

Medición y monitorización del daño cardíaco por antraciclinas

Measurement and monitorization of cardiac damage with anthracyclines

Eduardo Meaney,^{1,2} Alejandra Meaney,^{1,2} Guillermo Ceballos.²

▷ RESUMEN

Los antracíclicos, doxorubicina y sus análogos, útiles en el tratamiento de ciertas neoplasias, pueden producir cardiotoxicidad años después de la exposición. El riesgo de insuficiencia cardíaca es dependiente de la dosis acumulada (26%-36% con 550 mg/m²), y se incrementa por diversos factores como: rapidez en la administración, edades extremas, género femenino, raza negra, síndrome de Down, radiación, uso de otros antitumorales y ciertos polimorfismos. La regeneración de semiquinona a quinona forma superóxido, que por acción de la enzima dismutasa convierte en H₂O₂, al que la catalasa (escasa en el miocardio) y peroxidasa de glutatión reducen a agua y oxígeno molecular. La oxidación forma alcohol de doxorubicina y facilita la formación de complejos oxidantes antraciclinas-hierro que, almacenados en el miocito, dañan e inducen apoptosis precedida por disfunción asintomática; la miocardiopatía dilatada productora de insuficiencia cardíaca en ocasiones requiere de trasplante; su manejo incluye: evaluación cardiovascular, y medición basal por ecocardiografía de la fracción de expulsión y posteriormente con el uso por años de antracíclicos liposomales y pegilado, bimestralmente realizar medición periódica del péptido natriurético cerebral y troponina, y uso temprano de moduladores del eje renina-angiotensina. El quelante dexrazoxane inhibe el daño de

▷ ABSTRACT

Anthracyclines, doxorubicin and its analogues, useful in the treatment of certain neoplasias, can produce cardiotoxicity years after drug exposition. The risk of developing heart failure is dose-dependent (26%-36% with 550 mg/m²), and increase further with velocity infusion, extreme ages, black race, Down syndrome, radiation therapy, the use of other antitumoral drugs and some polymorphisms. The regeneration of semiquinone moiety to quinone, produces superoxide, converted by superoxide dismutase in H₂O₂, converted by catalase (scarce in the myocardium) and glutation peroxidase in water and molecular oxygen. Oxidation builds-up alcohol compounds of doxorubicin and stimulates the production of oxidant anthracycline-iron compounds, which are stored into the cardiac myocyte, damaging its structure and causing apoptosis. Preceded by asymptomatic dysfunction, dilated cardiomyopathy causes at last heart failure, sometimes needing heart transplant. Management includes basal cardiovascular evaluation and echocardiographic measurement of ejection fraction, and afterward bianually serial evaluations, for long time. It is advisable the use of liposomales and pegylated anthracyclines formulations, the serial measurement of brain natriuretic peptide and troponin, as well an early use of renin angiotensin axis modulators. Chelating agent dexrazoxane inhibits the damage of the doxorubicin-iron compounds, reducing cardiovascular mortality in adults and children, without interference with objective tumor response.

1 Unidad cardiovascular, Hospital Regional Metropolitano 1º de Octubre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE). México, DF. 2 Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional. México, DF. *Correspondencia:* Dr. Eduardo Meaney. Unidad cardiovascular del

Hospital Regional Metropolitano "1º de Octubre", Instituto de Seguridad y Servicios sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) Avenida Instituto Politécnico Nacional No.1669, Colonia Magdalena de las Salinas, CP 07300 México, DF. Teléfono: 01 (55) 10 55 05 87. *Correo electrónico:* lalitomini@prodigy.net.mx

doxorubicina-hierro y reduce la mortalidad cardiovascular en pacientes adultos y niños, sin que disminuya la actividad antitumoral de antraciclinas.

Palabras clave: antracíclicos, doxorubicina, miocardiopatía dilatada, insuficiencia cardíaca, dexrazoxane, México

Key words: anthracyclines, doxorubicin, dilated cardiomyopathy, heart failure, dexrazoxane, Mexico

▷ INTRODUCCIÓN

En los últimos lustros, los avances del tratamiento antitumoral han modificado el pronóstico de pacientes afectados por una variedad de neoplasias, lográndose larga supervivencia e, incluso, la cura completa de la enfermedad. En algunos tipos de cáncer de tejidos sólidos (tumores de mama, colon y recto, vejiga, testículo, hueso y melanoma de piel, entre otros) las tasas de proporción ha aumentado significativamente.¹ A la vez, se ha observado notable mejoría en el pronóstico de muchos pacientes con diversos trastornos hemato-oncológicos (algunos tipos de leucemia, linfoma y mieloma múltiple). Particularmente, el tratamiento oncológico moderno obtiene curación en un porcentaje elevado en niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA)^{2,3} siempre y cuando se llegue a un diagnóstico temprano. La curación del cáncer en la infancia es alrededor de 70%,⁴ aunque en países subdesarrollados el impacto de innovaciones terapéuticas es menor,⁵ debido a la falta de conocimiento, escasos recursos y, sobre todo, a la falta de cobertura universal de servicios de alta especialidad para la mayoría de la población. Como consecuencia de lo anterior, niños y adultos menores de 70 años afectados por diferentes enfermedades malignas, proporcionan un número creciente de supervivientes, en quienes se observa con frecuencia complicaciones tardías de las terapias antitumorales (fármacos y radioterapia).⁶ Algunos de éstos efectos dependen de la toxicidad en distintos tejidos de tratamientos empleados (fármacos y radioterapia) como es el caso particular de las antraciclinas, que son fármacos cardiotóxicos antitumorales, que pueden llegar a producir a un número sustancial de sujetos miocardiopatía e insuficiencia cardíaca y, en otros, incidencia incrementada de un segundo evento maligno. El reconocimiento de la frecuencia de esta complicación, su historia natural, manifestaciones clínicas, fundamentos de la prevención del daño, manejo y tratamiento de la miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca, son esenciales para reducir el daño miocárdico y sus elevadas tasas de morbilidad y letalidad.

▷ FÁRMACOS ANTITUMORALES Y DAÑO CARDIACO

Las antraciclinas, introducidas en la terapéutica antitumoral hace varias décadas, demostraron desde un principio eficacia en el manejo de numerosas neoplasias sólidas y hematopoyéticas (cáncer de mama, sarcomas y leucemias, entre otros).^{7,8} Sin embargo, desde su introducción en el arsenal terapéutico se observó su capacidad para lesionar el miocardio y causar, en algunas ocasiones, miocardiopatía dilatada y desarrollar síndrome de insuficiencia cardíaca congestivo-venosa, asociado a múltiples eventos mórbidos, fuente de discapacidad, mortalidad temprana y gastos onerosos.⁹

Aunque otros fármacos antitumorales tienen evidencias inequívocas de provocar diferentes complicaciones cardiovasculares¹⁰⁻¹³ (**Tabla 1**), las antraciclinas son fármacos donde la relación de dosis con la aparición de insuficiencia cardíaca se ha documentado mejor, lo que hace más predecible la complicación cardíaca. Además, se ha ahondado especialmente con antraciclinas que con otros fármacos antitumorales, la naturaleza de los mecanismos moleculares responsables del daño miocárdico. Desde hace años existe otro fármaco, el dexrazoxane, que limita considerablemente el riesgo de la insuficiencia cardíaca en pacientes expuestos a dosis altas de antraciclinas, que por razones extracientíficas no ha extendido su uso para la profilaxis de esas complicaciones.¹⁴

▷ DIMENSIÓN DEL PROBLEMA

La percepción de la verdadera importancia clínica sobre las complicaciones cardiovasculares y el tratamiento antitumoral se oscurece artificialmente por varios hechos concurrentes, uno de ellos es lo que suceden en la etapa aguda del tratamiento, en la que manifestaciones cardiotóxicas suelen ser de poca gravedad e incluso asintomáticas, sólo se hacen evidentes si se buscan intencionalmente con el monitoreo y seguimiento de electrocardiogramas y ecocardiogramas, medición de biomarcadores de daño ventricular o indicadores de falla cardíaca. Otro aspecto

Tabla 1.Efectos cardiovasculares indeseables de diversos fármacos antitumorales y de la radioterapia a nivel torácico^{7,10}

Fármaco o radiación	Efectos adversos cardiovasculares
Agentes antibióticos	
Bleomicina	Cuando se asocia a otros fármacos antitumorales se han informado casos raros de cardiopatía isquémica, evento vascular cerebral, microangiopatía trombótica y fenómeno de Raynaud
Antraquinonas	Riesgo mínimo de insuficiencia cardíaca
Agentes inhibidores de la topoisomerasa II	
Etoposide	Hipotensión en 2% de los casos durante la administración IV rápida. Se han documentado casos raros de insuficiencia cardíaca e infartos del miocardio
Antraciclinas (doxorubicina, DOX; daunorrubicina, DAU; epirubicina, EPI; idarrubicina, IDA)	26%-36% de insuficiencia cardíaca con dosis acumulativas mayores
Mitoxantrone	13% de riesgo de disfunción ventricular izquierda y 2.6% de insuficiencia cardíaca grave
Agentes que actúan sobre los microtúbulos	
Alcaloides de la vinca	Riesgo tardío aumentado de infarto del miocardio, sobre todo con la asociación vincristina más radiación supra diafragmática
Taxanes (placitaxel, docetaxel)	Aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca cuando se asocia placitaxel (pero no docetaxel) a antraciclinas. El vehículo de placitaxel, cremofor EL, puede causar arritmias e hipertensión arterial
Agentes alquilantes	
Ciclofosfamida	Disfunción sistólica e insuficiencia cardíaca en pacientes trasplantados de médula ósea que recibieron la droga a altas dosis
Ifosfamida	Arritmias supraventriculares reversibles
Cisplatín	Arritmias en relación a la hipomagnesemia
Busulfán	Se han informado de casos de fibrosis subendocárdica
Agentes antimetabolitos	
Fluoruracil	Manifestaciones cardiopáticas entre el 0.5 y el 8% de los pacientes expuestos. Se han documentado casos de vasoespasmo coronario
Metotrexate	Algunas manifestaciones cardiovasculares no frecuentes incluyen arritmias, cardiopatía isquémica, pericarditis, aumento de la rigidez vascular, flebitis
Fludarabina	Insuficiencia cardíaca, sobre todo cuando se asocia a melfalan
Citarabine	Angina más pericarditis
Otros agentes farmacológicos	
Celecoxib	Insuficiencia renal, edema, hipertensión arterial
Radioterapia	
Radiación supra diafragmática	Pericarditis aguda, pericarditis constrictiva, aumento del riesgo de cardiopatía isquémica

son las complicaciones tardías que suelen aparecer meses o años después de la exposición a fármacos antitumorales, y que el seguimiento a largo plazo no lo realice el médico que prescribió el tratamiento antitumoral. Otro agravante de esta situación son los escasos centros oncológicos y hemato-oncológicos de tercer nivel que hay en el país, los cuales se han visto rebasados por la demanda y seguimiento a largo plazo de pacientes tratados desde la niñez o pubertad. En el caso de pacientes adultos, la gravedad de la neoplasia se convierte en la primera preocupación

del oncólogo o hemato-oncólogo y las complicaciones tardías se desplazan a un lugar secundario. Como el pronóstico de la neoplasia del adulto, en general, es más ominoso que el de niños, a menudo el desenlace fatal ocurre antes de que se manifiesten los efectos tóxicos de naturaleza cardiovascular.

Las ramas de la medicina interna, como cardiología, hematología y oncología trabajan en la práctica de forma independiente. No obstante, complicaciones cardiovasculares de tratamiento antitumoral, prevenibles en buena

Tabla 2.

Relación entre la dosis y la ocurrencia de insuficiencia cardíaca en dos estudios^{16,18}

Dosis acumulada (mg/m ²)	Van Hoff DD (1979) % de IC	Dosis acumulada (mg/m ²)	Swain SM (2003) % de IC
400	3	? 300	2
550	7	450	8
700	18	550	26

IC= insuficiencia cardíaca.

medida, obligan a especialistas a encontrarse para el manejo multidisciplinario de estos pacientes.

▷ EPIDEMIOLOGÍA DE LA CARDIOTOXICIDAD POR ANTRACICLINAS

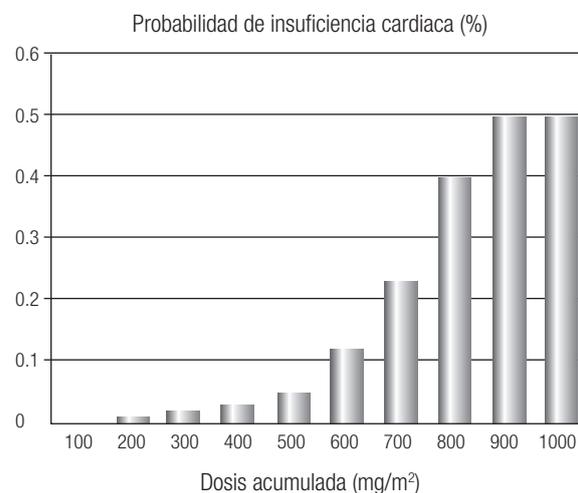
Desde el decenio de 1970 se había manifestado la ocurrencia de complicaciones cardiovasculares con el uso de antracíclicos en niños y adultos,^{15,16} se habían revelado los factores de riesgo que incrementaban la posibilidad de daño miocárdico. El factor más importante es la dosis de exposición acumulada.¹⁷ Von Hoof,^{16,17} en el siglo pasado, y más recientemente Swain,¹⁸ establecieron la frecuencia del síndrome de insuficiencia cardíaca en sujetos tratados con antraciclinas, en relación con la magnitud de dosis acumulada (**Tabla 2**).

De hecho, la relación entre dosis y la ocurrencia de insuficiencia cardíaca es de tipo curvilíneo, como se observa en la **figura 1**, aumentado la frecuencia de la complicación en forma exponencial después de la dosis acumulada de 300 mg/m², para doxorubicina y daunorrubicina. Sin embargo, se observa que aun con dosis menores a 300 mg/m² puede desarrollarse síndrome de insuficiencia cardíaca, sobre todo si se presentan factores de riesgo señalados en otro apartado de este capítulo.

Sin embargo, el beneficio de las antraciclinas supera el riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca, en la medida en que aumenta la tasa de curación de enfermedades malignas, particularmente en niños, la población de supervivientes aumentará considerablemente en los próximos años con el riesgo de sufrir múltiples complicaciones tardías del tratamiento antitumoral, especialmente en expuestos a antraciclinas, (cerca del 50%).¹⁹ Muchas de las complicaciones agudas y crónicas son de naturaleza trivial: arritmias no letales y cambios electrocardiográficos inespecíficos (alteraciones de la onda T y del segmento ST), 50% de pacientes expuestos a antraciclinas tienen alteraciones ecocardiográficas que indican alteraciones de la contractilidad.²⁰ Por ejemplo, sólo una fracción de niños expuestos manifiesta clínicamente toxicidad aguda,

Figura 1.

Dosis acumulativa de doxorubicina e incidencia de insuficiencia cardíaca¹⁷



pero se ha informado que el daño subclínico puede ser más de 57%, 6.4 años después del tratamiento.²¹ La incidencia de insuficiencia cardíaca es cercana a 16%, entre 0.9 y 4.8 años posexposición. La proporción de muerte, una vez desarrollada la miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca, es 50% a los siete años de seguimiento. El riesgo de mortalidad por eventos cardíacos es ocho veces más alta en estos supervivientes, en comparación con la población no expuesta a antraciclinas.^{21,22}

Observaciones hechas en poblaciones de países nórdicos señalan que el riesgo de muerte cardíaca y muerte súbita es 5.9 y 3.9 veces más alto, respectivamente, que el de la población no expuesta a tratamiento anticanceroso.²³ De manera similar, el Childhood Cancer Survivor Study mostró un riesgo relativo de 15 para insuficiencia cardíaca, 10 para enfermedad cardiovascular y 9 para evento vascular cerebral para quienes reciben tratamiento anticanceroso (fármacos y radiación), en comparación con los controles.²⁴

▷ FACTORES DE RIESGO

Aparte de la dosis, diversas observaciones han revelado factores de riesgo que elevan la probabilidad del daño miocárdico asociado al tratamiento con antraciclinas. En la **Tabla 3** se resaltan las más importantes.

La dosis es el factor determinante en la aparición del síndrome de insuficiencia cardíaca en pacientes expuestos a antraciclinas.

Tabla 3.

Factores de riesgo asociados al daño miocárdico por antraciclinas

Factor de riesgo	Efecto
Dosis acumulada (mg/m ²)	Con > 300 se incrementa el riesgo
Velocidad de administración	La infusión lenta es menos cardiopélica en adultos; faltan evidencias en niños
Uso de formas no liposomales ni pegiladas de la antraciclina	Las formas liposomales y pegiladas de las antraciclinas aumentan el depósito de la droga en el tumor y reducen la llegada del fármaco al miocardio
Edad del paciente	Los niños son más sensibles. El riesgo aumenta en las edades extremas
Género	Las mujeres son más sensibles que los hombres
Radioterapia supra diafragmática	Aumenta el riesgo, no así la radiación fuera del tórax
Fármacos antitumorales concomitantes	La adición de otros fármacos antitumorales, como el anticuerpo anti HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano), trastuzumab o con otras drogas como taxanes, ciclofosfamida, bleomicina, vincristina, mitoxantrone, etc. incrementa el riesgo de cardiotoxicidad
Factores genéticos	Los pacientes con trisomía 21 o con polimorfismos de la reductasa de carbonilos 3 (CBR 1 y 3) tienen mayor riesgo de cardiotoxicidad
Factores étnicos	Los sujetos de raza negra tienen un riesgo aumentado
Enfermedad cardiovascular previa, adquirida o congénita	Cualquier enfermedad cardiovascular previa, con o sin repercusión en la funcionalidad del corazón acarrea mayor riesgo. Lo mismo puede decirse de factores de riesgo cardiometabólicos, como la hipertensión arterial
Seguimientos prolongados	A mayor periodo de observación, mayor detección de complicaciones tardías

La velocidad de infusión parece ser importante, debido a que un alto pico de concentración sérica se relaciona con mayor probabilidad de daño miocárdico.²⁵ Se recomienda administrar antraciclinas en infusión lenta durante varios días. En niños hay datos poco convincentes, aunque la mayoría de protocolos de administración eligen, como en el adulto, perfusión lenta.^{18,25,26}

Las formas liposomales y pegiladas de las antraciclinas permiten que el fármaco llegue más al tejido tumoral que al miocardio reduciendo de esta manera la cardiotoxicidad.

La edad del paciente también influye en la aparición de insuficiencia cardíaca, presentándose con más frecuencia en edades extremas. En general, los niños son más sensibles al efecto tóxico de antraciclinas.

La terapia antitumoral concomitante, radioterapia u otros medicamentos oncológicos elevan el riesgo de cardiotoxicidad. Particularmente, la combinación de antraciclinas con taxanes o con el anticuerpo anti-HER2 (el receptor 2 del factor del crecimiento epidérmico humano, que juega un papel etiológico en una cuarta parte de los cánceres de mama), elevando el riesgo de insuficiencia cardíaca. El papel de algunas alteraciones genéticas ha sido señalado en diversas observaciones. Por ejemplo, pacientes con trisomía 21 presentan alto riesgo, así como aquellos que tienen mutaciones (polimorfismos) en la estructura molecular de las reductasas de carbonilos 1 y 3 (CBR) y que metabolizan muchos productos tóxicos,

como las quinonas, que forman parte de la estructura de las antraciclinas. Los polimorfismos hacen menos eficaz este sistema de óxido-reducción. Al parecer, muchas personas de raza negra tienen un polimorfismo del CBR1 que explica su proclividad a la cardiotoxicidad por antraciclinas.^{10,27,28}

Por supuesto, la concurrencia de cualquier enfermedad cardiovascular, congénita o adquirida, facilita la expresión de cardiotoxicidad.

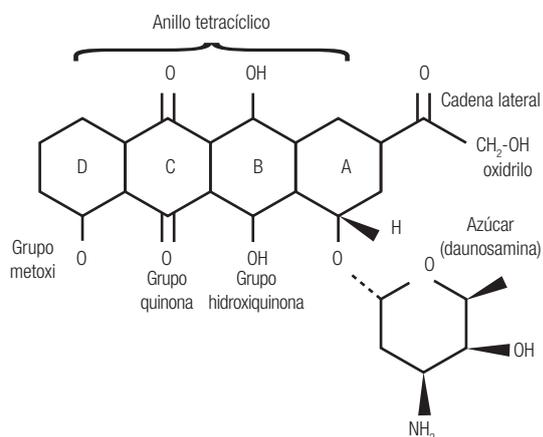
Finalmente, mientras mayor sea el tiempo de seguimiento habrá más oportunidad de detectar complicaciones cardíacas tardías.

► MECANISMOS MOLECULARES DEL DAÑO MIOCÁRDICO POR ANTRACICLINAS

Los mecanismos por los cuales las antraciclinas ejercen efecto dañino en el miocardio son múltiples y complejos.²⁹ La mayor parte de los mecanismos de daño miocárdico son diferentes a las acciones antitumorales de estos fármacos que dependen de su interposición entre las fibras de ADN y la inhibición de la topoisomerasa II. Estas acciones interfieren con la replicación celular y si los miocitos cardíacos son células terminales que no se replican deben existir otros procesos de daño miocárdico diferentes, por ejemplo, la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO) y el daño al ADN.

Con el fin de entender los mecanismos involucrados es importante repasar la química orgánica de estos

Figura 2.
Estructura química de las antraciclinas



Las antraciclinas son glucósidos (cuerpos químicos formados por un azúcar que se une a otro grupo de diferente naturaleza.) La molécula básica está formada por un anillo tetracíclico (el núcleo aglicona, no azúcar, de la molécula) unido al azúcar daunosamina. El anillo C tiene un grupo carbonilo. En el anillo A ancla la cadena lateral que termina en un oxidrilo en el caso de la doxorubicina y de un metilo, en el caso de la daunomicina.

fármacos. La **figura 2** muestra la estructura química general de las antraciclinas.

Las antraciclinas más utilizadas son: doxorubicina (DOX), daunorrubicina (DAU), epirubicina (EPI) y lidarrubicina (IDA), las cuales difieren estructuralmente poco entre ellas, pero tienen comportamiento farmacocinético y actividad antitumoral variable.³⁰

Se conocen varios mecanismos básicos involucrados en el daño miocárdico causado por antraciclinas, pero los más importantes se encuentran en la **Tabla 4**.

La visión simplista y original se basaba en la explicación del daño miocárdico por la generación de ERO,^{30,31} secundario al ataque óxido-reducción de diversas oxidazas que reducen la porción quinona (el anillo C del grupo tetracíclico), tal como se observa con la **figura 3**.³²

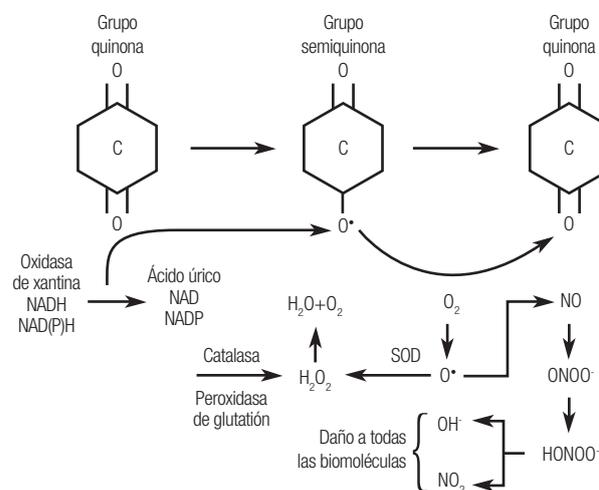
Diversos sistemas de óxido-reducción ceden un electrón al grupo quinona, convirtiéndolo en radical libre semiquinona. Para regenerar la molécula original se reduce el oxígeno molecular para tomar otro electrón que reconstituya la quinona, dejando al oxígeno en forma de superóxido; es decir, un átomo de oxígeno cuyo último orbital contiene un electrón no apareado. La conversión en semiquinona le confiere a la molécula de antraciclina capacidades oxidantes, formando a su vez cuerpos reactivos que oxidan diversas biomoléculas de las estructuras celulares aledañas, especialmente las membranas

Tabla 4
Algunos mecanismos de daño miocárdico por antraciclinas²⁹

1. Formación de radicales libres
2. Formación de metabolitos tóxicos de alcohol
3. Formación de compuestos oxidantes de hierro
4. Daño al ADN
5. Estimulación de la apoptosis
6. Lipoperoxidación de membranas
7. Daño directo a las proteínas contráctiles
8. Afectación del metabolismo del Ca⁺⁺
9. Daño a organelos, retículo sarcoplasmático, mitocondrias y plasmalema
10. Otros

Figura 3.
Generación de especies reactivas de oxígeno (ERO) con antraciclinas

NADH, deshidrogenasa del dinucleótido de nicotinamida y adenina; NAD(P)H, forma fosfatada de la anterior. SOD, dismutasa del superóxido; ONOO⁻, peroxinitrito; HONOO⁻, ácido peroxinitroso; OH⁻, radical oxidrilo; NO₂, dióxido de nitrógeno.



(lipoperoxidación). La producción de aniones superóxido activa la cascada nitro-oxidativa, en la que el anión oxidado al óxido nítrico para formar peroxinitrito (ONOO⁻), agente biológico potente que es utilizado por animales inferiores como bactericida, el cual genera ácido peroxinitroso (HONOO⁻) que, por un lado, forma radicales oxidrilo (OH⁻) y, por otro, crea compuestos nitrogenados como el dióxido de nitrógeno (NO₂) que ataca las proteínas (nitrosación), afectando de ese modo todas las estructuras celulares. Sin embargo, el organismo posee mecanismos de defensa contra la generación excesiva de ERO. Una primera línea de enzimas antioxidantes, la dismutasa del superóxido (SOD) convierte al superóxido en peróxido de hidrógeno, que ya no es radical libre, pero sigue siendo un compuesto oxidante. Por tanto,

Tabla 5.Clasificación funcional de la insuficiencia cardiaca ⁵²

Clase funcional	Descripción
I	Pacientes con enfermedad cardiaca pero sin síntomas a los esfuerzos ordinarios
II	Pacientes con enfermedad cardiaca y moderada restricción al esfuerzo, con la aparición de síntomas con los esfuerzos ordinarios (subir un piso de escalera, por ejemplo)
III	Pacientes con enfermedad cardiaca e importante restricción, con la aparición de síntomas con esfuerzos menores que los ordinarios (caminar unos cuantos pasos, peinarse, hablar, entre otros)
IV	Pacientes con severa restricción y síntomas aun en reposo

una segunda línea de enzimas antioxidantes, la catalasa (producida fundamentalmente en los peroxisomas) y peroxidasa del glutatión reducido (GSH), convierten finalmente el peróxido en agua y oxígeno molecular. Esta peroxidasa es inhibida por la acción de antraciclinas, y como el miocardio es particularmente pobre en catalasa, la defensa contra el estrés nitro-oxidativo es menos efectiva, lo que explica que el daño tóxico de estos fármacos se manifiesta, sobre todo, en el miocardio y no en otros órganos.³³ A mayor abundamiento, la reducción de dos electrones en la cadena lateral convierte a la molécula de antraciclina en derivados alcohólicos (doxol en caso de doxorubicina y epiol con epirubicina).³⁴ Estos compuestos antraciclinas-alcohol, por su mayor polaridad, se difunden con dificultad a través de las membranas y tienden a almacenarse dentro del miocito, prolongando el daño nitro-oxidativo y las lesiones estructurales.^{31,34}

También se ha estudiado el efecto de las antraciclinas sobre el metabolismo del hierro y formación de complejos antraciclinas-hierro, el origen de la lesión miocárdica (llamada “hipótesis de la cardiotoxicidad por radicales libres y hierro”).³⁵ Las células normalmente no están expuestas al efecto del hierro, ya que este metal, mediante la reacción de Fenton, acelera la formación de ERO, el cual es transportado en la sangre por la transferrina y almacenado en las células en forma de una proteína (llamada ferritina o hemosiderina). La formación de semiquinona y superóxido se acompaña de alteración del metabolismo del hierro intracelular, liberándose importantes cantidades del metal de sus depósitos en la ferritina, mediante varios mecanismos moleculares complejos. Las antraciclinas son poderosos agentes quelantes (capacidad de una molécula de establecer varias uniones con metales).

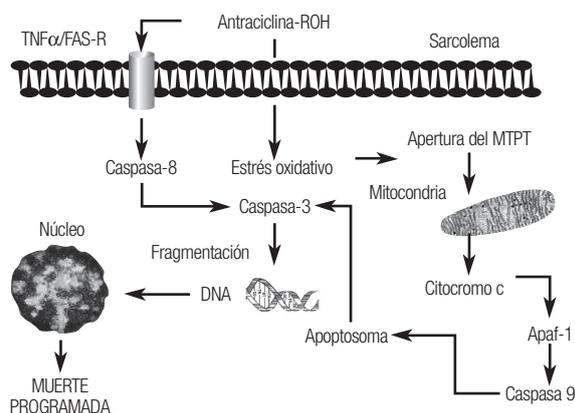
La formación de complejos antraciclinas hierro se hace mediante la unión del metal en el radical carbonilo en la parte superior del carbón C (**figura 2**). Estos complejos de hierro ejercen varios efectos lesivos, afines a la cardiolipina (bisfosfatidil glicerol) elemento estructural en la membrana interna de las mitocondrias y del retículo sarcoplásmico.^{36,37} El complejo antraciclinas-hierro por esa reacción, produce una importante lesión mitocondrial provocando detrimento de la función miocárdica.

Otro mecanismo de daño estudiado recientemente se refiere a la enzima aconitasa, que cataliza la isomerización del citrato en isocitrato en el ciclo de Krebs como responsable de lesión miocárdica.³⁸ Tal enzima contiene una agrupación de hierro-sulfuro, [Fe4S4]2+, que reacciona directamente con el sustrato de la enzima y esta agrupación hierro-sulfuro es particularmente sensible al estrés oxidativo. La proteína IRE-BP (que en español significa proteína de unión del elemento que responde al hierro) es análoga de la aconitasa, la cual regula el almacenaje, captura el hierro e interviene en la síntesis del hierro hem.³⁹ La homeostasia del hierro exige el papel concordante de las llamadas proteínas reguladoras de hierro (IRP-1, IRP-2). El IRP-1 se activa cuando hay poco hierro intracelular, activando la entrada por almacenaje del metal en la ferritina, en tanto que el IRP-2 tiene una función contraria, hace que disminuya la importación del metal. Cuando la unidad hierro-sulfuro se altera por el estrés oxidativo, el elemento que responde al hierro, IRE, deja de tener acciones de aconitasa. Los derivados antraciclinas alcohol perturban esta maquinaria de regulación del hierro al convertir la aconitasa/IRP-1 en una proteína inválida.²⁹

Finalmente, la inducción de la apoptosis es otro de los mecanismos de daño miocárdico causado por antraciclinas.^{40,41} Estos fármacos activan dos vías de apoptosis: una, que utiliza receptores de membrana y otra, mitocondrial.⁴⁰ En las dos vías se activa la cadena enzimática de las caspasas, las cuales inducen el suicidio celular. En la **figura 4** se muestran los efectos inducidos por antraciclinas.

Los receptores membranales de señales de muerte (TNF α y FAS o CD95) activan a las caspasas iniciadoras y éstas, finalmente, a las ejecutoras, encargadas de fragmentar el material genético. La producción de peróxido de hidrógeno durante el estrés nitro-oxidativo tiene como consecuencia la activación del factor nuclear κ B, agente de transcripción múltiple que hace que el núcleo exprese citocinas proinflamatorias y proapoptóticas. El TNF α (factor de necrosis tumoral alfa) induce la apoptosis al conjugarse con su receptor específico en la membrana del miocito. El estrés oxidativo abre el poro de transición de permeabilidad mitocondrial (MPTP), permitiendo que

Figura 4.
Apoptosis inducida por antraciclinas



Las antraciclinas están involucradas en el proceso apoptótico mediante diversos mecanismos que involucran la vía de receptores de membrana y procesos mitocondriales. Unos y otros activan la cascada de las caspasas, enzimas que inducen la fragmentación del DNA y llevan a la muerte programada. TNF- α , factor de necrosis tumoral alfa; FAS-R, receptor de Fas, proteína de membrana iniciadora de señales de muerte celular; MTPT, poro de permeabilidad de transición mitocondrial; ADN, ácido desoxirribonucleico; Apaf-1, factor activador de la proteasa de apoptosis-1.

lleguen al citosol varias sustancias apoptogénicas, entre ellas el citocromo c y la procaspasa-9.⁴² Las tres forman el apoptosoma que activa finalmente a la caspasa ejecutora, la caspasa-3.⁴³

▷ ASPECTOS CLÍNICOS DE LA CARDIOTOXICIDAD

Las manifestaciones clínicas de cardiotoxicidad por antraciclinas pueden ser tempranas o tardías.⁴³

Las manifestaciones pueden ser expresión de daño agudo o subagudo, presentándose en los primeros días después de la exposición al agente antitumoral, dichas manifestaciones suelen presentar cambios electrocardiográficos inespecíficos de la repolarización ventricular o arritmias no letales, algunas veces, la cardiotoxicidad aguda origina miopericarditis aguda que se resuelve en días o semanas o avanza en poco tiempo a insuficiencia cardíaca y muerte. En niños, las manifestaciones agudas son significativamente menos frecuentes (menos de 1% de los casos) y, en contraste, en varias series la incidencia de manifestaciones subclínicas en niños va de 0% a 56%.⁴⁴ Caso contrario en adultos, cuyas manifestaciones subclínicas pueden afectar a una tercera parte de los sujetos expuestos; más de 50% de los adultos tienen alteraciones

electrocardiográficas inespecíficas o arritmias no letales, años después de la exposición.²⁰

Las manifestaciones cardiotoxícas pueden presentarse tempranamente, durante el primer año después de la exposición o ser tardías, hasta 20 años después del tratamiento antracíclico.²¹

La forma típica del daño por antraciclinas es la miocardiopatía dilatada, condición en la cual, durante un tiempo indeterminado y variado, los pacientes pueden permanecer asintomáticos, pese a la dilatación progresiva de ambos ventrículos y a la disminución concomitante de la función sistólica, manifestada por una reducción progresiva de la fracción de expulsión (porcentaje del volumen telediastólico expulsado en la contracción) medida por ecocardiografía o ventriculografía nuclear.^{45,46} El curso clínico de la miocardiopatía por antraciclinas no difiere, de la evolución habitual por otras miocardiopatías dilatadas. Después de un periodo asintomático, más o menos largo, la eclosión clínica del síndrome de insuficiencia cardíaca con manifestaciones de falla izquierda y derecha (taquicardia, disnea de esfuerzo y decúbito, disnea paroxística nocturna, edema pulmonar, congestión venosa sistémica, etc.) se asocia con un rápido deterioro clínico, con remisiones temporales y recaídas frecuentes, que obligan a hospitalizar al paciente. Con el tiempo, el tratamiento a base de diuréticos de asa, moduladores del eje renina angiotensina, β -bloqueadores y digital se hace progresivamente menos eficaz. Muchos pacientes tienen crisis de taquiarritmias potencialmente letales, que de hecho son uno de los mecanismos de muerte súbita en estos sujetos. Tratamientos complejos, como resincronización ventricular por medio de técnicas de estimulación cardíaca tricameral o el implante de dispositivos de desfibrilación, pueden ser efectivos en el corto y mediano plazo en algunos pacientes, aunque el costo de estas técnicas es sumamente alto. Finalmente, en muchos pacientes estará indicado el trasplante cardíaco total, cuyo desarrollo y resultados ha sido pobre a escala nacional, por diferentes razones, cuya explicación rebasa los límites de este artículo.

Otras veces, la miocardiopatía causada por antraciclinas puede ser de tipo restrictivo y no dilatada. La miocardiopatía restrictiva se define como una enfermedad miocárdica que dificulta el llenado ventricular, con disminución del volumen diastólico, con función sistólica (expulsiva) preservada. Se ha visto esta variedad clínica en niños, y en adultos en etapas muy tardías.⁴⁷⁻⁴⁹

La categorización clínica del deterioro miocárdico se hace en adultos mediante la antigua pero aún actual clasificación de la New York Heart Association (NYHA)⁵⁰ (Tabla 5).

Tabla 6.Clasificación funcional de la insuficiencia cardiaca en niños pequeños⁵³

Grado funcional	Descripción
I	Asintomáticos
II	Taquipnea o diaforesis ligera durante la alimentación o disnea de esfuerzo en niños mayores
III	Taquipnea o diaforesis marcadas durante la alimentación, tiempo de alimentación más prolongado, falta de ganancia de peso. En niños mayores, marcada disnea al esfuerzo
IV	Taquipnea, retracciones y tiros, gruñidos o diaforesis en reposo

En niños pequeños, en quienes por razones obvias no se maneja la clasificación de la NYHA, se utiliza la clasificación de Ross⁵¹ para categorizar la insuficiencia cardiaca en ellos.

Más adelante se hablará de dos marcadores de gran importancia: la troponina I o C cuya concentración refleja existencia de necrosis miocárdica y el péptido natriurético cerebral (PNB), cuya concentración es sumamente útil para monitorizar el comienzo y la evolución de la insuficiencia cardiaca.^{52,53}

Teniendo en cuenta la historia natural de la miocardiopatía por antraciclina, es necesario establecer el grado de competencia ventricular antes de la exposición a los medicamentos, como durante el seguimiento a largo plazo. Aun existen varios métodos para el estudio de la función sistólica y diastólica; en la práctica clínica debe utilizarse el electrocardiograma, la telerradiografía de tórax y el ecocardiograma transtorácico como herramientas útiles, sencillas, inocuas, y de bajo costo. Se encuentran disponibles universalmente para estudiar la función cardiaca, la aparición temprana del deterioro y monitorear la evolución de la miocardiopatía.⁵⁴ Es en este contexto donde debe existir una cercana colaboración entre oncólogos y hemato-oncólogos, cardiólogos e internistas. La troponina I o T es uno de los biomarcadores de daño miocárdico más útiles, por su alta especificidad miocárdica y estrecha correlación entre los valores de su concentración plasmática y magnitud del daño miocárdico.⁵⁵ En niños, por ejemplo, Lipshultz ha demostrado la importancia de la troponina para evaluar el efecto del agente quelante cardioprotector dexrazoxane en niños tratados con antraciclina.^{56,57}

El siguiente artículo de este suplemento, describirá las estrategias diagnósticas y protectoras del miocardio en pacientes tratados con antraciclina, con estas técnicas.

Bibliografía

- Richards MA, Stockton D, Babb P, Coleman MP. How many deaths have been avoided through improvements in cancer survival? *BMJ* 2000;320(7239):895-8.
- Leukemia, Lymphoma, Myeloma Facts 2008-2009. The Leukemia & Lymphoma Society. Disponible en: www.leukemia-lymphoma.org
- Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, et al. SEER National Cancer Institute, Bethesda, MD. Cancer Statistics Review 2006:1975-2003.
- Moller TR, Garwicz S, Barlow L, Falck Winther J, Glatte E, Olafsdottir G et al. Decreasing late mortality among five-year survivors of cancer in childhood and adolescence: A population-based study in the Nordic countries. *J Clin Oncol* 2001;19(13):3173-81.
- Ka AS, Imbert P, Moreira C, Niang A, Baujat G, Seye MN, et al. Epidemiology and prognosis of childhood cancers in Dakar, Senegal. *Med Trop* 2003;63:521-6.
- Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1572-82.
- Weiss RB. The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin? *Semin Oncol* 1992;19(6):670-86.
- Hitchcock-Bryan S, Gelber RD, Cassidy JR, Sallan SE. The impact of induction anthracycline on long-term failure-free survival in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1986;14(4):211-5.
- Barry E, Alvarez JA, Scully RE, Miller TL, Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity: Course, pathophysiology, prevention and management. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:1039-58.
- Menna P, Salvatorelli E, Minotti G. Cardiotoxicity of antitumor drugs. *Chem Res Toxicol* 2008;21:978-89.
- Robben NC, Pippas AW, Moore JO. The syndrome of 5-fluorouracil cardiotoxicity. *Cancer* 1993;71:493-509.
- 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;9:1215-23.
- Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 2004;56:185-229.
- Wiseman LR, Spencer CM. Dexrazoxane: A review of its use as a cardioprotective agent in patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Drugs* 1998;56:385-403.
- Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973;32:302-14.
- Von Hoff DD, Rozencweig M, Layard M, Slavik M, Muggia FM. Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults: a review of 110 cases. *Am J Med* 1977;62:200-8.
- Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozencweig M et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91:710-17.
- Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003;97:2869-79.
- O'Shaughnessy J. Liposomal anthracyclines for breast cancer: Overview. *The Oncologist* 2003;8(Suppl 2):1-2.
- Barry EV, Lipshultz SE, Sallan SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity: Natural history, risk factors, and prevention. American Society of Clinical Oncology. Educational Book, 2008: 448-53.
- Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1996;125:47-58.
- Puma N, Ruggiero A, Ridola V, Maurizi P, Lazzareschi I, Attiná G, et al. Anthracycline-related cardiotoxicity: risk factors and therapeutic options in childhood cancers. *Signae Vitae* 2008;3:30-4.
- Redfield MM, Gersh BJ, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Natural history of incidentally discovered, asymptomatic idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardio* 1994;74:737-9.
- Moller TR, Garwicz S, Barlow L, Falck WJ, Glatte E, Olafsdottir G, et al. Decreasing late mortality among five-year survivors of cancer in childhood

- and adolescence: A population-based study in the Nordic countries. *J Clin Oncol* 2001;19:3173-81.
25. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. For the Childhood Cancer Survivor Study (2006). Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1572-82.
 26. Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, Ewer M, Wallace S, Valdivieso M et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med* 1982;96:133-9.
 27. Berrak SG, Ewer MS, Jaffe N, Pearson P, Ried H, Zietz HA et al. Doxorubicin cardiotoxicity in children: reduced incidence of cardiac dysfunction associated with continuous-infusion schedules. *Oncol Rep* 2001;8:611-4.
 28. Lakhman SS, Ghosh D, Blanco JG. Functional significance of a natural allelic variant of human carbonyl reductase 3 (CBR3). *Drug Metab Dispos* 2005;33: 254-7.
 29. Forrest GL, Gonzalez B, Tseng W, Li X, Mann J. Human carbonyl reductase overexpression in the heart advances the development of doxorubicin-induced cardiotoxicity in transgenic mice. *Cancer Res* 2000;60:5158-64.
 30. Minotti G, Menna Poerantonio, Salvatorelli E, Catro G, Gianni L. Anthracyclines molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 2004;56:185-229.
 31. Iarussi D, Indolfi P, Casale F, Coppolino P, Tedesco MA, Di Tulio MT. Recent advances in the prevention of anthracycline cardiotoxicity in childhood. *Curr Medic Chem* 2001;8:1649-60.
 32. Rajagopalan S, Politi PM, Sinha BK, Myers CE. Adriamycin induced free radical formation in the perfused rat heart: implications for cardiotoxicity. *Cancer Res* 1988;48:4766-9.
 33. Olson RD, Mushlin PS. Doxorubicin cardiotoxicity: analysis of prevailing hypotheses. *FASEB J* 1990;13:3076-30.
 34. Vander Heide RS, L'Ecuyer TJ. Molecular basis of anthracycline induced cardiotoxicity. *Heart Metab* 2007;35:1-4.
 35. Minotti G, Cavaliere AF, Mordente A, Rossi M, Schiavello R, Zamparelli R, et al. Secondary alcohol metabolites mediate iron delocalization in cytosolic fractions of myocardial biopsies exposed to anticancer anthracyclines. Novel linkage between anthracycline metabolism and iron-induced cardiotoxicity. *J Clin Invest* 1995;95:1595-605.
 36. Minotti G, Cairo G, Monti E. Role of iron in anthracycline cardiotoxicity: new tunes for an old song? *FASEB J* 1999;13:199-212.
 37. Tokarska-Schlattner M, Wallimann T, Schlattne U. Multiple interference of anthracyclines with mitochondrial creatine kinases: Preferential damage of the cardiac isoenzyme and its implications for drug cardiotoxicity. *Mol Pharmacol* 2002;61:516-23.
 38. Lipshultz SE, Alvarez JA, Scully RE. Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart* 2008;94:525-33.
 39. Mordente A, Meucci E, Martorana GE, Giardina B, Minotti G. Human heart cytosolic reductases and anthracycline cardiotoxicity. *IUBMB Life* 2001;52:83-8.
 40. Minotti G, Recalcati S, Liberi G, Calafiore AM, Mancuso C, Preziosi P et al. The secondary alcohol metabolite of doxorubicin irreversibly inactivates aconitase/iron regulatory protein-1 in cytosolic fractions from human myocardium. *FASEB J* 1998;12:541-51.
 41. Chen B, Peng X, Pentassuglia L, Chew Lim C, Sawyer DB. Molecular and cellular mechanisms of anthracycline cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol* 2007;7:114-21.
 42. Thorburn A, Frankel AE. Apoptosis and anthracycline cardiotoxicity. *Mol Cancer Ther* 2006;5:197-9.
 43. Xu Z, Lin S, Wu W, Tan H, Wang Z, Cheng C et al. Ghrelin prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity through TNF-alpha/NF-B pathways and mitochondrial protective mechanisms. *Toxicol* 2008;247:133-8.
 44. Vergely C, Delemasure S, Cottin Y, Rochette L. Preventing the cardiotoxic effects of anthracyclines: From basic concepts to clinical data. *Heart Metab* 2007;35:1-7.
 45. Kremer LCM, van der Pal HJJ, Offringa M, van Dalen EC, Voûte PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Ann Oncol* 2002;13:819-29.
 46. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J, Sager P, D'Souza A, Manatunga A, et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. Seven-year experience using serial radionuclide angiocardiology. *Am J Med* 1987;82:1109-18.
 47. Borow KM, Henderson IC, Neuman A, Colan S, Grady S, Papish S et al. Assessment of left ventricular contractility in patients receiving doxorubicin. *Ann Intern Med* 1983;99:750-6.
 48. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM, Gelber RD, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:2629-36.
 49. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Simbre V, Shaikh SI, Mone SM et al. Long-term enalapril therapy for left ventricular dysfunction in doxorubicin-treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2002;23:4517-22.
 50. Zambetti M, Moliterni A, Materazzo C, Stefanelli M, Cipriani S, Valagussa P, et al. Long-term cardiac sequelae in operable breast cancer patients given adjuvant chemotherapy with or without doxorubicin and breast irradiation. *J Clin Oncol* 2001;19:37-43.
 51. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great basis. 9th Ed. American Heart Association. Boston: Little Brown; 1994: 254.
 52. Ross RD, Daniels SR, Schwartz DC, Hannon DW, Shukla R, Kaplan S. Plasma norepinephrine levels in infants and children with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1987;59:911-4.
 53. Kremer LCM, Caro HN. Anthracycline cardiotoxicity in children. *N Engl J Med* 2004;351:120-1.
 54. Germanakis I, Anagnostatou N, Kalmant M. Troponins and natriuretic peptides in the monitoring of anthracycline cardiotoxicity. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:327-33.
 55. Dewey M, Müller M, Eddicks S, Schnapauff D, Teige F, Rutsch W, et al. Evaluation of global and regional left ventricular function with 16-slice computed tomography, biplane cineventriculography, and two-dimensional transthoracic echocardiography: Comparison with Magnetic Resonance Imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2034-44.
 56. Antman EM, Grudzien C, Mitchell RN, Sacks DB. Detection of unsuspected myocardial necrosis by rapid bedside assay for cardiac troponin T. *Am Heart J* 1997;133:596-98.
 57. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, Levy DE, Silverman LB, Lipsitz SR, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;351:145-53.