

# ACTUALIZACIÓN EN LA PREVENCIÓN DE LA CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR ANTRACICLINAS COMO TRATAMIENTO DE CÁNCER DE MAMA

Macarena Espinoza(1), Feiruz Chamy(1), Rodrigo Carrasco(2)

(1) *Interna de Medicina, Hospital del Salvador, Servicio de medicina interna, Universidad de Chile*

(2) *Médico Internista, PhDC Ciencias Médicas, Departamento de Medicina Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Hospital del Salvador*

## Resumen

El cáncer corresponde a la segunda causa de muerte en Chile, siendo el de mama uno de los más prevalentes. Dentro del tratamiento del cáncer de mama se encuentra la quimioterapia con antraciclinas. Estas últimas presentan como efecto adverso característico y potencialmente grave la cardiotoxicidad, la cual puede presentarse de forma aguda, subaguda o crónica, las cuales corresponden a un continuo de progresión de un mismo mecanismo fisiopatológico. Existen pacientes más susceptibles a presentar este efecto adverso, siendo descrito entre los factores de riesgo la dosis acumulada de antraciclinas, edad del paciente, uso de otras drogas cardiotoxicas de forma concomitante, enfermedad cardiaca previa y ser mujer. La fisiopatología de la cardiotoxicidad no está del todo clara, sin embargo, se sabe que los radicales libres mediados por hierro estarían involucrados. Para estudiar el potencial desarrollo de efectos adversos cardiotóxicos en pacientes en tratamiento quimioterápico con

antraciclinas actualmente se usa el electrocardiograma, ecocardiograma y biomarcadores séricos como las troponinas. Existen múltiples métodos en estudio que buscan disminuir la cardiotoxicidad, dentro de los cuales se encuentran el uso de betabloqueantes conjunto a la quimioterapia, la práctica frecuente de ejercicio aerobico o el uso de análogos de antraciclinas. Actualmente, la única prevención aprobada por la FDA es el uso de quelantes de hierro, sin embargo actualmente hay numerosas líneas de investigación en función de prolongar la sobrevida disminuyendo la mortalidad por cardiotoxicidad secundaria a la quimioterapia con antraciclinas.

**Palabras clave:** antraciclinas, cardiotoxicidad, efectos adversos.

## APPENDICEAL MUOCOCELE: CASE REPORT AND REVIEW

### Abstract

Cancer is the second leading cause of death in Chile, breast cancer being one of the most prevalent. One of the treatments of breast cancer is anthracycline-based chemotherapy. This treatment has as a potential secondary effect serious and potentially mortal cardiotoxicity, which can have an acute, subacute or chronic presentation; these stages are just the continuous progression of the same pathophysiological mechanism. Some patients are more susceptible to this adverse effect, being cumulative anthracycline dose, patient age, concomitant use of other cardiotoxic drugs, heart disease and female gender listed as risk factors. The pathophysiology of cardiotoxicity is unclear; it is known, however, that iron-mediated free radicals are involved. To study the potential development of cardiotoxic side effects in patients receiving chemotherapy with anthracyclines, electrocardiogram, echocardiogram, and serum biomarkers such as troponins are currently used. There are multiple methods under study to decrease the cardiotoxicity, among which are the

use of beta-blockers set to chemotherapy, the frequent practice of aerobic exercise or use of anthracycline analogs. Currently, the only FDA-approved prevention is the use of iron chelators, however there are numerous lines of research currently in terms of prolonging survival and decreasing mortality secondary to anthracycline chemotherapy related cardiotoxicity.

*Keywords: anthracycline, cardiotoxicity, secondary effects.*

*Introducción*

El cáncer corresponde a la segunda causa de mortalidad en Chile (25,5%)<sup>1</sup>, siendo los de mayor prevalencia el de tipo gástrico, de vía y vesícula biliar y el cáncer de mama<sup>2</sup>.

Una de las alternativas de tratamiento para el cáncer es la quimioterapia, en donde los potenciales efectos benéficos que tienen los quimioterápicos se ven limitados por el daño a los tejidos sanos que estos provocan (efectos secundarios). Actualmente el tratamiento del cáncer es más efectivo, por lo que hay mayor sobrevida de los pacientes tratados y se hacen más relevantes los efectos adversos de los tratamientos administrados, por lo que es importante considerar que la calidad de vida de los sobrevivientes de cáncer no solo depende de la efectividad de los tratamientos realizados, sino también de la minimización de los efectos adversos que ellos producen<sup>3</sup>.

## Métodos

Para la revisión bibliográfica se empleó el software VPN client, que permite acceder a los servicios en línea contratados por la Universidad de Chile. Los buscadores utilizados fueron SCIELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed, MedLine. Incluimos artículos en español e inglés.

## Antraciclinas

Dentro de los quimioterápicos existentes que cumplen con la definición de ser una buena droga, se encuentran las antraciclinas por su alta efectividad antineoplásica y disminución del riesgo anual de muerte que han demostrado<sup>4</sup>. Las antraciclinas fueron aisladas de la actinobacteria *Streptomyces peucetius*<sup>5</sup>, estas tienen una estructura caracterizada por un núcleo plano de

antraquinona unido a un aminoazúcar. Los derivados más conocidos son la doxorubicina y daunorrubicina, éstas tienen un amplio espectro de acción antineoplásica que incluye tumores sólidos y hematológicos. El mecanismo de acción antineoplásico de las antraciclinas, consiste en que la droga se intercala entre los pares de bases adyacentes del DNA provocando inestabilidad que obstaculiza la replicación, además actúa inhibiendo la topoisomerasa II<sup>6</sup>

## Efectos adversos y cardiotoxicidad

Dentro de los efectos adversos que presentan las antraciclinas que limitan su uso se encuentra la cardiotoxicidad, la cual es un efecto adverso característico y grave de estos fármacos que afecta del 5 al 26% de los pacientes. Se ha descrito una prevalencia de falla cardíaca de un 38,4% en mujeres tratadas por cáncer de mama entre 66 y 70 años, luego de 10 años del tratamiento. La prevalencia de cardiotoxicidad aumenta a medida que la dosis acumulada de antraciclinas es mayor; la cardiotoxicidad clínicamente aparente es de menos 5% en los pacientes que acumulan menos de 300mg/m<sup>2</sup>, es entre 5-10% en los individuos que acumulan entre 300-450 mg/m<sup>2</sup>, y en los pacientes que sobrepasan los 450 mg/m<sup>2</sup> la prevalencia aumenta a 20%<sup>7</sup>.

La cardiotoxicidad por antraciclinas se clasifica en función de la aparición de dichos efectos en: Aguda, Subaguda y Crónica. La primera aparece algunas horas después de la administración, la subaguda ocurre en días a semanas post tratamiento, y la forma Crónica aparece luego del año, pudiendo ocurrir hasta 20 años después del tratamiento<sup>8</sup>.

Los tres tipos pueden cursar con arritmias, cam-

bios en el ECG, pericarditis y miocarditis, insuficiencia cardíaca con disfunción diastólica y falla cardíaca<sup>9</sup>. Como los eventos fisiopatológicos que generan el daño son comunes, se produce un continuo entre las alteraciones agudas, subagudas y crónicas, siendo posible pesquisar los efectos cardiotóxicos de las antraciclinas mediante ecografía, electrocardiograma, biomarcadores y test de esfuerzo. Si bien, todos los pacientes están expuestos a la cardiotoxicidad, existen factores de riesgo involucrados, siendo los más importantes: la dosis acumulada de antraciclinas, la edad a la cual se recibe el tratamiento siendo más riesgoso en las edades extremas de la vida, terapia concomitante o previa con drogas potencialmente cardiotóxicas, irradiación del mediastino, enfermedad cardíaca previa<sup>10</sup>, ser mujer y administración en bolo de la droga<sup>11</sup>.

Es conocido que el mecanismo de acción anti-neoplásica es diferente al que produce cardiotoxicidad, pero este último no está del todo dilucidado. Sin embargo, se sabe que el mecanismo fundamental es la producción de radicales libres mediados por hierro<sup>8</sup>. Los radicales libres son átomos o moléculas que tienen un electrón desapareado, por lo tanto, son electroquímicamente inestables, y para alcanzar la estabilidad estos radicales deben sustraer un electrón de una molécula o átomo estable, originando así un nuevo radical libre que captará electrones de una nueva molécula, formándose una reacción en cadena<sup>12</sup>. También es conocido que en el metabolismo de las antraciclinas, estas se convierten en un compuesto más hidrofílico que es capaz de acumularse, provocando alteraciones de la homeostasis del calcio en los cardiomiocitos, provocando un aumento en la concentración de calcio al interior de la célula y modificando su expresión proteica.

Además, interfiere en los mecanismos energéticos celulares, daña miofilamentos y citoesqueleto<sup>10</sup>.

Normalmente, los radicales libres son formados por diversos tipos de células y organelos, siendo las principales fuentes los PMN neutrófilos, la fosforilación oxidativa y NADPH oxidasa. Los radicales libres cumplen diversas funciones como segundos mensajeros y en la respuesta inmune contra las bacterias<sup>13</sup>.

El cuerpo humano consta naturalmente de mecanismos antioxidantes que lo protegen de la destrucción celular que podrían causar los radicales libres. Podemos clasificar estos mecanismos antioxidantes en intracelulares y extracelulares. Dentro de los primeros se encuentran las enzimas superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, catalasa y el sistema citocromo oxidasa de la cadena respiratoria mitocondrial, responsables del 90% de la reducción de radicales libres; además, existe la vitamina E o Alfa-tocoferol y la vitamina C. Dentro de los extracelulares se encuentran la transferrina y deferoxamina, entre otros.<sup>14</sup> Como última medida, una vez producido el daño por radicales libres, existen enzimas que pueden repararlo<sup>15</sup>. Las alteraciones ocurren cuando los mecanismos antioxidantes no son suficientes para neutralizar los radicales libres involucrados, causando daño celular.

## Pesquisa cardiotoxicidad

Se han explorado tres estrategias diagnósticas para pesquisar el daño producido por las antraciclinas: Electrocardiograma, ecocardiograma y Biomarcadores séricos.

Dentro de los métodos electrocardiográficos se encuentra la dispersión del QT, que se define como la diferencia entre el intervalo QT de ma-

yor y menor duración en un ECG standard de 12 derivaciones luego de un estrés producido por dobutamina<sup>16</sup>. Las variaciones de este intervalo, traducen una heterogeneidad en la repolarización ventricular, dada por una inestabilidad eléctrica producida por la injuria al miocardio<sup>17</sup>.

La ecocardiografía es uno de los más antiguos marcadores, siendo usada la fracción de eyección (FE) ventricular para determinar el nivel de daño provocado. De esta forma, se ha visto que el 25% de las mujeres en tratamiento por cáncer de mama con 6 ciclos de quimioterapia que incluyen antraciclinas, desarrollan una declinación de su FE en un 10% a en los 5 años posteriores al tratamiento<sup>18</sup>.

Por último, los biomarcadores séricos, como los péptidos natriuréticos, troponinas e isoenzima miocárdica creatinin-quinasa (CK-MB), se elevan en el daño cardiovascular provocado por diferentes agentes, dentro de los que se encuentran los tratamientos oncológicos<sup>19/20</sup>. Dentro de los péptidos natriuréticos está el péptido natriurético atrial (ANP), péptido natriurético cerebral (BNP) y el péptido natriurético cerebral N-terminal (proNT-BNP), siendo este último de gran utilidad por la buena correlación de un aumento persistente con disfunción cardíaca, además de no tener actividad biológica, no ser degradable y ser más estable<sup>21</sup>. Dentro de las troponinas se encuentran la troponina cardíaca T y troponina cardíaca I.

Se han estudiado diversos métodos para disminuir la cardiotoxicidad sin disminuir la acción antineoplásica de las antraciclinas. Actualmente, el único tratamiento aprobado por la FDA para prevenir la cardiotoxicidad por antraciclinas son los quelantes del hierro. Estos han demostrado que a dosis óptimas son capaces de disminuir

significativamente la cardiomiopatía crónica inducida por antraciclinas<sup>23</sup>. Entre estos se ha visto que la administración continua de la droga por 6 o más horas disminuye la incidencia de cardiotoxicidad al compararla con la administración en bolo<sup>23</sup>. Algunos análogos de las antraciclinas han mostrado tener un menor efecto cardiotoxico, dentro de estos se encuentran la epirubicina, idarubicina y mitoxantrona<sup>24</sup>.

También se ha estudiado la utilidad de los beta-bloqueadores como tratamiento adyuvante que podría disminuir la cardiotoxicidad. Un reciente ensayo publicado con 50 pacientes y distintos tipos de tumores, se vio como resultado que al grupo al que se le administró 12,5 mg de carvedilol al día no mostró cambios significativos en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (medida mediante ecocardiograma) y que el grupo control, al que se le dio placebo, tuvo una disminución estadísticamente significativa de la fracción de eyección. Sin embargo, los resultados de esta investigación no son concluyentes por la gran discrepancia de dosis administradas durante los 5 meses del estudio y el pequeño número de pacientes del estudio<sup>25</sup>.

La eficacia de dexrazoxane, quelante de hierro, se trató en un meta análisis de seis ensayos aleatorios, en este se vio que al administrar dexrazoxane junto con doxorubicina y epirubicina hubo una disminución estadísticamente significativa de la cardiotoxicidad clínica y subclínica. También se han estudiado las formulaciones liposomales de antraciclinas, sin embargo, no hay evidencia suficiente que justifique su uso de rutina para disminuir la prevalencia de cardiotoxicidad<sup>26</sup>.

Por último, se ha realizado estudios que señalan el ejercicio aeróbico sería una estrategia prometedora para prevenir y/o tratar la cardiotoxicidad

inducida por doxorubicina en mujeres con cáncer de mama con resultados favorables, sin embargo, no existe suficiente evidencia al respecto<sup>27</sup>

## Conclusiones

Actualmente ningún método ha sido completamente exitoso para los pacientes tratados con antraciclinas, los cuales siguen presentando un alto riesgo de desarrollar cardiomiopatía, por lo que estudios de calidad se requieren para poder

## Referencias

1. DEIS. Indicadores básicos de Salud 2010
2. Ministerio de Salud. Guía Clínica cáncer de mama en personas de 15 años y más. 2005
3. Zuppinger C, Timolati F, Suter T. Pathophysiology and diagnosis of cancer drug induced cardiomyopathy. *Cardiovasc Toxicol* 2007; 7: 61-66.
4. Khosravi i P, Izarzugaza Y, Encinas S, Díaz V, Pérez G. Tratamiento adyuvante en el cáncer de mama operable. *An. Med. Interna. Madrid* 2008. 25[1]: 36-40
5. Arcamone, F.; Cassinelli, G.; Fantini, G.; et al. Adriamycin, 14-hydroxydaunomycin, A New Antitumor Antibiotic from *S. peucetius* var. *caesius*. 1969, *Biotechnol. Bioeng.*, 11, 1101 - 1110
6. Sawyer D, Peng X, Chen B, Pentassuglia L, Lim C. Mechanism of Anthracycline cardiac injury: Can we identify strategies for cardioprotection?. *Progress in cardiovascular diseases* 2010; no.53 p.105-113
7. Florenzano F, Venegas P. Prevención de la cardiotoxicidad en pacientes que reciben quimioterapia. *REV. MED. CLIN. CONDES -* 2012; 23[6] 772-781
8. Pérez C, Agustí MA, Tornos P. Cardiotoxicidad tardía inducida por antraciclinas. *Med Clin [Barc]*. 2009; 133[8]: 311-313
9. Steinberg JS, Cohen AJ, Wasserman AG, Cohen P, Ross AM. Acute arrhythmogenicity of doxorubicin administration. *Cancer*. 1987;60:1213-1218
10. Simunek T, Sterba M, Popelová O, Adamcová M, Hrdina R, Gerši V. Anthracycline-induced cardiotoxicity: Overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacological Reports*. 2009, 61. 154-17
11. Horacek JM, Pudil R, Jebavy L, Tichy M, Zak P, Maly J. Assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity with biochemical markers. *Exp Oncol* 2007; 29, 4, 309-313
12. Avello M, Suwalsky M. Radicales libres, antioxidantes naturales y mecanismos de protección. *Ateña* 2006, no.494, p.161-172. ISSN 0718-0462
13. Schneider B, Pietri M, Mouillet-Richard S, Ermonoval M, Mutel V, Launay JM and col. Control of bioamine metabolism by 5-HT2B and alpha 1D autoreceptors through reactive oxygen species and tumor necrosis factor-alpha signaling in neuronal cells. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Dec;1091:123-41.
14. Castillo R, Huerta P, Carrasco R, Rodrigo R. Estrés oxidativo y daño renal. *CIMEL* 2008; [8] 1,43-52
15. Rodríguez J.M, Menéndez J., Trujillo Y. Radicales libres en la biomedicina y estrés oxidativo. *Rev Cubana Med Milit* 2001;30[1]:15-20
16. Yohko Ushikoba, Ryuji Fukazawa, Takashi Ohkubo, Miho Maeda, Shunichi Ogawa. Early detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity on the basis of QT dispersion. *J Nippon Med Sch* 2010; 77 [5]
17. Antzelevitch C, Shimizu W, Xin Yan G, Sicouri S. Cellular basis for QT dispersion. *J Electrocardiol* 1998;30:168-75.
18. Towns K, Bedard P.L, Verma S. Matters of the heart: cardiac toxicity of adjuvant systemic therapy for early-stage breast cancer. *Current Oncology* 2008; 15: 16-29.
19. De Lemos JA, Morrow DA. Combining natriuretic peptides and necrosis markers in the assessment of acute coronary syndromes. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4: 37-46.
20. Adamcova M, Sterba M, Simunek T, et al. Troponin as a marker of myocardial damage in drug-induced cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4: 457-72.
21. Sandri M, Salvatici M, Cardinale D, Zorzino L, Passerini R, Lentati P, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide after high-dose chemotherapy: A marker predictive of cardiac dysfunction?. *Clinical Chemistry* 2005; 51[8]: 1405-1410
22. Smith L, Cornelius V, Plummer C, Levitt G, Verrill M, Canney P, Jones A. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*. 2010;10:337.
23. Weiss RB. The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin? *Semin Oncol* 1992;19:670-86.
24. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Dogan A, Inanc T, Oguzhan A, Eryol NK, Topsakal R, Ergin A. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48[11]:2258
25. Smith L, Cornelius V, Plummer C, Levitt G, Verrill M, Canney P, Jones A. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*. 2010;10:337.
26. Scott J, Khakoo A, Mackey J, Haykowsky M, Douglas P, Jones L. Modulation of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity by Aerobic Exercise in Breast Cancer: Current Evidence and Underlying Mechanisms. *Circulation*. Volume 124[5], 2 August 2011, p 642-650