

# Insuficiencia cardíaca por quimioterapia

## Chemotherapy induced heart failure

Dr. Enrique Ruiz Mori<sup>1</sup>, Dra. Leonor Ayala Bustamante<sup>2</sup>, Dr. Jorge Burgos Bustamante<sup>2</sup>

### RESUMEN

Producto de los avances en medicina el cáncer cada vez se va convirtiendo en una enfermedad crónica; los pacientes sobreviven al cáncer pero algunos de ellos quedan expuestos a padecer los efectos secundarios de las terapias aplicadas. Los antraciclinos, un grupo de antineoplásicos ampliamente utilizado y con eficacia demostrada, tienen a su mayor limitante a la cardiotoxicidad irreversible que puede producir; y Trastuzumab, un nuevo y prometedor antimonoclonal también afecta la función cardíaca. El objetivo del artículo es revisar en efecto tóxico de estos fármacos en el corazón, la manera de prevenirlo y tratarlo.

**PALABRAS CLAVE:** Cardiotoxicidad, insuficiencia Cardíaca, antraciclinos, trastuzumab.

### ABSTRACT

As a result of advances in medicine, cancer disease has become a chronic disease. Patients survive cancer, but some of them, are exposed to suffer side effects from the applied therapies. The anthracycline, a group of antineoplastic widely used and effective, have the most limiting irreversible cardiotoxicity and Trastuzumab, a promising new product antimonoclonal also affects heart function. The aim of the article is to review the toxic effect of these drugs on the heart, how to prevent and treat it.

**KEYWORDS:** Cardiotoxicity, Heart Failure, Anthracycline, Trastuzumab.

### INTRODUCCIÓN

El Perú en los últimos 20 años ha sufrido un cambio epidemiológico y demográfico, acorde con el desarrollo económico, lo cual ha establecido que en la actualidad las denominadas Enfermedades Crónicas no Transmisibles (ECNT) sean la principal causa de muerte, desplazando a las enfermedades infecciosas o transmisibles; situación sanitaria acorde con el contexto de América Latina y el Caribe en donde las ECNT son la principal causa de mortalidad prematura y discapacidad, siendo responsables de 2 de cada 3 muertes en la población total y contribuye a casi el 50% de los años de vida perdidos ajustados por discapacidad<sup>1</sup>.

Las ECNT engloba en primer lugar a las Enfermedades Cardiovasculares, seguido por el cáncer; en el año 2012 a nivel mundial 8,2 millones de muertes fueron por cáncer, se diagnosticaron 14,1 millones de nuevos casos, pero algo que se debe resaltar es que en ese periodo de tiempo 32,5 millones de personas vivían con cáncer<sup>2</sup>. En el Perú aproximadamente se producen 25 mil muertes por esta enfermedad y se registran 56 mil nuevos casos al año; permaneciendo unas 150 mil personas en tratamiento y/o control médico<sup>3</sup>.

Si bien el objetivo principal del tratamiento del cáncer es curarlo o prolongar la vida del paciente, este axioma hasta hace algunos años era una utopía, sin embargo los progresos recientes en la prevención, el diagnóstico precoz y los nuevos tratamientos oncológicos permiten convertir a esta enfermedad en muchos casos en un proceso crónico. Así algunas de las formas más comunes de cáncer, como el mamario, el cervico-uterino, tienen tasas de curación más elevadas cuando se detectan tempranamente o se utilizan nuevas herramientas farmacológicas; incluso en casos diseminados como en algunas leucemias o determinados linfomas en niños, se alcanzan altas tasas de curación.

Esta nueva cohorte de pacientes que sobreviven al cáncer en algunos casos queda expuesta a padecer los efectos secundarios de las terapias aplicadas; así un grupo de fármacos ampliamente utilizado en el tratamiento oncológico como son

1. Jefe del Servicio de Cardiología del INEN.

2. Asistente del Servicio de Cardiología del INEN.



los antraciclínicos, cuya eficacia en el manejo de múltiples neoplasias sólidas (como el cáncer de mama, sarcomas de partes blandas y hueso, entre otros) y hematopoyéticas (leucemias, linfomas, etc.) son ampliamente conocidas, sin embargo un importante limitante en su uso es la toxicidad que se puede producir sobre el músculo cardíaco, que conlleva a una insuficiencia cardíaca (IC) irreversible, con alta mortalidad, demostrando que en algunos casos el paciente vence al cáncer pero fallece por una complicación cardiovascular. Y recientemente el nuevo grupo de drogas antitumorales, cada vez más usados, denominados antimonoclonales como el Trastuzumab, con mayores y claros beneficios en el cáncer de mama, también conlleva a un compromiso de la función miocárdica pero felizmente de forma reversible, con pronóstico y manejo muy diferente a la tradicional cardiotoxicidad de los antraciclínicos; esto motiva a realizar una revisión al respecto.

## CARDIOTOXICIDAD:

Según el National Cancer Institute (NCI), la cardiotoxicidad se define como “la toxicidad producida por agentes antineoplásicos que afecta al corazón” tanto por efecto directo de las drogas en el corazón (ocasionando un daño estructural), como a efectos indirectos tales como alteraciones hemodinámicas o procesos trombóticos.

La frecuencia de Cardiotoxicidad es muy variable y depende de varios aspectos: tipo de fármaco antineoplásico, la dosis inicial y acumulada, la duración de la administración, los tratamientos concomitantes (radioterapia u otras drogas antitumorales) y la presencia de ciertos factores de riesgo (edad, sexo, enfermedad cardiovascular previa).

Se define la cardiotoxicidad según el NCI<sup>4</sup> como la presencia de una o más de las siguientes condiciones en pacientes que han recibido tratamientos quimioterápicos:

- La cardiomiopatía caracterizada por la disminución en la función ventricular izquierda (FVI) que sea global o más severa hacia el septum interventricular.
- Síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva.

- Signos asociados con la insuficiencia cardíaca, incluyendo la presencia de Tercer Ruido o galope, taquicardia o ambos.
- Disminución de la FEVI de al menos un 5% llegando a un valor < 55% con signos o síntomas de IC asociados.
- Disminución de la FEVI de al menos 10% llegando a un valor < 55% sin signos o síntomas de acompañamiento de IC.

Según el Primer Consenso Brasileiro de Cardio-oncología y el Consenso de la Sociedad Argentina de Cardiología<sup>5</sup> se define cardiotoxicidad en tres grados:

- Grado I: reducción asintomática de la fracción de eyección del 10 al 20% con respecto al basal.
- Grado II: reducción mayor del 20% o caída por debajo de lo normal (< 55%)
- Grado III: aparición de síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva.

## ANTRACICLINICOS Y ANTRAQUINONAS:

Este grupo de fármacos son antibióticos denominados “citostáticos” por su acción antitumoral, obtenidos de cultivos del *Streptomyces*. Las antraciclina actúan como agentes intercalantes que se insertan y unen a la doble hélice del ADN interfiriendo con la replicación, transcripción y reparación del ADN. También pueden generar radicales libres hidroxilo que ocasionan la ruptura del ADN, un efecto alquilante y de peroxidación de los lípidos celulares (estas últimas propiedades se encuentran relacionadas a su toxicidad cardíaca).

Son drogas largamente utilizadas en el tratamiento del cáncer desde los años 50, siendo su eficacia ampliamente demostrada pero que a la vez es dosis dependiente, y es precisamente que conforme se incrementa la dosis se puede producir la toxicidad cardíaca, principal limitante de su uso y constituyendo el efecto adverso más grave.

La incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática es del orden del 2,2 al 5,1%, con una mortalidad a 2 años de hasta un 60%.

La cardiotoxicidad inducido por antraciclina se puede dividir por el tiempo en:

Cardiotoxicidad Aguda y subaguda: se presenta desde el inicio del esquema farmacológico hasta 2 semanas después de finalizado la terapia: incluyen a las arritmias, cambios en el electrocardiograma

(trastornos de la repolarización ventricular), prolongación del intervalo QT, pericarditis o miocarditis. Es poco frecuente, es dosis independiente y es transitorio.

**Cardiotoxicidad Crónica Temprana:** se presentan durante el primer año de haber terminado el tratamiento, relacionada con signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. Es dosis dependiente e irreversible.

**Cardiotoxicidad Crónica Tardía:** aparecen después del primer año de haber concluido el régimen terapéutico, incluso luego de décadas. Comprende a la disfunción ventricular, insuficiencia cardíaca.

**Mecanismos de Cardiotoxicidad por antraciclínicos:**

El mecanismo por el cual se produce el daño del músculo cardíaco aún no se conoce con exactitud, hay varias hipótesis, sin embargo la más difundida es aquella en que se propone que es producto del daño ocasionado por los radicales libres (ROS). Los Antraciclínicos al ingresar a las células sufren una serie de procesos redox, reduciendo el grupo quinona de su anillo B, formando un radical semiquinona el cual se oxida y genera radicales libres tanto por una vía enzimática a través de la cadena respiratoria mitocondrial así como por una vía no enzimática interactuando con el hierro intracelular, la formación de un complejo de hierro férrico con el antraciclínico propicia una generación exagerada de ROS, lo cual favorece la conversión de hierro ferroso en férrico, destruyendo las membranas celulares, mitocondriales, nucleares y del retículo endoplasmático (RES), ocasionando una reducción del calcio intracelular y la consecuente disminución

de la contractilidad de la fibra muscular cardíaca. Los antraciclínicos reducen la glutatión peroxidasa, la peróxido dismutasa y catalasas, poderosos antioxidantes, facilitando que los ROS produzcan el daño celular descrito<sup>6,7</sup>.

Otro mecanismo planteado de cardiotoxicidad es que el antraciclínico forma compuestos terciarios con la Topoisomerasa 2β y el ADN, produciendo alteraciones mitocondriales y estrés oxidativo, lo cual genera cambios en la ultraestructura celular y posteriormente su apoptosis. La utilidad del uso del Dexrazoxane como cardioprotector es que antagonizaría la lesión del ADN inducida por Doxorubicina a través de una interferencia en la acción de la Topoisomerasa 2β.

**Tabla 1. Factores de Riesgo**

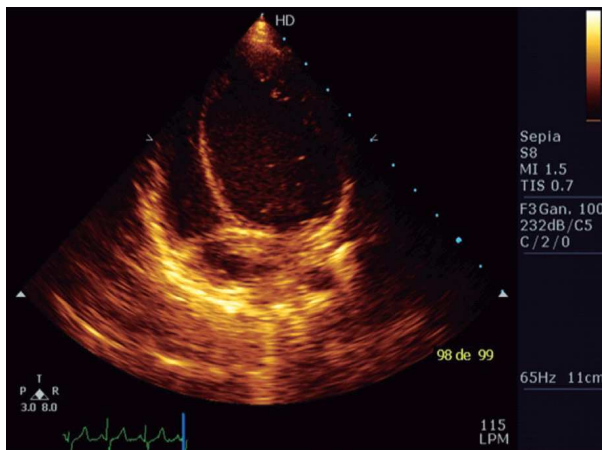
- 1- Dosis total acumulada
- 2- Tiempo de administración: en bolo intravenoso
- 3- Radioterapia mediastinal
- 4- Otras terapias: Trastuzumab, Ciclofosfamida en altas dosis, Taxanos, Cisplatino, Mitomicina
- 5- Edad mayor de 70 años y menor de 4 años
- 6- Sexo femenino
- 7- Desnutrición
- 8- Hipertensión Arterial
- 9- Enfermedad cardiovascular previo: cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca

**Tabla 2. Dosis acumulada límite de Antraciclínicos**

Antraciclínicos:	Doxorrubicina	450 mg/m <sup>2</sup>
	Epirrubicina	900 mg/m <sup>2</sup>
	Daunorrubicina	550 mg/m <sup>2</sup>
	Idarrubicina	120 mg/m <sup>2</sup>
	Pirarrubicina	650 mg/m <sup>2</sup>
Antraquinonas:	Mitoxantrona	160 mg/m <sup>2</sup>

**Tabla 3: Estrategias Cardioprotectoras con Antraciclínicos**

- Alterar estructura de la antraciclina (Epirubicina)
- Cambios en la farmacocinética (preparaciones liposomales que eviten el ingreso al endotelio y al miocardio, pero sí puede difundir al tumor)
- Modificar la pauta de administración (Infusión continua 24-96 h vs bolos)
- Agentes cardioprotectores (dexrazoxano que actúa como quelador del hierro)



**Figura 01.** Cardiomiopatía dilatada por uso de Antraciclínico.



**Tabla 4: Manejo temprano de la Cardiotoxicidad**

- 1- Descontinuar la quimioterapia
- 2- Iniciar Inhibidores de la ECA, o betabloqueadores tipo Carvedilol<sup>8</sup>

## TRASTUZUMAB

Agente antineoplásico utilizado en cáncer de mama, pertenece a grupo farmacológico denominado Anticuerpo Monoclonal. Fue aprobado por la FDA en 1998 para el tratamiento de cáncer de mama metastásico y en el 2006 en 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) que se relaciona con la regulación del crecimiento celular, y con el cual tiene alta afinidad y especificidad. Este gen se sobreexpresa y amplifica en un 25 a 30% de los pacientes con cáncer de mama y se asocia a mal pronóstico. La evidencia de estudios clínicos han demostrado que Trastuzumab reduce sustancialmente el riesgo de recurrencia y de muerte temprana en las mujeres con cáncer de mama HER2-positivo<sup>9</sup>.

La cardiotoxicidad asintomática por Trastuzumab es de 3 a 7%, mientras que la reducción asintomática de la función cardíaca es de un 10%. En el caso del uso conjunto con antraciclinicos la toxicidad se incrementa hasta un 27%<sup>6</sup>.

### Mecanismos de Cardiotoxicidad por Trastuzumab:

El bloqueo de los receptores HER2 en la superficie de los cardiomiocitos causa depleción de ATP, produciendo una disfunción contráctil del corazón; este efecto cardiodepresor no dosis dependiente y reversible. Al suspender el fármaco se revierte en semanas. Generalmente se produce una reducción de la función ventricular izquierda asintomática. Rara ve evoluciona hacia una franca insuficiencia cardíaca irreversible.

**Tabla 5: Factores de Riesgo**

- Exposición previa a antraciclinas
- Edad mayor de 50 años
- Enfermedad cardiovascular
- Radiación mediastinal

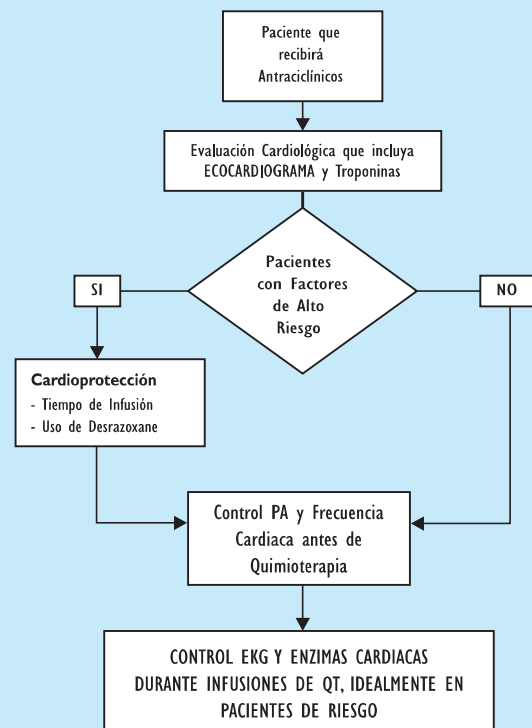
**Tabla 6: Clasificación de Cardiotoxicidad**

	Tipo I Similar a los Antraciclinicos	Tipo II Similar a Trastuzumab
Mecanismo Celular	Muerte celular	Disfunción celular
Dosis relacionada	Acumulativa	No acumulativa
Reversibilidad	Irreversible	Reversible
Pronóstico	Mejor pronóstico	Mal pronóstico

### Monitoreo para Evitar la Cardiotoxicidad (Algoritmo 1)

1. Evaluación de los Factores de Riesgo, recomendar a los pacientes el control de la presión arterial, no fumar, mantener el nivel de lípidos en rangos normales, y modificar a estilos de vida favorables.
2. Evaluación clínica basal.
3. Electrocardiograma basal y periódico.
4. Ecocardiograma: Se debe establecer controles periódicos de la función cardíaca a través de la ecocardiografía<sup>10</sup>.

**Algoritmo 1: Atención de Pacientes que Iniciarán Antraciclinicos**



5. Conclusión final conjuntamente con el oncólogo clínico para elección de quimioterapia personalizada.

**Antraciclínas (Algoritmo 2):**

- Recomendaciones con FEVI > 50% de la basal:
  - Medirla a los 250 a 300 mg/m<sup>2</sup> de dosis acumulada de Doxorubicina.
  - Medirla a los 450 mg/m<sup>2</sup> de dosis acumulada.
  - Medirla antes de cada dosis después de los 450 mg/m<sup>2</sup> de dosis acumulada.
  - Descontinuar la quimioterapia si hay una caída del 10% de la FEVI basal o la FEVI es < del 50%.
- Recomendaciones con FEVI < 50% de la basal:
  - No dar tratamiento si la FEVI es < del 30%.
  - Hacer mediciones seriadas antes de cada dosis.
  - Descontinuar la quimioterapia si la FEVI cae > 10% de la basal o si la FEVI es < 30%<sup>11</sup>.

**Trastuzumab (Algoritmo 3):**

Tener una FEVI < 54% se asocia como factor de riesgo para desarrollar la falla cardíaca. Por lo cual, siempre al inicio de un régimen con este tipo de medicación se debe:

- Tener una FEVI basal con ecografía 3 D (idealmente) o ecografía 2 D.
- Evaluación del Strain Longitudinal Global (SLG) por ecocardiografía de rastreo de moteado (Speckle Tracking).
- Medición de Troponina I.

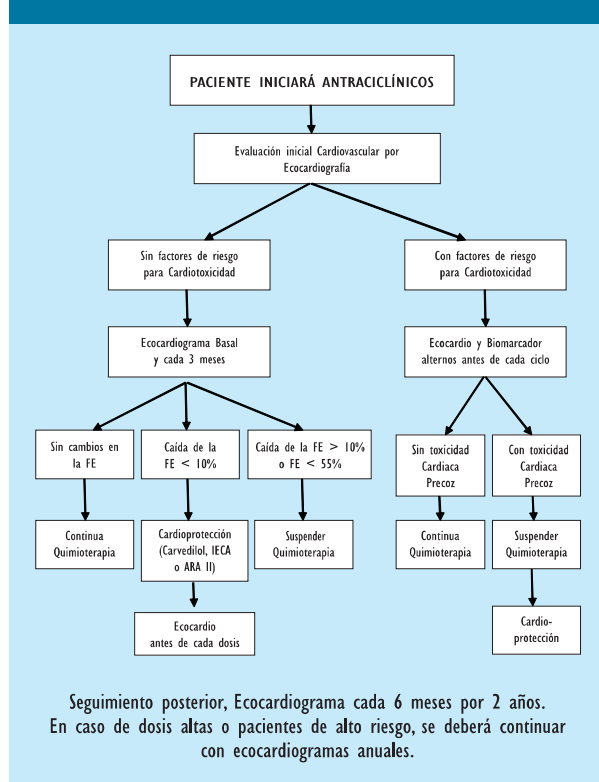
Se debe remitir a cardiología si:

- FEVI < 53% (Considerar confirmación con RNM).
- SLG menor de límite inferior normal.
- Troponina positiva.

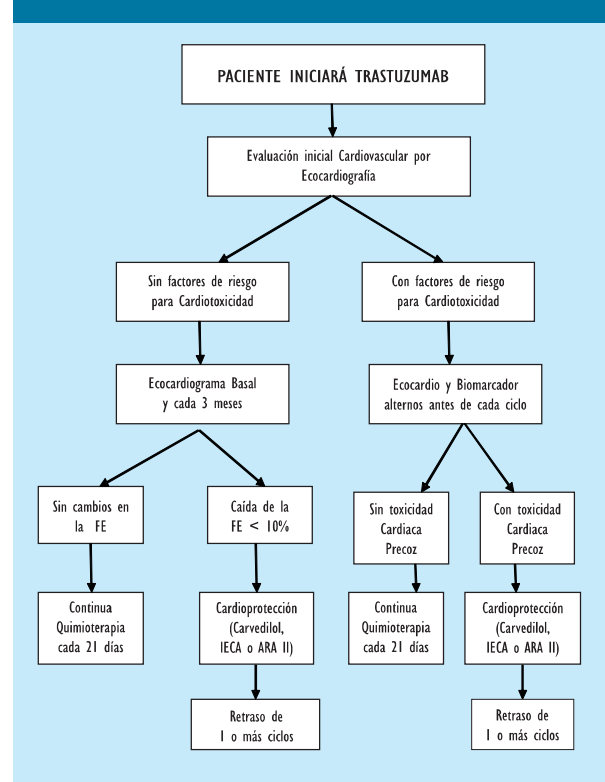
Se realiza seguimiento cada 3 meses durante la terapia si:

- FEVI > 53%.
- SLG mayor del límite inferior normal.
- Troponina negativa.

**Algoritmo 2: Antraciclínicos en Relación a la Fracción de Eyección**



**Algoritmo 3: Trastuzumab en Relación a la Fracción de Eyección**





## UTILIDAD DE LOS EXÁMENES AUXILIARES

Actualmente la tendencia es buscar los cambios más precoces y sutiles de falla cardíaca, por ello la detección de las alteraciones en el llenado ventricular izquierdo tiene gran importancia, la relación onda E/A del flujo mitral, el tiempo de desaceleración de la onda E y la relajación isovolumétrica, son de gran utilidad para detectar alteraciones diastólicas del ventrículo izquierdo antes que se produzca la disfunción sistólica<sup>12</sup>. Otra herramienta es el doppler pulsado tisular, el cual permite complementar la información sobre la relajación diastólica y la función sistólica. La ecocardiografía con rastreo de moteado (Speckle Tracking) permite una detección del daño del miocardio en estadios tempranos, ya que es altamente sensible de la función cardíaca y provee información de la deformación miocárdica de forma objetiva. Mediante el strain longitudinal global (SLG) se puede establecer parámetros de disfunción temprana (diversos trabajos concluyen que el SLG es superior a la FEVI y puede convertirse en el método óptimo para la valoración de la función global del VI)<sup>13</sup>: cambios del valor basal < 8% no demuestra evidencia subclínica de disfunción ventricular, mientras que cambios > 15%, representan una disfunción subclínica del ventrículo izquierdo. En caso de no contar con un valor basal, un valor absoluto con una caída < 19%, es sugestivo de la cardiotoxicidad.

Técnicas imagenológicas adicionales:

1. Resonancia nuclear magnética: Se puede utilizar en casos en que las imágenes por ecocardiografía no fuesen adecuadas.
2. Medicina nuclear: Permite una mejor evaluación de la fracción de eyección, sin embargo se somete al paciente a radiación ionizante.
3. Eco tridimensional: Permite una detección precoz de los cambios en la función cardíaca.

**La biopsia endomiocárdica:** Es el método más seguro para diagnosticar el daño miocárdica, sin embargo es un procedimiento invasivo que los pacientes no aceptan con facilidad.

**Biomarcadores:** Las troponinas detectan precozmente la isquemia miocárdica y es un predictor de morbilidad y mortalidad. Los péptidos natriuréticos permiten una evaluación de estados de

sobrecarga de volumen en las cavidades cardíacas, presentes en disfunción de ventrículo izquierdo; su valor puede aumentar cuando la insuficiencia cardíaca está en estadio subclínico<sup>14</sup>.

## CONCLUSIÓN

Cada vez más los cardiólogos empezarán a evaluar a pacientes que reciben tratamientos para el cáncer, producto de ser una enfermedad que crece en frecuencia, y en donde el accionar médico jugará un rol importante en prevención a fin de evitar la cardiotoxicidad, obligando a crear unidades de cardio-oncología.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Ruiz-Mori, E. Prevención y Riesgo Cardiovascular. I Ed. Lima, 2014.
2. World Health Organization. Globocan 2012. Consultado el 20 de mayo. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>.
3. Salazar M, Regalado-Rafael R, Navarro J, Montanez D, Abugattas J, Vidaurre T. El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el Control de Cáncer en el Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica 2013;30(1):105-112.
4. Seidman A, Hudis C, Pierri MC, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. J Clin Oncol. 2002;20:1215-1221.
5. Lax J, Piñeiro D. Consenso de Diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. Rev Arg Cardiol 2013, Supl 5.
6. Navarrete S, Castellanos A, Chaparro A. Cardiotoxicidad por quimioterapia. Un enfoque práctico para el clínico. Insuf Card 2011;6(3):131-143.
7. Cárdenas R. Mecanismos de cardiotoxicidad de la quimioterapia. GAMO 2009;8(3):3-7.
8. Brana I, Tabernero J. Cardiotoxicity. Ann Oncol 2010;21(7):73-79.
9. Parma G, Lluberás N, Castillo C, Ormaechea G. Quimioterápicos y Cardiotoxicidad: un enfoque actual y práctico para el clínico de una disciplina en pleno desarrollo. Arch Med Interna 2013;35(2):37-47.
10. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan D. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for Cardio-Oncology and Cardio-Oncological Prevention. J Natl Cancer Inst 2010;102:14-25.
11. Velásquez C, González M, Berrouet M, Jaramillo N. Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. Rev Colomb Cardiol 2016;23(2):104-111.
12. Bovelli D, Platanotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2010;21(5):277-282.
13. Plana J. La quimioterapia y el corazón. Rev Esp Cardiol 2011;64(5):409-415.
14. Florenzano F, Venegas P. Prevención de la Cardiotoxicidad en pacientes que reciben quimioterapia. Rev Med Clin Condes 2012;23(6):772-781.

Correspondencia: Dr. Enrique Ruiz Mori

Correo electrónico: [cruiz@inen.sld.pe](mailto:cruiz@inen.sld.pe)

Fecha de recepción del trabajo: 21 Abril 2016

Fecha de aceptación para la publicación: 02 Mayo 2016