

Cardiotoxicidad por quimioterapia Un enfoque práctico para el clínico

Solón Navarrete Hurtado¹, Ana María Castellanos Mejía², Andrea Chaparro Sanabria²

Resumen

La cardiotoxicidad es un efecto adverso conocido de la quimioterapia. Este efecto puede manifestarse de diversas maneras que van desde una elevación transitoria de la tensión arterial, bradicardia, hipotensión o arritmias, hasta una insuficiencia cardíaca no reversible. Existen diferentes factores de riesgo asociados a las complicaciones cardiovasculares; entre ellos: la dosis acumulada, el total de la dosis administrada en un ciclo o en un día, la velocidad de administración, la edad, el sexo, antecedentes de radiación mediastinal, combinación con otros fármacos cardiotoxicos y desórdenes de electrolitos. El efecto potencial de estas complicaciones debe ser previsto antes de iniciar el tratamiento con quimioterapia. El monitoreo de los eventos cardíacos debe ser cercano y deben utilizarse los diferentes métodos diseñados y aceptados para ello (ecocardiograma, ventriculografía radioisotópica, biomarcadores cardíacos). El manejo es principalmente sintomático; sin embargo, la piedra angular en el tratamiento sigue siendo la prevención a través de la creación de nuevas moléculas con acciones similares, pero con menor depósito en el miocito, modificaciones en el esquema de administración y la introducción de fármacos que interfieran directamente con la acción cardiotoxica de los medicamentos usados para la quimioterapia.

Insuf Card 2011; (Vol 6) 3:131-143

Palabras clave: Quimioterapia - Cardiotoxicidad - Disfunción ventricular - Arritmia - Hipertensión arterial - Hipotensión arterial

Summary

Cardiotoxicity due to chemotherapy A practical approach for clinicians

Cardio toxicity is a common adverse effect of chemotherapy. This can be manifested through different ways, from the transitory elevation of blood pressure, bradycardia, hypotension, arrhythmias; to a non reversible cardiac insufficiency. Different risk factors exist associated with cardiovascular complications, due to: accumulate doses, total administrated doses on a cycle or day, dose administration time, patient age, sex, mediastinal antecedents, and disorder in the electrolytes. Effects due to these complications should be studied and analyzed before starting chemotherapy. This analysis should be carefully studied with the designed methods such as: echocardiograms, isotopic ventriculography, and cardiac biomarkers. This receives a symptomatic management, and prevention is the key to prevent cardio toxicity development.

Keywords: Chemotherapy - Cardiotoxicity - Ventricular dysfunction - Arrhythmias - Hypertension - Hypotension

¹ Cardiología-epidemiología. Servicio de Cardiología. Hospital de San José. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

Hospital de la Policía Nacional. Médicos Asociados. Bogotá, Colombia.

Presidente del Comité de Falla Cardíaca, Trasplante e Hipertensión Pulmonar de la Sociedad Colombiana de Cardiología. Bogotá, Colombia.

² Residentes de Medicina Interna, III año de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá, Colombia.

Institución y departamento en el que fue realizado el trabajo. Servicio de Cardiología. Hospital de San José. Bogotá. Colombia.

Correspondencia: Solón Navarrete Hurtado, MD
Carrera 19#8ª-32 Departamento de Cardiología. Bogotá. Colombia.
E-mail: solon.navarrete@gmail.com
Tel.: 57- 1-2440416
Móvil: 57-3153357070

Recibido: 04/01/2011

Aceptado: 25/07/2011

Resumo

Cardiotoxicidade por quimioterapia Uma abordagem prática para o médico

A cardiotoxicidade é um efeito colateral conhecido da quimioterapia. Isso pode se manifestar de várias formas que vão desde um aumento transitório da pressão arterial, bradicardia, hipotensão, arritmias ou insuficiência cardíaca não é reversível. Existem vários fatores de risco associados a complicações cardiovasculares, incluindo a dose cumulativa, a dose total em um ciclo ou em um dia, a taxa de administração, idade, sexo, história de radioterapia do mediastino, combinado com outros cardiotoxicos drogas e distúrbios eletrolíticos, entre outros. O efeito potencial dessas complicações devem ser antecipadas antes de iniciar a gestão de quimioterapia. Monitoramento de eventos cardíacos devem ser próximos e devem ser usados diferentes métodos concebidos e aprovados para essa finalidade (ecocardiografia, ventriculografia radioisotópica, biomarcadores cardíacos). Gestão é amplamente sintomática, no entanto, a base do tratamento continua sendo a prevenção através da criação de novas moléculas com ação semelhante, mas com menos espaço de armazenamento no miócito, mudanças no regime de gestão ela introdução de drogas interferem diretamente com a ação cardiotoxicos de drogas usadas para a quimioterapia.

Palavras-chave: Quimioterapia - Cardiotoxicidade - Disfunção ventricular - Arritmias - Hipertensão arterial - Hipotensão arterial

Abreviaturas

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
RFCE: Receptor del factor de crecimiento epidérmico.
RFCEV: Receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular.
HER: Receptor del factor de crecimiento epidérmico humano.
EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico.
ADN: Acido desoxirribonucleico.
ARN: Acido ribonucleico.
VI: Ventrículo izquierdo.
ATP: Adenosina trifosfato.

GIST: Tumores del estroma gastrointestinal.
5FU: 5 fluorouracilo.
ECG: Electrocardiograma.
AV: Aurículo-ventricular.
BNP: Péptido natriurético cerebral.
HAD: Hormona antidiurética.
IAM: Infarto agudo de miocardio
IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.
EDTA: Acido etilendiaminetetracético.

Introducción

Con el advenimiento de nuevas terapias para el manejo de las neoplasias se ha logrado un gran impacto en la sobrevida de los pacientes con cáncer, convirtiendo a esta enfermedad, en muchos casos, en una patología crónica, tal como la diabetes o la hipertensión. Y a su vez, estos avances han generado otros problemas asociados a los efectos adversos de los fármacos utilizados¹.

Las complicaciones cardiovasculares son un efecto ampliamente conocido de la quimioterapia desde 1967, cuando se reportaron los primeros casos de falla cardíaca en niños con leucemia que recibían altas dosis de antraciclina². La cardiotoxicidad se define según *The National Cancer Institute*³ como “la toxicidad que afecta al corazón”. Sin embargo, este concepto es muy simple y puede tener muchas interpretaciones por lo que quizás una de las más completas y útiles es la propuesta por los grupos de investigación y supervisión del trastuzumab (anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano -HER2-) los cuales consideran que existe toxicidad cardiovascular si se cumple uno o más de los siguientes criterios (Figura 1)⁴:

- 1- Cardiomiopatía con disminución de la fracción de eyección.
- 2- Presencia de síntomas de falla cardíaca.
- 3- Presencia de signos de falla cardíaca.
- 4- Disminución de menos del 5% de la fracción de

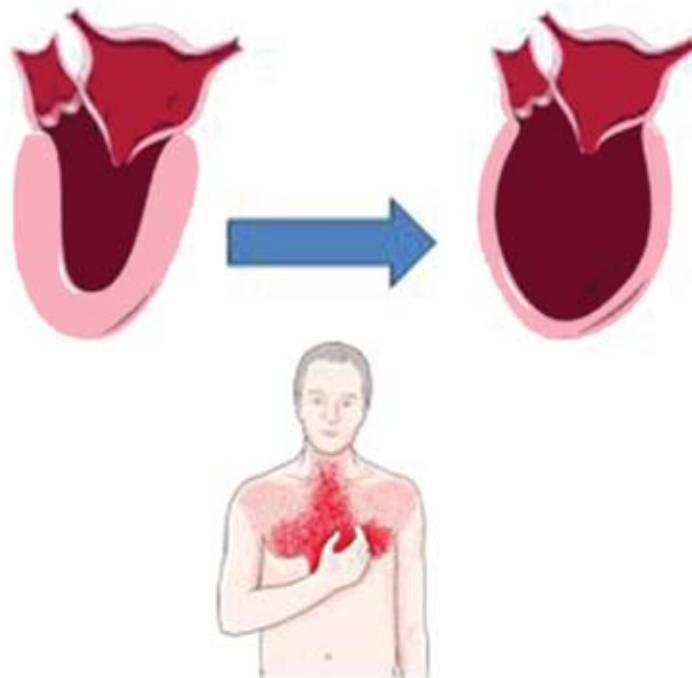
eyección basal o fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) menor al 55% con síntomas.

- 5- Disminución de más del 10% de la fracción de eyección basal o FEVI menor al 55% sin síntomas.

Los eventos cardiovasculares secundarios al tratamiento oncológico pueden ocurrir días o semanas después del manejo o algunas veces meses o años, luego de terminada la quimioterapia, por lo cual pueden abarcar un amplio espectro de manifestaciones que incluyen: aumento transitorio de las cifras tensionales, arritmias, isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca, vasculopatía periférica y pericardiopatía. Muchas veces estas manifestaciones son confundidas con las secuelas de los tumores, o con los síntomas asociados al cáncer como la fatiga y las comorbilidades previas, ocasionando que en reiteradas ocasiones sean infra-diagnosticadas y por lo tanto sub-tratadas⁵.

En el pasado, la cardiotoxicidad era percibida como una complicación muy rara y poco importante del manejo antineoplásico. Actualmente, se sabe que las antraciclina, el 5-fluorouracilo con su prodroga capecitabine y el trastuzumab se asocian con el desarrollo de insuficiencia cardíaca hasta en un 20% de los pacientes que han recibido estos fármacos⁶.

En esta revisión se resumen los principales síndromes relacionados con la toxicidad cardíaca, su fisiopatología y cómo poder enfocar adecuadamente cada uno con las ayudas diagnósticas y terapéuticas en la actualidad con un enfoque práctico para el clínico.



- Cardiomiopatía con disminución de la fracción de eyección
- Disminución $\leq 5\%$ de la fracción de eyección basal o FEVI $< 55\%$ + síntomas
- Disminución $> 10\%$ de la fracción de eyección basal o FEVI $< 55\%$ sin síntomas
- Presencia de síntomas de falla cardíaca
- Presencia de signos de falla cardíaca

Figura 1. Definición de cardiotoxicidad según los criterios del Grupo de Investigación del trastuzumab. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Principios básicos de quimioterapia para entender la cardiotoxicidad

Los primeros fármacos eficaces contra el cáncer aparecieron a principios de la década de 1940, cuando los marineros de un barco se expusieron accidentalmente a la mostaza nitrogenada. Como resultado de esto, presentaron disminución del conteo leucocitario e hipoplasia del tejido linfóide. Este hallazgo fue utilizado posteriormente por Goodman y Gilman para tratar un hombre con linfoma avanzado con respuesta parcial; de ahí en adelante, han aparecido diversas moléculas que interfieren con la biología de las células tumorales (Figura 2)⁷.

Para comprender adecuadamente los mecanismos de acción de los antineoplásicos es necesario conocer cómo se desarrolla el cáncer y los factores que contribuyen a ello. En primer lugar, es importante mencionar que las neoplasias se originan de alteraciones de uno o más genes en el organismo, éstas pueden ser hereditarias (que pasan de generación en generación) o adquiridas por el daño del material genético. Hay dos tipos de genes responsables de la aparición de tumores: los oncogenes que al mutar promueven una proliferación no controlada de las células y los genes supresores de tumor que normalmente están encargados de evitar una replicación desmedida de las células; por lo que cualquier daño en éstos llevaría a la aparición de cáncer. La identificación de estas anomalías abre una puerta para el desarrollo de la terapia genética en un futuro, actualmente no existen medicaciones aprobadas para este uso⁸.

El cáncer aparece a su vez cuando una célula en particular se escapa de los controles habituales, generando la formación

de una descendencia igualmente anormal. Los factores de crecimiento y sus receptores en la membrana son fundamentales para la división celular. Algunos genes pueden afectar directamente este sistema, causando sobreproducción o sobreexpresión de estas moléculas lo cual produce un estímulo constante para la replicación. Existen dos familias de receptores importantes en la oncología: los receptores de estrógenos y los receptores tirosin kinasa. Los primeros son utilizados principalmente en el manejo del cáncer de mama y próstata, pero no es frecuente la cardiotoxicidad, a excepción del tamoxifeno que se ha relacionado con eventos trombóticos como se mencionará posteriormente.

El genoma humano contiene alrededor de 100 genes que codifican tirosin kinasas. Estas son una familia de enzimas cuya función es regular la división celular, la apoptosis y otras múltiples funciones. Hay tres tipos de genes pertenecientes a esta familia que son de particular importancia en el manejo actual del cáncer: el receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE), el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (RFCEV) y las tirosin kinasas no dependientes del receptor⁹.

Los RFCE son una familia que se encuentra normalmente en las células epiteliales cuyos principales miembros son el HER2, HER3, HER4 y el RFCE. Estos están formados por un dominio extracelular en donde se une el factor de crecimiento y un dominio intracelular que posee acción enzimática. Una vez que se unen estas proteínas a su receptor, éste se dimeriza (formación de pares) y se produce la activación bioquímica cuyo resultado final es la proliferación. Se han desarrollado anticuerpos monoclonales que se unen directamente al receptor inhibiendo la unión con el factor de

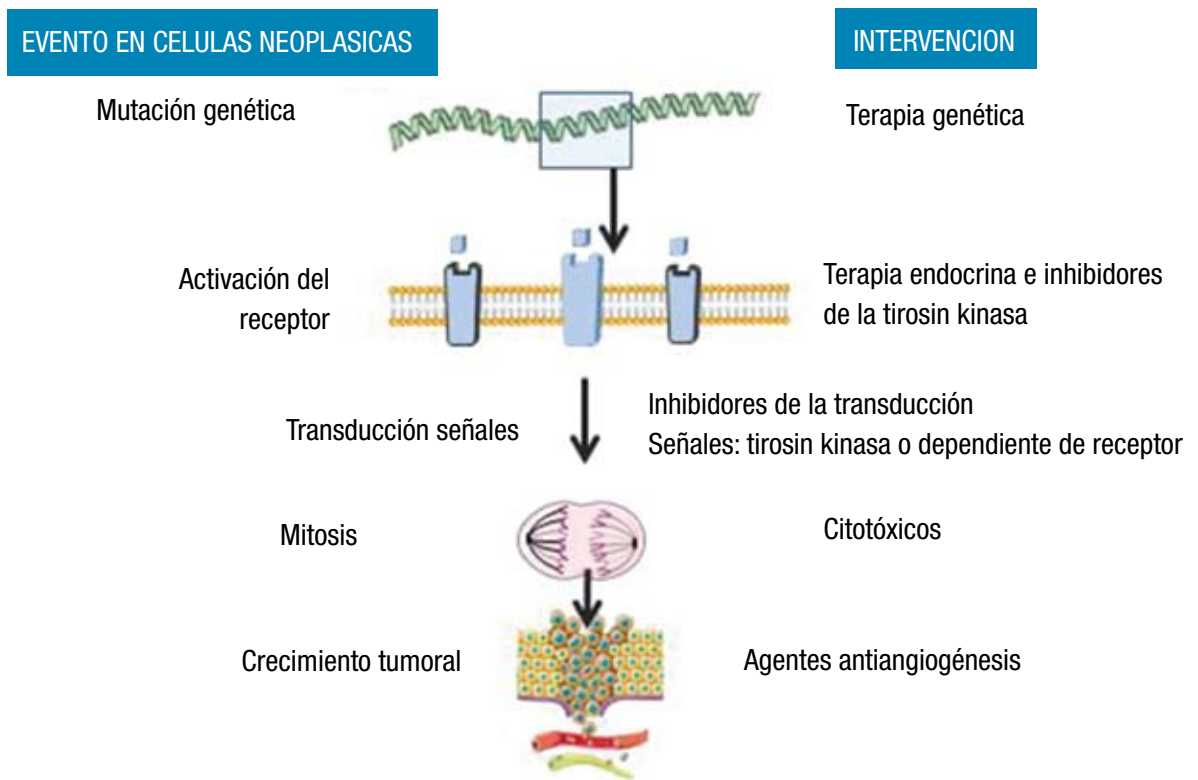


Figura 2. Diferentes mecanismos de acción de los fármacos utilizados en la quimioterapia.

crecimiento lo que permite bloquear la proliferación, dentro de estas moléculas se encuentra el trastuzumab utilizado en cáncer de mama y el cetuximab que tiene uso en el cáncer avanzado de colon, mama y ovario¹⁰.

Una vez que se inicia el crecimiento de la masa tumoral, ésta requiere una adecuada vascularización. Ello implica que las células tumorales tienen que producir factores que favorezcan la formación de nuevos vasos o la ramificación de los cercanos, proceso conocido como angiogénesis. La principal proteína relacionada es FCEV, por lo cual se ha creado el bevacizumab que es un anticuerpo capaz de bloquear el receptor tirosin quinasa de este factor de crecimiento inhibiendo la angiogénesis¹⁰.

Las tirosin kinasas no relacionadas con receptores son enzimas citoplasmáticas que se autoestimulan por anomalías celulares, como ocurre en la leucemia mieloide crónica en donde la traslocación de cromosomas 9 y 22 produce un gen de fusión conocido como BCR-ABL que lleva a una división celular no controlada. Estas enzimas pueden ser inhibidas por drogas como el imatinib, dasatinib, sunitinib, entre otras¹².

Para que se lleve a cabo la replicación celular es fundamental el proceso de mitosis, con la duplicación del material genético y la formación de dos células hijas. En este punto es donde los citotóxicos clásicos actúan interrumpiendo este proceso. Estos medicamentos se dividen en agentes alquilantes, análogos de los platinos, antimetabolitos, inhibidores de la topoisomerasa I y II y agentes anti microtúbulos¹³.

Los agentes alquilantes fueron los primeros fármacos descubiertos, como se describió previamente. El grupo alquil

resulta de la pérdida de un átomo de hidrógeno en un grupo de hidrocarburo alifático o aromático lo cual lleva a formar enlaces covalentes con otros compuestos. La principal acción es atacar el nitrógeno de la guanina en el ácido desoxirribonucleico (ADN) y el ácido ribonucleico (ARN). Al encontrarse dos grupos alquil se forman enlaces que no se pueden romper en el momento de la replicación celular, llevando a detener este proceso. Dentro de los principales agentes alquilantes se encuentran la ciclofosfamida, la ifosfamida, la dacarbazina y el clorambucil¹³.

Los análogos de los platinos se desarrollaron al observar cómo se inhibía el crecimiento bacteriano al pasar una corriente eléctrica a través de dos electrodos de platino. La activación de estos medicamentos lleva a formar puentes cruzados con el ADN de manera similar que los agentes alquilantes, como ejemplo se encuentra el cisplatino y el oxaliplatino¹³.

Los antimetabolitos fueron la segunda familia de medicamentos en descubrirse. EL ADN está compuesto de miles de subunidades denominadas nucleótidos, que a su vez están formados por tres componentes: un grupo fosfato, una pentosa y una base nitrogenada que puede ser una purina o pirimidina. Para que estas últimas puedan formarse, es fundamental el ácido fólico como co-enzima. El proceso metabólico se inicia con la conversión a ácido folínico posteriormente a dihidrofolato y finalmente a tetrahidrofolato por la enzima dihidrofolato reductasa. El metotrexate inhibe la formación de ácido folínico a partir de ácido fólico. Otros medicamentos como la mecartopurina o la pentostatina detienen la formación de purinas. El fluorouracil, el cape-

citabine, el gemcitabine y el tegafur impiden la síntesis de pirimidinas¹³.

La topoisomerasas son enzimas que ayudan en la síntesis de ADN y mantienen su estructura, al inhibirlas se producen rupturas en las cadenas, lo que finalmente lleva a la muerte de la célula. Las antraciclinas como doxorubicina, epirubicina y mitoxantrona actúan directamente sobre la topoisomerasa II y son capaces además de producir radicales de oxígeno que finalmente desencadenan la apoptosis¹³.

Una vez que la célula tumoral ha completado el proceso de síntesis y duplicación del material genético, se produce el proceso de la mitosis el cual requiere la formación del huso mitótico (conjunto de microtúbulos que tiene como función conducir a los cromosomas durante los procesos de reproducción celular a cada una de las células hijas). Esta estructura requiere el ensamblaje de los microtúbulos, proceso que a su vez es inhibido por agentes como los taxanos (paclitaxel) o los alcaloides vinca que va llevar a detener la mitosis¹³. De esta forma y para tener en mente el tipo de medicamentos utilizados en los tratamientos oncológicos, teniendo en cuenta su mecanismo de acción se clasifican según la Tabla 1.

Manifestaciones clínicas de la cardiotoxicidad

Los principales agentes quimioterapéuticos asociados a complicaciones cardíacas han sido las antraciclinas. Sin embargo, otros medicamentos como ciclofosfamida, ifosfamida, cisplatino, carmustina, busulfan, mitomicina, paclitaxel, etopósido, tenipósido, los alcaloides de vinca, fluorouracilo, citarabina, amsacrina, asparaginasa, treotona, pentostatina, además de ser múltiples modificadores de

la respuesta biológica, pueden también ocasionar lesión a nivel cardiovascular (Figura 3)¹⁴.

Medicamentos relacionados con falla cardíaca

Las antraciclinas son un grupo de antibióticos citotóxicos que fueron inicialmente extraídos del hongo *Streptomyces*. Son medicamentos muy efectivos contra un amplio espectro de neoplasias sólidas y hematológicas, haciendo parte de muchos regímenes curativos¹⁵. A pesar de lo anterior, la cardiotoxicidad sigue siendo uno de los principales elementos que limitan su utilización, especialmente, en altas dosis con una presentación que va del 4 al 36%. Los principales factores de riesgo para desarrollar falla cardíaca por estos agentes citotóxicos son la dosis acumulada (por ejemplo dosis mayores de 550 mg/m² de doxorubicina), edad mayor a 70 años, irradiación temprana o simultánea, uso de otros fármacos que lesionan al miocito como trastuzumab o taxanos y enfermedad cardíaca previa¹⁶.

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal dirigido al dominio extracelular del receptor del HER2, el cual es fundamental para la diferenciación y el crecimiento celular. La amplificación del gen HER2/neu ocurre en el 25-30% de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, esta mutación se asocia a mal pronóstico^{17,18}. Este anticuerpo ha demostrado ser útil en estudios clínicos y preclínicos como monoterapia o como parte del manejo combinado en pacientes con neoplasias de la glándula mamaria, disminuyendo la recurrencia, aumentando las medianas de sobrevida y reduciendo el tamaño tumoral^{19,20}. La incidencia de cardiotoxicidad por trastuzumab varía desde 3-7% si se utiliza como agente único o hasta 27% durante el manejo combinado^{4,21}. La incidencia de disfunción ven-

Tabla 1. Clasificación de medicamentos quimioterapéuticos según el mecanismo de acción

LUGAR DEL EFECTO	FAMILIA	MEDICAMENTOS
Acción en receptores de crecimiento o factores de crecimiento	-Inhibidores de receptores de estrógeno -Inhibidores de receptor de andrógenos -Inhibidores de receptores crecimiento epidérmico involucrados con el crecimiento celular	-Tamoxifeno, inhibidores de aromatasas, fulvestrant -Acetato de ciproterona, flutamide y bicalutamide -Trastuzumab, cetuximab, lapatinib, erlotinib, ginitinib, lapatinib
Inhibición de la angiogénesis	-Inhibidores del factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el endotelio vascular -Inhibición de crecimiento endotelial	-Bevacizumab -Talidomida
Acción sobre la transducción de señales tirosin kinasa involucrados en crecimiento	-Inhibidores de la activación de transducción señales por tirosin kinasas relacionadas con proliferación celular -Inhibición de la vía de transducción mTor	-Imatinib, dasatinib, sorafenib y sunitinib -Everolimus y tensirolimus
Agentes que intervienen en mitosis independientes de fase del ciclo celular	-Alquilantes -Platinos -Antibióticos	-Busulfan, melfalan, carmustina, temozolamida, ciclofosfamida, ifosfamida -Cisplatino, oxaliplatino y carboplatino -Antraciclinas
Dependientes de fase del ciclo celular		
Fase G1	-Inhibe la síntesis de proteínas	-L-asparaginasa
Fase S	-Inhibe la síntesis de ADN	-Antimetabolitos, inhibidores de la topoisomerasa I y II
Fase G2	-Inhibe la síntesis de ADN, proteínas post fase S	-Bleomicina
Mitosis	-Inhibe la formación de huso mitótico	-Alcaloides de vinca y taxanos

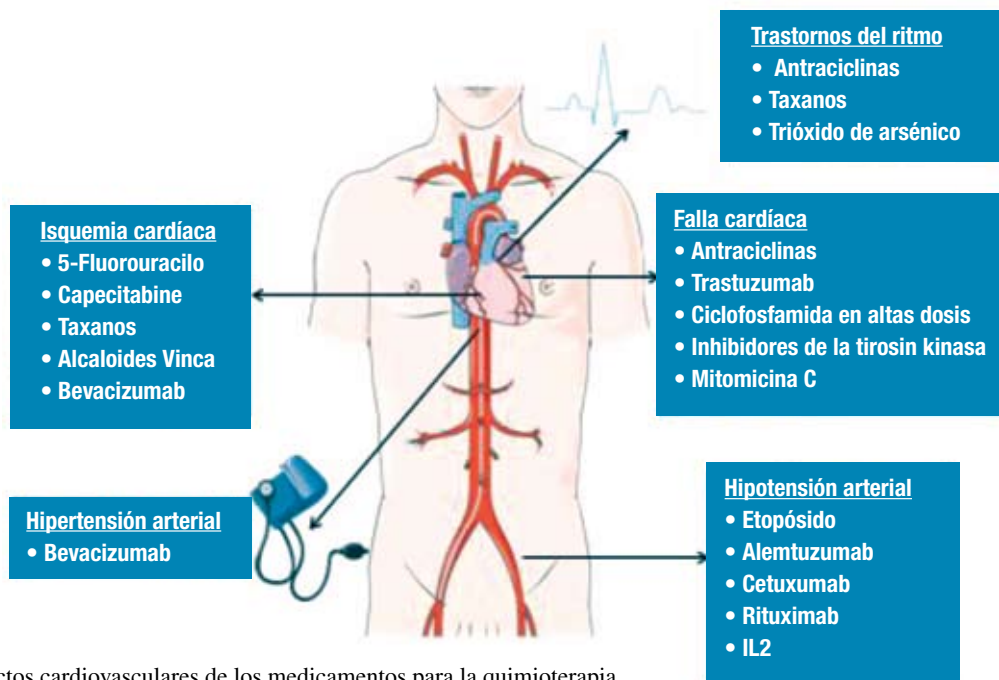


Figura 3. Efectos cardiovasculares de los medicamentos para la quimioterapia.

tricular izquierda en pacientes que reciben este anticuerpo monoclonal se incrementa también en pacientes ancianos con enfermedad cardiovascular previa, con antecedente de quimioterapia y radioterapia previa. Los efectos cardiovasculares han disminuido progresivamente en los estudios recientes dado que hay mejor monitoreo, tanto antes como después del tratamiento, y se evita el uso en combinación con antraciclina. Por otro lado, es importante destacar que la disfunción cardíaca mediada por trastuzumab es reversible al suspender la medicación, con recuperación casi completa de la fracción de eyección en aproximadamente 1,5 años, convirtiéndose en una diferencia importante con respecto a la toxicidad mediada por antraciclina.

La ciclofosfamida es un medicamento perteneciente al grupo alquilante, es decir que actúa directamente en el ADN formando enlaces covalentes y por tanto causando inhibición de la replicación celular, por lo cual se considera actualmente la piedra angular en varios esquemas de quimioterapia. Las altas dosis de ciclofosfamida se han relacionado con cardiotoxicidad aguda dentro de los 10 días de la aplicación, especialmente cuando se combina con otros agentes cardiotóxicos^{22,23}. Esta medicación se ha relacionado con la aparición de miopericarditis aguda y complicaciones asociadas como arritmias, taponamiento cardíaco, falla cardíaca, entre otras. El único factor de riesgo reproducible es una dosis total de más 170-180 mg/kg por ciclo. La incidencia es variable, pero en series de casos publicadas se encuentra desde 11 al 22%^{24,25}.

La mitomicina es un agente alquilante que interfiere directamente con la estructura y función del ADN. Este fármaco se ha asociado con el desarrollo de cardiomiopatía con disfunción del ventrículo izquierdo (VI), especialmente cuando se administra al tiempo o después de las antraciclina y depende directamente de la dosis acumulada²⁶.

Imatinib, dasatinib y nilotinib son moléculas diseñadas

para el manejo de la leucemia mieloide crónica que expresa el cromosoma Filadelfia, el cual codifica una proteína de fusión conocida como BCR-ABL (BCR: *breakpoint cluster region* - ABL: *Abelson*), estos fármacos compiten con el ATP (adenosina trifosfato) en la enzima ABL quinasa y de esta forma inhiben su acción, induciendo a muerte celular por apoptosis, además de tener efectos negativos en el receptor de factor de crecimiento derivados de las plaquetas y el gen relacionado con ABL. Otras indicaciones de estas medicaciones son la leucemia linfoblástica aguda con expresión de cromosoma Filadelfia, leucemia eosinofílica crónica y tumores del estroma gastrointestinal (GIST)²⁷. Los primeros casos de cardiotoxicidad por imatinib fueron reportados por Kerkela y colaboradores que encontraron, en 10 pacientes que recibían tratamiento con imatinib, una disminución de la función del ventrículo izquierdo asociada a una pérdida de la masa miocárdica. Actualmente, se sabe que la incidencia de los efectos cardiovasculares por estos fármacos es baja, aproximándose al 0,5-1,7%, pero que no debe ser despreciada en la población añosa²⁸⁻³¹.

Medicamentos relacionados con isquemia

Muchos agentes desarrollados para el manejo de neoplasias se asocian a desarrollo de un síndrome coronario agudo, por ejemplo las infusiones de cisplatino (medicamento que interfiere directamente con la función y la estructura del ADN), pudiendo producir dolor torácico, palpitaciones y en los casos más severos elevación de las enzimas cardíacas³².

El 5 fluorouracilo (5 FU), medicamento que actúa inhibiendo la síntesis del material genético al ser similar a las pirimidinas, puede también ocasionar un síndrome coronario agudo que puede ir desde una angina inestable hasta un infarto agudo al miocardio (IAM), lo cual es dependiente

de la dosis y de la velocidad de administración. Una vez suspendida la medicación y con el manejo anti isquémico adecuado, suelen revertirse todos los efectos. La incidencia en pacientes sin enfermedad coronaria previa es del 1,1%, pero puede llegar hasta el 4,5%, cuando existe este antecedente³³.

Capecitabine, un derivado del 5 FU utilizado para el manejo de cáncer de colon y mama principalmente, se ha asociado a efectos cardiotoxicos que incluye angina, IAM, arritmias, cambios electrocardiográficos y cardiomiopatía³⁴.

Los agentes antimicrotúbulos como los alcaloides de vinca o los taxanos también se han asociado con el desarrollo de angina con cambios en el electrocardiograma (ECG), isquemia miocárdica e IAM. En ocasiones también, se han asociado con la presencia de angina de Prinzmetal con cambios reversibles, lo cual sugiere como mecanismo de presentación el vasoespasmio coronario³⁵.

Por último, el bevacizumab, un anticuerpo monoclonal cuya función es inhibir la activación del factor de crecimiento derivado del endotelio, se ha asociado recientemente con el desarrollo de eventos trombóticos arteriales, dentro de ellos el IAM³⁶.

Medicamentos relacionados con hipertensión arterial e hipotensión arterial

El principal medicamento relacionado con hipertensión arterial severa es el bevacizumab. En muchos de los estudios puede ser tan frecuente como el 5%, pero muy pocas veces se ha asociado a crisis hipertensivas de emergencia. Otra medicación relacionada con hipertensión es el interferón alfa, especialmente, en las primeras 2 a 8 horas de utilización³⁷.

La hipotensión arterial, por otra parte, resulta principalmente de la utilización de algunos agentes quimioterapéuticos como el etopósido e infusiones de anticuerpos monoclonales, también llamada terapia blanco. Dentro de éstos se encuentra el alemtuzumab, un anticuerpo dirigido al CD52 y utilizado en el manejo de la leucemia de células T, cuya infusión se asocia a reacciones de hipotensión, broncoespasmo y *rash* durante la primera semana de la terapia.

El cetuximab, un anticuerpo quimérico (humano/ratón) que se une al receptor de crecimiento epidérmico y por lo tanto inhibe el crecimiento de muchas neoplasias, produce en el 3% de los pacientes reacciones de hipersensibilidad severa con hipotensión asociada³⁸.

Otros medicamentos pertenecientes a la terapia blanco que se asocia a hipotensión severa son el rituximab, IL2 y el ácido trasretinoico.

Medicamentos relacionados a arritmias

Es frecuente encontrar arritmias durante el tratamiento del cáncer, éstas puede abarcar un gran espectro que va desde las bradiarritmias hasta las taquiarritmias ventriculares y supraventriculares. Dentro de los principales fármacos responsables del desarrollo de trastornos del ritmo están las antraciclina. El primer signo de cardiomiopatía por

estos antibióticos, muchas veces, es una taquicardia sinusal; no obstante, no son infrecuentes las arritmias supraventriculares, los cambios en el ST, cambios dinámicos de la onda T, ectopia ventricular y en pocos casos arritmias ventriculares³⁹.

Los taxanos, medicamentos que actúa directamente sobre los microtúbulos, también se han relacionado con el desarrollo de arritmias hasta en un 30% de los casos, especialmente, de bradicardia asintomática que raramente requiere la suspensión de la medicación. Se han reportado también casos de bloqueos aurículo-ventriculares (AV), bloqueo de rama y taquicardia sinusal⁴⁰.

Otros medicamentos como el trióxido de arsénico, utilizado en el manejo de la leucemia promielocítica, también se ha asociado a la prolongación del intervalo QT⁴¹.

Mecanismos de cardiotoxicidad

Lesión del miocardio

La lesión del miocardio se produce por 2 tipos de mecanismos: la cardiotoxicidad tipo 1 cuyo ejemplo clásico son las antraciclina y la cardiotoxicidad tipo 2, principalmente, producida por el trastuzumab (Figura 4).

El mecanismo por el cual las antraciclina producen daño cardíaco es probablemente multifactorial⁴². La liberación de radicales libres, la alteración en la homeostasis del hierro, cambios en el calcio intracelular y disfunción mitocondrial son algunos de los efectos producidos por estos antibióticos³⁹.

El mecanismo más conocido es la vía del daño mediado por radicales libres. La reducción del grupo quinona en el anillo B de los antracíclicos lleva a la formación de un radical de semiquinona. Este compuesto se oxida rápidamente generando radicales superóxido los cuales dan lugar a la formación de peróxido de hidrógeno. A su vez, este último va a interactuar con el miocardio que es muy susceptible de daño, dado que tiene menor cantidad de superóxido dismutasa y catalasa que otros tejidos y su única defensa es la glutatión peroxidasa que se encuentra reducida por estos medicamentos⁴³.

La formación de un complejo hierro férrico con la doxorubicina va a catalizar la reacción anterior, aumentando la generación de radicales libres y a su vez éstos van a contribuir en la conversión de hierro ferroso a férrico, lo cual no es más que un círculo vicioso que va llevar a la destrucción de las membranas mitocondriales, nucleares, la membrana celular y del retículo endoplásmico. El daño de este último produce descenso del calcio intracelular, produciendo por lo tanto disminución de la contractibilidad⁴⁴.

Las citoquinas proinflamatorias también se han relacionado con los efectos cardiovasculares de las antraciclina, dado que éstas inducen la liberación de histamina, factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 2. Estas proteínas inducen cardiomiopatía dilatada además de disfunción beta adrenérgica⁴⁵.

Por otro lado, la toxicidad cardíaca por trastuzumab no es

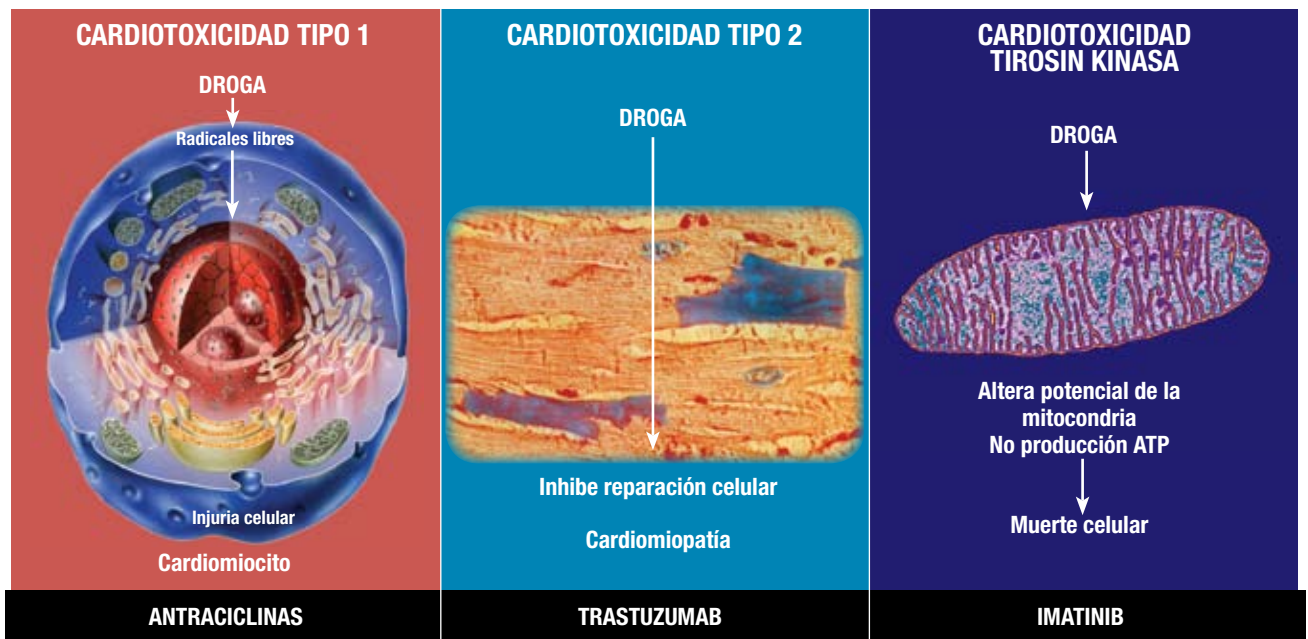


Figura 4. Mecanismos por los cuales los medicamentos utilizados para la quimioterapia producen lesión cardiovascular.

del todo entendida. Inicialmente, se consideraba que estaba relacionada con el uso de antraciclinas, pero existen pacientes que nunca recibieron manejo con estos antibióticos y desarrollaron signos de falla cardíaca⁴⁶. Las complicaciones cardíacas por estos anticuerpos monoclonales a diferencias de las antraciclinas, no ocurren por el medicamento en sí, sino por el bloqueo de las vías de reparación celular que ocurren al inhibir al receptor HER2, llevando finalmente a acelerar el proceso de muerte de los miocitos y disminuir la recuperación funcional⁴⁷.

Otros medicamentos, como los inhibidores de la tirosin kinasa, no producen cardiotoxicidad por los mecanismos previamente descritos, sino que se han asociado a disfunción mitocondrial. Los cardiomiocitos presentan altas demandas de ATP, por lo cual son susceptibles a cualquier disfunción de la mitocondria. Las principales alteraciones que se han encontrado en estos organelos son la pérdida del potencial de membrana, liberación de citocromo c y disminución importante de los niveles de ATP, lo que finalmente conlleva a la muerte de los miocitos. El mecanismo es complejo, pero se inicia con la generación de proteínas no plegadas que estimulan la respuesta de estrés del retículo endoplásmico, activando 2 vías distintas de transducción de señales: PERK y IRE1 cuyo resultado final será la activación de la muerte celular programada⁴⁸.

Alteraciones de la coagulación

El cáncer, como es sabido desde los primeros reportes del doctor Trosseau en 1865, es un estado de hipercoagulabilidad y el riesgo de presentar eventos está en relación con el estadio de la enfermedad, las comorbilidades y con el tratamiento utilizado⁴⁹.

La quimioterapia tiene efectos directos en el sistema de

coagulación, favoreciendo la trombosis y el tromboembolismo, y como consecuencia eventos cardiovasculares e isquemia cerebrovascular.

Los medicamentos como la talidomida, la lenidomida y el bevacizumab, los cuales inhiben la angiogénesis, se han asociado a eventos trombóticos. El mecanismo exacto no es conocido, pero se ha asociado a daño directo del endotelio especialmente de las uniones de las células y daño de la capa intimal, activando la cascada de coagulación^{50,51}.

Otros medicamentos como los platinos tienen efectos directos en la agregación de las plaquetas, facilitando la formación de tromboxano y activando la vía del ácido araquidónico dentro de éstas⁵².

Hipertensión arterial

Los principales medicamentos asociados a hipertensión arterial, como se describió previamente, son bevacizumab, sorafenib y sunitinib. El mecanismo asociado por el que se produce la hipertensión no es del todo entendido, pero se considera que al inhibir el factor de crecimiento derivado del endotelio disminuye la síntesis de óxido nítrico en las arteriolas y otros vasos de resistencia, lo cual provoca vasoconstricción e hipertensión arterial⁵³.

Principales factores de riesgo para la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia y su valoración

La valoración del riesgo cardiovascular en los pacientes que van a ser llevados a quimioterapia debe ser realizada previo al inicio de ésta, con el fin de realizar las modificaciones necesarias. Para ello, es importante valorar el esquema de antineoplásicos que recibirá el paciente, las dosis de los

fármacos a utilizar, las medidas de prevención utilizadas, además de factores individuales como edad, sexo, antecedentes familiares y personales de enfermedad cardíaca, sin olvidar algunas herramientas como el examen físico que orientara al clínico sobre el riesgo del paciente^{37,42,54}. Con el fin de evaluar el riesgo, podría utilizarse la lista de chequeo que se enuncia en la Tabla 2.

La cardiotoxicidad puede aparecer a cualquier edad, sin embargo, a mayor edad la probabilidad de presentar complicaciones también asciende⁵⁵. Las mujeres tienen mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares con el uso de quimioterapia, a pesar de que los hombres tienen mayor posibilidad de desarrollar aterosclerosis, lo cual debe ser tenido en cuenta por los oncólogos, cardiólogos o médicos que valoren a estos pacientes⁵⁵.

A su vez, a mayor dosis acumulativa también mayor riesgo de desarrollar toxicidad y la velocidad de aplicación, ejemplo claro de esto se da con el uso de antraciclinas como la doxorubicina por encima de 450 mg/m², la daunorrubicina en dosis superiores a 900 mg/m² y la epirubicina mayor de 935 mg/m². No debe ser tampoco olvidado que la radioterapia mediastinal concomitante con la quimioterapia facilita la aparición de complicaciones cardiovasculares⁵.

De un estudio realizado de riesgo cardiovascular en pacientes con cáncer que iban a recibir manejo con inhibidores de la tirosin kinasa, se encontró que el 9,3% de los pacientes presentaba historia de enfermedad cardiovascular. Además, muchos de los pacientes presentaban factores de riesgo como hipertensión arterial (48,8%), diabetes mellitus (22%) o hipertrigliceridemia (12,8%), lo cual revela que la enfermedad cardiovascular es frecuente y subestimada en los pacientes con cáncer; por lo que debe ser indagado en el momento de considerar cualquier esquema de manejo⁵⁷.

Diagnóstico y detección temprana

A medida que aparecen más agentes antineoplásicos, crece el interés sobre la detección temprana de los efectos tóxicos, entre ellos la cardiotoxicidad tanto temprana como en los sobrevivientes del cáncer⁵⁶. La mayoría de los métodos diagnósticos han sido evaluados con las antraciclinas y el trastuzumab.

Existen dos métodos no invasivos que se han utilizado en la práctica oncológica para evaluar las complicaciones cardíacas relacionadas con el uso de antineoplásicos: la ecocardiografía y la ventriculografía con radionúclidos.

El ecocardiograma es una técnica de ultrasonografía con la cual se logra evaluar en tiempo real muchas condiciones, dentro de las que se encuentran la movilidad global del miocardio (disfunción sistólica y diastólica), derrames pericárdicos, alteraciones valvulares y cuantificar la fracción de eyección, siendo recomendado por varias asociaciones americanas como *American College of Cardiology*, *American Heart Association* y *American Society of Echocardiography* para monitorizar pacientes que se encuentran en tratamiento con antracíclicos⁵⁸⁻⁶⁰. Aunque la fracción de eyección aportada por el ecocardiograma Doppler es

Tabla 2. Lista de chequeo que se debe realizar para evaluar los pacientes que van a recibir o se encuentran en quimioterapia

Lista de chequeo para la evaluación de los factores riesgo para desarrollar cardiotoxicidad

Factor de riesgo

Inicio de la quimioterapia a edades tempranas o en mayores de 70 años	SI	NO
Sexo femenino	SI	NO
Esquema de quimioterapia que requiere aplicación rápida de los medicamentos	SI	NO
Recibió irradiación mediastinal	SI	NO
Tiene antecedentes de enfermedad cardiovascular	SI	NO
Trastornos hidroelectrolíticos: Hipocalcemia Hipomagnesemia Hipokalemia	SI	NO
Dosis acumulativa que excede los siguientes límites de estas medicaciones: Daunorrubicina 550-800 mg/m ² Doxorrubicina 400-550 mg/m ² Epirubicina 900-1000 mg/m ² Mitoxantrona 100-140 mg/m ²	SI	NO

muy utilizada, es de recordar que no es un parámetro muy sensible para detectar alteraciones tempranas en la función miocárdica, y ahora se reconoce que los índices diastólicos representan un signo temprano de la disfunción del VI en pacientes con cáncer, por lo que la evaluación del patrón del flujo diastólico mitral, el índice E/A (velocidad protodiastólica/telediastólica), el tiempo de desaceleración de la onda E, el tiempo de relajación isovolumétrica, pueden servir para detectar cambios diastólicos del ventrículo izquierdo. El Doppler tisular del anillo mitral lateral del VI tiene un reconocido papel pronóstico y, en combinación con el Doppler pulsado del llenado de la válvula mitral, suministra una información adecuada acerca de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo⁶⁰.

La principal desventaja es que es observador dependiente; y en el caso de los pacientes con neoplasias, las alteraciones en la pared torácica secundarias a manejo quirúrgico o radioterapia o simplemente las complicaciones por el tumor como derrames pleurales o compromiso de la pared, pueden afectar la ventana de observación y por tanto cambiar los resultados obtenidos^{61,62}.

La ventriculografía por radionúclidos es un *test* funcional de medicina nuclear que se realiza con la aplicación de eritrocitos marcados con un radiomarcador que posteriormente se visualiza en la cámara *gamma*, permitiendo evaluar la función sistólica y diastólica; pero no es posible obtener información sobre las estructuras cardíacas. Esta prueba es válida y ha sido utilizada en varios estudios, dado que es reproducible sin ser dependiente del operador, su principal desventaja es la radiación a la cual se somete el paciente⁶²⁻⁶⁴.

A su vez han aparecido estudios con marcadores cardíacos

para detectar tempranamente la toxicidad, como son la troponina y el péptido natriurético.

Las troponinas son proteínas cardíacas cuya función es la de regular la interacción de la actina y la miosina durante la contracción del miocardio. La detección se realiza mediante anticuerpos monoclonales que detectan las isoformas de troponina I y troponina T, es una prueba muy específica de daño cardíaco, marcador específico y sensible para la detección de isquemia miocárdica. Su elevación se ha informado como predictor de morbilidad cardíaca subclínica y clínica, en pacientes con antraciclina⁶⁵⁻⁶⁷. Por estos hallazgos se considera que la troponina puede ser un marcador temprano de daño cardíaco.

El péptido natriurético atrial cumple varias funciones fisiológicas como disminuir la tensión arterial, y tiene efecto diurético y natriurético. Se considera actualmente como marcador de pronóstico y respuesta al tratamiento en la falla cardíaca aguda y crónica, pero aún son pocos los estudios que han indicado su utilidad en el manejo de los pacientes con cáncer. Su valor puede tener lugar cuando la falla cardíaca es aún clínicamente inaparente. Sin embargo, nuevos estudios deberán confirmar la sensibilidad y la especificidad de este parámetro.

El estándar de oro para detectar la cardiotoxicidad por quimioterapia sigue siendo la biopsia endomiocárdica⁶⁸. Los principales hallazgos son la pérdida de miofibrillas, la presencia de vacuolas, la alteración de las líneas Z y la fibrosis⁶⁹. Existe una relación positiva entre los cambios observados y la dosis acumulada, especialmente de antraciclina.

Monitoreo, prevención y tratamiento

En mayo del 2010 por parte del grupo europeo de oncología⁶⁰, se publicaron las guías de práctica clínica acerca de cardiotoxicidad de agentes quimioterapéuticos y radioterapia, haciendo las siguientes recomendaciones:

Evaluación cardiovascular de pacientes antes del tratamiento de medicamentos antineoplásicos

- Todos los pacientes sometidos a quimioterapia deben tener una evaluación clínica cuidadosa donde se evalúen los factores de riesgo cardiovascular o las comorbilidades [A].
- Recomiendan la monitorización frecuente de signos vitales durante la infusión de los agentes quimioterapéuticos, en particular con 5-FU o paclitaxel [A].
- El ECG y la evaluación clínica cardiovascular son útiles para la detección de signos de cardiomiopatía, trastornos de la conducción, valoración del intervalo QT, previo al inicio de quimioterapéuticos en especial con el uso de antraciclina, paclitaxel o inhibidores de tirosin kinasa [B].
- El ecocardiograma Doppler se debe solicitar para evaluar la función cardíaca en pacientes sometidos a la terapia

con antraciclina, en particular ante la presencia de factores de riesgo cardiovascular como lo son edad >60 años, enfermedad cardiovascular previa e irradiación del mediastino anterior y en pacientes sometidos a terapia con trastuzumab, en particular en pacientes previamente tratados con antraciclina [A].

- La fracción de acortamiento de ventrículo izquierdo y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo son los índices más comunes para la evaluación de la función cardíaca antes de iniciar el tratamiento oncológico: una FEVI <54% se identifica como un factor de riesgo para el desarrollo de falla cardíaca en pacientes sometidos a tratamiento con trastuzumab.
- La adquisición de imágenes mediante gammagrafía miocárdica permite información de la fracción de eyección, pero su uso es limitado debido a la exposición a la radiación.
- El uso de la resonancia magnética para evaluar la función del miocardio, la perfusión miocárdica y la caracterización de los tejidos, actualmente, no es una prueba de primera línea, pero puede tener potencial en el futuro.

Recomendaciones para monitoreo de cardiotoxicidad

- Los pacientes sometidos a terapia oncológica deben ser educados para la reducción de riesgo cardiovascular, a través del control de la presión arterial, la reducción de niveles de lípidos, dejar de fumar y realizar modificaciones en el estilo de vida.
- El control periódico de la función cardíaca con ecocardiograma Doppler es sugerido en pacientes que reciban especialmente antraciclina y sus derivados, o anticuerpos monoclonales.
- La evaluación clínica basal con ECG se recomienda en todos los pacientes sometidos a terapia con antraciclina [III, A].
- La evaluación de la función cardíaca basal sistólica y diastólica con ecocardiograma Doppler debe llevarse a cabo antes del tratamiento con anticuerpos monoclonales [III, A] o antraciclina y sus derivados en los pacientes mayores de 60 años, o con factores de riesgo cardiovascular como hipertensión, dislipidemia, diabetes, obesidad o tratamiento previo con agonistas 5 hidroxitriptamina 2B (usados en el Parkinson o la obesidad) dado que potencialmente pueden inducir valvulopatías [III, A].
- Otras evaluaciones de la FEVI se recomiendan, incluso en pacientes asintomáticos, de acuerdo con los siguientes tiempos: después de la administración de la mitad de la dosis prevista de antraciclina, o después de la administración de la dosis acumulada de doxorubicina 300 mg/m², epirubicina 450 mg/m² mitoxantrona 60 mg/m² [III, A] o después de la administración de una dosis acumulada de 240 mg/m² de doxorubicina o epirubicina 360 mg/m² en pacientes <15 años ó >60 años [III, B]. Antes de cada administración de ciclo de antraciclina [III, A], después de 3, 6 y 12 meses de la finalización de

- terapia con antraciclinas [III, B].
- Durante el seguimiento de variables ecocardiográficas, los patrones del Doppler pulsado del tracto de entrada del ventrículo izquierdo y el Doppler tisular del anillo mitral deberían ser evaluados para detectar signos de disfunción ventricular izquierda que se pueden presentar antes de la disminución de la fracción de eyección.
 - El control periódico (cada 12 semanas) de la función cardíaca es sugerido también a los pacientes que recibieron anticuerpos monoclonales, sobre todo si previamente habían sido tratados con antraciclinas [III, A].
 - La evaluación de la función cardíaca se recomienda 4 y 10 años después del tratamiento con antraciclinas en pacientes que fueron tratados <15 años de edad [III, B], o incluso a la edad >15 años, pero con dosis acumulativa de doxorubicina de > 240 mg/m² o epirubicina >360 mg/m² [III, B].
 - La reducción de la FEVI <20% de la basal, a pesar de una función ventricular adecuada o una declinación de la FEVI <50% requiere reevaluación o la suspensión del tratamiento y seguimiento clínico estricto.
 - No hay un papel predictivo de biomarcadores de cardiotoxicidad causado por la terapia oncológica bien definido, como para ser medidor de rutina. Sin embargo, un aumento persistente de troponina I o del péptido natriurético cerebral (BNP) parece identificar pacientes con riesgo de cardiotoxicidad (excepto en pacientes que presentan síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética -HAD- para el último), un enfoque útil, pero controvertido por lo costoso, es la medición basal de estos biomarcadores durante el tratamiento (troponina I al final de la administración de quimioterapia, después de 12, 24, 36, 72 horas y 1 mes después) y el BNP al finalizar la infusión de medicamento y a las 72 horas; para identificar los pacientes que necesitan más evaluación cardíaca [III, C].

Tratamiento

El tratamiento médico agresivo de aquellos pacientes que incluso asintomáticos, muestran disfunción del VI en el ecocardiograma después de la terapia con antraciclinas, es obligatorio; especialmente, si la neoplasia podría tener una supervivencia a largo plazo, y consiste en inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y beta bloqueadores.

Una vez desarrollados los síntomas debe añadirse al manejo: diuréticos, antagonistas de aldosterona, digoxina o nitratos, según las pautas internacionales. En el momento no existen estudios que muestren beneficio del manejo anterior para prevenir la progresión de la cardiopatía y muy pocos han demostrado beneficios terapéuticos a largo plazo⁷⁰.

Con el fin de evitar las complicaciones cardiovasculares asociadas a estos antibióticos, se han desarrollado estrategias preventivas. Dentro de las principales, se ha considerado el cambio en el esquema de administración: se modificó la aplicación de bolos por infusiones prolongadas, lo cual ha disminuido el riesgo de cardiotoxicidad, pero no ha mos-

trado beneficios en la tasa de respuesta y la supervivencia global⁷¹.

Otro mecanismo que se diseñó fue cubrir las antraciclinas con una cápsula liposomal, lo cual tiene efectos directos en la farmacocinética, dado que el mayor tamaño le impide atravesar el endotelio normal y el miocardio, pero sí puede difundir al tumor. Esto aporta a estas moléculas una eficacia similar, pero menor riesgo de desarrollar falla cardíaca, lo cual es demostrado en biopsias donde se observan menos cambios miocárdicos al comparar estos compuestos con la doxorubicina⁷².

Otros análogos como la epirubicina y la mitoxantrona han demostrado tener menos potencia terapéutica que la doxorubicina, pero a su vez con menos cardiotoxicidad^{73,74}. La mitoxantrona se asocia a disfunción cardíaca con dosis acumulada de 140 mg/m², pero responde muy bien a la terapia estándar de falla cardíaca⁷⁴.

El dextrazoxane es un agente similar al ácido etilendiaminotetracético (EDTA) que actúa como quelador del hierro y por tanto inhibe la peroxidación de las membranas lipídicas; por este efecto actualmente se utiliza para prevenir la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas⁷⁵. El dextrazoxane puede ser administrado de dos maneras: la primera al iniciar el tratamiento o al completar la dosis acumulada de 300 mg/m². Muchos estudios han demostrado que el uso concomitante con estos antibióticos puede reducir el daño a nivel cardiovascular⁷⁶. A pesar de este beneficio, su uso continúa siendo controversial por la posibilidad de disminuir la respuesta a la quimioterapia y incrementa la inmunosupresión inducida por las antraciclinas^{77,78}.

Por tanto la recomendación final de un manejo multidisciplinario en el que la interrelación del oncólogo, cardiólogo y la monitorización permanente desde el punto de vista clínico cardiológico y ecocardiográfico, sería un paso importante en la identificación temprana de los pacientes con toxicidad cardíaca secundaria a la quimioterapia^{79,80}.

Conclusión

Así como los quimioterapéuticos han dado lugar a un aumento en la esperanza de vida de muchos pacientes, las comorbilidades relacionadas con el tratamiento se han convertido en un problema para los sobrevivientes de cáncer a largo plazo. La cardiotoxicidad es uno de los más temidos efectos secundarios de estos agentes, cuyas manifestaciones clínicas son muy diversas y pueden ir desde la isquemia y las arritmias, hasta la disfunción ventricular reversible e irreversible. Los mecanismos por los que se producen son muy diversos y no siempre similares a su efecto citotóxico. Existen factores de riesgo dentro de los cuales se encuentran la edad, la dosis acumulada, la velocidad de infusión y la presencia de enfermedad cardiovascular previa; éstos deben ser tenidos en cuenta en el momento de decidir qué esquema de quimioterapia va a recibir el paciente. Los métodos diagnósticos preferidos son el ecocardiograma y la ventriculografía radioisotópica, cada uno con ventajas

y desventajas. Ya existe una guía de práctica internacional para el monitoreo y prevención, la cual se debe en la medida cumplir estrictamente. Pero hay que recordar que la piedra angular del tratamiento es la prevención; para ello se han diseñado nuevas moléculas como el dezrazone el cual quela el hierro e inhibe los efectos cardiovasculares de las antraciclinas. En caso de presentarse complicaciones cardiovasculares, el manejo es sintomático siguiendo los lineamiento internacionales.

Referencias bibliográficas

- Schultz PN, Beck ML, Stava C, Vassilopoulou-Sellin R. Health profiles in 5836 long-term cancer survivors. *Int J Cancer* 2003;20:488-95.
- Tan C, Tasaka H, Yu KP, Murphy ML, Karnofsky DA. Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease. Clinical evaluation with special reference to childhood leukemia (Abstract). *Cancer* 1967;20:333-53.
- Estados Unidos: National Cancer Institute. Homepage on Internet. 2010. Available from: <http://www.cancer.gov/dictionary/>
- Seidman A, Hudis C, Pierrri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002;20:1215-21.
- Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Safety* 2000;22:263-302.
- Raschi E, Vasina V, Ursino MG, Boriani G, Martoni A, De PF. Anticancer drugs and cardiotoxicity: Insights and perspectives in the era of targeted therapy. *Pharmacology & Therapeutics* 2010;125(2):196-218.
- Chabner BA, Roberts TG, Jr. Timeline: Chemotherapy and the war on cancer. *Nature Rev Cancer* 2005;5(1):65-72.
- Lattime EC, Gerson S. Introduction: gene therapy of cancer. *Semin Oncol* 2005;32(6):535-6.
- Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005;353(2):172-87.
- Mendelsohn J, Baselga J. Epidermal growth factor receptor targeting in cancer. *Semin Oncol* 2006;33(4):369-85.
- Eskens FA. Angiogenesis inhibitors in clinical development; where are we now and where are we going? *Br J Cancer* 2004;90(1):1-7.
- Faivre S, Djelloul S, Raymond E. New paradigms in anticancer therapy: targeting multiple signaling pathways with kinase inhibitors. *Semin Oncol* 2006;33(4):407-20.
- Airley R. Classical anticancer agents. In: *John Wiley & sons editor. Cancer Chemotherapy 1st edition*. Oxford UK: Willey Blackwell; 2009. p. 67-106.
- Geiger S, Lange V, Suhl P, Heinemann V, Stemmler HJ. Anticancer therapy induced cardiotoxicity: review of the literature. *Anti Cancer Drugs* 2010;21(6):578-90.
- Hitchcock-Bryan S, Gelber R, Cassady JR, Sallan SE. The impact of induction anthracycline on long-term failure-free survival in childhood acute lymphoblastic leukemia (Abstract). *Med Pediatr Oncol* 1986;14(4):211-5.
- Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann inter Med* 1996;125(1):47-58.
- Paik S, Hazan R, Fisher ER, Sass RE, Fisher B, Redmond C, et al. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: prognostic significance of erbB-2 protein overexpression in primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1990;8(1):103-12.
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987;235(4785):177-82.
- Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2639-48.
- Esteva FJ, Valero V, Booser D, Guerra LT, Murray JL, Pusztai L, et al. Phase II study of weekly docetaxel and trastuzumab for patients with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(7):1800-8.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344(11):783-92.
- Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, Deisseroth A, Ziegler J. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy (Abstract). *Arch Intern Med* 1981;141(6):758-63.
- Nieto Y, Cagnoni PJ, Bearman SI, Shpall EJ, Matthes S, Jones RB. Cardiac toxicity following high-dose cyclophosphamide, cisplatin, and BCNU (STAMP-I) for breast cancer. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6(2A):198-203.
- Braverman AC, Antin JH, Plappert MT, Cook EF, Lee RT. Cyclophosphamide cardiotoxicity in bone marrow transplantation: a prospective evaluation of new dosing regimens. *J Clin Oncol* 1991;10(7):1215-23.
- Steinherz LJ, Steinherz PG, Mangiacasale D, O'Reilly R, Allen J, Sorell M, et al. Cardiac changes with cyclophosphamide. *Med Pediatr Oncol* 1981;9(5):417-22.
- Buzdar AU, Legha SS, Tashima CK, Hortobagyi GN, Yap HY, Krutchik AN, et al. Adriamycin and mitomycin C: possible synergistic cardiotoxicity (Abstract). *Cancer Treat Rep* 1978;62(7):1005-8.
- Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, Resta DJ, Reese SF, Ford JM, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001;344(14):1038-42.
- Hatfield A, Owen S, Pilot PR. In reply to 'Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate' (Letter). *Nat Med* 2007;13(1):13-6.
- Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, Iliescu C, Patten R, Beahm C, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate (Letter). *Nat Med* 2006;12(8):908-16.
- Rosti G, Martinelli G, Baccarani M. In reply to 'Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate' (Letter). *Nat Med* 2007;13(1):15-6.
- Verweij J, Casali PG, Kotasek D, Le CA, Reichard P, Judson IR, et al. Imatinib does not induce cardiac left ventricular failure in gastrointestinal stromal tumours patients: analysis of EORTC-ESG-AGITG study 62005. *Eur J Cancer* 2007;43(6):974-8.
- Berliner S, Rahima M, Sidi Y, Teplitsky Y, Zohar Y, Nussbaum B, et al. Acute coronary events following cisplatin-based chemotherapy. *Cancer Invest* 1990;8(6):583-6.
- Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, Yusuf SW, Swafford J, Champion C, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004;105(25):3122-31.
- Frickhofen N, Beck FJ, Jung B, Fuhr HG, Andrasch H, Sigmund M. Capecitabine can induce acute coronary syndrome similar to 5-fluorouracil. *Ann Oncol* 2002;13(5):797-801.
- Lapeyre-Mestre M, Gregoire N, Bugat R, Montastruc JL. Vinorelbine-related cardiac events: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Fundam Clin Pharmacol* 2004;18(1):97-105.
- Shah MA, Ilson D, Kelsen DP. Thromboembolic events in gastric cancer: high incidence in patients receiving irinotecan- and bevacizumab-based therapy. *J Clin Oncol* 2005;23(11):2574-6.
- Yeh ET. Cardiotoxicity induced by chemotherapy and antibody therapy. *Annu Rev Med* 2006;57:485-98.
- Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, Sr., Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004;22(7):1201-8.
- Elliott P. Pathogenesis of cardiotoxicity induced by anthracyclines. *Heart* 2006;33(3 Suppl 8):S2-S7.
- Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, Fisherman JS, Christian MC, Donehower RC. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol* 1991;9(9):1704-12.
- Ohnishi K, Yoshida H, Shigeno K, Nakamura S, Fujisawa S, Naito

- K, et al. Prolongation of the QT interval and ventricular tachycardia in patients treated with arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *Ann Intern Med* 2000;133(11):881-5.
42. D'Ortencio A, Navigante A. Insuficiencia cardíaca relacionada a quimioterapia. *Nuevo enfoque. Insuf Card* 2006;1(1):28-32.
43. Li T, Singal PK. Adriamycin-induced early changes in myocardial antioxidant enzymes and their modulation by probucol. *Circulation* 2000;102(17):2105-10.
44. Minotti G, Mancuso C, Frustaci A, Mordente A, Santini SA, Calafiore AM, et al. Paradoxical inhibition of cardiac lipid peroxidation in cancer patients treated with doxorubicin Pharmacologic and molecular reappraisal of anthracycline cardiotoxicity. *J Clin Invest* 1996;98(3):650-61.
45. Robison TW, Giri SN. Effects of chronic administration of doxorubicin on myocardial beta-adrenergic receptors (Abstract). *Life Sci* 1986;39(8):731-6.
46. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, Woods ML, Davis JR, Valero V, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol* 2005;23(31):7820-6.
47. Lee KF, Simon H, Chen H, Bates B, Hung MC, Hauser C. Requirement for neuregulin receptor erbB2 in neural and cardiac development. *Nature* 1995;378(6555):394-8.
48. Zhang K, Kaufman RJ. Signaling the unfolded protein response from the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 2004;279(25):25935-8.
49. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(24):2231-47.
50. Mehta P. Thalidomide and thrombosis. *Clin Adv Hematol Oncol* 2003;1(8):464-5.
51. van Heeckeren WJ, Sanborn SL, Narayan A, Cooney MM, McCrae KR, Schmaier AH, et al. Complications from vascular disrupting agents and angiogenesis inhibitors: aberrant control of hemostasis and thrombosis. *Curr Opin Hematol* 2007;14(5):468-80.
52. Schimmel KJ, Richel DJ, van den Brink RB, Guchelaar HJ. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev* 2004;30(2):181-91.
53. Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer* 2007;96(12):1788-95.
54. Geiger S, Lange V, Suhl P, Heinemann V, Stemmler HJ. Anticancer therapy induced cardiotoxicity: review of the literature. *Anti Cancer Drugs* 2010;21(6):578-90.
55. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Jr., Von Hoff AL, Rozenzweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91(5):710-7.
56. Schmidinger M, Zielinski CC, Vogl UM, Bojic A, Bojic M, Schukro C, et al. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26(32):5204-12.
57. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA* 1991;266(12):1672-7.
58. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, et al. ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography) Developed in collabor. *Circulation* 1997;95(6):1686-744.
59. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: summary article A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guid. *Circulation* 2003;108(10):1091-110.
60. Bovelli D, Platanotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010;Suppl 5: v277-v282.
61. Krupicka J, Markova J, Pohleisch D, Kozak T, Linkova H, Diehl V. Echocardiographic evaluation of acute cardiotoxicity in the treatment of Hodgkin disease according to the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Leuk Lymphoma* 2002;43(12):2325-9.
62. Folland ED, Parisi AF, Moynihan PF, Jones DR, Feldman CL, Tow DE. Assessment of left ventricular ejection fraction and volumes by real-time, two-dimensional echocardiography. A comparison of cineangiographic and radionuclide techniques (Abstract). *Circulation* 1979;60(4):760-6.
63. Kremer LC, Caron HN. Anthracycline cardiotoxicity in children. *N Engl J Med* 2004;351(2):120-1.
64. Wackers FJ, Berger HJ, Johnstone DE, Goldman L, Reduto LA, Langou RA, et al. Multiple gated cardiac blood pool imaging for left ventricular ejection fraction: validation of the technique and assessment of variability. *Am J Cardiol* 1979;43(6):1159-66.
65. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Tricca A, Civelli M, Lamantia G, et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *Am Coll Cardiol* 2000;36(2):517-22.
66. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Borghini E, Civelli M, Lamantia G, et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Ann Oncol* 2002;13(5):710-5.
67. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G, Civelli M, Peccatori F, Martinelli G, Fiorentini C, Cipolla CM. M Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004;109(22):2749-54.
68. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation* 2007;116(19):2216-33.
69. Isner JM, Ferrans VJ, Cohen SR, Witkind BG, Virmani R, Gottdiener JS, et al. Clinical and morphologic cardiac findings after anthracycline chemotherapy Analysis of 64 patients studied at necropsy (Abstract). *Am J Cardiol* 1983;51(7):1167-74.
70. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Simbre VC, Shaikh SL, Mone SM, et al. Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(23):4517-22.
71. van Dalen EC, van der Pal HJ, Caron HN, Kremer LC. Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in cancer patients receiving anthracycline chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2(4):CD005008.
72. Safra T. Cardiac safety of liposomal anthracyclines. *Oncologist* 2003;8:17-24.
73. Posner LE, Dukart G, Goldberg J, Bernstein T, Cartwright K. Mitoxantrone: an overview of safety and toxicity (Abstract). *Invest New Drugs* 1985;3(2):123-32.
74. Saletan S. Mitoxantrone: an active, new antitumor agent with an improved therapeutic index (Abstract). *Cancer Treat Rev* 1987;14(3-4):297-303.
75. Seifert CF, Nesser ME, Thompson DF. Dexrazoxane in the prevention of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Ann Pharmacother* 1994;28(9):1063-72.
76. van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD003917.
77. Curran CF, Narang PK, Reynolds RD. Toxicity profile of dexrazoxane (Zinecard, ICRF-187, ADR-529, NSC-169780), a modulator of doxorubicin cardiotoxicity. *Cancer Treat Rev* 1991;18(4):241-52.
78. Seymour L, Bramwell V, Moran LA. Use of dexrazoxane as a cardioprotectant in patients receiving doxorubicin or epirubicin chemotherapy for the treatment of cancer The Provincial Systemic Treatment Disease Site Group. *Cancer Prev Control* 1999;3(2):145-59.
79. Yoon GJ, Telli ML, Kao DP, Matsuda KY, Carlson RW, Witteles RM. Left ventricular dysfunction in patients receiving cardiotoxic cancer therapies. Are clinicians responding optimally? *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1644-50.
80. D'Ortencio A, Navigante A. Insuficiencia cardíaca relacionada a quimioterapia. *Nuevo enfoque. Insuf Card* 2006; (vol 1) 1: 28-32.