

Revisión

# **Quimioterápicos y Cardiotoxicidad: un enfoque actual y práctico para el clínico de una disciplina en pleno desarrollo**

## **Chemotherapy agents and cardiotoxicity: a current and user-friendly approach for the clinician, a developing discipline**

**Dr. Gabriel Parma**

Asistente de Cardiología,  
Departamento de Cardiología, Hospital  
de Clínicas, UdelaR. Montevideo.

**Dra. Natalia Lluberas**

Asistente de Cardiología,  
Departamento de Cardiología, Hospital  
de Clínicas, UdelaR. Montevideo.

**Dra. Cecilia Castillo**

Profesora Adjunta de Oncología,  
Departamento de Oncología, Hospital  
de Clínicas, UdelaR. Montevideo.

**Dra. Gabriela Ormaechea**

Profesora de Clínica Médica del  
Hospital de Clínicas, Hospital de  
Clínicas, UdelaR. Montevideo.

### **RESUMEN: Arch Med Interna 2013 - 35(2):37-47**

La cardiotoxicidad por fármacos quimioterápicos es un efecto adverso frecuente y esperado. En este sentido se ha creado una especialización, la cardiooncología, que tiene como principal objetivo la prevención de estos efectos. La forma de expresión de este fenómeno es muy variada, pudiendo manifestarse como: insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, eventos coronarios agudos y/o trastornos del ritmo. La clave en la prevención está en la individualización del riesgo cardiotoxico de cada paciente (en base a factores reconocidos como edad, sexo, irradiación mediastinal previa, tipo de fármaco, dosis acumulada, cardiopatía asociada previamente) y el riesgo potencial cardiotoxico de cada quimioterápico. En este sentido se han creado algoritmos de actuación fundamentados en la monitorización y el inicio de tratamiento precoz y oportuno de cada efecto, previniendo el mal mayor en cada paciente.

**Palabras clave:** Cardiotoxicidad, Quimioterápicos, Insuficiencia Cardíaca, Isquemia miocárdica, Hipertensión Arterial, Trastornos de ritmo.

### **ABSTRACT: Arch Med Interna 2013 - 35(2):37-47**

Chemotherapy-induced cardiotoxicity is a frequent and expected adverse effect. In that regard, a new branch of medicine (cardio-oncology) has been created with the key objective of preventing such effects. The form of expression of this phenomenon is varied, and may manifest itself as heart failure, hypertension, acute coronary events and/or rhythm disorders. The key for prevention lies on the individualization of each patient's cardiotoxic risk (based on well-recognized factors such as age, sex, history of irradiation of the mediastinum, type of drug, accumulated dosage, pre-existing associated heart disease) and the cardiotoxic potential of each chemotherapy agent. In that regard, decision trees have been developed based on the monitoring of patients and the early and timely start of therapy of each effect, preventing further damage in each patient.

**Keywords:** Cardiotoxicity, Chemotherapy agents, Heart failure, Myocardial ischaemia, Arterial hypertension, Rhythm disorders.

## **INTRODUCCIÓN**

Sin lugar a dudas con el advenimiento de nuevos fármacos quimioterápicos se ha logrado gran impacto en la reducción de la mortalidad en pacientes con cáncer, reconociendo que una de las principales debilidades de esta terapia es la cardiotoxicidad, siendo el "Talón de Aquiles" del tratamiento adyuvante en el cáncer. Con esta realidad y su impacto, en el año 2009 se creó la: "Sociedad Internacional de Cardio-On-

ciología" que tiene como objetivo principal promover la fusión entre ambas especialidades para protocolizar y unificar criterios en la prevención, diagnóstico y tratamiento oportuno de pacientes con cáncer que fueron o serán expuestos a tratamiento con quimioterápicos potencialmente cardiotoxicos<sup>(1)</sup>.

Si bien la cardiotoxicidad por quimioterápicos es una complicación reconocida, su frecuencia es sumamente variable y depende de varios aspectos: tipo de fármaco, dosis inicial y acumulada, asociación con irradiación mediastinal y

factores de riesgo del paciente a la cardiotoxicidad (edad, sexo, enfermedad cardiovascular previa) <sup>(2,3)</sup>.

En primer término, se debe definir operativamente el concepto de cardiotoxicidad. En este sentido, los grandes ensayos clínicos y grupos de trabajo que llevan a cabo estudios hace décadas, basan la definición de cardiotoxicidad en la aparición de síntomas de insuficiencia cardíaca y/o caída de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) pero con algunos matices en cuanto a los valores de caída de la FEVI. En forma práctica tomaremos la definición operativa pautada por el Primer Consenso Brasileiro de Cardio-Oncología que define cardiotoxicidad (por Insuficiencia Cardíaca) <sup>(5)</sup>:

GRADO I: reducción asintomática de la FEVI entre 10 a 20%.

GRADO II: Reducción de la FEVI por debajo del 20%, o por debajo del valor normal de FEVI.

GRADO III: Insuficiencia Cardíaca sintomática.

De todas formas destacamos que el concepto de cardiotoxicidad es mas amplio que solamente la toxicidad miocárdica *per se* y puede afectar el pericardio, tejido de conducción, vasos coronarios y vasculatura periférica, en la cual cada grupo farmacológico se correlaciona con el daño de cada sistema señalado (Figura 1) <sup>(4)</sup>. Este concepto ha motivado una clasificación según el periodo temporal de aparición de la cardiotoxicidad <sup>(5,6)</sup>:

Aguda (período que corresponde hasta los 14 días luego del tratamiento): alteraciones en la repolarización ventricular o en el intervalo QT, arritmias supraventriculares, arritmias ventriculares, eventos coronarios agudos, pericarditis, miocarditis.

Crónica (desde la finalización de la etapa aguda –14vo. día del fin del tratamiento– y puede aparecer hasta varios años después de su finalización): la manifestación casi excluyente de esta etapa en la insuficiencia cardíaca sistólica o diastólica, y que marca de por si elevada morbimortalidad.

Dados los conceptos mencionados, la presente se desarrollará en dos partes:

1. Análisis de cada grupo de fármacos y su conexión con la cardiotoxicidad
2. Revisión de los protocolos mas aceptados de cada efecto adverso cardiovascular (insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, hipertensión arterial y trastornos de ritmo).

## FÁRMACOS QUIMIOTERÁPICOS Y SU CONEXIÓN CON LA CARDIOTOXICIDAD

- Antraciclinas:
- Anticuerpos Monoclonales
- Agentes Alquilantes
- 5-fluorouracilo
- Alcaloides de la Vinca
- Taxanos
- Inhibidores de la Tirosín Quinasa
- Otros grupos (con menor frecuencia de cardiotoxicidad)

### Antraciclinas

Este grupo de antibióticos citotóxicos es de los más utilizados en pacientes oncológicos, tanto para tumores sólidos como hematológicos. Si bien se reconoce su efecto cardiotoxico, su incidencia real está directamente asociada a predictores de riesgo que se potencian en forma acumulada <sup>(7,8)</sup>, y de los cuales se destacan: avanzada, sexo femenino, dosis acumulada (como consenso global dosis acumulada  $\geq 200$  mg/m<sup>2</sup> favorece riesgo de disfunción diastólica, y dosis  $\geq 400$  mg/m<sup>2</sup> de disfunción sistólica), irradiación mediastinal precoz o concomitante, enfermedad cardiovascular previa (en cualquier estadio de insuficiencia cardíaca), y asociación con otros fármacos quimioterápicos potencialmente cardiotoxicos (fundamentalmente los listados en potenciales causantes de

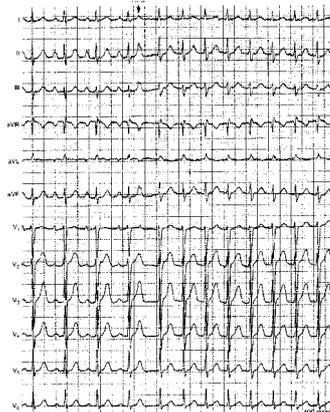
### Insuficiencia cardíaca:

- Antraciclinas
- Trastuzumab
- Ciclofosfamida en altas dosis
- Inhibidores de la tirosin quinasa
- Mitomicina C
- Cisplatino



### Trastornos del ritmo

- Antraciclinas
- Taxanos
- Trióxido de arsénico



### Hipertensión arterial (HTA)

• Agentes quimioterápicos que inhiben la angiogénesis (Ejemplo: Bevacizumab).



### Hipotensión arterial

- Etopósido
- Alemtuzumab
- Cetuxumab
- Rituximab
- IL2

### Isquemia miocárdica:

- 5-Fluorouracilo
- Capacitaban
- Taxanos
- Alcaloides Vinca
- Cisplatino

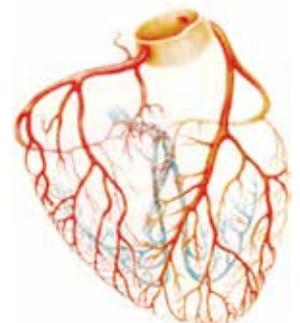


Fig. 1. Efecto cardiovascular de los fármacos quimioterápicos.

insuficiencia cardíaca).

El mecanismo patogénico de cardiotoxicidad es sumamente complejo y aún en parte desconocido, en el cual se destaca daño del miocito generado por acción directa de las antraciclinas: lesión de retículo sarcoplásmico y mitocondrial; modificación de las estructuras y función de las miofibrillas; modificación del acoplamiento, excitación y contracción; alteración en los influjos de calcio, apoptosis y pérdidas de la regeneración de músculo cardíaco. Estos fenómenos están gatillados por la producción de especies reactivas de oxígeno (aumento de stress oxidativo) y peroxidación lipídica de los miocitos que generan cambios en el ADN, ARN y transcripción proteica que, sumado a la degradación de miofilamentos, generan una franca disminución de las proteínas sarcoméricas de los miocitos (fenómenos denominado "sarcopenia cardíaca"). Estos hechos tienen como consecuencia la disfunción e hipertrofia de miocitos que sobreviven, con una limitada capacidad de regeneración del músculo cardíaco, reducción cualitativa y cuantitativa del número de miocitos con aumento de fibrosis, marcando un proceso de remodelación ventricular. Con esta fisiopatología se destaca que la administración de antraciclinas genera una lesión sobre el miocito dosis dependiente (habitualmente irreversible) con aumento de fibrosis miocárdica, generando disfunción diastólica precoz y sistólica tardía.

Desde el punto de vista clínico la cardiotoxicidad varía en función del tiempo de aparición y puede ser: aguda (hasta los 14 días del fin del tratamiento) o crónica (hasta varios años del inicio de tratamiento). Este aspecto temporal es muy importante considerando que en la etapa aguda el deterioro de la función ventricular es poco frecuente, expresándose básicamente por arritmias o derrame pericárdico. En crónicas predomina la caída de la FEVI como principal efecto cardiotoxicó (5,9-13).

La disfunción diastólica puede aparecer precozmente y debe ser considerada un predictor de riesgo de aparición de la propia disfunción sistólica, señalándose actualmente como un elemento importante a considerar para el diagnóstico de cardiotoxicidad.

### Anticuerpos Monoclonales

Este grupo de quimioterápicos presenta heterogeneidad en cuanto al tipo de potencial cardiotoxicó, hecho por el cual se analizará en forma independiente cada fármaco.

#### Trastuzumab

En 1998 la FDA aprobó el trastuzumab para el tratamiento del cáncer de mama metastásico y en 2006 fue aprobado para el tratamiento de la enfermedad precoz.

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el dominio extracelular del receptor del HER 2 neu (Receptor del factor de crecimiento epidérmico) con alta afinidad y especificidad por este. Este receptor es miembro de la familia de receptores transmembrana tirosin kinasa. El mismo es fundamental para la diferenciación, crecimiento y proliferación celular. La amplificación/sobreexpresión del gen ocurre en 25-30% de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama. Esta mutación se asocia con curso más agresivo de la enfermedad y mal pronóstico (15).

Actualmente está indicado en el tratamiento de las pacientes portadoras de cáncer de mama invasivo con sobreexpresión/amplificación del HER 2. En el contexto de la adyuvancia las pacientes con axila positiva y/o tumores mayores a 1 cm que lo reciben durante 12 meses (si bien la duración no está completamente establecida) se benefician de este

tratamiento que ha demostrado disminuir el riesgo de recaída y muerte. En la enfermedad metastásica la combinación de trastuzumab con quimioterapia ha evidenciado un aumento en la tasa de respuesta, de supervivencia libre de progresión y de la sobrevida global versus quimioterapia sola (16-18).

Aunque en fase preclínica el trastuzumab no reveló toxicidad cardíaca, el primer estudio fase III reportó una disfunción cardíaca significativa en combinación con otras terapias. Globalmente la cardiotoxicidad asociada a trastuzumab oscila de 3 a 7%, que puede aumentar a 27% cuando es utilizado concurrentemente con antraciclicos. Estudios a largo plazo han sugerido que la cardiotoxicidad sería parcialmente reversible con la retirada del medicamento con o sin mediar intervenciones médicas adicionales (17).

El mecanismo de cardiotoxicidad medida por trastuzumab, si bien no está completamente entendido, sería diferente al de las antraciclinas. Con la premisa de que el efecto principal antineoplásico de este fármaco se debe a la unión del dominio extracelular del HER2, inhibiendo la traducción de señal para el crecimiento celular, se señala como principal causante el bloqueo de los receptores HER2 en la superficie de las células miocárdicas y la consecuente inhibición de la señalización cardíaca de este receptor, causando fundamentalmente depleción de ATP y disfunción contráctil. Este hecho genera un mecanismo cardiodepresor habitualmente *dosis no dependiente y reversible*—en contraste con el efecto generado por antraciclinas—, salvo que se inhiba los receptores en forma permanente, en la cual está demostrado en estudios experimentales un daño cardíaco permanente. Este efecto potencialmente reversible está claramente demostrado, considerando que la mayoría de los pacientes con disfunción cardíaca inducida por este fármaco presentan caídas asintomáticas de la FEVI, que revierte en semanas si se suspende la quimioterapia e inicia tratamiento estándar de la insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica. Solo un pequeño porcentaje evoluciona a la Insuficiencia Cardíaca progresiva e irreversible (13,19).

Al igual que con las antraciclinas existen factores de riesgo de cardiotoxicidad que el clínico debe reconocer antes del inicio del tratamiento. Estos son: Edad avanzada; asociación con dosis acumulada elevada de antraciclinas ( $\geq 300$  mg/m<sup>2</sup>); factores cardiovasculares potencialmente generadores de insuficiencia Cardíaca (insuficiencia cardíaca estadio A) como HTA, diabetes, enfermedad coronaria, obesidad; radiación mediastinal precoz o concomitante; disfunción sistólica previa (5,20).

#### Bevacizumab

Este fármaco presenta una demostrada actividad antitumoral frente a tumores sólidos (mama, colon, pulmón); y tiene como paradigma de acción molecular la inhibición del factor de crecimiento endotelial. Su potencial cardiotoxicó está en la generación de hipertensión arterial (HTA) de novo, que se puede ver hasta en un 30-40% de los pacientes, pero que excepcionalmente no se controla con tratamiento y obliga a su suspensión (22). La evolución a complicaciones graves de la HTA (encefalopatía hipertensiva, hemorragias intracraneanas) es muy poco frecuente, y solamente en estos casos es obligatorio su suspensión.

La aparición de insuficiencia cardíaca es muy poco frecuente y mantiene el mismo perfil de acción que el trastuzumab.

Este fármaco también se ha asociado a eventos trombóticos: arteriales (como por ejemplo evento coronario agudo) y venosos (4,5); pero aún se reconoce como una entidad poco

conocida y sin un protocolo claro de acción, que debemos considerar en presencia de pacientes que estén bajo este tratamiento e instalen dichas complicaciones.

#### *Alentuzumab, Cetuximab, Rituximab*

Los 3 grupos farmacológicos tienen en común la asociación con hipotensión arterial<sup>(6)</sup>:

- **Alentuzumab** (AC monoclonal anti-CD52) utilizado en el tratamiento de neoplasias hematológicas y se asocia con hipotensión en la primera semana de su administración.
- **Cetuximab** (AC monoclonal que se liga al factor de crecimiento epidérmico) utilizado en algunos carcinomas metastásicos, y se asocia con hipotensión sintomática en la primera dosis de su administración.
- **Rituximab** (Ac anti-CD20) utilizado en el Linfoma No Hodgking, se asocia con hipotensión fundamentalmente relacionado con la velocidad de infusión y puede obligar a su suspensión transitoria.

#### **Agentes Alquilantes**

Los fármacos de este grupo que se asocian a cardiotoxicidad son: Ciclofosfamida, Cisplatino y Mitomicina.

##### *Ciclofosfamida*

La ciclofosfamida pertenece al grupo Alquilantes, actuando directamente en el ADN formando enlaces covalentes y causando inhibición de la replicación celular, considerado actualmente un esquema terapéutico importante en varios planes de quimioterapia<sup>(4)</sup>.

Este grupo se asocia principalmente a la aparición de insuficiencia cardíaca con un porcentaje que depende fundamentalmente de los factores de riesgo de cardiotoxicidad como son: dosis elevadas del fármaco (considerado el factor de riesgo más importante), asociación con antraciclinas, disfunción sistólica previa a su uso, irradiación mediastinal previa o concomitante. Con la asociación de estos factores se puede alcanzar hasta un 20% de cardiotoxicidad.

Si bien dicho mecanismo es sumamente complejo, podemos resumirlo en que se produce un daño endotelial de la microvasculatura con daño de miocitos (por formación de radicales libres), hemorragia y edema intersticial, con formación concomitante de trombosis microvascular y áreas de isquemia. Esto generaría inicialmente disminución de la complacencia ventricular, disfunción diastólica precoz y en forma más tardía disfunción sistólica<sup>(5,9)</sup>. Si bien la cardiotoxicidad generada por ciclofosfamida puede ser reversible con la suspensión del fármaco (luego de 10 días aproximadamente), pueden pasar inadvertidos desde el punto de vista clínico y evidenciar una insuficiencia cardíaca meses o años posteriores. En este sentido, se aconseja la monitorización frente a la presencia de los factores de riesgo mencionados, marcando la importancia de una dosis total > a 170 mg/kg por ciclo, y/o asociación con fármacos potencialmente cardiotoxícos<sup>(5)</sup>.

##### *Cisplatino*

Si bien el mecanismo es desconocido, se propone que genere daño mitocondrial, con exposición al miocitos a metabolitos tóxicos y generación de apoptosis<sup>(9)</sup>.

Los dos principales efectos cardiotoxícos descriptos son la disfunción ventricular izquierda y la aparición de eventos coronarios agudos. En este sentido se conoce poco sobre la real incidencia y los predictores de riesgo de estos dos efectos.

##### *Mitomocina*

Este agente alquilante interfiere con la estructura y función del ADN. Con un mecanismo desconocido, su cardiotoxicidad no es un hecho frecuente y se asocia a la generación de insuficiencia cardíaca, fundamentalmente con el uso concomitante de antraciclina<sup>(4)</sup>.

#### **5-fluorouracilo**

El 5 fluorouracilo actúa inhibiendo la síntesis del material genético al ser similar a las pirimidinas, ocasionando como principal efecto cardiotoxíco: evento coronario agudo.

Si bien el mecanismo aún es discutido, se plantea un daño endotelial directo y la activación de factores de la coagulación que generarían mecanismos de vasoespasmo y/o trombosis coronaria *in situ*<sup>(21,22)</sup>.

Como premisa importante en la evaluación de su cardiotoxicidad destacamos que la aparición de un evento coronario agudo presenta una incidencia en pacientes sin enfermedad coronaria previa de 1%, pero puede llegar hasta el 4,5% cuando existe este antecedente. Otro hecho relevante es que su incidencia es muy elevada cuando el paciente presentó episodio previo de cardiotoxicidad por este fármaco, desaconsejándose su uso frente a este antecedente<sup>(4,22)</sup>.

**Capecitabine:** derivado del 5 FU, genera efectos similares, asociándose fundamentalmente con la aparición de eventos coronarios agudos, realizándose la mismas salvedades que para el 5 fluorouracilo.

#### **Alcaloides da vinca (vincristina)**

Se destaca como principal efecto cardiotoxíco la isquemia miocárdica secundaria al vasoespasmo de las arterias coronarias.

Dado que este efecto cardiotoxíco presenta una baja incidencia y además el mismo se reporta con baja mortalidad y reversible con la suspensión del fármaco, su uso no está desaconsejado en pacientes portadores de coronariopatía, aunque se aconseja la monitorización clínica continua<sup>(5,23)</sup>.

#### **Taxanos (paclitaxel, docetaxel)**

Este fármaco, de acción directa contra los microtúbulos, presenta potencial cardiotoxicidad por la afectación de tres polos cardiovasculares: promueve la generación de arritmias, isquemia miocárdica e insuficiencia cardíaca.

El desarrollo de arritmias está vinculado fundamentalmente a la liberación de histamina, con potencial efecto favorecedor de ritmos rápidos o lentos. En este contexto destacamos que el trastorno más frecuente es la bradicardia sinusal, reportándose casos aislados de BAV de alto grado o completo. En cuanto al desarrollo de ritmos rápidos se han reportado casos de taquicardia sinusal persistente, taquicardias ventriculares y extrasístoles ventriculares, hechos habitualmente autolimitados y que se producen durante su infusión y, raramente obligan a sus suspensión<sup>(24,25)</sup>.

Estos agentes antimicrotúbulos también se han asociado a la generación de eventos coronarios agudos, debido a vasoespasmo coronario, favorecida por la liberación de histamina<sup>(26)</sup>.

En cuanto a su asociación con insuficiencia cardíaca se ha relacionado la misma con el uso concomitante de antraciclinas. En este aspecto se han reportado casos con la asociación: Paclitaxel con Doxorubicina, dada la interacción que produce el primero de estos fármacos disminuyendo el *clearance* de Doxorubicina, con el consiguiente aumento en plasma, y el potencial efecto cardiotoxíco de esta antraciclina. Dado este concepto se sugiere administrar esta asociación.

ción con una dosis máxima de Doxorubicina que no supere los 380 mg/m<sup>2</sup> (5). La asociación de Paclitaxel con el resto de antracíclicos es segura y, habitualmente no produce este efecto cardiotoxico (27).

Estos efectos descritos no contraindican la administración de Taxanos frente a pacientes con disfunción sistólica previa, enfermedad coronaria conocida ni en pacientes con antecedentes de arritmias supraventriculares ni ventriculares (5); pero exige un control y monitorización más estricto de estos efectos fundamentalmente, en las condiciones descritas en cada complicación.

## INHIBIDORES DE LA TIROSÍNA QUINASA

Este grupo presenta gran heterogeneidad de efectos cardiotoxicos que esquematizaremos brevemente:

- **Imatinib, Dasatinib y Nilotinib:** son utilizados para el tratamiento de leucemias mieloides crónicas, leucemias linfoblásticas o tumores gastrointestinales (tipo GIST); se han asociado a caída de la FEVI vinculados a pérdida de masa miocárdica con una baja –pero no despreciable– incidencia de cardiotoxicidad, fundamentalmente en la población añosa (4).

Otro efecto cardiotoxico a destacar –fundamentalmente con el Nilotinib– es la aparición en el electrocardiograma de QT largo (28). Se destaca en relación a ello, que los fármacos **Erlotinib y Gefitinib** (utilizados en algunos cánceres de pulmón) también se ha reportado casos de QT largo adquirido vinculados a su administración. Lógicamente en este grupo de pacientes de desaconseja la administración concomitante de fármacos que alarguen el intervalo QT.

- **Lapatinib,** utilizado en algunos casos de cáncer metastásico de mama, excepcionalmente evidencia caída de la FEVI, que es habitualmente asintomática y transitoria (29).
- **Sunitinib:** este fármaco quimioterápico, indicado en algunas neoplasias renales, y frente al fracaso con Imatinib en pacientes con tumores GIST (*Tumor del Estroma Gastrointestinal*), actualmente exige una preocupación en cuanto a su cardiotoxicidad, dado que se ha evidenciado una importante incidencia de HTA, disfunción ventricular izquierda e isquemia miocárdica, siendo necesario una evaluación de riesgo cardiovascular exigente previo a su uso, buscando fundamentalmente predictores de riesgo de cardiotoxicidad (5). De todas formas se describe que la incidencia de disfunción ventricular izquierda es baja y reversible.

## Otros grupos

### (con menor frecuencia de cardiotoxicidad)

- **Interleuquina-2 (IL-2) e Interferón:** Estos 2 grupos tienen en común que frente a su infusión presentan potencial riesgo de hipotensión, fundamentalmente en las primeras horas de su administración. En casos excepcionales podrían causar arritmias, isquemia miocárdica o miocardiopatías (30-31).
- **Inhibidores de receptores estrogénicos (Tamoxifenos, inhibidores de la aromatasas):** los principales efectos cardiotoxicos son los vinculados al aumento de la incidencia de trombosis arterial y venosa que genera este grupo (32). En este contexto se recomienda la monitorización de eventos cardiovasculares en pacientes con el uso de estos quimioterápicos que estén expuestos a factores de riesgo para enfermedad aterosclerótica y tromboembolismo (clase II a) (5).

- **Talidomida:** este quimioterápico con efecto anti-angiogénico (usado, por ejemplo, en el tratamiento del mieloma múltiple) presenta como principal efecto cardiotoxico la formación de tromboembolismo, vinculado esencialmente al aumento de la agregabilidad plaquetaria, con una incidencia variable que va desde 5 a 60%, y que dependerá directamente de factores de riesgo adyuvantes que debemos reconocer al momento de su administración. Estos factores son: edad avanzada, historia previa de tromboembolismo, inmovilidad, trombofilia hereditaria, perioperatorio, uso concomitante de dexametasona y/o Doxorubicina (9).

Dado que estos factores de riesgo potencian la incidencia de tromboembolia venosa, está en discusión la necesidad de profilaxis, pautándose (en algunas recomendaciones de expertos como clase II) el uso de AAS en caso de presentar un factor de riesgo; el uso de HBPM (heparina de bajo peso molecular) o warfarina en caso de presentar dos o más factores de riesgo, o asociar al tratamiento dexametasona y/o Doxorubicina (5,32). De todas formas destacamos que esto aún es un punto de debate.

- **Trióxido de Arsénico:** este fármaco utilizado en leucemias promielocíticas, tiene como efecto cardiotoxico excluyente el alargamiento del intervalo QT, generado fundamentalmente por la inhibición de canales de K del tejido miocárdico (34). En este caso se recomienda la realización de ECG diario en el marco de su administración; y evitar el uso de drogas concomitantes que alarguen el intervalo QT.

## Sistematización de cada efecto cardiotoxico

### *Insuficiencia cardíaca*

Como ya se mencionó la incidencia de la disfunción ventricular sistólica y/o diastólica es muy variable y depende de factores de riesgo clásicos como son: la edad avanzada, la disfunción ventricular previa, la asociación de fármacos quimioterápicos, la dosis elevada acumulada del fármaco y velocidad de infusión rápida, la insuficiencia renal crónica y la susceptibilidad genética. En este sentido -en teoría- cualquier fármaco podría causar cardiotoxicidad, pero la evidencia nos indica que existen quimioterápicos que son paradigmáticos por la frecuencia de su uso y la propia patogenia con la cual pueden generar daño miocárdico, como lo es el grupo de Antraciclina y Trastuzumab, y en los cuales se basa esta revisión (1).

En base a la epidemiología señalada previamente, la guía publicada en la revista de la Sociedad Brasileira de Cardiología denominada “*Primera Directriz Brasileira de Cardio-oncología*” propone clasificar a la cardiotoxicidad según la alteración histopatológica causante y la evolución clínica de pacientes sometidos a estos fármacos (1,5). En este sentido clasifica en **Cardiotoxicidad tipo 1** los efectos tóxicos causados por el grupo de Antraciclina y agentes Alquilantes, caracterizándose por caída de la FEVI **en forma irreversible y dosis dependiente. La cardiotoxicidad tipo 2** tiene como representante a los efectos tóxicos generados por el trastuzumab, sunitinib o lapatinib, caracterizada por una **disfunción sistólica reversible, sin clara asociación con la dosis, resultando en un mejor pronóstico** (si se suspende a tiempo el fármaco) .

Dado que los mecanismos son muy disímiles entre ambos grupos, debemos realizar una sistematización diferente en cuanto a su encare diagnóstico-terapéutico:

**Cardiotoxicidad: tipo 1****Antraciclina**

Como concepto más importante y práctico se destaca que este grupo genera un daño del miocito que es dosis dependiente (acumulativo) y se asocia, por ende, a disfunción diastólica precoz y sistólica tardía.

Dados los efectos cardiotóxicos descriptos, el Instituto Nacional del Corazón Americano define la cardiotoxicidad por Antraciclina como una reducción absoluta de la FEVI por debajo del 50% y/o una caída de 10% de la FEVI en relación al valor inicial, y/o la aparición de síntomas o signos de insuficiencia cardíaca (14), hecho que motivó la indicación formal de seguimiento clínico-ecocardiográfico en forma seriada y pautada según la estratificación de riesgo realizada en cada paciente.

**Estratificación**

En este sentido y con carácter práctico, se destaca que la incidencia de cardiotoxicidad por este grupo depende básicamente de los predictores de riesgo clínicos, pautándose que todos los pacientes sometidos a quimioterapia deben tener una evaluación clínica inicial cuidadosa, donde se evalúen los factores de riesgo cardiovascular que aumenten el riesgo de cardiotoxicidad y que debemos conocer para una correcta estratificación, previo al inicio de su uso (4,5,35,36):

- Edad mayor a 70 años
- Sexo femenino
- Irradiación mediastinal previa
- Antecedentes de enfermedad cardiovascular (insuficiencia cardíaca estadio A-B-C-D)
- Dosis acumulativa que excede los siguientes límites: Doxorubicina 400-550 mg/m<sup>2</sup>; Epirubicina 900-1000 mg/m<sup>2</sup>, Daunorubicina 550-800 mg/m<sup>2</sup>.
- Modo de infusión: rápido.
- Asociación con otros quimioterápicos que generen lesión en el miocito: Trastuzumab; Ciclofosfamida en altas dosis; Inhibidores de la tirosin kinasa; Mitomicina; Cisplatino; Taxanos.

**DIAGNÓSTICO Y MONITORIZACIÓN DE LA CARDIOTOXICIDAD**

La evaluación inicial y monitorización de los pacientes que serán expuestos a estos quimioterápicos consta de: análisis pormenorizado de predictores de riesgo ya señalados, exclusión de pacientes con evidencia clínica y/o imagenológica de Insuficiencia Cardíaca, e identificación en la evolución de pacientes con caída de la FEVI acompañado –o no– de síntomas (37).

A continuación se describen brevemente los instrumentos pautados a utilizar en la evaluación inicial y en la monitorización de estos pacientes:

**ECG** (electrocardiograma): debe realizarse rutinariamente en la evaluación inicial de pacientes con uno o más factores de riesgo de cardiotoxicidad, y/o frente a la aparición de elementos sospechosos de insuficiencia cardíaca. En la evolución (6 meses a 1 año) de pacientes que finalizaron el tratamiento y presentaron uno o más factores de riesgo de cardiotoxicidad en la evaluación inicial.

Los signos a buscar son aquellos que marquen lesión estructural cardíaca (bloqueo completo de rama izquierda, sobrecargas ventriculares, arritmias ventriculares o supra-ventriculares) (5).

**Métodos de Imagen:** debe realizarse la estimación de la FEVI previo al inicio del tratamiento, siendo el ecocardiogra-

ma la opción más aceptada para esta medida, dado su bajo costo, fácil acceso, carácter no invasivo, sin necesidad de radiación y con excelente reproducibilidad (36-38); destacando que las opciones manejadas frente a la mala ventana que puede tener el ecocardiograma son la: Cardioresonancia o la Ventriculografía con Radioisótopos.

En este sentido, diversas directrices internacionales recomiendan la evaluación de FEVI en diferentes etapas de la administración de estos fármacos:

- A todo paciente antes del inicio del tratamiento, y una vez finalizado el mismo.
- Durante el tratamiento: cuando la dosis acumulada Doxorubicina sea > de 200 mg/m<sup>2</sup> (si no supera esta dosis no es necesario, salvo que instale síntomas).
- 3, 6 y 12 meses luego de la finalización de la terapia (si dosis acumulada es < de 300 mg/m<sup>2</sup> puede realizarse a los 6 meses y al año; si dosis < 200 mg/m<sup>2</sup> se controlará al año de finalizado el tratamiento)
- Una vez finalizado este plazo anual debe valorarse cada 1-2 años (dependiendo de la dosis acumulada: si es < a 300 mg/m<sup>2</sup> el seguimiento puede ser cada 2 años).
- Una vez concluidos los 5 años de seguimiento solo quedarán bajo seguimiento eco- cardiográfico anual aquellos pacientes que instalen síntomas de Insuficiencia cardíaca (reconociendo que la cardiotoxicidad por Antraciclina puede aparecer incluso a más de 10 años del tratamiento), o cuando recibió una dosis acumulada > 300 mg/m<sup>2</sup>.

Con estas premisas son criterios aceptados de cardiotoxicidad, y probable suspensión del fármaco: reducción de FEVI mayor de 10-20%, y/o una reducción para valores absolutos menor que el 50% (1,5,15,36,37).

Es de destacar que el uso de este protocolo redujo considerablemente la insuficiencia cardíaca clínica como máxima expresión de la cardiotoxicidad, dado que si se la reconoce precozmente en el seguimiento y se suspende el fármaco inmediatamente, se puede evitar un daño miocárdico irreversible (5,7).

Existen desventajas con el uso de esta estrategia dado que es conocido el hecho de que la FEVI puede fallar en la detección de cambios precoces de disfunción y, en muchos casos, cuando se detecta, se produce un fenómeno de irreversibilidad del mismo, hecho por el cual grupos de trabajo referentes en el tema están valorando la posibilidad de validar parámetros ecocardiográficos y marcadores séricos precoces que desenmascaren la cardiotoxicidad en etapa de reversibilidad. Aunque su uso está en etapa de investigación, y aún no está pautado su utilización como método diagnóstico que cambie la terapéutica, pero sí como elemento de alarma a un seguimiento más estricto.

En cuanto a estos parámetros ecocardiográficos se subrayan los siguientes:

- Las alteraciones en la función diastólica del ventrículo izquierdo pueden preceder a la aparición de disfunción sistólica, siendo un marcador útil para el diagnóstico precoz de cardiotoxicidad (29).
- Una línea muy fuerte de investigación actual postula que el análisis de la deformación y velocidad de deformación miocárdica utilizando nuevas técnicas ecocardiográficas como Doppler tisular o Speckle Tracking, podrían ser muy útiles para el diagnóstico precoz de disfunción ventricular (antes que los parámetros convencionales como la caída de la FEVI), marcándose que la reducción de la deformación pico longitudinal mayor a un 10% identificaría pacientes con daño miocárdico por antraciclina que reducirían la FEVI a corto plazo (5,37,40-43).

**Marcadores Cardíacos:** en relación a los marcadores séricos de daño miocárdico, está claramente demostrado que el aumento de troponinas predice un daño miocárdico precoz. Su elevación se ha informado como predictor de morbilidad cardíaca subclínica y clínica en pacientes con antraciclina, planteándose como una estrategia atractiva que permite plantear la necesidad de suspender el tratamiento de quimioterapia precozmente e iniciar medidas cardioprotectoras.

En este contexto más importante que el simple valor aumentado de una medida, es el valor persistentemente aumentado de este marcador (mayor a un mes luego del uso del quimioterapia) dado que marca una probabilidad aproximada de 85% de presentar eventos cardíacos al año de seguimiento. A su vez, las troponinas persistentemente negativas marcan un alto valor predictivo negativo a un año, estratificando un grupo de muy bajo riesgo de cardiotoxicidad. Si bien hay consenso en cuanto a la utilidad de la troponina como marcador de riesgo de cardiotoxicidad, aún no está claro cuáles deben ser los intervalos de medición de la misma para su correcta utilización. En este sentido la guía de la Sociedad Brasileña de Cardiología denominada "*Primera Directriz Brasileña de Cardiooncología*" plantea la dosificación precoz de troponinas (previo al inicio de tratamiento, y posteriormente a las 24 y 72 hs luego de cada ciclo) en pacientes de alto riesgo de cardiotoxicidad; y dosificación sistemática (independientemente del riesgo de cardiotoxicidad) un mes luego de cada ciclo<sup>(5,37,43-46)</sup>. Si bien operativamente la aparición positiva de estos marcadores no pauta la suspensión del fármaco, debe considerarse en este grupo la realización de un seguimiento estricto clínico-ecocardiográfico, estando muy atentos a parámetros pautados de cardiotoxicidad directa.

El uso del BNP es más discutido, y dado la escasa evidencia que hay en este sentido no hay consenso actual en cuanto a su utilización para diagnóstico o seguimiento.

### Prevención de cardiotoxicidad

Existen varias medidas que se han ido pautando para prevenir la cardiotoxicidad: evitar dosis acumuladas excesivas y aumentar el tiempo de infusión (evitando los bolos); generar antraciclina con cápsula liposomal (dado que el mayor tamaño le impide atravesar el endotelio normal y el miocardio, pero sí puede difundir al tumor); generar análogos menos tóxicos (como la Epirubicina, Mitoxantrona).

Concomitantemente, debemos considerar los factores de riesgo y la evidencia de marcadores de lesión miocárdica precoz (troponinas y/o ecocardiográficos), y frente a la aparición de algunos de estos factores está demostrado que el tratamiento con IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) y b-bloqueantes (particularmente el carvedilol) previene la progresión y el desarrollo de miocardiopatía sintomática<sup>(46-49,52)</sup>.

Otra medida profiláctica es la administración de Dextrazoxane (como quelante de hierro) que actúa inhibiendo la peroxidación de la membrana lipídica (potente acción antioxidante). Esta molécula ha sido considerada en varios estudios y se ha demostrado su beneficio cardioprotector -en pacientes de alto riesgo- en la prevención de Insuficiencia cardíaca en la población que recibe este quimioterápico<sup>(5,50-52)</sup>.

Con estas consideraciones la *Primera Directriz Brasileña de Cardiooncología* y el grupo europeo de oncología pautan<sup>(5,37)</sup> en cuanto a la prevención de cardiotoxicidad:

- Uso de IECA y Carvedilol en pacientes con evidencia de lesión miocárdica precoz (troponina y/o ecocardiográfica) luego del tratamiento.
- Uso de Dextrazoxane previo a la quimioterapia -para pre-

vencción de Insuficiencia Cardíaca- en pacientes con alto riesgo de cardiotoxicidad (en este sentido la indicación más estudiada y aceptada son las pacientes con cáncer de mama metastásico -que tengan la enfermedad controlada- y que hayan superado una dosis acumulada de 300 mg/m<sup>2</sup>).

### Tratamiento de la cardiotoxicidad

La disfunción ventricular izquierda generada por antraciclina se consideró durante mucho tiempo una entidad irreversible y con muy mal pronóstico a corto plazo, hecho que ensombrecía el pronóstico de la enfermedad oncológica de base. Esto se ha ido revirtiendo con el advenimiento de esta especialidad (Cardiooncología) que ha hecho que cada vez se diagnostique más precozmente esta entidad y se pueda frenar la progresión de la Insuficiencia Cardíaca.

En este sentido la evidencia ha avanzado, pautándose el tratamiento con fármacos que demostraron disminuir su progresión y reducir la morbi-mortalidad de esta entidad en forma precoz, una vez pautado que existe cardiotoxicidad manifiesta, definida como: reducción de FEVI mayor de 20% en relación al valor inicial y/o una reducción para valores absolutos menor a 50%.

Así las guías las guías recientes más importantes pautan<sup>(5,37)</sup>:

- 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.
- Uso de IECA y β-bloqueantes (carvedilol, bisoprolol, metoprolol de liberación prolongada) en pacientes con disfunción sistólica sintomática o asintomática a la mayor dosis tolerada.

El resto de la pautas siguen el común denominador (en cuanto a las indicaciones higiénico-dietéticas-medicamentosas) de cualquier insuficiencia cardíaca. El trasplante queda reservado fundamentalmente para la insuficiencia Cardíaca refractaria con más de 5 años sin recidivas del neoplasma.

### Ciclofosfamida

Los pacientes con mayor riesgo son aquellos que serán expuestos a una dosis total >180 mg/kg por ciclo y/o asocien quimioterápicos potencialmente cardiotoxicos, sugiriéndose en este grupo de riesgo<sup>(4,5)</sup>:

- Monitorización ecocardiográfica previo, durante y posterior a su administración
- Tratamiento con IECA y Carvedilol en pacientes que iniciarán tratamiento y tienen FEVI menor a 50% al inicio del tratamiento.

### Cisplatino

Dado el escaso conocimiento de su real incidencia y fisiopatología se sugiere recomendaciones similares a las realizadas para la ciclofosfamida: evaluación clínica y ecocardiográfica en pacientes con elementos sugestivos de insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria conocida o cargados factores de riesgo coronarios; iniciando IECA y carvedilol frente a la presencia de FEVI < 50% previo al inicio de la terapia con cisplatino<sup>(5)</sup>.

### Mitomicina

Se recomienda como único consejo formal: la realización de ecocardiograma previo al inicio del tratamiento, y el inicio de IECA y carvedilol previo a su uso frente a una FEVI < 50%<sup>(4,5)</sup>.

## Cardiotoxicidad: tipo 2

### Trastuzumab

Es importante destacar en primera instancia que el efecto cardiodepresor tiene carácter transitorio y reversible al suspender la medicación, con un tiempo de recuperación de la FEVI de aproximadamente un año, siendo esta una importante diferencia con el tipo 1.

Su incidencia es muy variable, dependiendo de los factores de riesgo asociados, por ejemplo varía desde un 5 a un 30% si se utiliza solo o asociado a Antraciclinas. Esta incidencia también aumenta con la edad, enfermedad cardiovascular previa, antecedentes de radioterapia y/o quimioterapia previa, siendo estos los principales factores de riesgos asociados a cardiotoxicidad<sup>(15,17-20,54,55)</sup>. En este sentido la cardiotoxicidad por este grupo ha disminuido francamente, simplemente con la mejor y más estricta monitorización de los factores de riesgo y la intención de evitar el uso concomitante de Antraciclinas.

### Diagnóstico, monitorización y tratamiento de la cardiotoxicidad

Uno de los grupos de trabajo de investigación con Trastuzumab más importante ha reevaluado y redefinido la cardiotoxicidad en los siguientes criterios (considerando cardiotoxicidad con uno o más de los mismos)<sup>(54)</sup>:

- Cardiomiopatía con disminución de la FEVI.
- Presencia de síntomas y/o signos de Insuficiencia Cardíaca
- Disminución de al menos el 5% de la FEVI basal y FEVI menor a 55% con síntomas.
- Disminución de más de 10% de la FEVI basal y FEVI menor a 55% sin síntomas.

Siguiendo el mismo concepto de potencial reversibilidad, los grupos de trabajo y las guías al respecto más importantes en cardioncología pautan las siguientes indicaciones en cuanto a monitorización, seguimiento y tratamiento (considerando que la mayoría se basa en escasos ensayos clínicos, fundamentos fisiopatológicos y principalmente opinión de expertos)<sup>(5,37,55)</sup>:

### Monitorización

- Seguimiento ecocardiográfica (de la FEVI): antes del inicio del tratamiento, y luego de 3,6 y 12 meses del tratamiento; o frente a la aparición de cualquier síntoma cardiovascular.
- Análisis del riesgo-beneficio de su administración en pacientes con factores de riesgo para cardiotoxicidad.
- Iniciar terapia con Trastuzumab en pacientes con FEVI < 55% cuando el beneficio supere el riesgo (y con intensa monitorización clínica-sérica-ecocardiográfica precoz).

### Seguimiento y Tratamiento

- Caída hasta 10% de la FEVI en forma asintomática (fundamentalmente si mantiene el rango > 55%): mantener el tratamiento y repetir el ecocardiograma mensualmente.
- Caída hasta 10-15% de la FEVI asintomática (fundamentalmente si mantiene el rango > 40%): mantener el tratamiento, comenzar con Carvedilol y IECA, y repetir el ecocardiograma en 2-4 semanas: y si no hay recuperación de FEVI suspender el tratamiento con trastuzumab.
- Caída > 15% de la FEVI o FEVI < 30% –asintomática–: suspender el tratamiento, comenzar con Carvedilol y IECA, y repetir el ecocardiograma en 2-4 semanas: si la FEVI es > 45% retomar el tratamiento (sino mantener

suspendido en forma definitiva).

- Caída hasta 10% de la FEVI en forma sintomática (fundamentalmente si mantiene el rango > 55%) mantener el tratamiento, comenzar con Carvedilol y IECA, y repetir el ecocardiograma en 2-4 semanas: Si FEVI permanece estable o mejora mantener el tratamiento (si hay declinación de la FEVI suspender en forma definitiva).
- Caída > 15% de la FEVI en paciente sintomáticos (independientemente del valor basal): comenzar con Carvedilol y IECA y suspender el Trastuzumab en forma definitiva.

Con estas premisas avaladas por la literatura internacional destacamos que incluso en los pacientes con caída significativa de FEVI, dado su carácter de reversibilidad, debe iniciarse el tratamiento oportuno de insuficiencia Cardíaca, monitorizar la FEVI en forma estricta. y con seguimiento evolutivo decidir la suspensión -o no- del tratamiento con Trastuzumab.

### Isquemia Miocárdica

Los eventos coronarios agudos en el contexto del cáncer se pueden sistematizar por 3 causas fisiopatológicas que pueden coadyuvarse o potenciar la causa principal de un evento coronario agudo: ruptura de una placa vulnerable, estado protrombótico generado por la propia patología neoplásica que motiva aumento de la agregabilidad plaquetaria y aumento de factores procoagulantes, y los generados por el propio tratamiento del cáncer (tanto con la radioterapia como con la quimioterapia)<sup>(9,57)</sup>. Los fármacos quimioterápicos que tienen esta propiedad son por orden de frecuencia<sup>(5)</sup>: antimitóticos (Capacitaban,5-fluorouracilo), antimicrotúbulos (Paclitaxel e Docetaxel), anticuerpos monoclonales (bevacizumab), inhibidores de tirosina-quinasa (sorafenib, sunitinib), alcaloides de vinca (vincristina).

Dadas las características mencionadas en este grupo de fármacos, se realizan las siguientes recomendaciones para su uso<sup>(5)</sup>:

- Suspensión inmediata de los fármacos en pacientes que comienzan con dolor torácico (que orienten a ángor inestable o IAM): Indicación de tipo I, C
  - Monitorización continúa de pacientes que presentan factores de riesgo para cardiotoxicidad por estos fármacos: Indicación de tipo IIa,C
  - Se desaconseja la reutilización de estos fármacos en pacientes que presentaron Síndrome Coronario agudo (bajo su uso): siendo esto una indicación de tipo III, C.
- En cuanto al manejo de la terapia farmacológica y/o instrumental dada la escasa evidencia y lo complejo del análisis de todos los factores coadyuvantes de complicaciones, todas las guías y actualizaciones al respecto recomiendan utilizar lo pautado por la AHA/ACC en sus guías de Síndromes coronarios agudos, aunque se realizan en algunas pautas puntualizaciones de describiremos:
- Los stent con drogas conllevan una preocupación adicional, dado el mayor riesgo de trombosis que tienen estos pacientes, a lo cual se suma que debemos mantener la doble terapia antiagregante obligatoriamente en forma más prolongada por lo cual -basados en un criterio fisiopatológico y con muy escasa evidencia- las guías actuales sugieren que estos deban ser evitados en pacientes con cáncer activo, recomendando como primera opción la angioplastia con stent convencional<sup>(5,37,58)</sup>.
  - Plaquetopenia y cáncer: es reconocido el hecho que incluso en el conexo de plaquetopenia estos pacientes tienen franco aumento de la agregabilidad plaquetaria

y un riesgo mayor de estado protrombótico (dado que son plaquetas de mayor tamaño y más adherentes al endotelio vascular). Dado este concepto, en el síndrome coronario agudo la administración de antiagregantes con plaquetopenia < de 50.000/mm<sup>2</sup> no contraindica su administración, siendo que su indicación debe ser individualizada poniendo en juego riesgo-beneficio de su administración<sup>(5,37,58,59)</sup>.

### Arritmias

Si bien existe gran dificultad en asociar arritmias con algunos fármacos, estas son muy frecuentes en el contexto del tratamiento con quimioterápicos. En este sentido se reconoce al grupo de antraciclinas como el principal fármaco responsable de los trastornos del ritmo, evidenciándose hasta 30-40% de los pacientes bajo tratamiento con este quimioterápico y que, en forma inhabitual, motiva su suspensión. Los trastornos más frecuentemente encontrados son: taquicardia sinusal (siendo muchas veces el primer signo de cardiomiopatía), arritmias supraventriculares (siendo la más frecuente la fibrilación auricular), extrasístoles supraventriculares y ventriculares y, en casos excepcionales, arritmias ventriculares<sup>(4,60)</sup>.

Puntualizaremos otros grupos que se asocian a esta entidad:

- Taxanos (Paclitaxel, Docetaxel): se han relacionado con el desarrollo de arritmias hasta en un 25-30% de los casos, especialmente: bradicardia sinusal, bloqueos auriculoventriculares (principalmente de primer grado), bloqueo de rama y taquicardia sinusal<sup>(4,60)</sup>. Lo que se destaca es que raramente estos hallazgos motivan la suspensión del fármaco.
- 5-fluorouracilo: su principal trastorno del ritmo es el QT largo y sus consecuencias, debiéndose evitar en estos pacientes la asociación con fármacos y/o circunstancias que generen este trastorno<sup>(61)</sup>.
- Agentes Alquilantes (Cisplatino, Ciclofosfamida): tienen una incidencia de 15-30% fundamentalmente de arritmias supraventriculares (fundamentalmente Fibrilación auricular y Flutter auricular)<sup>(60)</sup>.
- Trióxido de arsénico: se asocia a la prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares en una elevada incidencia (llegando a 30-40%)<sup>(60,61)</sup>.
- Talidomida: puede generar bradicardias (fundamentalmente sinusal) en un porcentaje que puede llegar al 30% de los pacientes (y requieren conducta expectante)<sup>(62)</sup>.

En cuanto a la presencia de QT largo destacamos que si bien hay fármacos que tienen esta propiedad (principalmente el Trióxido de arsénico, inhibidores de la tirosin-quinasa, 5-fluorouracilo) este aspecto es sumamente complejo dado que pueden coexistir causas multifactoriales en estos pacientes que induzcan al QT largo adquirido: Insuficiencia renal y/o hepática, enfermedad estructural cardíaca, disonias asociadas a vómitos y/o diarreas, asociación con fármacos comúnmente utilizados en este grupo de pacientes (antieméticos, antialérgicos, quinolinas, etc.)<sup>(5)</sup>.

### Hipertensión arterial

Los agentes relacionados con HTA son los inhibidores de la angiogenesis (Bevacizumab, Sutinib e Sorafenib, Vatalanib) con una incidencia de HTA de novo del 20-30%, marcando un estrecha monitorización de la cifras de PA durante su uso. En este sentido existen protocolos internacionales que pautan la toma de PA semanalmente durante el primer ciclo y luego cada tres semanas durante los ciclos subsiguientes<sup>(5,64)</sup>.

El Bevacizumab es el que asocia más frecuentemente HTA severa (5-10%) y que requiere en este porcentaje asociación con tres o más antihipertensivos y, en raras ocasiones (al no controlar la HTA), la suspensión del fármaco<sup>(7,63)</sup>.

En cuanto al tratamiento farmacológico en este grupo de pacientes dado que estos fármacos presentan como hecho fisiopatológico estimulación de factores neurohormonales (eje renina-angiotensina-aldosterona y catecolaminas) los fármacos de primera línea en estos pacientes son los IECA y β-bloqueantes, aconsejándose su uso en forma precoz —una vez diagnosticado la HTA de novo por este grupo—. Como puntualización terapéutica destacamos que dado que estos quimioterápicos se metabolizan a través de la vía de la CYP3A4 se desaconseja el uso de calcio antagonistas no dihidropiridínicos (dado que estos fármacos inhiben esta vía de metabolización)<sup>(63,64)</sup>.

Como corolario de esta actualización destacamos que la cardiotoxicidad ha generado una nueva especialización clínica, que es la cardiooncología, que tiene como principal objetivo la prevención de efectos cardiotóxicos a través de la individualización del riesgo de cada paciente y del potencial cardiotóxico de cada grupo farmacológico, hechos que deben ser evaluados por un grupo multidisciplinario que marque un camino orientado a la reducción máxima de este efecto en cada paciente.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(10):564-75.
2. Wu AH. Cardiotoxic drugs: clinical monitoring and decision making. *Heart*. 2008;94(11):1503-9.
3. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2009;102(1):14-25.
4. Navarrete S, Castellanos A, Sanabria Ch. Cardiotoxicidad por quimioterapia: Enfoque práctico para el clínico. *Insuf Card* 2011; (Vol 6) 3:131-143
5. Primer consenso Brasileiro de Cardio-Oncologia de la Sociedad Brasileira de Cardiología. *Arq Bras Cardiol* 2011; 96(2 supl.1): 1-52.
6. Dolci A, Dominici R, Cardinale D, Sandri MT, Panteghini M. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use. *Am J Clin Pathol*. 2008;130(5):688-95.
7. Geiger S, Lange V, Suhl P, Heinemann V, Stemmler HJ. Anticancer therapy induced cardiotoxicity: review of the literature. *Anticancer Drugs*. 2010;21(6):578-90.
8. Nagy AC, Cserep Z, Tolnay E, Nagykalnai T, Forster T. Early diagnosis of chemotherapy-induced cardiomyopathy: a prospective tissue Doppler imaging study. *Pathol Oncol Res*. 2008;14(1):69.
9. Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(24):2231-47.
10. Ewer MS, Lippman SM: Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: Time to recognize a new entity. *J Clin Oncol* . 2005; 23:2900-2902
11. Schimmel KJ, Richel DJ, van den Brink RB, Guchelaar HJ. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs. *Cancer Treat Rev*. 2004;30(2):181-91.
12. Sawyer DB, Peng X, Chen B, Pentassuglia L, Lim CC. Mechanisms of anthracycline cardiac injury: can we identify strategies for cardioprotection? *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;53(2):105-13.
13. Ewer MS, Lenihan DJ. Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity: is our ear really to the ground? *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1201-3.
14. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.03 [Accessed in 2010 Nov

- 12]. Available from: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_8.5x11.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf)
15. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* 2005; 14:365-366.
  16. 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;344:783-792.
  17. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group *J Clin Oncol* 2005; 23:4265.
  18. Mackey J, McLeod D, Ragaz J, Gelmon K, Verma S, Pritchard K, et al. Adjuvant targeted therapy in early breast cancer. *Cancer* 2009;115:1154-11.
  19. Perik PJ, de Vries EG, Gietema JA, van der Graaf WT, Smilde TD, Sleijfer DT, et al. Serum HER2 levels are increased in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(2):173-177.
  20. Walker JR, Singal PK, Jassal DS. The art of healing broken hearts in breast cancer patients: Trastuzumab and heart failure. *Exp Clin Cardiol.* 2009;14(3):62-67.
  21. Curigliano G, Mayer EL, Burstein HJ, Winer EP, Goldhirsch A. Cardiac toxicity from systemic cancer therapy: a comprehensive review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;53(2):94-104.
  22. 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.
  23. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Cunningham D, Hancock BW, Horwich A, et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(3):206-14.
  24. 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.
  25. Kamineni P, Prakasa K, Hasan SP, Akula R, Dawkins F. Cardiotoxicities of paclitaxel in African Americans. *J Natl Med Assoc.* 2003;95(10):977-81.
  26. Gemici G, Cinçin A, Degertekin M, Oktay A. Paclitaxel-induced ST-segment elevation. *Clin Cardiol.* 2007;32(6):E94-E96
  27. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, Pawlicki M, Guastalla JP, Weaver C, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;352(22):2302-13.
  28. Francis J, Ahluwalia MS, Wetzler M, Wang E, Papeham P, Smiley S, et al. Reversible cardiotoxicity with tyrosine kinase inhibitors. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2010;8(2):128-32.
  29. Monsuez JJ, Charniot JC, Vignat N, Artigou JY. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiol.* 2010 ;144(1):3-15.
  30. Moreira C, Kaklamani V. Lapatinib and breast cancer: current indications and outlook for the future. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010;10(8):1171-82.
  31. Lansigan F, Foss FM. Current and emerging treatment strategies for cutaneous T-cell lymphoma. *Drugs.* 2010;70(3):273-86.
  32. Porta C, Szczylik C. Tolerability of first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev.* 2009;35(3):297-307.
  33. Colleoni M, Giobbie-Hurder A. Benefits and adverse effects of endocrine therapy. *Ann Oncol.* 2010;21(Suppl 7):107-111.
  34. Hirsh J. Risk of thrombosis with lenalidomide and its prevention with aspirin. *Chest.* 2007;131(1):275-7.
  35. 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.
  36. Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1996;125(1):47-58.
  37. Curigliano G, Cardinale D, Suter T. Cardiovascular toxicity induced by Chemotherapy targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012; 23 (7): 155-166.
  38. Altena R, Perik PJ, van Veldhuisen DJ, de Vries EG, Gietema JA. Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection. *Lancet Oncol.* 2009;10(4):391-9.
  39. Karanth NV, Roy A, Joseph M, de Pasquale C, Karapetis C, Koczwara B. Utility of prechemotherapy echocardiographical assessment of cardiac abnormalities. *Support Care Cancer.* 2010;15:1150-1159
  40. Appel JM, Sogaard P, Mortensen CE, Skagen K, Nielsen DL. Tissue-Doppler Assessment of Cardiac Left Ventricular Function during Short-Term Adjuvant Epirubicin Therapy for Breast Cancer. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24(2):200-6.
  41. Jassal DS, Han SY, Hans C, Sharma A, Fang T, Ahmadie R. Utility of tissue Doppler and strain rate imaging in the early detection of trastuzumab and anthracycline mediated cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22(4):418-24.
  42. Mercurio G, Cadeddu C, Piras A, et al. Early Epirubicin Induced Myocardial Dysfunction Revealed by Serial Tissue Doppler Echocardiography: Correlation with Inflammatory and Oxidative Stress Markers. *The Oncologist* 2007; 2:1124-33.
  43. Sawaya H, Sebag I, Plana JC, Jannuzzi JL, Ky B, et al. Early Detection and Prediction of Cardiotoxicity in Chemotherapy-Treated Patients: An Echocardiographic and Biomarker Study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23:25.
  44. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, Sandri MT, Civelli M, Salvati M, Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol.* 2010;28(25):3910-3916.
  45. 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.
  46. 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.
  47. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation.* 2006;114(23):2474-81.
  48. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Cetinkaya Y, Dogan A, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(11):2258-62.
  49. Arozal W, Watanabe K, Veeraveedu P, Ma M, Thandavarayan RA, Sukumaran V, et al. Protective effect of carvedilol on daunorubicin-induced cardiotoxicity and nephrotoxicity in rats. *Toxicology.* 2010;274(1-3):18-26.
  49. Van Dalen E, Caron H, Dickinson H, Kremer L. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD003917.
  50. Seymour L, Bramwell V, Moran L. 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.
  51. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(3):213-20.
  52. Tallaj JA, Franco V, Rayburn BK, Pinderski L, Benza RL, Paamboukian S, et al. Response of doxorubicin-induced cardiomyopathy to the current management strategy of heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24(12):2196-201.
  53. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002;20:1215-21.
  54. Wells QS, Lenihan DJ. Reversibility of left ventricular dysfunction resulting from chemotherapy: can this be expected? *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;53(2):140-8.
  55. Jones A, Barlow M, Barrett-Lee P, Canney P, Gilmour I, Robb S, et al. Management of cardiac health in trastuzumab-treated patients with breast cancer: updated United Kingdom National Cancer Research Institute recommendations for monitoring. *Br J Cancer.* 2009;100(5):684-92.
  56. Krone RJ. Managing coronary artery disease in the cancer pa-