



## TEMA 2 -2018:

### Cardiotoxicidad de los Quimioterapéuticos Tipo Antraciclinas de la Lista Oficial de Medicamentos de la Caja Costarricense del Seguro Social.

Recibido: 22/05/2018

Aceptado: 18/08/2018

<sup>1</sup> Juliana Salas Segura

<sup>2</sup> José Ignacio Pérez Carvajal

<sup>1</sup> Asistente de Cardiología del Hospital San Juan de Dios.

<sup>2</sup> Trabajador independiente. Médico adjunto. Graduado de la Universidad de Costa Rica.  
[joseignacio93@hotmail.com](mailto:joseignacio93@hotmail.com)

#### Resumen

La cardiotoxicidad asociada al uso de quimioterapéuticos ha sido ampliamente corroborada a través de diversos estudios clínicos. En Costa Rica se han empezado a desarrollar Unidades Cardio-oncológicas en diversos centros médicos con el fin de detectar de manera precoz el efecto deletéreo cardiovascular asociado a los diferentes quimioterapéuticos. A continuación, se presenta un resumen de las manifestaciones clínicas cardiovasculares asociadas al uso de antraciclinas que tenemos a disposición en la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS).

#### Abstract

Cardiotoxicity associated with the use of chemotherapy has been largely corroborated through multiple clinical trials. In Costa Rica, the development of Cardio-oncologic Units has begun recently in various medical centers with the purpose of achieving an early detection of the deleterious cardiovascular effect associated with different chemotherapeutics. This review consists of a summary of the clinical manifestations related to the use of anthracyclines available in the Costa Rican public health system.

#### Palabras clave

Quimioterapia; cardiotoxicidad; oncología; antraciclinas.

#### Key words

Chemotherapy; cardiotoxicity; oncology; anthracyclines.

## Introducción

En respuesta al desarrollo de nuevos métodos diagnósticos y protocolos de tratamiento más efectivos, el número de sobrevivientes de cáncer ha presentado un incremento significativo en los últimos años. Los pacientes oncológicos que reciben quimioterapia presentan un mayor riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares, e incluso la enfermedad cardiovascular es la segunda causa de morbilidad y mortalidad en sobrevivientes de cáncer (1).

La Lista Oficial de Medicamentos (LOM) de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) muestra los medicamentos disponibles en nuestro sistema de salud público. En el contexto de la terapéutica oncológica, las únicas antraciclinas disponibles son la epirubicina y la idarubicina, en sus presentaciones de epirubicina hidrocloreto (50 mg o 2 mg/ml) y de idarubicina hidrocloreto (5 mg), ambas como polvo liofilizado. Sin embargo, aparte de estos dos medicamentos se pueden obtener la mitoxantrona, un derivado de antraciclinas que se utiliza en protocolos pediátricos, y la doxorubicina, un medicamento registrado como “no-LOM” pero que puede solicitarse para su compra externa (2).

Pese a su alta efectividad contra procesos neoplásicos, el uso de antraciclinas se ve limitado por su alta cardiotoxicidad, presente entre un 5% a un 23% de los casos, de los cuales se observa principalmente falla cardíaca y disfunción del ventrículo izquierdo (VI) (3). De hecho, se consideran las drogas antineoplásicas más comúnmente asociadas a cardiotoxicidad, seguidas por el trastuzumab (1,4).

Lamentablemente, no existe a nivel de la Caja Costarricense del Seguro Social estadística sobre la prevalencia de cardiotoxicidad asociada al uso de estos fármacos; y aunque se cuenta con la posibilidad de reportar a los diferentes comités de farmacología las reacciones adversas a medicamentos, existe un subreporte importante de los casos.

## Objetivo

El objetivo de esta revisión es dar a conocer los mecanismos de cardiotoxicidad de las antraciclinas disponibles para el tratamiento de pacientes oncológicos de la CCSS según la LOM.

## Discusión

Las antraciclinas corresponden a una clase de antibióticos derivados del *Streptomyces bacterium* cuyo efecto quimioterapéutico las ha convertido en uno de los antineoplásicos más utilizados desde hace más de 50 años como parte del tratamiento de múltiples malignidades, incluyendo cáncer de mama, neoplasias hematológicas y sarcomas (3,4).

Estos medicamentos producen su efecto antineoplásico por cuatro mecanismos distintos. Generan disrupción en la síntesis de ARN y ADN al intercalarse entre pares de bases, inhiben la topoisomerasa 2, alteran la morfología de las histonas atenuando la reparación del ADN y crean radicales libres mediados por hierro los cuales dañan el ADN (3).

Este riesgo de toxicidad a corto o largo plazo responde a la exposición acumulada de la antraciclina, por lo tanto, una dosis acumulada de 400 mg/m<sup>2</sup> corresponde a un riesgo de cardiotoxicidad del 5% mientras que con dosis acumuladas de 700mg/m<sup>2</sup> este riesgo incrementa hasta un 25% (3).

En pacientes con factores de riesgo asociados, como los extremos de edad (menores de 18 años o mayores de 65 años), presencia de patología cardíaca previa (hipertensión arterial [HTA], hipertrofia de ventrículo izquierdo [HVI], enfermedad arterial coronaria), diabetes mellitus (DM), hipocalcemia, hipomagnesemia o exposición previa a radiación, se recomienda una dosis acumulada no mayor a 450 mg/m<sup>2</sup> con el fin de reducir el riesgo de disfunción del ventrículo izquierdo (ver tabla 1) (1,3,4,5).

Inclusive con dosis acumuladas bajas, como en pacientes que reciben quimioterapia a dosis estándar para el tratamiento de cáncer de mama, aproximadamente un 20% de los casos desarrollan reducción en la función sistólica del ventrículo izquierdo (definida como una caída de más de 10 puntos porcentuales de la fracción de eyección del VI [FEVI] basal o una FEVI menor a 50%) en los primeros seis meses de tratamiento. Inclusive, más de un tercio de los pacientes tratados con antraciclinas no recuperan su FEVI basal luego de que esta se haya deteriorado. Por lo tanto, se puede concluir que cualquier exposición a antraciclinas acarrea cierto riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca (1,3).

■ **Tabla 1.** Factores de riesgo asociados a la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas (1)

Factor de Riesgo	Mayor riesgo
Edad	Extremos de edad (menores de 18 años o mayores de 65 años)
Género	Femenino
Vía de administración	Intravenoso, administración rápida del medicamento
Dosis acumulada (DA)	Por encima de: Daunorubicina 550-800mg/m <sup>2</sup> Doxorubicina 400-550mg/m <sup>2</sup> Epirubicina 900-1000mg/m <sup>2</sup> Idarubicina 150-225mg/m <sup>2</sup> Amsacrinea 580mg/m <sup>2</sup> Mitoxantrona 100-140mg/m <sup>2</sup>
Radiación mediastinal	Irradiación mediastinal temprana o administración concomitante de doxorubicina, con DA de 450 mg/m <sup>2</sup>
Enfermedad cardiovascular previa	HTA HVI DM Enfermedad arterial coronaria
Trastorno electrolítico	Hipocalcemia Hipomagnesemia

**Fuente:** Daroff R, Jankovic J, Mazziotta J et al. *Bradley's Neurology in Clinical Practice. Seventh Edition. Chapter 100: Neurocutaneous syndromes*

Los mecanismos de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas han sido estudiados por décadas. Se ha demostrado que estos medicamentos generan daño directo al miocito cardiaco y las células endoteliales por la producción excesiva de radicales libres inducida por el grupo quinona que las conforma, con la subsecuente activación de procesos de apoptosis y la eventual pérdida de miocardiocitos.

El aumento en el estrés oxidativo provoca la peroxidación de los lípidos de la membrana, llevando a vacuolización, daño irreversible y reemplazo de los miocitos por tejido fibroso (5,6).

Estudios recientes mencionan un segundo mecanismo de cardiotoxicidad debido a la inhibición de la Top 2. Existen dos isoenzimas Top 2 expresadas en los seres humanos: la Top2 $\alpha$  que es altamente expresada en células de rápida proliferación, y la Top2 $\beta$  que se expresa en células quiescentes, tales como los cardiomiocitos. Ratones con ausencia de la Top2 $\beta$  presentan una protección notable contra el daño en el ADN y la muerte de los cardiomiocitos (3,5,7).

Como tercer mecanismo, se ha demostrado que alteraciones en las proteínas de eflujo multidroga resistentes (MDR) llevan a mayores niveles intracardiacos de antraciclinas. Finalmente, existe un cuarto mecanismo de cardiotoxicidad donde la exposición a este quimioterapéutico genera una disminución de las células progenitoras mesenquimales, reduciendo la capacidad de reparación del corazón ante el estrés. Este último mecanismo es probablemente el que explica la insuficiencia cardíaca de aparición tardía que se observa en población pediátrica expuesta a antraciclinas. Otros mecanismos propuestos que contribuyen a su cardiotoxicidad incluyen la acumulación de hierro mitocondrial y la desregulación de la autofagia de los

**Definición:**

Al no contar con una definición clara o estandarizada de un cuadro de cardiotoxicidad inducido por antraciclinas, este debe sospecharse en todo paciente expuesto a algún régimen quimioterapéutico que contenga dichos medicamentos y en quien se documenten datos clínicos de insuficiencia cardíaca de aparición reciente o una disminución de la FEVI. Sin embargo, puede existir daño cardíaco sin que ocurra una disminución franca de la FEVI, por lo que existen marcadores más sensibles de daño miocárdico, como los niveles séricos de biomarcadores (troponina), el “strain” miocárdico (una medida de deformación) por ecocardiograma o presencia de fibrosis miocárdica en una RM cardíaca (4,9).

### Manifestaciones clínicas:

La toxicidad cardíaca inducida por antraciclinas clásicamente se ha clasificado según la aparición de los procesos patológicos en aguda/temprana (efectos generalmente reversibles que ocurren durante el tratamiento, subaguda (efectos detectados durante el primer año de exposición) y crónica (efectos que surgen años después de la exposición). Esta clasificación se basa en observaciones de estudios retrospectivos, ya que la aparición y la frecuencia de esta toxicidad varía según los criterios que se establezcan y el centro donde se reporte a nivel mundial<sup>(1,5)</sup>.

La cardiotoxicidad aguda inducida por antraciclinas es rara, temporal y dosis dependiente. Dentro de las manifestaciones tempranas se encuentran anomalías electrocardiográficas tales como trastornos de la repolarización ventricular, arritmias supraventriculares o ventriculares y bloqueos atrioventriculares. También puede presentarse con el síndrome de pericarditis-miocarditis (principalmente con el uso de mitoxantrona). Algunos pacientes incluso presentan deterioro de la función ventricular de manera temprana, el cual puede no estar acompañado de signos o síntomas de falla cardíaca. Otros estudios sugieren que manifestaciones tempranas de daño al miocardio como la elevación de los niveles de troponina o una disminución leve de la función ventricular pueden predecir el desarrollo a futuro de disfunción ventricular. Estas manifestaciones agudas generalmente se observan desde el inicio de la terapia hasta 14 días posteriores a su finalización<sup>(1,10,11)</sup>.

Las manifestaciones subagudas (disminución de la FEVI, fibrilación atrial, edema agudo de pulmón o isquemia miocárdica) se presentan en 11 a 21% de los pacientes, principalmente aquellos que reciben el esquema CHOP o R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, clorhidrato de doxorubicina o hidroxidaunorubicina, sulfato de vincristina y prednisona) para el tratamiento del linfoma difuso de células B<sup>(1,12)</sup>.

Por último, las manifestaciones tardías de la cardiotoxicidad por antraciclinas incluyen los signos o síntomas clásicos de la insuficiencia cardíaca (disnea, ortopnea, fatiga, edema periférico) y una depresión de la FEVI con o sin clínica de insuficiencia

cardíaca. Los síntomas tienden a aparecer durante el segundo a tercer año posterior a la exposición. Estudios menos recientes determinaron que el pronóstico de la miocardiopatía sintomática inducida por antraciclinas es pobre, con una mortalidad a un año de más del 60%. No obstante, la prevalencia de patología asintomática es mucho mayor, con rangos que varían entre 7% utilizando la FEVI hasta el 45% si se detecta utilizando el "strain" miocárdico por ECO<sup>(1,4,12,13)</sup>.

La prevalencia de esta cardiotoxicidad de aparición tardía varía ampliamente dependiendo del grupo etario, la dosis administrada de antraciclina, historia de cáncer hematológico, presencia de factores de riesgo cardiovascular y la duración del seguimiento que se le dé al paciente o los criterios que se utilicen para definir esta condición<sup>(1,13,14)</sup>.

### Prevención

Es fundamental que a todo individuo en quien se vaya a iniciar algún protocolo de quimioterapia que incluya antraciclinas se realice una adecuada historia clínica enfocada en factores de riesgo cardiovasculares y para cardiotoxicidad (como los extremos de edad o antecedente de radiación), junto con un correcto examen físico cardíaco, electrocardiograma (ECG) basal y un ecocardiograma para establecer la FEVI basal<sup>(9,15)</sup>.

Posteriormente, se le debe de dar seguimiento a su condición cardiovascular antes de cada nuevo ciclo. Incluso algunos expertos sugieren que el seguimiento de la función cardíaca depende de la dosis acumulada de la antraciclina, por lo que, en el caso de la doxorubicina, si se tuviese una dosis  $\leq 240$  mg/m<sup>2</sup> la función cardíaca debe evaluarse al iniciar y al completar la terapia. Mientras que, si la dosis acumulada excede este valor, un ecocardiograma debe realizarse al alcanzar los 240mg/m<sup>2</sup> y con cada 50 mg/m<sup>2</sup> adicionales. Luego de completar el tratamiento, se debe dar un seguimiento anual que incluya una revisión por aparatos y sistemas y un examen físico completo. En ausencia de síntomas o hallazgos al examen físico de miocardiopatía, no hay evidencia que respalde el uso rutinario de estudios de imagen o de laboratorio para estos pacientes<sup>(9,15)</sup>.

El dexrazoxane, un derivado del EDTA, quelata el hierro y provee protección contra la cardiotoxicidad

inducida por antraciclinas al reducir los niveles intramitocondriales de hierro y los niveles séricos de radicales superóxidos. Inclusive, información reciente hace referencia a un mecanismo alternativo, donde dexrazoxane se une y degrada a la Top2 $\beta$ , sin embargo, no es utilizado de rutina por temor a generar una disminución en el efecto antitumoral del quimioterapéutico <sup>(3,7)</sup>. Este medicamento actualmente no está disponible en Costa Rica <sup>(2)</sup>.

### Conclusión

El desarrollo de disfunción cardíaca durante o luego de finalizar el tratamiento con antraciclinas en los pacientes oncológicos es una preocupación creciente que debe abordarse de manera prioritaria y bajo un contexto multidisciplinario para potenciar las probabilidades de prevenir estas complicaciones y lograr reducir la tan alta tasa de mortalidad por eventos cardiovasculares en esta población. Se deben desarrollar técnicas de monitoreo cardíaco en todos los pacientes con múltiples factores de riesgo para definir cuáles serán las mejores estrategias de tratamiento, incluyendo el manejo de la falla cardíaca asociada. Esta revisión busca exponer la importancia de esta problemática e impulsar a profesionales de la salud involucrados en el tratamiento de pacientes oncológicos para desarrollar más Unidades Cardio-oncológicas y lograr eventualmente estandarizar el abordaje multidisciplinario que se requiere.

### Bibliografía

1. Adão R De Keulenaer G Leite-Moreira A Brás-Silva C. Cardiotoxicity associated with cancer therapy: Pathophysiology and prevention. *Rev Port Cardiol.* 2013; 32(5): 395-409.
2. Caja Costarricense de Seguro Social. Lista oficial de medicamentos. 2013. Disponible en [www.ccss.sa.cr/lom](http://www.ccss.sa.cr/lom). Accesado en Marzo del 2018.
3. Lenneman C Sawyer D. Cardio-Oncology: An Update on Cardiotoxicity of Cancer-Related Treatment. *Circ Res.* 2016; 118:1008-1020.
4. Tajiri K Aonuma K Sekine I. Cardio-oncology: a multidisciplinary approach for detection, prevention and management of cardiac dysfunction in cancer patients. *Jpn J Clin Oncol.* 2017; 47(8): 678-682.
5. Tan TC Neilan TG Francis S Plana JC Scherrer-Crosbie M. Anthracycline-Induced Cardiomyopathy in Adults. *Compr Physiol.* 2015; 5(3):1517-40.
6. Swain SM Whaley FS Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer.* 2003; 97(11):2869.
7. Ichikawa Y Ghanefar M Bayeva M et al. Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation. *J Clin Invest.* 2014; 124(2):617-30.
8. Li DL Wang ZV Ding G et al. Doxorubicin Blocks Cardiomyocyte Autophagic Flux by Inhibiting Lysosome Acidification. *Circulation.* 2016;133(17):1668.
9. López-Fernández T Thavendiranathan P. Nuevas técnicas de imagen cardíaca en la detección precoz de cardiotoxicidad secundaria a tratamientos oncológicos. *Rev Esp Cardiol.* 2017; 70(6): 487-495.
10. Cardinale D Sandri MT Martinoni A et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high-dose chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36(2):517.
11. Cardinale D Sandri MT Colombo A et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation.* 2004; 109(22):2749.
12. Luminari S Montanini A Caballero D et al. Nonpegylated liposomal doxorubicin (Myocet<sup>TM</sup>) combination (R-COMP) chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results from the phase II EUR018 trial. *Ann Oncol.* 2010;21(7):1492.
13. Felker GM Thompson RE Hare JM et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2000;342(15):1077.
14. Wang L Tan TC Halpern EF et al. Major Cardiac Events and the Value of Echocardiographic Evaluation in Patients Receiving Anthracycline-Based Chemotherapy. *Am J Cardiol.* 2015; 116(3):442-6.
15. Plana JC Galderisi M Barac A et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014 Sep;27(9):911-39.

### **Declaración de conflicto de intereses**

No existen conflictos de interés entre los autores de este artículo y ningún ente público o privado.