



Cardiotoxicidad por antracíclicos

RESUMEN

La cardiotoxicidad por antraciclina es una limitante para su prescripción; sin embargo, han sido la piedra angular de diversos esquemas quimioterapéuticos para neoplasias hematológicas y tumores sólidos. Los mecanismos de daño incluyen: inhibición de la replicación del ADN, transcripción del ARN, generación de radicales libres que dañan el ADN, peroxidación lipídica e inhibición de topoisomerasas. La dosis acumulada es uno de los principales factores de riesgo, además de la edad, enfermedades cardiovasculares asociadas y prescripción de otros agentes. Debido al pronóstico de los pacientes, se han propuesto herramientas diagnósticas y pronósticas de cardiotoxicidad como: biomarcadores (troponina I y péptido natriurético cerebral) y estudios de imagen (ecocardiografía, resonancia magnética y medicina nuclear). Las medidas preventivas de cardiotoxicidad comprenden: administración de formas pegiladas, dexrazoxane, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores beta, cada uno dirigido a distintos mecanismos fisiopatológicos. Los esfuerzos se enfocan en la estrecha vigilancia con estudios de imagen no invasivos, para identificar de forma temprana a los pacientes y seleccionar a quienes no puedan continuar con la terapia, debido al alto riesgo de padecer disfunción ventricular izquierda.

Palabras clave: cardiotoxicidad, antraciclina, disfunción ventricular.

Berenice Vicente-Hernández¹
Diego Sarre-Álvarez¹
Federico Leopoldo Rodríguez-Weber²
Enrique Juan Díaz-Greene³

¹ Residente de Medicina Interna.

² Profesor Adjunto al Curso de Medicina Interna.

³ Profesor titular del Curso de Medicina Interna.

Hospital Ángeles del Pedregal, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, México DF.

Anthracycline cardiotoxicity

ABSTRACT

The anthracyclines have been the cornerstone of various chemotherapeutic schemes for hematological malignancies and solid tumors however the cardiotoxicity produced is a limitation for use. Damage mechanisms ranging from inhibition of DNA replication, RNA transcription, generating free radicals which damage DNA and lipid peroxidation inhibition of topoisomerases. The cumulative dose is one of the major risk factors, among others such as age, presence of other cardiovascular diseases and concomitant use of other agents. Because the prognosis of patients, have sought diagnostics and prediction of cardiotoxicity such as biomarkers like a troponin I and BNP; and imaging studies such as echocardiography, MRI and nuclear medicine. Another point of interest in the issue are the preventive measures, as has been the use of pegylated forms, the use of dexrazoxane and use of ACE inhibitors and beta blockers, each one targeting to different pathophysiological mechanism. Efforts are directed to the nearby monitoring of patients with non-invasive imaging studies for early detection of patients, to establish those unable to continue therapy for high risk of developing left ventricular dysfunction.

Key words: Cardotoxicity, anthracyclines, ventricular dysfunction.

Recibido: 20 de enero 2015

Aceptado: 12 de junio 2015

Este artículo debe citarse como

Vicente-Hernández B, Sarre-Álvarez D, Rodríguez-Weber FL, Díaz-Greene EJ. Cardiotoxicidad por antracíclicos. Med Int Méx 2015;31:567-577.

ANTECEDENTES

La quimioterapia ha tenido avances importantes en el tratamiento de tumores sólidos y enfermedades malignas hematológicas. Las antraciclinas son los agentes citotóxicos con mayor efectividad y más ampliamente prescritos desde su descubrimiento, en la década de 1950, a partir del *Streptomyces peucetius*.¹ Sus mecanismos de citotoxicidad incluyen: inhibición de la replicación del ADN y transcripción de ARN, generación de radicales libres que dañan el ADN, peroxidación lipídica e inhibición de las topoisomeras II.² Las antraciclinas tienen como limitación la cardiotoxicidad dependiente de la dosis, que se observó inicialmente en el estudio de Von Hoff y su grupo, donde 2.2% de los pacientes que recibían tratamiento con doxorubicina manifestaban signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, caracterizados por disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y se encontró que un determinante importante en la insuficiencia cardíaca era la dosis acumulada de 550 mg/m², y en estudios subsecuentes se confirmarían los cambios en la FEVI con dosis acumuladas mayores de 350 mg/m².^{1,3} Además, se han detectado cambios histopatológicos en el endomiocardio, incluso con dosis de 240 mg/m² de doxorubicina o dosis únicas después de algunas horas de la administración, como: alteración de la estructura mitocondrial, contracción de la cromatina e indicios de apoptosis.¹

Las manifestaciones de cardiotoxicidad suelen aparecer cuando finaliza el tratamiento con antraciclinas. Si aparecen durante el primer año se considera "cardiotoxicidad crónica de inicio temprano" y después de ese tiempo "cardiotoxicidad crónica de inicio tardío".¹ Esta complicación ha adquirido mayor importancia en los pacientes con antecedentes de malignidad durante la infancia, quienes recibieron doxorubicina.¹ Un estudio realizado en 14,358 pacientes, en quienes se registró supervivencia a 5 años de malignidades durante la infancia y

recibieron dosis menores de 250 mg/m², reportó riesgo 2.4 veces más de padecer insuficiencia cardíaca, y el riesgo aumentó 5.2 veces con prescripción mayor de 250 mg/m².¹

Se ha reportado una forma aguda de cardiotoxicidad en una pequeña serie de pacientes, que aparece después de las dos primeras semanas de administración del fármaco, cuyas manifestaciones incluyen alteraciones en la repolarización ventricular, pericarditis y arritmias supraventriculares o ventriculares transitorias, además de la disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca congestiva aguda en 2 a 5%. El mecanismo responsable se asocia con una respuesta inflamatoria diferente a la de la lesión por cardiotoxicidad crónica.^{1,4}

La miocardiopatía inducida por antraciclinas se ha relacionado con pronóstico desfavorable, con mortalidad de 60% a 2 años.³

Factores de riesgo de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas

El principal factor de riesgo de toxicidad por antraciclinas es la dosis acumulativa.¹ El riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva asociada con la dosis acumulativa de doxorubicina es de 0.2% con dosis de 150 mg/m², de 1.6% con 300 mg/m², de 3.3% con 450 mg/m² y de 8.7% con 600 mg/m².¹ Se han identificado factores adicionales como: edad (pacientes menores de 4 años o mayores de 65), género femenino, radioterapia mediastinal, hipertensión arterial sistémica, terapia concomitante con ciclofosfamida, trastuzumab o paclitaxel y pacientes con enfermedades cardíacas, principalmente disfunción ventricular izquierda.^{1,5}

Otros fármacos asociados con cardiotoxicidad son los inhibidores de receptores de tirocinasa); algunos agentes relacionados son la bleomicina, cisplatino, 5-fluorouracilo, cape-



citabine, fludarabina, metotrexato, docetaxel, etopósido, rituximab e interferón.⁶

De acuerdo con la vía de administración se ha reportado que los bolos aumentan el riesgo de cardiotoxicidad 4.13 veces.⁷

Con la finalidad de identificar a las personas en riesgo de cardiotoxicidad se ha propuesto el desarrollo de un sistema de diagnóstico molecular-genético. En el estudio farmacogenómico de Wojnowski y su grupo encontraron cinco asociaciones significativas con polimorfismos de la oxidasa de NAD(P)H y los transportadores de doxorubicina. En pacientes con cardiotoxicidad crónica se encontró relación con una variante de la subunidad NCF4 del NAD(P)H oxidasa, y en quienes sufrieron cardiotoxicidad aguda se asoció con el polimorfismo His72Tyr en la subunidad p22phox y con la variante 7508TA de la subunidad RAC2 de la misma enzima, además de la variante Gly671Val del transportador de doxorubicina de la proteína de resistencia a multifármacos 1 (MRP1).⁷⁻⁹

McCaffrey y colaboradores propusieron un marcador genético que explicara la susceptibilidad de algunas mujeres a la doxorubicina, independientemente de la dosis. Mediante la extracción de ARN y microarreglos se encontró una disminución de 4.8 veces de la transcripción de células T leucemia-linfoma IA (TCLIA), que se expresan en el músculo esquelético y cardíaco, y es un co-activador de la proteína-quinasa B (AKT), uno de los mayores factores de supervivencia de los cardiomiocitos. También se encontró 2 veces menos grado de transcripción de ABCB1, que codifica la MDR1 (un transportador de membrana para la doxorubicina) e incrementa sus concentraciones en el corazón.⁹

Mecanismos de cardiotoxicidad

Los mecanismos por los que se produce la lesión cardíaca inducida por antraciclina se han estu-

diado principalmente en animales; sin embargo, aún es poco claro cuál tiene más relevancia en el contexto clínico.²

La cardiotoxicidad por quimioterapia se divide en tipo I y II, según los efectos del agente en los cardiomiocitos.¹

La cardiotoxicidad tipo I es causada por la muerte del cardiomiocito, ya sea por necrosis o apoptosis, no es reversible y es la variante de toxicidad más frecuente de las antraciclina. La tipo II es provocada por disfunción del cardiomiocito y puede ser reversible.¹

La cardiotoxicidad inducida por antraciclina tipo I sugiere que cada exposición al medicamento genera la muerte de los miocitos, y al ser limitada la capacidad de regeneración del corazón, provoca daño en el proceso de reestructuración ventricular.²

La eficacia de la doxorubicina en las células cancerígenas de rápida división implica el daño al ADN. La toxicidad de las antraciclina en los cardiomiocitos se relaciona con formación de radicales libres, debido a la reducción de doxorubicina por la deshidrogenasa de NADH en el complejo respiratorio tipo I mitocondrial, para formar un radical semiquinona que, posteriormente, resulta en la producción de peróxido y el radical hidroxil. También existe formación de complejos doxorubicina-hierro que generan especies reactivas de oxígeno. Los cardiomiocitos son más sensibles al estrés oxidativo causado por la doxorubicina, principalmente en pacientes que reciben dosis altas de antraciclina.¹

El daño cardíaco se asocia con la producción de especies reactivas de oxígeno; estas moléculas dañan el ADN, las proteínas y los lípidos, y provocan la disfunción y muerte del miocito. Sin embargo, Zhang y su grupo sugieren que el primer paso para el daño del miocito producido

por las antraciclinas es independiente de las especies reactivas de oxígeno.¹⁰

Existen diversas formas de topoisomerasas: la TOP2-alfa que se expresa en las células tumorales de división rápida, y la TOP2-beta en los cardiomiocitos. Las antraciclinas tienen como blanco ambas topoisomerasas.¹⁰

La detención del crecimiento tumoral de las antraciclinas se realiza mediante la unión y bloqueo de la función de la topoisomerasa II (TOP2). Las topoisomerasas alteran la estructura del ADN, intercalándose y formando complejos que interrumpen su actividad, y activan la respuesta al daño que resulta en muerte celular.¹⁰

Otros mecanismos de inducción de apoptosis se asocian con la vía de la mitocondria, el citocromo C y la caspasa 3. El citocromo C se encuentra en la mitocondria y la producción de radicales de oxígeno induce su liberación; esto sugiere que los radicales de oxígeno provocan la apoptosis. Se ha demostrado la liberación del citocromo C, después de recibir las dosis de antraciclinas en los miocitos.^{1,10} Otro mecanismo de daño del ADN que produce apoptosis se inicia cuando la antraciclina se intercala entre los pares de bases del ADN y genera la interacción no covalente que inhibe la síntesis del ARN y daño oxidativo del ADN, además de suprimir la expresión y actividad de los factores de transcripción que modulan la síntesis de los sarcómeros, principalmente el GATA4, que regula la diferenciación, síntesis y supervivencia de los miocitos, a través de la mediación de genes antiapoptóticos.¹¹ La expresión de GATA4 disminuye por la terapia con antraciclinas; sin embargo, su sobreexpresión, que se logra con bloqueadores alfa adrenérgicos, suprime la cardiotoxicidad.²

Los estudios experimentales han encontrado que los ratones sin el gen para el receptor de angiotensina tipo II no expresan cardiotoxicidad

inducida por la doxorubicina; sin embargo, aún no se estudia en humanos.⁴

En las biopsias de endomiocardio de pacientes en tratamiento con antraciclinas se han detectado cambios ultraestructurales como: pérdida de las miofibrillas, dilatación del retículo sarcoplásmico y vacuolización citoplasmática. Un paso temprano en la ruptura de los sarcómeros es la degradación de la titina, que resulta en sarcopenia, característica de los pacientes con insuficiencia cardíaca relacionada con antraciclinas.²

Criterios diagnósticos del *The Cardiac Review and Evaluation Committee (CRCE)*

De acuerdo con los criterios establecidos para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca relacionada con la quimioterapia, es suficiente la identificación de alguno de los siguientes cuatro:

1. Cardiomiopatía caracterizada por disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y disfunción de la movilidad global o más severa en el *septum*.
2. Síntomas de insuficiencia cardíaca.
3. Signos asociados con insuficiencia cardíaca (S3 o taquicardia).
4. Disminución de la FEVI mínimo de 5%, a menos de 55%, acompañado de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, o disminución mínima de 10%, por debajo de 55%, sin síntomas o signos de insuficiencia cardíaca.^{12,13}

Biomarcadores de cardiotoxicidad

Los biomarcadores representan una herramienta diagnóstica alterna para la detección de cardiotoxicidad temprana (daño miocárdico específico).⁶



La troponina I es el biomarcador más importante para detectar los cambios de la función ventricular izquierda temprana: su elevación sugiere la muerte de miocitos.⁶ El mecanismo responsable de la liberación de troponina después de la quimioterapia no está bien definido, pero se ha demostrado el origen no isquémico de su elevación.⁶ Se han detectado concentraciones positivas de troponina I en 30-34% de los pacientes que reciben quimioterapia cardiotoxica, con elevación plasmática mayor de 0.50 ng/mL entre 12 y 72 horas después de recibir el tratamiento. Los pacientes con esta elevación muestran disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo después de 7 meses. Otros estudios consideran como valor de corte las concentraciones de troponina I de 0.01-0.08 ng/dL y en los pacientes con elevaciones tempranas de troponina I se pronostica la severidad de la disfunción ventricular; quienes mantuvieron concentraciones elevadas de troponina I durante un mes, mostraron mayor decremento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y aumento de 85% del riesgo de eventos cardiacos mayores en comparación con los que solo tuvieron elevadas concentraciones en fases tempranas. Las concentraciones persistentes de troponina I se asocian con valor predictivo negativo de 99% de cardiotoxicidad, y se considera un marcador de bajo riesgo, por lo menos durante el primer año.⁶

Otro biomarcador estudiado es el péptido natriurético cerebral (BNP) y el péptido natriurético atrial (ANP), que son los más sensibles para detectar cardiotoxicidad aguda, en especial la cardiomiopatía con sobrecarga, donde se observa un incremento de disfunción ventricular subclínica transitoria en pacientes que reciben CHOP, y como diagnóstico de insuficiencia cardiaca congestiva.^{4,6} El valor de corte para BNP no está definido, pero se considera significativo cualquier elevación de éste; sin embargo, el estudio de Okumura y colaboradores, cuyo valor

de corte fue de 40ng/L, no se correlacionó con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, pero se asoció con evolución a insuficiencia cardiaca en pacientes con leucemia aguda.¹⁴ Sandri y su grupo realizaron un estudio en pacientes que recibían altas dosis de antracíclicos, con diferentes valores de corte según el género y la edad. En hombres menores de 50 años se consideró significativo el valor >88 ng/L y en mayores de 50 años >227 ng/L. En mujeres menores de 50 años >153 ng/L y en mayores de 50 años >334 ng/L, asociado con disfunción cardiaca futura.¹²

Pichon y sus colaboradores encontraron que el péptido natriurético cerebral era predictor para insuficiencia cardiaca congestiva, con sensibilidad de 83.3% (CI 52-97%) y especificidad de 90.2% (CI 86-94%), con punto de corte de 51.3 ng/L en pacientes con cáncer de mama.¹⁵

Cambios electrocardiográficos

En pacientes con cardiotoxicidad aguda se han identificado: arritmias transitorias, cambios del segmento ST y onda T, datos electrocardiográficos sugerentes de síndrome de pericarditis-miocarditis y, en los casos más severos, descompensación cardiaca aguda.

Los marcadores electrocardiográficos para evaluar cardiotoxicidad aguda son el QT y la dispersión del QT corregidos, calculado con la fórmula de Bazett (mayor de 0.50 segundos).⁴

Estudios de imagen para cardiotoxicidad

Ecocardiografía bidimensional

Se considera parte de la estrategia convencional para la detección temprana de cardiotoxicidad. Es un método no invasivo, aporta información de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, de la morfología cardiaca, el tamaño de las cámaras y la función valvular y diastólica.¹¹

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo es un potente factor predictivo de la evolución clínica, además de la variable más utilizada para evaluar la función sistólica basal y durante la quimioterapia;³ ha sido la recomendación de 3 consensos internacionales. Su valor pronóstico en esa población específica es todavía controvertido, pues tiene sensibilidad y valor predictivo bajo para detectar lesión miocárdica subclínica; sin embargo, la monitorización secuencial de la función cardíaca durante la quimioterapia es importante para la detección precoz de la disfunción del ventrículo izquierdo. La *American Heart Association* recomienda la vigilancia estrecha de la función cardíaca de adultos durante el tratamiento con antraciclinas, pero no especifica los métodos. La ecocardiografía es el método de elección de monitorización de la función cardíaca; se realizan evaluaciones a los 3, 6 y 12 meses después de finalizar el tratamiento.^{3,16}

La cardiotoxicidad se ha definido con diversas clasificaciones. Las guías proponen la reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo >5%, hasta llegar a un valor <55% con síntomas de insuficiencia cardíaca, o reducción asintomática de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo >10% hasta llegar a <55%.³

Un estudio en pacientes con linfoma no Hodgkin tratados con doxorubicina reportó reducción significativa de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) con dosis acumulativas bajas que pronosticaban la cardiotoxicidad; sin embargo, en pacientes con cáncer de mama, tratadas con epirubicina, no mostraron correlación con la cardiotoxicidad, pero se ha demostrado la utilidad en la evaluación secuencial de la FEVI.³

Los marcadores de la función diastólica y sistólica incluyen parámetros ecocardiográficos como: diámetro del ventrículo izquierdo al final de la diástole (LVDd) y diámetro del ventrículo izquierdo al final de la sístole (LVDs), el cociente

E/A (velocidad del flujo pico temprano-velocidad del flujo pico atrial) para función diastólica y el tiempo de desaceleración, principalmente el LVDd.¹⁷

Las alteraciones de la función diastólica pueden preceder a la disfunción sistólica. Las anomalías de los parámetros diastólicos corresponden a un signo temprano de disfunción del ventrículo izquierdo en los pacientes que reciben quimioterapia. Un estudio en pacientes con leucemia aguda, a quienes se administraron 2 a 6 ciclos de quimioterapia con antraciclinas, mostró que las alteraciones de la función diastólica aparecieron muy tempranamente, después de iniciar la quimioterapia, con una reducción significativa del cociente E/A y prolongación del tiempo de desaceleración y de relajación isovolumétrica antes de disminuir la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.¹⁷

Strain basal bidimensional

Es una técnica cuantitativa automática para la medición de la función del eje longitudinal global a partir de imágenes en escala de grises.³

La deformación tisular longitudinal se realiza mediante la evaluación del desplazamiento, con la técnica de *speckle tracking* a lo largo del ciclo cardíaco completo. El *strain* longitudinal global se calcula a partir de la media de 18 segmentos cardíacos.³ Algunos estudios evidencian la superioridad del *strain* basal bidimensional respecto de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en la evaluación del paciente en quimioterapia y su valor pronóstico en quienes padecen insuficiencia cardíaca aguda, además de la detección oportuna de cardiotoxicidad.³ El valor de corte del *strain* longitudinal es <19%, con sensibilidad de 74%, especificidad de 73%, VPP de 53% y VPN de 87%. La disminución de más de 10% del *strain* longitudinal es predictivo de cardiotoxicidad subsecuente ($p=0.011$).¹⁸



Sawaya y su grupo encontraron que la disminución del *strain* longitudinal y la elevación de la troponina I después de 3 meses es predictiva de cardiotoxicidad en los siguientes 6 meses. El número de segmentos anormales (disminución del *strain* longitudinal mayor de 10%) después de 3 meses también fue un factor predictivo de cardiotoxicidad ($p < 0.01$). La principal conclusión del estudio fue que mediante ecocardiografía y medición de la troponina I, es posible detectar alteraciones miocárdicas que pronostican la futura disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en pacientes que reciben antraciclina o trastuzumab, con un valor predictivo negativo confiable, con 3% de probabilidad de decremento de la FEVI a 3 meses en pacientes sin disminución mayor de 10% del *strain* longitudinal y elevación de la troponina.¹⁸

Ecocardiografía tridimensional

La ecocardiografía tridimensional en tiempo real (RT3DE) puede captar el volumen completo del ventrículo izquierdo y permite la identificación exacta del vértice verdadero del corazón. Jacobs y sus colaboradores compararon la ecocardiografía bidimensional y tridimensional *versus* resonancia magnética de corazón, con la finalidad de calcular con exactitud el volumen telediastólico, telesistólico y la fracción de eyección. La determinación de los volúmenes del ventrículo izquierdo, mediante RT3DE, tuvo alta correlación con los valores obtenidos con la resonancia magnética; por lo tanto, la determinación del volumen del ventrículo izquierdo y el cálculo de la FEVI mediante RT3DE constituyen un método rápido, exacto, reproducible y eficaz que los métodos bidimensionales convencionales.³

Este estudio puede realizarse con medio de contraste, lo que mejora la exactitud y reproducibilidad de las determinaciones de los volúmenes del ventrículo izquierdo en pacientes con mala

calidad de imágenes, y mejora la evaluación del movimiento de las paredes.³

Ventriculografía isotópica con adquisición sincronizada múltiple (MUGA)

En cuanto a los métodos de medicina nuclear para detectar cardiotoxicidad, también considerado como el patrón de referencia para la medición seriada de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), se encuentra la ventriculografía con radionucleótido o también llamada angiocardiógrafa con radionucleótidos equilibrada (MUGA). Es una prueba no invasiva que utiliza eritrocitos marcados con tecnecio 99 (99-Tc).¹⁹

La determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por MUGA tiene menor variabilidad entre observadores (<5%) y no utiliza el modelo geométrico; por lo tanto, junto con la ecocardiografía, es el método más aceptado para valorar la FEVI en pacientes que reciben tratamiento antineoplásico.

Esta prueba puede realizarse con el paciente en reposo o en ejercicio, y ayuda a detectar la disfunción ventricular en etapas más tempranas.³

Entre sus desventajas comprende: exposición a la radioactividad y limitada información de la estructura cardíaca y la función diastólica.³

Resonancia magnética cardíaca (RMC)

Es el patrón de referencia para la evaluación de los volúmenes, masas y fracción de eyección del ventrículo izquierdo.³ Tiene elevada reproducibilidad y delimitación del endocardio respecto de la trabeculación; por lo tanto, es una buena técnica para valorar la función del ventrículo izquierdo.³ La *American Heart Association* ha establecido a la resonancia magnética cardíaca como el método de tamizaje para cardiopatía

asociada con quimioterapia y, aunque no es tan ampliamente utilizada, ofrece ciertas ventajas en comparación con la ecocardiografía en pacientes obesos, además de considerarse, por excelencia, el patrón de referencia para medir la función del ventrículo izquierdo.¹⁷ Tiene la capacidad de demostrar cambios miocárdicos subclínicos que aparecen antes de la disfunción ventricular; es la única prueba capaz de detectar el edema miocárdico, característico de las lesiones miocárdicas agudas (se observan zonas con aumento de la señal en T2-W); se ha encontrado que los pacientes con aumento de la señal miocárdica, quienes recibieron antraciclinas y trastuzumab, tienen disfunción del ventrículo izquierdo.¹⁷

El mapeo miocárdico en T1 es una técnica que calcula el volumen de distribución del gadolinio en el miocardio, que se encuentra aumentado en pacientes con fibrosis miocárdica difusa o con enfermedad infiltrativa; sin embargo, hacen falta estudios que determinen su utilidad en el pronóstico de disfunción ventricular.¹⁷

Prevención

En cuanto a las intervenciones preventivas de la cardiotoxicidad se encuentra la prescripción de formas pegiladas liposomales, que disminuyen las concentraciones circulantes de doxorubicina libre, con la obtención selectiva del agente por las células tumorales, y disminución de la cardiotoxicidad, aún con dosis mayores a 500 mg/m² en 22% de los casos.^{1,5,11} También se ha considerado la forma de administración, preferentemente en infusiones y no en bolos.⁵

El antioxidante probucol también se ha prescrito para prevenir la disminución de la función del ventrículo izquierdo en modelos animales con cardiotoxicidad asociada con doxorubicina.¹

El carvedilol, un beta bloqueador adrenérgico, se prescribe como cardioprotector debido a sus

propiedades antioxidantes, mediante el aumento de la expresión del GATA4.¹ La vitamina E no ha demostrado eficacia para prevenir la disfunción del ventrículo izquierdo en modelos animales.^{1,11}

El dexrazoxane, que previene la formación de radicales hidroxil y es un quelante de hierro, ha disminuido la incidencia de insuficiencia cardíaca y previene la disminución de la función ventricular izquierda (disfunción contráctil). Es el único fármaco aprobado por la FDA para prevenir la cardiotoxicidad. El efecto protector se observó en pacientes que recibían, incluso dosis de 300 mg/m²; sin embargo, también atenuaba la eficiencia quimioterapéutica de la doxorubicina, por lo que se recomienda sólo en pacientes que recibirán dosis mayores de 300 mg/m². Uno de sus mecanismos protectores se asocia con las topoisomerasas II beta, que previenen la ruptura de la cadena de ADN y la muerte celular, con la subsiguiente disminución de los marcadores de muerte de miocitos, como la elevación de troponina I.^{1,2,10}

Otros agentes que han demostrado reducción de la cardiotoxicidad en pacientes con riesgo incrementado, en quienes se eleva la concentración de troponina I durante el tratamiento, son enalapril y metoprolol, que previenen la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de forma tardía.^{1,7} Sin embargo, un ensayo clínico prospectivo no demostró reducir el riesgo de cardiotoxicidad en pacientes que recibían doxorubicina, pero la incidencia de insuficiencia cardíaca subclínica no fue significativamente menor en el grupo que recibió metoprolol.⁷

En un ensayo clínico aleatorizado en pacientes con linfoma no Hodgkin, que recibieron por primera vez terapia con CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), evaluó la administración simultánea de valsartán (80 mg/día) y CHOP, y encontró que no provocaron dilatación ventricular derecha, elevación del



péptido natriurético cerebral, prolongación del segmento QT corregido o de la dispersión del QT después de la terapia con CHOP.⁴

De acuerdo con un modelo de cardiotoxicidad inducida por trastuzumab, se planteó que al aumentar la señal del erbB2 antes o al momento de la administración por antraciclina, puede funcionar como cardioprotector. En animales se ha administrado neuregulina recombinante y se ha observado disminución de la cardiotoxicidad, pero al tratarse de un factor de crecimiento epidérmico, se plantea la posible estimulación del crecimiento tumoral.²

En ratones se ha prescrito nitrato inorgánico como suplemento dietético durante la administración de doxorubicina, a razón de 400% de lo que recomienda la Organización Mundial de la Salud, se observa disminución de la disfunción ventricular, muerte celular, estrés oxidativo y daño mitocondrial, sin disminuir el efecto anti-neoplásico de la doxorubicina.²⁰

Otra forma de disminuir la cardiotoxicidad por antraciclina es con ejercicio aeróbico, con una frecuencia de 95 minutos.^{2,21} Esto se fundamenta en varios estudios, principalmente en modelos murinos, en los que se ha encontrado que el ejercicio aeróbico aumenta la función sistólica y diastólica, disminuye la reestructuración cardíaca patológica, y de esta manera evita la dilatación del ventrículo izquierdo, al mismo tiempo que aumenta la tolerancia al ejercicio y la resistencia a la fatiga en pacientes con insuficiencia cardíaca. Protege al corazón contra los radicales libres de oxígeno mediante la activación de procesos endógenos antioxidantes, como aumento de la expresión de enzimas antioxidantes (glutatión peroxidasa 1, catalasa y superóxido manganeso dismutasa), que disminuyen la producción de radicales libres de oxígeno.² También se ha encontrado que regula las señales proapoptóticas, como la disminución

de la expresión del p53 (mediador apoptótico) y aumento del GATA-4.¹

Tratamiento de la cardiotoxicidad

En pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo, durante o después de recibir antraciclina, es importante considerar y descartar otras causas de insuficiencia cardíaca, principalmente enfermedad arterial coronaria en pacientes adultos con factores de riesgo, en los que debe descartarse isquemia.¹

El criterio de interrupción del tratamiento con antraciclina se establece cuando disminuye a más de 5% la fracción de eyección, hasta llegar a un valor inferior de 50 a 55% o reducción asintomática de más de 10% de su fracción de eyección inicial.³ En pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor de 30% deberá suspenderse el tratamiento con antraciclina.¹⁷

El estudio de Jensen y su grupo, efectuado en 92 pacientes con cáncer de mama que recibieron epirrubina, evaluó el tratamiento inicial con furosemida y digoxina, y posteriormente con enalapril o ramipril. Los resultados mostraron que después de 3 meses, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo regresa a porcentajes normales o cerca de lo normal.²²

Hasta el momento no existen tratamientos específicos para la insuficiencia cardíaca inducida por las antraciclina, por lo que se prescribe el tratamiento de elección de la insuficiencia cardíaca congestiva: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, beta-bloqueadores y diuréticos de asa para equilibrar el volumen.¹

CONCLUSIONES

Debido a que con los actuales esquemas antineoplásicos se logra la curación de distintos

tipos de cánceres, la cardiotoxicidad es una alteración con la que se tendrá cada vez más contacto. Es importante recordar su definición: disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, mínimo 5%, por debajo de 55%, concomitante con signos y síntomas de fracción de eyección o disminución de al menos 10% por debajo de 55% sin síntomas o signos de fracción de eyección,^{12,13} además de considerar los criterios diagnósticos para prevenir la insuficiencia cardíaca como tal y el empeoramiento de la calidad de vida de los pacientes.

Diversos estudios de imagen han aportado suficiente evidencia para considerarlos en el seguimiento de los pacientes que reciben quimioterapia con agentes cardiotóxicos. No debe dudar en utilizarlos para evitar el deterioro funcional de este grupo de pacientes.

La cardiotoxicidad por antraciclinas representa un riesgo latente en los pacientes que reciben quimioterapia y aumenta si existen otros factores de riesgo concomitante; sin embargo, es algo que puede prevenirse, incluso limitarse. Resultan interesantes los diferentes puntos de estudio de medidas preventivas, que van desde formas de administración, intervenciones farmacológicas para limitar la reestructuración cardíaca, y que funcionan en zonas específicas de la fisiopatología, y otros como el ejercicio aeróbico, que nos brinda un método sencillo de preservar la función cardíaca de los pacientes expuestos.

Aún se estudia el tratamiento y la prevención de la cardiotoxicidad, además de establecer la estrategia para obtener un beneficio absoluto del paciente.

REFERENCIAS

1. Volkova M, Russell R. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Curr Cardiol Rev* 2011(7):214-220.
2. Sawyer D, Peng X, Pentassuglia L, et al. Mechanism of anthracycline cardiac injury: Can we identify strategies for cardioprotection? *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53(2):105-113.
3. Plana J. La quimioterapia y el corazón. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64(5):409-415.
4. Nakamae H, Tsumura K, Terada Y. Notable Effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone. *Am Cancer Soc* 2005(104)11:2492-2498.
5. Smith L, Cornelius V, Plummer C, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cancer* 2010;10: 337.
6. Dolci A, Dominici R, Cardinale D, et al. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-Induced cardiotoxicity. Systematic Review of the literature and recommendations for use. *Am J Clin Pathol* 2008;130:688-695.
7. Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E, et al. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: A prospective, parallel-group, randomized, controlled study with 36 month follow-up. *Am J Hematol* 2010;85(11):894-896.
8. Wojnowski L, Kulle B., Schirmer M, et al. NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Circulation* 2005;112:3754-3762.
9. McCaffrey T, Tziros C, Lewis J, et al. Genomic Profiling reveals the potential role of TCL 1A and MDR 1 Deficiency in chemotherapy- Induced cardiotoxicity. *Int J Biol Sci* 2013;9(4):350-360.
10. Sawyer D. Anthracyclines and heart failure. *N Engl J Med*. 2013; 368(12):1154-1156.
11. Zhang Y, Shi J, Li Y, et al. Cardiomyocyte death in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Arch Immunol Ther Exp* 2009;57(6):435-445.
12. Sandri M, Salvatici M, Cardinale D, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction? *Clin Chem* 2005;51:1405-1410.
13. Saidi A, Alharethi R. Management of chemotherapy induced cardiomyopathy. *Current Cardiol Rev* 2011;7(4):245-249.
14. Okumura H, Iuchi K, Yoshida T, et al. Brain natriuretic peptide is a predictor of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Acta Haematol* 2000;104:158-163.
15. Pichon M, Cvitkovic F, Hacene K, et al. Drug-induced cardiotoxicity studied by longitudinal B-type natriuretic peptide assays and radionuclide ventriculography. *In vivo* 2005;19:567-576.
16. Sawaya H, Sebag I, Plana JC, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy- treated patients. *Am J Cardiol* 2011;107:1375-1380.
17. Jiji R, Kramer C, Salerno M. Non-invasive imaging and monitoring cardiotoxicity of cancer therapeutic drugs. *J Nucl Cardiol* 2012;19(2):377-388.
18. Sawaya H, Sebag I, Plana JC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction



- of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5:596-603.
19. De Geous-Oeq L, Mavinkurve-Groothuis A, Bellersen L, et al. Scintigraphic techniques for early detection of cancer treatment-induced cardiotoxicity. *J Nucl Med* 2011;52:560-571.
 20. Xi L, Zhu S, Das A, et al. Dietary inorganic nitrate alleviates doxorubicin cardiotoxicity: mechanisms and implications. *Nitric Oxide* 2012;26(4):274-284.
 21. Scott J, Khakoo A, Mackey J, et al. Modulation of anthracycline-induced cardiotoxicity by aerobic exercise in breast cancer: current evidence and underlying mechanisms. *Circulation* 2011;124(5):642-650.
 22. Jensen B, Nielsen S, Skovsgaard T. Treatment with angiotensina-converting-enzyme inhibitor for epirubicin-induced dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1996;347(8997):297-299.