-f es la diferencia del IQT menos el intervalo Q- pico de la onda T. Es indicador de la dispersión transmural de la refractariedad y reflejo más fiel de la heterogeneidad de la RV; valores mayores a 100 ms son anormales. La dispersión del intervalo Tp-f es la diferencia entre el máximo y el mínimo valor del intervalo Tp-f, medido simultáneamente en las derivaciones precordiales y refleja las variaciones de la dispersión transmural de la RV a través de los diferentes segmentos del músculo cardiaco.<sup>34</sup> Estudios observacionales han reportado mayor incidencia de arritmias ventriculares y/o terapias apropiadas del cardiodesfibrilador en pacientes con dispersión del intervalo Tp-f mayor de 20 ms.<sup>10, 19</sup>

La inestabilidad de la onda T y los cambios en la morfología (picuda, mellada, ensanchada, aplanada, invertida, bifásica,

trifásica y con variación de amplitud y vector) frecuentemente precede a la TP. La alternancia de la onda T y del IQT expresan dispersión temporal de la RV e igualmente se relacionan con mayor inestabilidad arrítmica.<sup>35,36</sup> La figura 3

muestra las diversas mediciones electrocardiográficas para evaluar la RV, así como la medición y corrección del IQT en diferentes situaciones.



**Figura 3.** A: Diferentes mediciones electrocardiográficas para evaluar la RV (IQT, dispersión del IQT, intervalo JT, Tp-f); B: IQT largo (corregido para la FC según diferentes fórmulas) y Tp-f patológico; C: IQT largo en presencia de BRIHH (corregido para la FC según diferentes fórmulas), el IQT se normalizó al modificarlo para la anchura del complejo QRS y el IJT es normal. IQTp: intervalo Q-T pico, IJT: intervalo JT, dIQT: dispersión del IQT, IQTmx: IQT máximo, IQTmn: IQT mínimo, dTp-f: dispersión del Tp-f, IQTm: IQT modificado, BRIHH: bloqueo de la rama izquierda del Has His.

### Drogas antineoplásicas

La prolongación del IQT es común tanto en la terapia oncológica clásica como en la molecular dirigida, sin embargo, la significativa prolongación del IQT, > 500 ms, es más frecuente en la segunda. En el año 2017 Porta-Sánchez y colaboradores realizaron un metaanálisis que incluyó a 173 artículos relacionados con la incidencia de prolongación del IQT por drogas anticancerígenas. Basado en sus resultados, los autores proponen una clasificación en cuatro grados: **alto riesgo**, (>10 % de incidencia: trióxido arsénico, bosutinib, capecitabine, cediranib, combretastatina A4, enzastaurin, vadimezan, vorinostat), **modero riesgo** (5 %- 10 %: belinostat, dasatinib, dovitinib, lenvatinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib), **bajo riesgo** (1 %-5 %: aflibercept, imatinib, lapatinib, nilotinib, nintedanib, paclitaxel, panobinostat, ponatinib, romidepsin, vemurafenib) y **muy bajo riesgo** (< 1 %: antraciclinas, 5-fluorouracil, afatinib, ceritinib, crizotinib, fludarabine, pazopanib, pertuzumab, trastuzumab).<sup>29</sup>

### Terapia antineoplásica clásica

#### Trióxido arsénico

El trióxido arsénico es usado en el tratamiento de la leucemia aguda promielocítica refractaria o recidivante. A dosis

terapéuticas puede causar prolongación del IQT e inducir TP.<sup>37</sup> El mecanismo preciso mediante el cual la droga produce prolongación del IQT es complejo, el bloqueo de los canales IKr e IKs es la hipótesis más aceptada, aunque también se involucra a la fibrosis cardiaca intersticial en el desarrollo del síndrome de QT largo adquirido.<sup>38,39</sup>

La severidad de la presentación clínica es variable y algunos pacientes experimentan marcada prolongación del IQT. Un estudio previo reportó prolongación de > 60 ms del IQT en 35,4 % de los pacientes y entre 30-60 ms en 36,6 %. La prolongación mayor de 500 ms del IQT se reporta en aproximadamente el 40 % de los casos publicados.<sup>40</sup>

En los reportes de casos, la TP en los pacientes tratados con trióxido arsénico se presenta varios días después de iniciada la terapia (usualmente más de 20 días) y espontáneamente, el IQT retorna a los valores basales ocho semanas después de iniciado el tratamiento. La presencia de varios factores de riesgo condicionantes (coadministración de drogas que prolongan el IQT, trastornos hidroelectrolíticos, historia previa de IQT largo) favorecen la aparición de los trastornos de la RV; por lo cual se recomienda mantener el medio interno óptimo y realizar seguimiento electrocardiográfico periódico.<sup>41,42</sup>

### Antraciclinas (doxorubicina, idarubicina, epirubicina)

Las antraciclinas son efectivas en el tratamiento de enfermedades hematológicas y de varios tumores sólidos, sin embargo, la severa cardiotoxicidad ha limitado su uso. La prolongación del IQT y el desarrollo de TP es signo importante de cardiotoxicidad. Prolongaciones entre 10-20 ms del IQT se reportaron en serie de casos de pacientes con cardiotoxicidad aguda e insuficiencia cardíaca; aunque siempre en presencia de factores de riesgos coexistentes o del empleo de otras drogas que prolongan la refractariedad.<sup>43,44</sup> El daño al cardio-miocito mediado por radicales libres de oxígeno<sup>45</sup>, la reducción de la reserva de repolarización por bloqueo de los canales IKr<sup>46</sup> y desregulación del calcio intracelular,<sup>47</sup> son los mecanismos involucrados en el síndrome de QT largo adquirido por antraciclinas.

La prolongación del IQT > 450 ms se reportó en 11,5 % de los pacientes después del primer ciclo de quimioterapia. Aunque no evaluado totalmente, y basado en estudios antiguos no controlados, el impacto de la doxorubicina en la duración del IQT y en la inducción de arritmias, parece no estar en relación con la dosis.<sup>48</sup> A pesar del uso extendido de las antraciclinas, esta no tiene un riesgo incrementado de desarrollar TP.<sup>29</sup> La administración de dexrazoxane está aprobada por la *Drug and Food Administration*, para prevenir la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas en las mujeres con cáncer de mama y demostró reducir el IQT corregido secundario a los fármacos.<sup>49</sup>

### Anti-metabolitos

La manifestación de cardiotoxicidad más común del 5-fluorouracil es el espasmo coronario y su efecto proarrítmico es ligado a la isquemia.<sup>29</sup> En 102 pacientes tratados con 5-fluorouracil la prolongación del IQT fue moderada (media 15ms). Significativos incrementos del IQT fueron observados tan precozmente como en las primeras 24 horas de iniciado el tratamiento, pero esta complicación es infrecuente y casi siempre asociada a las altas dosis del fármaco o a la interacción con otras drogas.<sup>50</sup>

El capecitabine es un producto derivado fluorouracil. Los casos reportados de arritmias ventriculares en pacientes tratados con capecitabine están en relación con isquemia miocárdica. La prolongación de IQT es más frecuente en pacientes con disfunción ventricular, irradiación previa y tratados con trastuzumab. No existen reportes de TP por este fármaco.<sup>29, 51</sup>

### Otras terapias clásicas

Los compuestos derivados de platino, en especial el oxaliplatino, se relaciona con prolongación del IQT y TP.<sup>52</sup> El fármaco produce hiperfunción del canal de Na en la fase 0 y, por consiguiente, incrementa las corrientes de entrada de Na<sup>+</sup>

y prolonga la duración del potencial de acción.<sup>53</sup>

El tamoxifeno es un derivado del 4-hidroxitamixifeno y dependiente de la dosis se asocia a prolongación del IQT, con posible inducción de TP. El bloqueo de los canales HERG de K<sup>+</sup><sup>54</sup> y las alteraciones en los canales de Ca<sup>+2</sup><sup>55</sup> son los responsables del síndrome de QT largo adquirido.

El paclitacel es usado en varias enfermedades malignas, donde se incluye cáncer de mama, pulmón y ovario. La bradicardia sinusal, moderada, transitoria y generalmente asintomática, es la arritmia más relacionada con su uso (29 % de los pacientes); y más común cuando se combina con cisplatino. El reporte de prolongación del IQT con el empleo de paclitacel es infrecuente y de moderada cuantía.<sup>4,29, 56</sup>

### **Terapia molecular dirigida**

#### Trastuzumab

El trastuzumab es un anticuerpo molecular opuesto a la vía de señalización Her2 y ampliamente usado en el cáncer de mama positivo al receptor Her2. La infusión aguda de la droga no tiene efectos sobre la RV<sup>57</sup>, sin embargo, un estudio reciente en pacientes con cáncer de mama tratadas con trastuzumab encontró significativa prolongación y dispersión del IQT después de 12 semanas de tratamiento.<sup>58</sup> La cardiomiopatía tardía del fármaco pudiera ser la responsable de las alteraciones de la refractariedad ventricular.

#### Inhibidores de la tirosina-quinasa

El desarrollo de los inhibidores de la tirosina-quinasa es uno de los avances más importantes en el tratamiento del cáncer en los últimos años, con amplio empleo en el tratamiento de tumores sólidos y enfermedades hematológicas malignas. La hipertensión arterial, la disfunción ventricular izquierda, la trombosis, la enfermedad arterial periférica aterosclerótica y la prolongación del IQT se reportan con el empleo de estas drogas.<sup>5, 21</sup>

El efecto sobre el IQT difiere entre los diferentes agentes, es dependiente de la dosis y puede aparecer como efecto tardío de la terapia. Varios fármacos se asocian a prolongación de la RV, aunque la incidencia de TP es baja. Sin embargo, el impacto de estos fármacos sobre el IQT no se ha investigado a profundidad. Los ensayos clínicos sobre los inhibidores de la tirosina-quinasa, se han realizado con pequeño número de pacientes y fuera de los escenarios clínicos reales, que incluyan a la politerapia y a las comorbilidades. Por tanto, es posible que la real incidencia de IQT prolongado y TP sea mayor que la reportada. Los inhibidores de la tirosina-quinasa más relacionados con prolongación del IQT son: crizotinib, ponatinib, nilotinib, cediranib, vandetanib, lapatinib, sunitinib, bosutinib, dasatinib, lenvatinib, osimertinib, pazopanib, imatinib y ceritinib.<sup>5, 21</sup>

Los mecanismos fisiopatológicos que explican el impacto de los inhibidores de la tirosina-quinasa sobre el IQT, no están del todo esclarecidos y parece ser más complejo que la simple inhibición de los canales IKr codificados por el gen KCNH2.<sup>59</sup> Algunos fármacos de esta familia (dasatinib, sunitinib y nilotinib) producen inhibición de la vía de señalización de la fosfoinositide 3-quinasa, con incremento de las corrientes tardías de Na<sup>+</sup> y Ca<sup>+2</sup>, así como decremento de las corrientes de salida de K<sup>+</sup>, IKr e IKs.<sup>60</sup>

Se han reportado raros casos de arritmia ventricular polimórfica sin el típico patrón de acoplamiento en su inicio (corto- largo-corto) y en ausencia de prolongación del IQT y enfermedad cardíaca subyacente. Esta arritmia corresponde con una variante de TP con intervalo de acoplamiento corto y generalmente atribuible a fuga de Ca<sup>+2</sup> del retículo sarcoplásmico.<sup>61, 62</sup>

La estructura química de los inhibidores de la tirosina-quinasa es quizás, es la única característica que predice el potencial riesgo de prolongar el IQT. Se ha observado que la presencia de un anillo de fluorobenceno en estas drogas, es un factor determinante en la prolongación de la RV; con necesidad de extremar la vigilancia electrocardiográfica.<sup>63</sup> Algunos inhibidores de la tirosina-quinasa (alectinib, crizotinib y ceritinib) producen bradicardia sinusal moderada (< 50 lpm); secundario a las bajas frecuencias cardíacas el riesgo de prolongación del IQT se incrementa.<sup>4, 64</sup>

Los efectos del vandetanib sobre la prolongación del IQT son dependientes de la dosis y la incidencia es de 8,6 %, pero el IQT > 500 ms solo se reporta en el 2,6 % de los pacientes.<sup>29</sup> El Crizotinib se evaluó en dos ensayos clínicos, en 4/306 pacientes el IQT ≥ 500 ms y en 10/289 el IQT diferencial era ≥ 60 ms.<sup>21</sup> De manera general, la incidencia de prolongación del IQT con el uso de los inhibidores de la tirosina-quinasa es de 5-8,6 %, pero solo 1-2.6 % tienen IQT ≥ 500 ms.<sup>29</sup>

#### Inhibidores de la histona desacetilasa

Esta familia de drogas es usada en el tratamiento de enfermedades hematológicas malignas (linfoma cutáneo de células T y mieloma múltiple) y se ha relacionado con prolongación del IQT y TP, probablemente, a través del bloqueo de los canales HERG. También se reportan cambios inespecíficos del segmento ST-T y anomalías de las ondas P y T.<sup>21, 29</sup> La prolongación del IQT con el uso de vorinostat<sup>29, 65</sup> y belinostat<sup>29, 66</sup> es frecuente (10 %-15 %), sin embargo, la incidencia con el empleo de panobinostat<sup>29, 67</sup> y romidepsin<sup>29, 68</sup> es baja, alrededor de 1 %.

#### Inhibidor del factor de crecimiento vascular endotelial y

#### agente de disrupción vascular

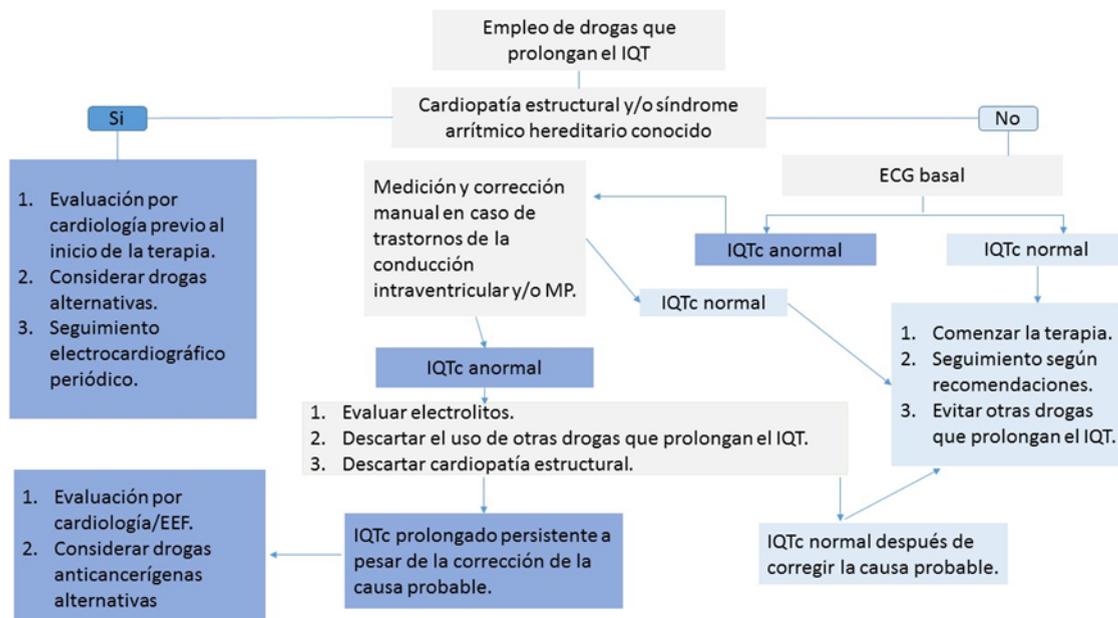
Estas drogas son empleadas en el tratamiento de varios tumores sólidos. El cediranib es un inhibidor del factor de crecimiento vascular endotelial y se asocia con prolongación del IQT en el 14 % de los pacientes tratados.<sup>29, 69</sup> El vadimezan<sup>29, 70</sup> y el fosfato de combretastatina A4<sup>21, 29</sup> son agentes de disrupción vascular que produce necrosis tumoral. La incidencia de prolongación del IQT con el uso de vadimezan es de 21 %. En un estudio piloto de pacientes tratados con fosfato de combretastatina A4 se documentó hipertensión arterial y prolongación del IQT en 46,7 % y 23,3 %, respectivamente.<sup>71</sup> En individuos con cáncer avanzado se observó que una única dosis del fármaco incrementó el IQT de manera significativa tres a cuatro horas después de la infusión.<sup>72</sup>

#### **Tratamiento**

Previo al empleo de fármacos con potencial efecto sobre la RV, se debe realizar una exhaustiva evaluación médica para descartar la presencia de cardiopatía estructural, síndrome de QT largo congénito o adquirido por medicamentos, otras canalopatías, disfunción renal, hepática o tiroidea, así como, el empleo concomitante de otras drogas que prolongan el IQT (antiarrítmicos, antibacteriales, antifúngicos, procinéticos, antieméticos, ansiolíticos, antidepresivos).

La prevalencia de IQT prolongado previo a la terapia anticancerígena, según los reportes de los diferentes ensayos clínicos, es alrededor de 6%,<sup>73</sup> por tanto, es mandatorio realizar electrocardiograma de 12 derivaciones a todos los pacientes candidatos a la terapia oncológica con drogas que prolongan la RV. Se debe evitar el inicio de la terapia si el IQT corregido es >450 ms.<sup>29</sup>

Porta-Sánchez y colaboradores<sup>29</sup> proponen un algoritmo para el inicio y seguimiento de la terapia anticancerígena, en los pacientes que usarán fármacos que prolongan el IQT (Figura 4). En presencia de prolongación del IQT se deben identificar y corregir las causas. Es común en el paciente oncológico el desequilibrio del medio interno (hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia), justificado por la ingesta pobre de líquidos, los vómitos y diarreas, la fiebre, el empleo de laxantes y corticosteroides y por la nefropatía secundaria a las sales de platino. Es vital mantener concentraciones óptimas de electrolitos (K<sup>+</sup>, Mg<sup>+</sup>, Ca<sup>+2</sup>), y corregirlas previo a cualquier terapia. Las drogas con sinergismo sobre la prolongación del IQT, deben modificarse o suprimirse.<sup>7, 19, 29</sup>



**Figura 4.** Algoritmo para el inicio y seguimiento de la terapia anticancerígena en los pacientes que emplearán fármacos que prolongan el IQT. IQTc: intervalo QT corregido, ECG: electrocardiograma, EEF: electrofisiología, MP: marcapasos.

La presencia de cardiopatía estructural o enfermedad eléctrica primaria (síndrome de QT largo congénito, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, síndrome de Brugada) son otras causas de IQT basal anormal.<sup>74</sup> Estos pacientes deben ser evaluados por un cardiólogo o electrofisiólogo clínico, antes de iniciar la terapia con fármacos que prolongan la RV.<sup>29</sup>

Se debe realizar un seguimiento electrocardiográfico estrecho, en especial, después de cada ciclo del fármaco, cuando se cambia la dosis o la concentración plasmática

alcanza niveles estables (aproximadamente 5 vidas medias). La duración de la monitorización electrocardiográfica dependerá de la vida media del medicamento y la vía de eliminación. Igualmente, el paciente debe ser alertado sobre los posibles síntomas relacionados con prolongación del IQT e inducción de TP (síncope, presíncope, palpitations rápidas, mareos) y la necesidad de buscar evaluación médica urgente. En la tabla 2 se exponen las estrategias para minimizar la prolongación del IQT y el riesgo de TP de la terapia anticancerígena.<sup>19, 29</sup>



**Tabla 2. Estrategias para minimizar la prolongación del IQT y el riesgo de TP de la terapia anticancerígena.**

Evitar el empleo de fármacos que prolongan la RV, si el IQT corregido pretratamiento es >450 ms.
Descontinuar el tratamiento con fármacos que prolongan la RV, si el IQT corregido > 500 ms o de 550 ms en presencia de QRS > 120 ms.
Reducir la dosis o descontinuar el tratamiento con fármacos que prolongan la RV, si el IQT corregido se prolonga más de 60 ms en comparación con el basal (pretratamiento).
Evitar las interacciones medicamentosas.
Mantener concentración óptimas de los electrolitos séricos (K <sup>+</sup> , Mg <sup>+</sup> , Ca <sup>2+</sup> ).
Ajustar la dosis de los fármacos con eliminación renal, en pacientes con disfunción renal aguda o preestablecida.
Evitar la administración endovenosa rápida de fármacos que prolongan la RV.
Evitar el empleo de fármacos que prolongan la RV, en pacientes con síndrome de QT largo congénito.
Evitar el empleo de más de una droga que prolonguen la RV.
Realizar monitorización electrocardiográfica frecuente cuando se empleen fármacos que prolongan la RV (en dependencia de la terapia en curso, concentración del fármaco y cambio de dosis)
Evitar el empleo de los fármacos que prolongan la RV, en pacientes con historia de TP por medicamentos o recuperados de un evento de muerte súbita cardíaca.

Si después del inicio de la terapia, el IQT corregido > 500 ms o de 550 ms en presencia de QRS > 120 ms, o se prolonga más de 60 ms en comparación con el basal, se debe realizar una evaluación cuidadosa y descontinuar el tratamiento o reducir la dosis. Deben considerarse y corregirse otras causas con efecto sinérgico en la prolongación de la RV (hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, bradicardia, tratamientos coadyuvantes, disfunción renal o hepática). Los pacientes con síncope, presíncope, palpitaciones rápidas, signos electrocardiográficos premonitorios, o con eventos de TP o recuperados de parada cardíaca, deben recibir monitorización electrocardiográfica continua en una unidad de cuidados intensivos.<sup>7, 18, 29, 75</sup>

Como primera línea de tratamiento y para disminuir la amplitud de los *post* potenciales precoces, se emplea al sulfato de magnesio (bolos de 25-50 mg/kg, cada 4-6 horas, dosis máxima de 2 gramos). La estimulación cardíaca temporal (auricular o ventricular), con frecuencias entre

100-120 lpm, es recomendado en pacientes con taquicardia ventricular refractaria. Si el paciente fuera portador de un sistema de estimulación cardíaca permanente (marcapasos o desfibrilador), debe reprogramarse el dispositivo y aumentar la frecuencia básica de estimulación. Otra alternativa es el uso de isoprotenerol (0.01-0.1 mg/kg), para lograr la frecuencia cardíaca > 100 lpm, aunque en los pacientes con

síndrome de QT largo congénito el empleo del  $\beta$  adrenérgico puede empeorar los síntomas. Se realizará electrocardiograma diario hasta la total resolución de la prolongación del IQT.<sup>7, 18, 29</sup>

## Conclusión

Aunque la incidencia de prolongación del IQT por drogas anticancerígenas es generalmente baja, esta complicación requiere de la evaluación y el tratamiento conjunto de oncólogos y cardiólogos. La prolongación marcada del IQT (> 500 ms) es más frecuente en la terapia molecular guiada. El reporte de TP o muerte súbita cardíaca por prolongación del IQT en la terapia anticancerígena es escaso, pero muchas veces letal. Se debe realizar un seguimiento electrocardiográfico estrecho y continuo, con medición y corrección rigurosa del IQT, con fin de minimizar el riesgo de muerte súbita y evitar la supresión innecesaria de la terapia. Al unísono, se deben evaluar y corregir los factores de riesgo que prolongan el IQT y favorecen la inducción de TP. El IQT no es la única variable electrocardiográfica útil para evaluar la RV, el intervalo Tp-f, la dispersión y alternancia del IQT, de la onda T y del intervalo Tp-f, son un reflejo más fiel de la heterogeneidad de la refractariedad ventricular, con potencial empleo en la cardio-oncología.

## Referencias bibliográficas

- 1- Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, Moudgil R, Yeh ET. Cardiovascular complications of cancer therapy: Best practices in diagnosis, prevention, and management: Part 1.

- Journal of the American College of Cardiology. 2017;70: 2536–51.
- 2- Livingston RB, Carter SK. Daunomycin (NSC-82151). In: Chemotherapy Fact Sheet. Bethesda, MD: Program Analysis Branch. Chemotherapy, National Cancer Institute. 1970:12–13.
  - 3- Guglin M, Aljayeh M, Saiyad S, Ali R, Curtis AB. Introducing a new entity: chemotherapy-induced arrhythmia. *Europace*. 2009;11:1579–86.
  - 4- Buza V, Rajagopalan B, Curtis AB. Cancer treatment-induced arrhythmias: Focus on chemotherapy and targeted therapies. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*. 2017;10. DOI: 10.1161/CIRCEP.117.005443.
  - 5- Fradley MG, Moslehi J. QT Prolongation and Oncology Drug Development. *Card Electrophysiol Clin*. 2015;7: 341–55.
  - 6- Coppola C, Rienzo A, Piscopo G, Barbieri A, Arra C, Maurea N. Management of QT prolongation induced by anticancer drugs: target therapy and old agents. Different algorithms for different drugs. *Cancer Treat Rev*. 2018;63:135-43.
  - 7- Roden DM. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Physiol*. 2016;594:2459–68.
  - 8- Antzelevitch C. Cardiac repolarization. The long and short of it. *Europace*. 2005;7(Supl 2):S3-9.
  - 9- Coronel R, Wilms-Schopman FJ, Opthof T, Janse MJ. Dispersion of repolarization and arrhythmogenesis. *Heart Rhythm*. 2009;6:537-43.
  - 10- Alemán A, Dorantes M. Marcadores electrocardiográficos de arritmias ventriculares malignas. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*. 2012;18:66-71
  - 11- Grant AO. Cardiac ion channels. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009;2:185–94.
  - 12- Katz AM: Cardiac ion channels. In Katz AM, editor: *Physiology of the heart*, ed 5, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2011.p.343–68.
  - 13- McCauley M, Vallabhajosyula S, Darbar D. Proarrhythmic and Torsadogenic effects of potassium channel blockers in patients. *Card Electrophysiol Clin*. 2016;8:481–93.
  - 14- Vandenberg JI, Perry MD, Perrin MJ, Mann SA, Ke Y, Hill AP. hERG K (+) channels: structure, function, and clinical significance. *Physiol Rev*. 2012;92:1393–478.
  - 15- Buza V, Rajagopalau B, Curtis AB. Cancer treatment induced arrhythmias focus on chemotherapy and targeted therapies. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10: e005443. DOI: 10.1161/CIRCEP.117.005443.
  - 16- Alexandre J, Molshehi JJ, Bersell KR, Funck-Brentano C, Roden DM, Salemc JE. Anticancer drug-induced cardiac rhythm disorders: Current knowledge and basic underlying mechanisms. *Pharmacology Therapeutics*. 2018;189:89-103.
  - 17- Saenen JB, Vrints CJ. Molecular aspects of the congenital and acquired long QT syndrome: clinical implications, *J Mol Cell*. 2008;44:633–46.
  - 18- Kallergis EM, Goudis CA, Simantirakis EN, Kochiadakis GE, Vardas PE. Mechanisms, risk factors, and management of acquired long QT syndrome: a comprehensive review. *Sci World J*. 2012;212178. doi:10.1100/2012/212178
  - 19- Dorantes M, Bazán M. Repolarización ventricular en la terapia oncológica. *CorSalud* 2019;11:146-52.
  - 20- Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Tzivoni D, Locati EH, MacCluer J et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation*. 1991;84:1136–44.
  - 21- Duan J, Tao J, Zhai M, Li Ch, Zhou N, Lv J. Anticancer drugs-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death: current evidence and future research perspectives. *Oncotarget*. 2018; (39): 25738-49.
  - 22- Parvez B, Darbar D. Novel ECG markers for ventricular repolarization: is the QT interval obsolete? *Heart Rhythm*. 2011;8:1044-5.
  - 23- Postema PG, De Jong JS, Van der Bilt IA, et al. Accurate electrocardiographic assessment of the QT interval: teach the tangent. *Heart Rhythm* 2008; 5:1015–8.
  - 24- Rautaharju PM, Surawicz B, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: part IV: the ST segment, T and U waves, and the QT interval: a scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology. *Circulation* 2009;119:e241–50.
  - 25- Al-Khatib SM, LaPointe NM, Kramer JM, et al. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA* 2003;289:2120–7.
  - 26- Viskin S, Rosovski U, Sands AJ, et al. Inaccurate electrocardiographic interpretation of long QT: the majority

- of physicians cannot recognize a long QT when they see one. *Heart Rhythm* 2005;2:569–74.
- 27- Luo S, Michler K, Johnston P, Macfarlane PW. A comparison of commonly used QT correction formulae: the effect of heart rate on the QTc of normal ECGs. *J Electrocardiol*. 2004;37(spl):S81–90.
- 28- Bogossian H, Frommeyer G, Ninios I, Hasan F, Nguyen QS, Karosiene Z et al. New formula for evaluation of the QT interval in patients with left bundle branch block. *Heart Rhythm*. 2014;11:2273–7.
- 29- Porta-Sanchez A, Gilbert C, Spears D, Amir E, Chan J, Nanthakumar K et al. Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by Cancer Therapies: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e007724. DOI: 10.1161/JAHA.117.007724.
- 30- Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W. QT interval: how to measure it and what is “normal”. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:333–36.
- 31- Laksman ZW, Krahn AD. Fast and spurious: correcting the QT interval. *Heart Rhythm*. 2016;13: 536-7.
- 32- Kentta TV, Nearing BD, Porthan K, Tikkanen JT, Vitasalo M, Nieminen MS, et al. Prediction of sudden cardiac death with automated high-through-put analysis of heterogeneity in standard resting 12-lead electrocardiograms. *Heart Rhythm*. 2016;13:713-20.
- 33- Batchvarov V, Camm AJ. QT dispersion: Clinical applications. *Uptdate*. 2017;1:1-10. DOI: [https://somepomed.org/\\_articulos/contents/mobipreview.htm?23/23/23921](https://somepomed.org/_articulos/contents/mobipreview.htm?23/23/23921)
- 34- Antzelevitch C, Di Diego JM, Argenziano M. Tpeak-Tend as a predictor of ventricular arrhythmogenesis. *International Journal of Cardiology*. 2017;249:75–6.
- 35- Kirchhof P, Franz MR, Bardai A, Wilde AM. Giant T-U waves precede torsades de pointes in long QT syndrome. A systematic electrocardiographic analysis in patient with acquired and congenital QT prolongation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54: 143-9.
- 36- Verrier RL, Huikuri H. Tracking interlead heterogeneity of R- and T-wave morphology to disclose latent risk for sudden cardiac death. *Heart Rhythm*. 2017;14:1466-75.
- 37- Soignet SL, Frankel SR, Douer D, Tallman MS, Kantarjian H, Calleja E et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2001;19:3852–60.
- 38- Lu HR, Vlamincx E, Cools F, Gallacher DJ. Direct effects of arsenic trioxide on action potentials in isolated cardiac tissues: importance of the choice of species, type of cardiac tissue and perfusion time. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2012;66:135–44.
- 39- Chu W, Li C, Qu X, Zhao D, Wang X, Yu X et al. Arsenic induced interstitial myocardial fibrosis reveals a new insight into drug-induced long QT syndrome. *Cardiovasc Res*. 2012;96:90–98.
- 40- Barbey JT, Pezzullo JC, Soignet SL. Effect of arsenic trioxide on QT interval in patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol*. 2003;21:3609–15.
- 41- Naito K, Kobayashi M, Sahara N, Shigeno K, Nakamura S, Shinjo K et al. Two cases of acute promyelocytic leukemia complicated by torsade de pointes during arsenic trioxide therapy. *Int J Hematol*. 2006;83:318–23.
- 42- Unnikrishnan D, Dutcher JP, Varshneya N, Lucariello R, Api M, Garl S, Wiernik PH, Chiaramida S. Torsades de pointes in 3 patients with leukemia treated with arsenic trioxide. *Blood*. 2001;97:1514–16.
- 43- Kishi S, Yoshida A, Yamauchi T, Tsutani H, Lee JD, Nakamura T et al. Torsade de pointes associated with hypokalemia after anthracycline treatment in a patient with acute lymphocytic leukemia. *Int J Hematol*. 2000;71:172–9.
- 44- Arbel Y, Swartzon M, Justo D. QT prolongation and Torsades de Pointes in patients previously treated with anthracyclines. *Anticancer Drugs*. 2007;18:493–98.
- 45- Simůnek T, Stérba M, Popelová O, Adamcová M, Hrdina R, Gersl V. Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacol Rep*. 2009;61:154–71.
- 46- Milberg P, Fleischer D, Stypmann J, Osada N, Mönnig G, Engelen MA et al. Reduced repolarization reserve due to anthracycline therapy facilitates torsade de pointes induced by IKr blockers. *Basic Res Cardiol*. 2007;102:42–51.
- 47- Hanna AD, Lam A, Tham S, Dulhunty A F. Adverse effects of doxorubicin and its metabolic product on cardiac RyR2 and SERCA2A. *Molecular Pharmacology*. 2014;86:438–49.
- 48- Horacek JM, Jakl M, Horackova J, Pudil R, Jebavy L, Maly J. Assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity with electrocardiography. *Exp Oncol*. 2009;31:115–7.
- 49- Galetta F, Franzoni F, Cervetti G, Cecconi N, Carpi A, Petrini M et al. Effect of epirubicin-based chemotherapy and dexrazoxane supplementation on QT dispersion in non-Hodgkin lymphoma patients. *Biomed Pharmacother*. 2005;59:541–4.
- 50- Oztop I, Gencer M, Okan T, Yaren A, Altekin E, Turker S et al. Evaluation of cardiotoxicity of a combined bolus plus infusional 5-fluorouracil/folinic acid treatment by

- echocardiography, plasma troponin I level, QT interval and dispersion in patients with gastrointestinal system cancers. *Jpn J Clin Oncol.* 2004;34:262–8.
- 51- Koca D, Salman T, Unek IT, Oztop I, Ellidokuz H, Eren M et al. Clinical and electrocardiography changes in patients treated with capecitabine. *Chemotherapy.* 2011;57:381–7.
- 52- Kim HJ, An SH, Cho YH, Kim SY, Lee HG, Yoon SY. Oxaliplatin-induced Torsades de pointes and long QT syndrome in a patient with gastric cancer. *Acta Oncol.* 2013;52:1223–24.
- 53- Adelsberger H, Quasthoff S, Grosskreutz J, Lepier A, Eckel F, Lersch C. The chemotherapeutic oxaliplatin alters voltage-gated Na (+) channel kinetics on rat sensory neurons. *Eur J Pharmacol.* 2000;406:25–32.
- 54- El Gebeily G, Fiset C. 4-Hydroxytamoxifen inhibits K (+) currents in mouse ventricular myocytes. *Eur J Pharmacol.* 2010;629:96–103.
- 55- Asp ML, Martindale JJ, Metzger JM. Direct, differential effects of tamoxifen, 4-hydroxytamoxifen, and raloxifene on cardiac myocyte contractility and calcium handling. *PLoS One.* 2013;8:e78768.doi:10.1371/journal.pone.0078768
- 56- Kamineni P, Prakasa K, Hasan SP, Akula R, Dawkins F. Cardiotoxicities of paclitaxel in African Americans. *J Natl Med Assoc.* 2003;95:977–81.
- 57- Yavas O, Yazici M, Eren O, Oyan B. The acute effect of trastuzumab infusion on ECG parameters in metastatic breast cancer patients. *Swiss Med Wkly.* 2007;137:556–8.
- 58- Tanriverdi O, Meydan N, Barutca S. Long-term effect of trastuzumab on QT dispersion in adjuvant treatment for patients with Her2 receptor positive breast cancer: a pilot study. *Med Oncol.* 2012;29:3265–71.
- 59- Shah, RR, Morganroth, J. Update on cardiovascular safety of tyrosine kinase inhibitors: With a special focus on QT interval, left ventricular dysfunction and overall risk/benefit. *Drug Safety.* 2015;38:693–710.
- 60- Lu Z, Wu CY, Jiang YP, et al. Suppression of phosphoinositide 3-kinase signaling and alteration of multiple ion currents in drug-induced long QT syndrome. *Sci Transl Med* 2012;4:131-50.
- 61- Alexandre J, Salem JE, Funck-Brentano C, Milliez P. Ibrutinib and short coupled variant of torsade de pointes. *Blood* 2017. doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.04.009.
- 62- Fujii Y, Itoh H, Ohno S, Murayama T, Kurebayashi N, Aok H et al. A type 2 ryanodine receptor variant associated with reduced Ca (2+) release and short coupled torsades de pointes ventricular arrhythmia. *Heart Rhythm* 2017;14:98–107.
- 63- Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Cardiovascular safety of tyrosine kinase inhibitors: with a special focus on cardiac repolarization (QT interval). *Drug Saf* 2013;36:295–316.
- 64- Ou SH, Tang Y, Polli A, Wilner KD, Schnell P. Factors associated with sinus bradycardia during crizotinib treatment: a retrospective analysis of two large-scale multinational trials (PROFILE 1005 and 1007). *Cancer Med.* 2016;5:617–22.
- 65- Holkova B, Supko JG, Ames MM, Reid JM, Shapiro GI, Perkins EB et al. A phase I trial of vorinostat and alvocidib in patients with relapsed, refractory, or poor prognosis acute leukemia, or refractory anemia with excess blasts-2. *Clin Cancer Res.* 2013;19:1873–83.
- 66- O'Connor OA, Horwitz S, Masszi T, Van Hoof A, Brown P, Doorduijn J, Hess G et al. Belinostat in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results of the pivotal phase II BELIEF (CLN-19) study. *J Clin Oncol.* 2015;33:2492–9.
- 67- Sharma S, Witteveen PO, Lolkema MP, Hess D, Gelderblom H, Hussain SA et al. A phase I, open-label, multicenter study to evaluate the pharmacokinetics and safety of oral panobinostat in patients with advanced solid tumors and varying degrees of renal function. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015;75:87–95.
- 68- Whittaker SJ, Demierre MF, Kim EJ, Rook AH, Lerner A, Duvic M et al. Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010;28:4485–91.
- 69- Dahut WL, Madan RA, Karakunnel JJ, Adelberg D, Gulley JL, Turkbey IB et al. Phase II clinical trial of cediranib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int.* 2013;111:1269–80.
- 70- McKeage MJ, Fong P, Jeffery M, Baguley BC, Kestell P, Ravic M et al. 5,6-dimethylxanthenone-4-acetic acid in the treatment of refractory tumors: a phase I safety study of a vascular disrupting agent. *Clin Cancer Res.* 2006;12:1776–84.
- 71- Ibrahim MA, Do DV, Sepah YJ, Shah SM, Van Anden E, Hafiz G et al. Vascular disrupting agent for neovascular age related macular degeneration: a pilot study of the safety and efficacy of intravenous combretastatin A-4 phosphate. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2013;14:7.
- 72- Cooney MM, Radivoyevitch T, Dowlati A, Overmoyer B, Levitan N, Robertson K et al. Cardiovascular safety profile of combretastatin a4 phosphate in a single-dose phase I study in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res.*

2004;10:96–100.

73- Borad MJ, Soman AD, Benjamin M, Casa D, Tembe WD, Piper BF et al. Effect of selection of QTc formula on eligibility of cancer patients for phase I clinical trials. Invest New Drugs. 2013;31:1056–65.

74- Weissler-Snir A, Gollob MH, Chauhan V, Care M, Spears DA. Evaluation of prolonged QT interval: structural heart disease mimicking long QT syndrome. Pacing Clin Electrophysiol. 2017;40:417–24.

75- Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. Can Pharm J (Ott). 2016;149:139–52.

---

DIRECCION PARA CORRESPONDENCIA: Marleny Cruz Cardentey, Hospital Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba. E-mail: [marleny.cruz@infomed.sld.cu](mailto:marleny.cruz@infomed.sld.cu)

**Los autores firmantes del manuscrito declaran no poseer Conflicto de intereses.**



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).