

REVISIÓN

LA TOXICIDAD CARDIOVASCULAR DE LOS FÁRMACOS ANTICANCEROSOS: EL LADO OSCURO DEL ÉXITO

CARDIOVASCULAR TOXICITY OF ANTICANCER DRUGS: THE DARK SIDE OF SUCCESS

Juan Tamargo¹

1. Académico correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina de España

Palabras clave:Cardiotoxicidad;
Fármacos
anticancerosos;
Hipertensión;
Arritmias cardíacas;
Disfunción
ventricular.**Keywords:**Cardiotoxicity;
Anticancer drugs;
Hypertension;
Cardiac arrhythmias;
Ventricular
dysfunction.**Resumen**

El cáncer representa la segunda causa de muerte en la Unión Europea tras las enfermedades cardiovasculares, siendo responsable del 27% de todas las muertes. Los fármacos anticancerosos (FACs) presentan una pobre selectividad celular y un estrecho margen terapéutico, por lo que pequeños aumentos en sus niveles plasmáticos conduce a la aparición de reacciones adversas (RAs) en múltiples tejidos. Los FACs pueden producir un amplio rango de reacciones adversas cardiovasculares (denominadas cardiotoxicidad) que aumentan la morbilidad e incluso pueden conducir a la muerte de algunos pacientes en los que el fármaco había curado el cáncer. El riesgo de cardiotoxicidad aumenta con la edad, y dado que hasta dos tercios de los pacientes con cáncer tienen más de 65 años, en esta población van a coexistir el cáncer, las enfermedades cardiovasculares cuya incidencia aumenta con la edad y la cardiotoxicidad producida por los FACs. El diagnóstico, pronóstico, seguimiento y tratamiento de la cardiotoxicidad inducida por los FACs representa un reto en la clínica diaria que hace imprescindible el trabajo en equipo entre cardiólogos, oncólogos y hematólogos. Las guías de cardio-oncología de la Sociedad Europea de Cardiología recientemente publicadas representan la primera experiencia de este trabajo conjunto para abordar de forma integral la cardiotoxicidad producida por los FACs.

Abstract

Cancer represents the second cause of death in the European Union after cardiovascular diseases, accounting for 27% of all deaths. Anticancer drugs (ACDs) have poor cell selectivity and a narrow therapeutic margin, in such a way that small increases in their plasma levels lead to the appearance of adverse reactions in multiple tissues. The FACs can produce a wide range of adverse cardiovascular reactions (named cardiotoxicity) that increase morbidity and can even lead to death in some patients whose cancer has been cured by the ACD. The risk of cardiotoxicity increases with age, and since up to two-thirds of cancer patients are older than 65 years of age, cancer, cardiovascular diseases whose incidence increases with age and CAD-induced cardiotoxicity will coexist in this population. The diagnosis, prognosis, follow-up, and treatment of cardiotoxicity induced by CAFs represent a challenge in daily clinical practice that makes teamwork among cardiologists, oncologists, and hematologists essential. The recent guidelines on cardio-oncology of the European Society of Cardiology represents the first experience of this joint work to comprehensively address the cardiotoxicity due to anticancer drugs.

INTRODUCCIÓN

El cáncer representa la segunda causa de muerte en la Unión Europea tras las enfermedades cardiovasculares, siendo responsable del 27% de las muertes anuales. En los últimos años los avances en el conocimiento de la biología de las células cancerosas y de las vías de señalización implicadas en la proliferación, diferenciación y apoptosis celular, se han traducido en cambios dramáticos en el tratamiento del cáncer, que

han conducido a una disminución de la morbimortalidad de algunas formas de cáncer y un incremento progresivo de pacientes supervivientes del cáncer (1,2). Hoy disponemos de más de 300 de fármacos anticancerosos (FACs) que se administran, por lo general, en combinación con otros que presenten mecanismos de acción diferentes, pero complementarios, y asociados con la radioterapia y/o la cirugía, para así aumentar las tasas de curación y reducir las recidivas y la posible aparición de resistencias mucho más frecuentes cuando los FAC se utilizan en monoterapia.

Autor para la correspondencia

Juan Tamargo

Dpto. de Farmacología y Toxicología. Facultad de Medicina. U. Complutense

IiSGM · 28040 Madrid

Tlf.: +34 913 941 472 | E-Mail: jtamargo@med.ucm.es

EL PROBLEMA DE LA CARDIOTOXICIDAD

El tratamiento del cáncer representa el mayor grado de complejidad dentro de la terapéutica farmacológica.

Mientras que en la mayoría de los procesos patológicos la respuesta farmacológica es la resultante de la interacción fármaco-receptor (paciente), en pacientes con cáncer la respuesta es la resultante de la interacción del FAC con su receptor localizado tanto en las células

Tabla 1. Principales manifestaciones clínicas de la cardiotoxicidad y producida por los fármacos anticancerosos

Patología	Fármacos que la producen
Arritmias cardiacas	
Bradicardia sinusal	AcMo (ipilimumab, ofatumumab, rituximab, trastuzumab), alquilantes (busulfán, ciclofosfamida, cisplatino, ifosfamida), amsacrina, antimetabolitos (capecitabina, citarabina, cladribina, fluorouracilo, metotrexato, pentostatina), antraciclinas (daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, mitoxantrona), bortezomib, etopósido, lenalidomida, leuprolida, mitoxantrona, paclitaxel, panobinostat, talidomida, trióxido de arsénico Inhibidores de TK: alectinib, bosutinib, brigatinib, ceritinib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, nilotinib, pazopanib, ponatinib, trametinib
Bloqueo AV	Antraciclinas, bortezomib, bosutinib, ciclofosfamida, dasatinib, interferones, nilotinib, pentostatina, talidomida, taxanos (paclitaxel, docetaxel), trióxido de arsénico, vinblastina Inhibidores de ALK y CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab), PD-1/PD-L1 (atezolizumab, avelumab, cemiplimab, durvalumab, nivolumab, pembrolizumab)
Fibrilación auricular	AcMo (alemtuzumab, atezolizumab, avelumab, bevacizumab, blinatumomab, daratumumab, durvalumab, ipilimumab, isotuximab, nivolumab, obinutuzumab, pembrolizumab, rituximab, trastuzumab). Aldesleukina, alquilantes (bendamustina, busulfán, ciclofosfamida, cisplatino, dacarbazina, ifosfamida, melfalán), amsacrina, antimetabolitos (azatidina, capecitabina, citarabina, clofarabina, fluorouracilo, gemcitabina, pentostatina), antraciclinas (doxorubicina, idarubicina, mitoxantrona), etopósido, interleukina-1, midostaurina, mitotano, romidepsina, taxanos, trióxido de arsénico Inmunomoduladores: aldesleukina, lenalidomida, pomalidomida, talidomida Inhibidores de la aromatasa, GnRH (degarelix) y de la síntesis de andrógenos (abiraterona) Inhibidores de TK: acalabrutinib, axitinib, bortezomib, bosutinib, cabozantinib, cetuximab, carfilzomib, dasatinib, ibrutinib, imatinib, lenvatinib, nilotinib, osimertinib, panobinostat, ponatinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib, tivozanib, vandetanib, vemurafenib, zanubrutinib
Prolongación del QT (>440ms en hombres; >460 ms en mujeres)	Eribulina, midostaurina, romidepsina, trifluridina/tipiracilo, vorinostat Inhibidores de TK: afatinib, axitinib, belinostat, bortezomib, bosutinib, brigatinib, carbozantinib, carfilzomib, ceritinib, crizotinib, dasatinib, dabrafenib, dovitinib, encorafenib, entrectinib, gilteritinib, ivosidenib, lapatinib, lenvatinib, osimertinib, panobinostat, regorafenib, rucaparib, ribociclib, selpercatinib, sorafenib, vemurafenib Terapia de privación androgénica: antiandrógenos (abiraterona, apalutamida), antiestrógenos (abarelix), análogos (goserelina, leuprolida, triptorelina) y antagonistas de GnRH (abarelix, degarelix) Prolongan el QT e inducen torsades de pointes: aclarubicina, gasdegib, nilotinib, osimertinib, oxaliplatino, pazopabib, sunitinib, toremifeno, trióxido de arsénico, vandetanib
Taquicardias supraventriculares	AcMo (blinatumomab, elotuzumab, ofatumumab, nivolumab, obinutuzumab, rituximab), alquilantes (bendamustina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, platinos), amsacrina, antimetabolitos (capecitabina, fluorouracilo, metotrexato), antraciclinas (doxorubicina), IL-2, pegaspargasa, panobinostat, tiotepa, vinblastina Inhibidores de TK: bortezomib, carfilzomib, dasatinib, panobinostat, ponatinib, temsirolimus,

cancerosas como en las células sanas del paciente. Sin embargo, los FACs presentan una pobre selectividad celular y un estrecho margen terapéutico, de tal forma que pequeños aumentos en sus niveles plasmáticos conduce a la aparición de reacciones adversas (RAs)

en múltiples tejidos. En este artículo nos referiremos a las RA cardiovasculares, a las que englobamos con el nombre de cardiotoxicidad. La Tabla 1 resume las principales formas de cardiotoxicidad y los FACs que más frecuentemente las producen (3-5).

Taquicardias ventriculares	AcMo (nivolumab, rituximab), alquilantes (bendamustina, cisplatino, ciclofosfamida, ifosfamida), amsacrina, antimetabolitos (capecitabina, fluorouracilo, gemcitabina, metotrexato), antraciclinas (daunorubicina, doxorubicina), IL-2, paclitaxel, romidepsina, trióxido de arsénico Inhibidores de TK (bortezomib, carfilzomib, dasatinib, ibrutinib, romidepsina)
Muerte súbita	Alquilantes, antraciclinas, inhibidores de CTLA-4, PD-1/PD-L1, nilotinib, pentostatina, trióxido de arsénico
Patología vascular	
Hipertensión arterial sistémica	AcMo (alemtuzumab, bevacizumab, blinatumomab, daratumumab, elotuzumab, ibrutumomab, isotuximab, obinutuzumab, ofatumumab, pembrolizumab, ramucirumab, rituximab, trastuzumab emtansina), alcaloides de la vinca, alquilantes (bendamustina, busulfán, ciclofosfamida, cisplatino, tiotepa), antimetabolitos (capecitabina, decitabina), bexaroteno, docetaxel, everolimus, interferones, lenalidomida, panobinostat, pomalidomida, temsirolimus Inhibidores de TK: acalabrutinib, axitinib, binimetinib, bortezomib, bosutinib, brigatinib, cabozantinib, carfilzomib, cobimetinib, copanlisib, crizotinib, dabrafenib, dasatinib, duvelisib, encorafenib, ibrutinib, idelalisib, lenvatinib, lorlatinib, nilotinib, panobinostat, pazopanib, ponatinib, ramucirumab, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, trametinib, vandetanib, vemurafenib, ziv-aflibercept) TDA: abiraterona, agonistas/antagonistas de GnRH, antiandrógenos, inhibidores de la aromatasa Crisis hipertensivas (potencialmente mortales): carfilzomib, ponatinib
Hipertensión arterial pulmonar	Ciclofosfamida, inhibidores de BCR-ABL (bosutinib, dasatinib, imatinib, ponatinib), carfilzomib, mitomicina C, talidomida (la mayoría de estos fármacos producen enfermedad veno-oclusiva pulmonar)
Hipotensión arterial	AcMo (alemtuzumab, blinatumomab, cetuximab, elotuzumab, ibrutumomab, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, trastuzumab), alcaloides de la vinca, aldesleukina, alquilantes (bendamustina, busulfán, carmustina, ciclofosfamida, cisplatino, ifosfamida, temozolomida), analogos de GnRH (leuprorelina, triptorelina), antimetabolitos (azacitidina, capecitabina, clofarabina, fludarabina, fluorouracilo, gemcitabina, metotrexato, nelarabina, pentostatina), interferones, IL-2, lenalidomida, mitotano, pomalidomida, talidomida, taxanos, trabectedina, tretinoína, trióxido de arsénico Inhibidores de topoisomerasa II (amsacrina, etopósido tenipósido) y de TK (bortezomib, carfilzomib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, gilteritinib, imatinib, ixazomib, vemurafenib)
Vasculopatías	Aneurismas y disecciones arteriales: AcMo (bevacizumab, ramucirumab), inhibidores de TK (axitinib, cabozantinib, lenvatinib, nintedanib, pazopanib, sunitinib), everolimus Enfermedad arterial periférica: nilotinib, ponatinib (oclusión arterial) Fenómeno de Raynaud: alcaloides de la vinca, bleomicina, ciclofosfamida, cisplatinos, pirimidinas Microangiopatía trombótica: carfilzomib, dasatinib Vasculitis: bortezomib, inhibidores de BCR-ABL (bosutinib, dasatinib, imatinib, nilotinib), BRAF (cobimetinib, dabrafenib, trametinib, vemurafenib), PD-1/PDL-1 y VEGF, interferones, pentostatina, rituximab, tretinoína, trióxido de arsénico

Patología cardíaca	
Disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca	<p>AcMo (adotrastuzumab emtansine, bevacizumab, isatuximab, obinutuzumab, ofatumumab, pertuzumab, rituximab, trastuzumab), alquilantes (bendamustina, busulfán, ciclofosfamida, cisplatino, ifosfamida, melfalán, tiotepa), amsacrina, antimetabolitos (capecitabine, clofarabina, gemcitabina, fludarabina, pentostatina), antraciclinas (doxorubicina, epirubicina, idarubicina, mitoxantrona), bleomicina, estramustina, lenalidomida, pomalidomida, talidomida, taxanos, temsirolimus, tretinoína</p> <p>Inhibidores de TK: bortezomib, binimetinib, carfilzomib, cobimetinib, dabrafenib, dasatinib, gilteritinib, imatinib, lapatinib, lenvatinib, nilotinib, osimertinib, pazopabib, ponatinib, sorafenib, sunitinib, trametinib)</p> <p>Terapia hormonal: abiraterona, antagonistas de receptores androgénicos, inhibidores de aromatasa</p>
Miocarditis/Cardiomiopatía:	<p>Amsacrina, ciclofosfamida (miocarditis hemorrágica), citarabina, dasatinib, doxorubicina, epirubicina, ifosfamida, nivolumab, tiotepa, tretinoína</p> <p>Inhibidores de CTLA-4, PD-1/PD-L1</p>
Pericarditis (derrame pericárdico)	<p>Alquilantes (bendamustina, busulfán, ciclofosfamida, melfalán), antimetabolitos (citarabina, clofarabina, metotrexato, pentostatina), antraciclinas (mitoxantrona), bleomicina, docetaxel, IL-2, inhibidores de CTLA-4, PD-1/PD-L1 y de TK (bortezomib, bosutinib, carfilzomib, dasatinib, gilteritinib, imatinib, nilotinib, ponatinib, temsirolimus), trastuzumab, tretinoína, trióxido de arsénico</p>
Síndromes coronarios (angina de pecho, infarto de miocardio, vasoespasm coronario*)	<p>AcMo (alemtuzumab, bevacizumab, ibritumomab, obinutuzumab, ofatumumab, rituximab, trastuzumab), alcaloides de la vinca, alquilantes (bendamustina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, platinos: antimetabolitos (capecitabina, citarabina, fluorouracilo, pentostatina), antraciclinas (idarubicina), bexaroteno, bleomicina, estramustina, etopósido, IL-2, taxanos, temsirolimus, tenipósido, tretinoína</p> <p>Inhibidores de CTLA-4, PD-1/PD-L1 y TKs: axitinib, bortezomib, bosutinib, cabozantinib, carfilzomib, dasatinib, dovitinib, imatinib, lenvatinib, nilotinib, panobinostat, pazopanib, ponatinib, regorafenib, sorafenib, sunitinib, tofacitinib</p> <p>Inmunomoduladores: lenalidomida, pomalidomida, talidomida</p> <p>TDA: abiraterona, antagonistas de GnRH y de receptores androgénicos, inhibidores de aromatasa</p> <p>Producen vasoespasm coronario: alcaloides de la vinca, antimetabolitos, cisplatino, interferones, IL-2</p>
Ruptura de placa de ateroma	TDA (agonistas de GnRH, nilotinib), ponatinib
Accidentes tromboembólicos	
Trombosis arterial (infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares y vasculares periféricos)	<p>AcMo (alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, elotumumab, ramucirumab), alquilantes (busulfán, ciclofosfamida, melfalán, platinos, temozolomida), antimetabolitos (fluorouracilo, pemetrexed, tegafur), bleomicina, epirubicina, pegaspargasa, temsirolimus, tretinoína</p> <p>Inmunomoduladores: aldesleukina, lenalidomida, pomalidomida, talidomida</p> <p>Inhibidores de CTLA-4, PD-1/PD-L1 y TK (axitinib, abemaciclib, bortezomib, dasatinib, ibrutinib, lenvatinib, nilotinib, palbociclib, ponatinib, pazopanib, ribociclib, vandetanib)</p> <p>Terapia hormonal: análogos de GnRH, antiandrogénicos, inhibidores de la aromatasa, progestágenos, SERM</p>

<p>Tromboembolismos venosos (trombosis venosa, embolia pulmonar y tromboflebitis).</p>	<p>AcMo (bevacizumab), alcaloides de la vinca, aldesleukina, alquilantes (busulfán, carmustina, ciclofosfamida, dacarbazina, estramustina, platinos, temozolomida), antimetabolitos (capecitabina, metotrexato, pentostatina), antraciclinas (doxorubicina, epirubicina), bleomicina, eribulina, estramustina, everolimus, pegaspargasa, taxanos, temsirolimus, tretinoína, vorinostat</p> <p>Inmunosupresores: lenalidomida, pomalidomida, talidomida</p> <p>Anti TK: axitinib, binimetinib, bortezumib, bosutinib, cabozantinib, carfilzomib, dabrafenib, dasatinib, encorafenib, ertotinib, ibrutinib, lenvatinib, nilotinib, osimertinib, pazopanib, ponatinib, regorafenib, romidepsina, sorafenib, sunitinib, trametinib, vandetanib, vorinostat, ziv-aflivercept</p> <p>Terapia hormonal: agonistas/antagonistas de GnRH, antagonistas de los receptores de andrógenos, antiestrógenos, inhibidores de aromatasa, tamoxifeno</p>
--	---

Alteraciones metabólicas (factores de riesgo cardiovascular)

<p>Hiperglucemia</p>	<p>Agonistas de la GnRH, AcMo (brentuximab vedotina, daratumumab), asparaginasa, busulfán, lenalidomida, pentostatina, pomalidomida, TDA, trióxido de arsénico, SERM</p> <p>Inhibidores de mTOR (everolimus, temsirolimus) y otras TK (alectinib, brigatinib, carfilzomib, ceritinib, copanlisib, crizotinib, dabrafenib, idelalisib, imatinib, lorlatinib, nilotinib, ponatinib, trametinib, vorinostat)</p>
<p>Dislipidemia</p>	<p>Asparaginasa, bexaroteno, ciclosporina, inhibidores de aromatasa CTLA-4 y PD-1/PD-L1, mitotano, pegaspargasa, SERM, TDA, tretinoína</p> <p>Inhibidores de mTOR (everolimus, temsirolimus) y de TK (alectinib, brigatinib, ceritinib, copanlisib, crizotinib, duvelisib, idelalisib, lorlatinib, nilotinib, ruxolitinib)</p>

Abreviaturas. AcMo: anticuepros monoclonales. ALK: quinasa del linfoma anaplasico. BCR-ABL: quinasa BCRABL ligada a la anormalidad del cromosoma Philadelphia. BRAF: serina/treonina-proteína quinasa B-Raf. CTLA-4: antígeno 4 del linfocito T citotóxico. GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas. ICIs. Inhibidores de puntos de control inmunitario (CTLA-4, PD-1/PD-L1). IL-2: interukina 2. PD-1: receptor 1 de muerte programada; PD-L1: ligando 1 de muerte celular programada. SERM: moduladores selectivos del receptor estrogénico. TDA: terapia de deprivación antiandrogénica. TK: tirosina quinasa. VEGF: factor de crecimiento endotelial; VEGFR: receptor del factor de crecimiento endotelial.

En la actualidad la cardiotoxicidad representa una de las más graves complicaciones de los FACs y su importancia aumenta con el progresivo incremento de los pacientes que sobreviven al cáncer. Puede aparecer de forma inmediata (cardiopatía isquémica asociada a fluoropirimidinas) o diferida [insuficiencia cardiaca (IC) que aparece meses-años después del tratamiento con antraciclinas] y conlleva un aumento de la morbimortalidad, pudiendo darse la gran paradoja de que el del paciente canceroso fallezca como consecuencia de la cardiotoxicidad producida por el FAC que le ha curado. El riesgo de cardiotoxicidad aumenta con la edad, y dado que hasta un 65% de los pacientes con cáncer tienen >65 años, en esta población van a coexistir el cáncer, las ECVs cuya incidencia aumenta con la edad y la cardiotoxicidad producida por los FACs. Es importante señalar que las terapias dirigidas también producen cardiotoxicidad. Ello no es una sorpresa, sino consecuencia de que la diana de los FACs son receptores y vías de señalización que se encuentran no sólo en células cancerosas, sino también en células del

aparato cardiovascular; es decir, que la cardiotoxicidad es un ejemplo de efectos “off-target” de los FACs. Un ejemplo es la vía neuroregulina 1-receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER) que juega un importante papel en la cardiogénesis (trabeculación ventricular, formación del sistema de conducción cardiaco y de las válvulas aurículo-ventriculares) y ejerce efectos cardioprotectores en situaciones de estrés (disminuye el remodelado cardiaco, el área de necrosis post-infarto de miocardio, la disfunción mitocondrial, la producción de radicales libres y la apoptosis de los cardiomiocitos), y aumenta la función sistólica, facilita los procesos de autofagia e incrementa la expresión de la óxido nítrico sintasa endotelial y la producción de NO (Figura 1). No es pues de extrañar que el bloqueo de esta vía cardioprotectora (p.ej. con trastuzumab) conduzca a una disfunción del ventrículo izquierdo (DV) y a la aparición de IC, vasoconstricción e hipertensión arterial. Por tanto, la cardiotoxicidad representa un ejemplo de la pobre selectividad celular y estrecho margen terapéutico de los FACs.

Tabla 2.- Principales mecanismos implicados en la cardiotoxicidad inducida por fármacos anticancerosos

Alteraciones en la $[Ca^{2+}]_i$	Antraciclinas, taxanos, trióxido de arsénico Inhibidores de CaMKII: antraciclinas, ibrutinib
Alteraciones hidroelectrolíticas	Hipotasemia/hipomagnesemia: aumenta el riesgo de prolongación del QTc. AcMo (cetuximab, panitumumab), amsacrina, bendamustina, inhibidores de TK (bosutinib, dasatinib, imatinib, nilotinib, panobinostat), lenalidomida, pomalidomida
Alteraciones mitocondriales (aumento de ERO)	Alquilantes (cisplatino, ciclofosfamida), antraciclinas (doxorrubicina), antimetabolitos, bortezomib, mitomicina, inhibidores de HER2 (pertuzumab, trastuzumab) y VEGF/VEGFR, sunitinib
Alteraciones en la respuesta inflamatoria	Translocación de NF- κ B con liberación de citocinas proinflamatorias: AcMo (alemtuzumab, rituximab, trastuzumab), aldesleukina, alquilantes (cisplatino, ciclofosfamida, melfalán), antraciclinas, antimetabolitos (fluoruracilo, gemcitabina), bleomicina, IL-2, inhibidores de TK (belinostat, dasatinib, imatinib, panobinostat, romidepsina, vorinostat), taxanos, tretinoína Sobreactivación de células T contra tejidos cardiovasculares: inhibidores de puntos de control inmunitario [AcMo inhibidores de CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab) y de la vía PD-1/PD-L1 (atezolizumab, avelumab, cemiplimab, durvalumab, nivolumab, pembrolizumab)]
Alteraciones del tono autonómico	Aumento del tono vagal: talidomida Inhibición del tono simpático: antimetabolitos
Apoptosis de los cardiomiocitos	Antimetabolitos (capecitabina, fluorouracilo), antraciclinas, complejos de platino, inhibidores de TKs (sorafenib, sunitinib)
Bloqueo de corrientes iónicas cardiacas	I_{Kr} : flutamida, inhibidores de TK (belinostat, cetuximab, crizotinib, imatinib, lapatinib, nilotinib panobinostat, pazopanib, ribociclib, romidepsina, sunitinib, sorafenib, vandetanib, vemurafenib, vorinostat), tamoxifeno, trióxido de arsénico I_{Ks} : antraciclinas, trióxido de arsénico $I_{Ca,L}$: cisplatino, antimetabolitos I_{Na} : taxanos

Bloqueo de vías cardioprotectoras	<p>MAPK/ERK: ibrutinib, inhibidores de RAF (dabrafenib, encorafenib, vemurafenib)</p> <p>Inhibidores de NRG-1/HER2; AcMo (pertuzumab, trastuzumab) e inhibidores de TK (afatinib, erlotinib, lapatinib, neratinib, tirotinib, tucatinib)</p> <p>PI3K-Akt: inhibidores de BTK (acalabrutinib, Ibrutinib)</p> <p>Proteína cinasa S6 ribosomal: sunitinib</p> <p>VEGF: AcMo (aflibercept, bevacizumab, ramucirumab) inhibidores de TK (axitinib, cabozantinib, lenvatinib, nintedanib, pazopanib ponatinib, regorafenib, sorafenib, sunitinib, tivozanib, vandetanib)</p>
Cardiopatía isquémica	Vasoconstricción/vasoespasmó y/o trombosis coronaria: ver Tabla 1
Cardiotoxicidad directa: miocarditis, pericarditis	Ver Tabla 1
Disfunción endotelial	<p>Apoptosis endotelial: bortezomib, inhibidores VEGF/VEGFR (AcMo: bevacizumab, ramucirumab, tivozanib), inhibidores de TK (axitinib, cabozantinib lenvatinib, pazopanib, regorafenib, sorafenib, sunitinib, vandetanib), talidomida, taxanos</p> <p>Aumento en la expresión de angiotensina II: inhibidores de HER2 (pertuzumab, trastuzumab) y PDGFR (axitinib, imatinib, lenvatinib, midostaurina, nintedanib, regorafenib, sorafenib)</p> <p>Aumento en la expresión de ET-1: fluorouracilo, inhibidores de EGFR (cetuximab, panitumumab) y VEGF/VEGFR</p> <p>Inhibición de la expresión de NOSe: antimetabolitos, inhibidores de ALK (alectinib, brigantini, ceritinib, crizotinib, lorlatinib), EGFR (osimertinib), HER2 (trastuzumab), VEGF/VEGFR</p>
Hipertrofia/fibrosis cardiaca	Antraciclina, alquilantes, gemcitabine, sunitinib, trióxido de arsénico
Liberación de mediadores	<p>Adenosina: antimetabolitos</p> <p>Histamina: doxorubicina, paclitaxel</p> <p>TNF-: cisplatino, inhibidores de HER2 (pertuzumab, trastuzumab), inmunosupresores (talidomida), TDA</p>
Miocarditis/pericarditis	Ver Tabla 1

Abreviaturas. AAS. Androgenic-anabolic steroids. AcMo: anticuerpos monoclonales. ALK: quinasa del linfoma anaplásico. BTK: tirosina quinasa de Bruton. CaMKII: Ca²⁺/calmodulina proteína cinasa II. CTLA-4: antígeno 4 del linfocito T citotóxico. EGFR/HER1: receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 1. ERO: especies reactivas de oxígeno. ET-1: endotelina 1. HER2: receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2. ICa_L: corriente de entrada de calcio a través de los canales L. IKr/IKs: componentes rápido y lento de la corriente rectificadora tardía de salida de potasio. IL-2: interleukina-2. INa: corriente rápida de entrada de sodio. MAPK/ERK: proteína cinasas activadas por mitógenos. NF-κB: factor nuclear kappa B. NOSe: óxido nítrico sintasa endotelial. NRG-1/HER2: neuroregulina 1/receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano. PDGFR: receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas. PD1: receptor 1 de muerte programada. PD-L1: ligando 1 de muerte celular programada. PI3K-Akt: fosfatidilinositol 3-quinasa-proteína quinasa B. TDA: terapia de privación androgénica. TK: tirosina quinasa. TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa. VEGF: factor de crecimiento endotelial; VEGFR: receptor del factor de crecimiento endotelial.

La cardiotoxicidad puede producirse por múltiples mecanismos algunos de los cuales se resumen en la Tabla 2, teniendo presente que muchos fármacos modulan múltiples vías simultáneamente y que existen marcadas diferencias entre fármacos de una misma familia.

En la figura 1 presentamos que la cardiotoxicidad es la resultante de la interacción entre: a) el cáncer que puede alterar las propiedades de las células cardíacas de forma bien distinta según el tipo y/o estadificación del cáncer; b) los FACs, que producen múltiples alteraciones en las propiedades eléctricas, estructurales y mecánicas cardíacas, formando un sustrato patológico; y c) las características del paciente (p.ej., edad, presencia de

factores de riesgo cardiovascular, otras comorbilidades cardiovasculares o no).

LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS AUMENTAN EL RIESGO DE CARDIOTOXICIDAD

Aproximadamente el 80% de los pacientes con cancer presentan interacciones medicamentosas que son responsables de un 20-30% de todas las RAs y un 4% de las muertes hospitalarias. Ello no es una sorpresa si pensamos que el cancer aparece con frecuencia en pacientes mayores que presentan otras comorbilidades cardiovasculares

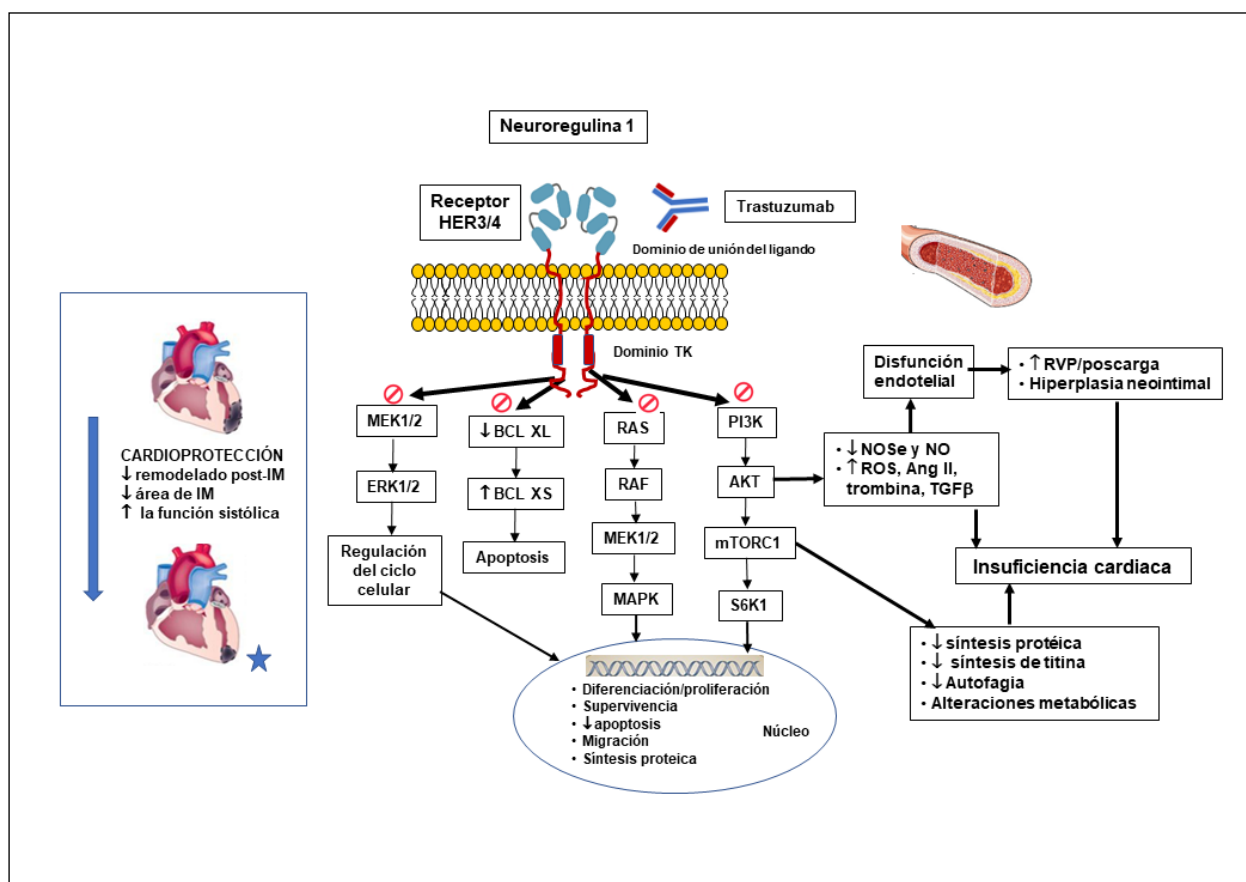


Figura 1. Mecanismos implicados en la cardiotoxicidad producida por trastuzumab. La estimulación del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 3 y/o 4 (HER3/4) conduce a nivel del aparato cardiovascular a la activación de diversas vías de señalización (MEK1/2- ERK1/2, Ras-Raf-MEK1/2-MAPK, PI3K/akt-mTORC1-S6K1) que regulan el ciclo celular, la la síntesis proteica (p.ej. de proteínas contráctiles cardíacas) y la apoptosis. El resultado a nivel cardíaco es un efecto cardioprotector, que reduce el área de infarto y el remodelado ventricular posinfarto y aumenta la función sistólica. A nivelvascular, PI3K/Akt aumenta la producción de óxido nítrico mejorando la función endotelial e inhibe la producción de radicales libres, angiotensina II o endotelina-1 que producen efectos vasoconstrictores y proliferativos (favorecen la hiperplasia neointimal) y de TGF-β, un importante factor fibrogénico; todo ello se traduce en una respuesta vasodilatadora que reduce la poscarga cardíaca y mejora la función ventricular. Lógicamente, el bloqueo de la vía neuroregulina-HER3/4 bloquea estos efectos cardio y vasculoprotectores, lo que conduce a la aparición de disfunción ventricular e insuficiencia cardíaca, aumento de las resistencias vasculares periféricas e hipertensión arterial. Abreviaturas. AngII: angiotensina II. BCL XL/XS: proteínas antiapoptóticas. ERK1/2: cinasas reguladas por señales extracelulares 1 y 2. IM: infarto de miocardio. MAPK: proteína cinasas activadas por mitógenos. MEK1/2: MAP quinasa quinasa. mTORC1: complejo sensible a rapamicina. NO: óxido nítrico. NOSe: óxido nítrico sintasa endotelial. PI3K/Akt: fosfatidil inositol 3-quinasa/ proteína quinasa B. RVP: resistencias vasculares periféricas. TGF-β:factor de crecimiento transformante beta.

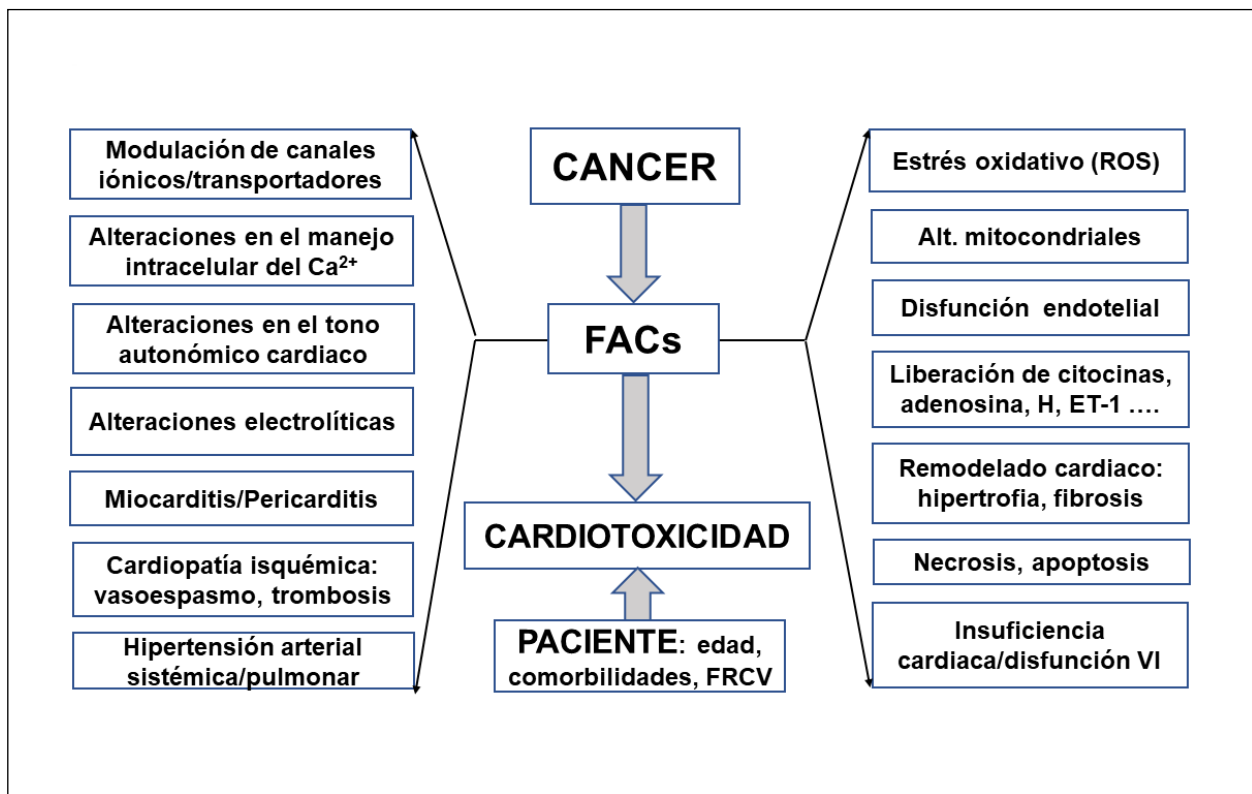


Figura 2. Mecanismos implicados en la génesis de la cardiotoxicidad producida por los fármacos anticancerosos. La cardiotoxicidad esla resultante de la interacción entre el cáncer (tipo, estadio) que puede alterar las propiedades electromecánicas cardíacas, los fármacos anticancerosos que producen cualquier tipo de manifestaciones de cardiotoxicidad y las características del paciente (edad, factores de riesgo cardiovasculares comorbilidades previas cardiovasculares o no).

Abreviaturas. FACs: fármacos anticancerosos. FRCV: factores de riesgo cardiovascular. ET-1: endotelina 1. H: histamina. ROS: especies reactivas del oxígeno. VI: ventrículo izquierdo.

que deben ser tratadas, un deterioro de la función hepática y/o renal (que aumentan la exposición al FAC) y reciben múltiples fármacos (polifarmacia), muchos de ellos para mitigar las RAs de los FACs, p.ej. antieméticos, antibióticos y/o antifúngicos, analgésicos, opioides o antidepressivos. Además, el paciente canceroso consume medicamentos de venta libre (OTC) y remedios herbales (que pueden interactuar con los medicamentos prescritos) sin el conocimiento del médico.

Las interacciones pueden ser farmacodinámicas (un fármaco aumenta/disminuye la respuesta a otro fármaco) o farmacocinéticas (un fármaco modifica la absorción, distribución, biotransformación y excreción de otro fármaco) (6,7). La mayoría (80%) de las interacciones implican cambios en la biotransformación y excreción hepática o renal de los FACs que se traducen en un aumento en los niveles plasmáticos y la incidencia de RAs (incluida la cardiotoxicidad) de los FACs. Un ejemplo se ilustra en la Tabla 3 que muestra tres hechos importantes: a) que un gran número de FACs se biotransforman a través del citocromo P450 (CYP) 3A4; b) esta isoforma es inhibida por fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento de las complicaciones del tratam-

iento anticanceroso, lo que podrían incrementar los niveles plasmáticos de los FACs y la incidencia de cardiotoxicidad; y c) un número importante de fármacos que se utilizan en el tratamiento de los factores de riesgo y enfermedades cardiovasculares son sustratos del CYP3A4 compitiendo en su biotransformación con la de los FACs. Sería pues de esperar que tanto los inhibidores como los sustratos del CYP3A4 incrementen los niveles plasmáticos y el riesgo de cardiotoxicidad de los FACs que se biotransforman a su través. Pero el problema se complica ya que también podrían disminuir la formación de metabolitos activos y conducir al fracaso terapéutico de FACs que deben ser previamente biotransformados para ser activos (capecitabina, tegafur) o cuyos metabolitos son incluso más potentes que el fármaco original [SN-38 es 100-1000 veces más potente que el irinotecan; endoxifeno y 4-hidroxitamoxifeno que son 30-100 veces más potentes que tamoxifeno). Por el contrario, los inductores de CYPs pueden disminuir los niveles plasmáticos y efectividad de los FACs, aunque podrían aumentar los niveles plasmáticos de los metabolitos activos tóxicos. La guía de Cardio-oncología de la Sociedad Europea de Cardiología (SEC) recientemente publicadas resumen las principales interacciones de los FACs (5).

Tabla 3.- Interacciones mediadas a través del citocromo P450 CYP3A4

FACs biotransformados a través del CYP3A4	Fármacos prescritos en pacientes con cáncer que inhiben el CYP3A4	Fármacos cardiovasculares sustratos del CYP3A4
Alcaloides de la vinca, abemaciclib, abiraterona, acalabrutinib, alectinib, apalutamida, axitinib, bexaroteno, bicalutamida, bortezomib, bosutinib, brentuximab vedotin, brigatinib, cabazitaxel, cabozantinib, ceritinib, ciclofosfamida, cobimetinib, crizotinib, dabrafenib, dabrafenib, darolutamida, dasatinib, docetaxel, doxorubicina, dutasterida, duvelisib, encorafenib, enzalutamida, erlotinib, etopósido, everolimus, exemestano, fedratinib, fulvestrant, gefitinib, gilteritinib, ibrutinib, idelasilib, ifosfamida, imatinib, irinotecán, ivosidenib, ixazomib, lapatinib, lenvatinib, larotrectinib, letrozol, lorlatinib, midostaurina, mitoxantrona, neratinib, nilotinib, nintedanib, olaparib, osimertinib, paclitaxel, palbociclib, panobinostat, pazopanib, pomalidomida, ponatinib, regorafenib, ribociclib, romidepsin, ruxolitinib, sonidegib, sorafenib, sunitinib, tamoxifeno, temsirolimus, tenipósido, tetrinoína, tiotepa, tivozanib, topotecán, toremifeno, trabectedina, trametinib, trastuzumab, vandetanib, vemurafenib, venetoclax	Antibióticos: fluoroquinolonas (ciprofloxacino), macrólidos (claritromicina, eritromicina, troleandomicina, telitromicina) AD: Aprepitant, cimetidina Antidepresivos: fluoxetina, fluvoxamina, nefazodona Antifúngicos azólicos (itraconazol, fluconazol, posaconazol, voriconazol) Ciclosporina Inh de la proteasa del HIV (amprenavir, atazanavir, indinavir, fosamprenavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir...) Infecciones por el VHC (boceprevir, paritaprevir, telaprevir) Fármacos cardiovasculares: amiodarona, diltiazem, verapamil Zumo de pomelo	Antagonistas del calcio: diltiazem, verapamil Antiarrítmicos: amiodarona, disopiramida, dofetilida, dronedarona, lidocaína Antitrombóticos: apixabán, clopidogrel, edoxabán, fenprocumona, rivaroxabán, ticagrelor, warfarina Estatinas (atorvastatin, lovastatin, simvastatin) Otros: bosentán, cilostazol, colchicina, eplerenona, glibenclamida, ivabradina, losartán, macitentán, pioglitazona, ranolazina, riociguat, sibutramina, sildenafil, sitagliptina

Abreviaturas. AD: aparato digestivo. CYP: citocromo P450. FACs: fármacos anticancerosos.

LA INCIDENCIA DE CARDIOTOXICIDAD ES DESCONOCIDA

Esta afirmación puede sorprender a priori, pero no lo es tanto si pensamos que: 1) durante muchos años, los cardiólogos no participaban en el diseño de los ensayos clínicos con FACs y los protocolos no consideraban la monitorización del ECG o de la función ventricular (ecocardiograma, marcadores cardiacos, etc.) antes, durante y tras su desarrollo. 2) Se excluía de los ensayos clínicos a los pacientes con historia previa de ECVs y 3)

muchos ensayos incluían un número reducido de pacientes; como consecuencia, muchos ensayos clínicos carecen del poder estadístico necesario para conocer la incidencia “real” de la cardiotoxicidad inducida por un determinado FAC. 4) Los diagnósticos de las ECVs no seguían los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (NCI-CTCAE), y 5) existen marcadas diferencias en la incidencia de la cardiotoxicidad según el tipo de cáncer, dosis y combinaciones de los FACs, la presencia de comorbilidades y el uso previo radioterapia.

Principales formas de cardiotoxicidad

Por motivos de espacio, me referiré a las tres formas más frecuentes de cardiotoxicidad.

1. Hipertensión arterial. Diversos FACs, particularmente los que inhiben la angiogénesis o el factor de crecimiento del endotelio vascular (anti-VEGF), aumentan la presión arterial (PA) por distintos mecanismos: producen disfunción endotelial e inhiben la síntesis de NO que ejerce efectos vasculoprotectores e inhibe la agregación plaquetaria, aumentan la producción de mediadores vasoconstrictores (endotelina-1, angiotensina II) y producen rarefacción capilar, efectos que incrementan el tono vascular y las resistencias vasculares periféricas/coronarias/pulmonares. Además, los anti-VEGF alteran la estructura de la pared arterial (producen rarefacción de los vasa vasorum y aumentan la expresión de enzimas que degradan la matriz extracelular) facilitando la aparición de disecciones o aneurismas arteriales. La figura 3 resume los mecanismos implicados en la hipertensión arterial inducida por los inhibidores de VEGF/VEGFR.

Se recomienda monitorizar la PA diariamente durante el primer ciclo con anti-VEGF, tras cada aumento de la dosis, y cada 2-3 semanas posteri-

ormente; con otros fármacos, se recomienda controlar la PA semanalmente los primeros 3 meses de tratamiento y luego mensualmente (5). El objetivo es alcanzar cifras de PA sistólica/diastólica (PAS/PAD) <140/90 mmHg (<130/80 mmHg si se tolera) o 140-160/90-100 mmHg en pacientes seleccionados asintomáticos con cáncer metastático. Los fármacos de elección son los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARAI) que, además, previenen la posible aparición de DV/IC (8-10). Si la PAS/PAD persiste \geq 160/100 mmHg se recomienda asociar estos fármacos con bloqueantes de los canales de calcio dihidropiridínicos. En cuadros de hipertensión arterial resistente se pueden administrar bloqueantes β -adrenérgicos, espironolactona, nitratos o hidralazina. Las tiazidas deben usarse con precaución pues la hipotasemia prolonga el intervalo QTc del ECG. No se recomiendan diltiazem o verapamilo porque inhiben el CYP3A4 y pueden incrementar los niveles plasmáticos de numerosos FACs. Si la PAS/PAD es \geq 180/110 mmHg, no debe iniciarse o debe suspenderse el tratamiento con FACs hasta alcanzar cifras <160/100 mmHg.

2. Arritmias cardiacas. Los FACs pueden producir cualquier tipo de arritmia (11,12). Lo sorprendente es que un 13-36% de los pacientes con cáncer presentan alteraciones basales en el

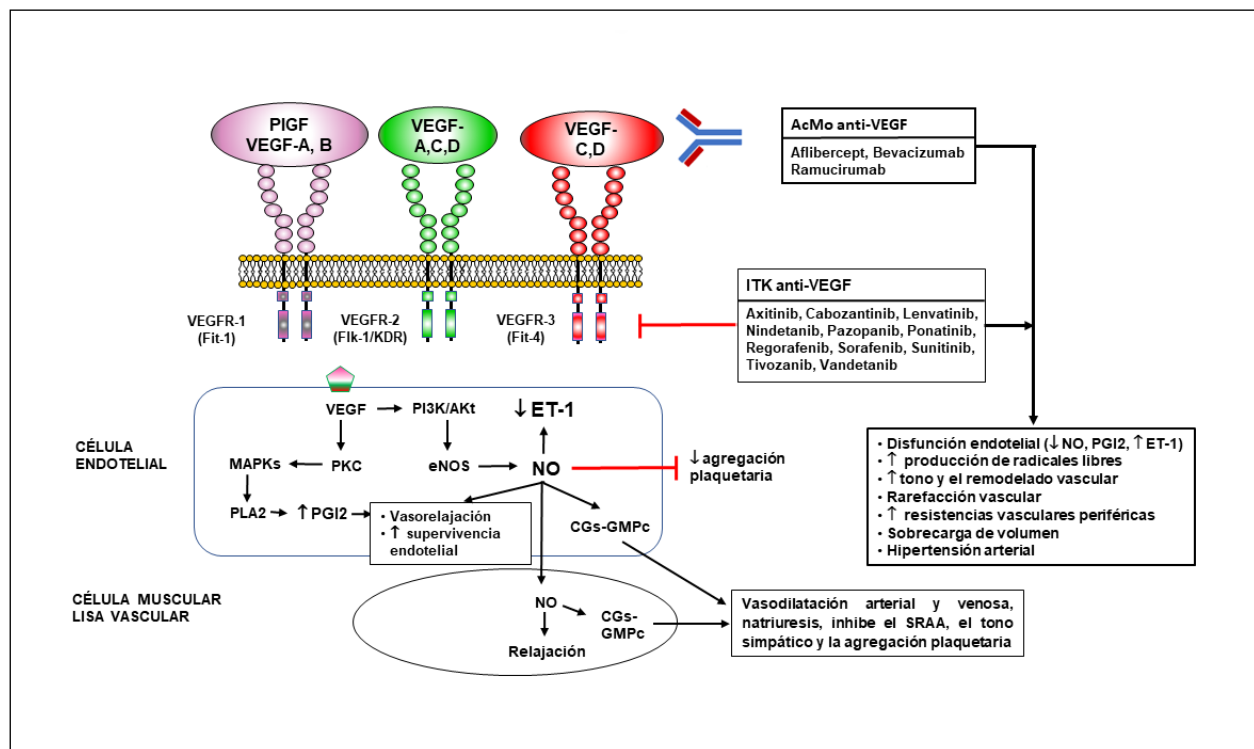


Figura 3. Mecanismos implicados en la génesis de la hipertensión arterial inducida por inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular. Abreviaturas. AcMo: anticuerpos monoclonales. GCs-GMPc. Vía guanilatociclase soluble/guanosín monofosfato cíclico. ITK; inhibidores de tirosina cinasa. MAPK: proteína cinasa activada por mitógenos. PKC: proteína cinasa C. PGI2 prostaglandina I2 (prostaciclina). ET-1: endotelina 1. NO: óxido nítrico. PLA2: fosfolipasa A2. PIGF: factor de crecimiento placentario. VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular. VEGFR-1 (Flt-1): receptores de VEGF.

ECG, lo que sugiere que el cáncer podría alterar las propiedades electrofisiológicas cardíacas.

La fibrilación auricular (FA) es mucho más frecuente en pacientes con cáncer que en la población general, lo que ha llevado a proponer la FA como un marcador de cáncer oculto (13-15). Aparece en un 2-16% de los pacientes de los pacientes tratados con FACs, particularmente en los >65 años, con ECVs, que presentan mieloma múltiple o cáncer de esófago o sometidos a cirugía (hasta el 35% de los pacientes sometidos a cirugía pulmonar presentan FA) o radioterapia (13-15). La FA incrementa el riesgo de tromboembolismos, IC y hemorragias y disminuye la supervivencia (16). El tratamiento de elección suele ser el control de la frecuencia, con β -bloqueantes que previenen el desarrollo de DV/IC y presentan propiedades antihipertensivas y antianginosas o digoxina. No se recomiendan diltiazem y verapamilo porque inhiben el CYP3A4 y deprimen la contractilidad cardíaca, ni el control del ritmo con fármacos antiaritmicos porque aumentan el riesgo de prolongación del intervalo QT (3). La prevención de eventos tromboembólicos debe seguir las guías de la SEC, teniendo presente que la puntuación CHA2DS2-VASc para la estratificación del riesgo de ictus/tromboembolismo sistémico no está validado en pacientes con cáncer (17). Estudios recientes han consolidado el uso de los anticoagulantes orales directos (ACODs) en los pacientes con cáncer (18,19).

Numerosos FACs prolonga el intervalo QT del ECG corregido por la frecuencia cardíaca utilizando la fórmula de Fridericia (QTcF) (20). En estos pacientes es necesario corregir los factores de riesgo, evitar fármacos que prolongan el intervalo QTc (consultar <http://www.crediblemeds.org>) y corregir las alteraciones electrolíticas (hipopotasemia/hipomagnesemia) que pueden ser consecuencia de las náuseas y vómitos (21-23). En pacientes tratados con FACs que prolongan el QTcF se recomienda (5): a) monitorizar semanalmente el QTc en pacientes asintomáticos con un QTcF >480-<500 ms, particularmente tras cada aumento de dosis; b) la interrupción temporal del tratamiento si el QTcF \geq 500 ms hasta la normalización del QTc; y c) suspender de inmediato del tratamiento y corregir los factores de riesgo si aparecen taquiarritmias ventriculares sostenidas durante el tratamiento. En algunos pacientes que presentaron un QTcF \geq 500 ms se puede considerar reiniciar el tratamiento con el FAC a una dosis reducida o utilizar un FAC con menor riesgo de prolongar en QTcF. d) Seguir las indicaciones que figuran en la ficha técnica de los fármacos que más prolongan el QTc.

3. Disfunción ventricular e insuficiencia cardíaca. Algunos FACs (particularmente antraciclina y inhibidores de HER2) pueden desarrollar una DV e incluso una IC. El riesgo de DV varía

según el tipo y estadio del cáncer, el FAC y dosis acumulada, pauta de administración y comorbilidades subyacentes. Las nuevas guías de la SEC han definido los distintos grados de DV/IC asintomática y sintomática (5).

Con las antraciclina, la DV puede aparecer de forma inmediata o meses-años tras suspender el tratamiento y aumenta con la dosis acumulada o la combinación con otros FACs (trastuzumab, ciclofosfamida, paclitaxel). Con doxorubicina, la incidencia de DV/IC aumenta desde un 3% hasta un 36% en pacientes que reciben una dosis total de 200 o de 700 mg/m², respectivamente. Trastuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-Her2 utilizado en el tratamiento del cáncer de mama Her2+, produce DV/IC en el 2-28% de los pacientes. Durante años se ha dicho que las antraciclina producen una alteración dosis-dependiente e irreversible de la función cardíaca caracterizada por necrosis/apoptosis celular, aumento de biomarcadores cardíacos, disfunción progresiva de la contractilidad y remodelado cardíaco que pueden conducir a la aparición de IC (24). Por el contrario, trastuzumab produciría un daño reversible independiente de la dosis acumulada que conduce a una disfunción reversible de la contractilidad cardíaca. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que los cuadros de IC y/o cardiomiopatía inducidos por trastuzumab pueden persistir años tras suspender el tratamiento, es decir, que sus efectos cardiotoxicos no son siempre reversibles (26).

Para prevenir la aparición de DV/IC se recomienda: a) minimizar la dosis total y utilizar fármacos, formulaciones y/o esquemas terapéuticos menos cardiotoxicos. En el caso de la doxociclina, se pueden utilizar antraciclina menos cardiotoxicas (epirubicina, idarubicina, mitoxantrona) o formulaciones liposomales de doxorubicina que disminuyen el riesgo de DV (26); el trastuzumab se puede reemplazar por ado-trastuzumab-emtansina (combinación de anticuerpo monoclonal con un inhibidor de microtúbulos). En pacientes con factores de riesgo cardiovascular o exposición previa a antraciclina, podemos utilizar de tratamientos alternativos con igual o superior eficacia (p. ej., docetaxel/ciclofosfamida). Los taxanos reducen la eliminación de doxorubicina, incrementando sus niveles plasmáticos y promueven su biotransformación en metabolitos más cardiotoxicos. Para minimizar el riesgo de DV/IC se recomienda administrar antraciclina antes del paclitaxel, separar las infusiones de ambos fármacos y/o limitar la dosis acumulada de doxorubicina a 380 mg/m² y/o retrasar la trastuzumab tras finalizar el tratamiento con antraciclina. b) Administrar fármacos cardioprotectores: IECA o ARAII, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides, β -bloqueantes y estatinas (las más potentes: atorvastatina, rosuvastatina) (27-38). Administrados de forma temprana estos fármacos previenen la DV y en pacientes

que desarrollan IC sintomática alivian los síntomas y reducen la morbimortalidad. El dexrazoxano es un quelante de hierro indicado para prevenir la cardiotoxicidad causada por antraciclinas en pacientes con cáncer de mama avanzado y/o metastásico que han recibido una dosis acumulativa de doxorubicina de 300 mg/m² (540 mg/m² de epirubicina), cuando se requiere un tratamiento adicional con antraciclinas (39,40). c) Discontinuar el tratamiento en pacientes que desarrollan DV/IC grave. d) Suspender temporalmente el tratamiento con FACs e iniciar el tratamiento cardioprotector en pacientes que desarrollan una DV sintomática moderada o una DV asintomática moderada-grave. La decisión de reiniciar el tratamiento tras la mejoría de la función ventricular y la resolución de los síntomas debe basarse en un enfoque multidisciplinario. Los pacientes con una FEVI \geq 50% pero que presentan una reducción significativa de la de la deformación longitudinal global del ventrículo izquierdo o una elevación significativa de los biomarcadores cardíacos deben ser tratados con ACEI/ARAII/ β -bloqueantes (5).

En todos los pacientes que iniciaron un tratamiento de la cardiotoxicidad se debe realizar una evaluación (clínica, ECG, ecocardiografía, biomarcadores cardíacos) a los 3 (pacientes de alto/muy alto riesgo), 6 y 12 meses (pacientes asintomáticos de riesgo bajo-moderado) tras completar el tratamiento con FACs derivando a cardiología aquellos que presenten nuevos síntomas cardíacos o anomalías en la ecocardiografía y/o en los biomarcadores. También se recomienda continuar la medicación CV a largo plazo en pacientes con DV sintomática (moderada o grave) o asintomática grave debido a la alta tasa de recurrencias de la IC y en aquellos con DV leve o moderada en los que no se recupera la FEVI al finalizar el tratamiento. Finalmente, se debe realizar una evaluación anual de los factores de riesgo CV en todos los pacientes tratados con FACs potencialmente cardiotoxícos y una reestratificación del riesgo de toxicidad CV para diseñar un seguimiento individualizado a largo plazo.

ESTRATEGIAS PARA LA PREVENCIÓN DE LA CARDIOTOXICIDAD

El momento óptimo para diseñar las estrategias para prevenir la cardiotoxicidad es el momento del diagnóstico, “antes del inicio del tratamiento” con FACs. Requiere un enfoque personalizado y una estrecha colaboración entre cardiólogos, oncólogos y hematólogos e implica varios pasos (5,41):

1. Realizar una evaluación basal del riesgo CV en todos los pacientes que van a ser tratados con FACs, particularmente si presentan ECVs previas. Esta evaluación incluye una

historia clínica y farmacológica (previa exposición a fármacos cardiotoxícos) completa, examen físico, ECG de 12 derivaciones, evaluación de la función ventricular (utilizando ecocardiograma 3-D con evaluación de la deformación longitudinal global del ventrículo izquierdo; resonancia magnética cardíaca; ventriculografía isotópica) y la determinación de marcadores séricos cardíacos (troponinas cardíacas I or T, péptido natriurético tipo B o la porción *N-terminal* del pro-péptido natriurético tipo B). El valor basal de la función ventricular y los marcadores cardíacos es crítico para guiar el tratamiento y diagnosticar la presencia de DV/IC o cardiomiopatías durante el tratamiento. También se recomienda determinar la PA, perfil lipídico, hemoglobina glicosilada, función renal y el SCORE2 (Systematic Coronary Risk Estimation 2)/SCORE2-OP (Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons) o equivalente, para calcular el riesgo de padecer ECV en los siguientes 10 años. En los pacientes con bajo riesgo de debe iniciar el tratamiento con FACs sin demora; en pacientes de alto y muy alto riesgo (>65 años, con ECVs previas, comorbilidades, polifarmacia y/o disfunción renal) se debe discutir el balance riesgo/beneficio antes de iniciar un tratamiento con FACs potencialmente cardiotoxícos, derivando al cardiólogo aquéllos con ECVs preexistentes o hallazgos anormales en la evaluación basal del riesgo cardiovascular para actualizar su tratamiento.

2. Identificar y tratar los factores de riesgo cardiovascular y promover estilos de vida saludables.
3. Identificar los pacientes con mayor riesgo de cardiotoxicidad y seleccionar los FACs y la pauta de administración con menor riesgo de cardiotoxicidad.
4. Definir un plan de prevención y monitorización (ecocardiografía, ECG, marcadores) durante y después del tratamiento que permita la identificación temprana y el manejo adecuado de posibles complicaciones cardiovasculares, especialmente en pacientes que reciben dosis altas de antraciclinas.

TRATAMIENTO DE LA CARDIOTOXICIDAD

A priori, el tratamiento debe ser el mismo que el de los pacientes no oncológicos siguiendo las guías de la SEC y las indicaciones que figuran en las fichas técnicas de los FACs aprobadas por la Agencia Europea del Medicamento. Sin embargo, debemos señalar que es posible que la fisiopatología de las ECVs pueda ser distinta en pacientes con y sin cáncer y que la presencia del cáncer puede limitar las opciones terapéuticas disponibles.

RETOS PARA EL FUTURO IMEDIATO

- El principal reto es profundizar en el conocimiento de los mecanismos implicados en la cardiotoxicidad inducida por los FACs. Esta información es crítica para identificar nuevas dianas terapéuticas y diseñar fármacos más específicos y selectivos frente a las células cancerosas. Es importante señalar que en ocasiones los estudios preclínicos no permiten detectar la cardiotoxicidad de algunos FACs posiblemente porque: 1) los modelos animales y, en particular, los cultivos celulares, no reproducen la realidad clínica (*cells are not tissues, men is not a mice*); 2) los modelos no son predictivos de cardiotoxicidad (diferentes líneas celulares pueden exhibir respuestas muy diferentes); 3) la cardiotoxicidad puede no detectarse en experimentos agudos realizados en animales jóvenes, sanos y sin tratamientos previos, pero sí en tratamientos crónicos, o si los fármacos se estudian en condiciones más cercas a la realidad clínica (animales viejos y con ECVs).
- Consensuar las definiciones de cardiotoxicidad utilizadas en los ensayos clínicos (1).
- Establecer la prevalencia de cardiotoxicidad “en la vida real” e identificar los factores de riesgo según el tipo de cáncer y los FACs utilizados utilizando grandes registros e información post-comercialización.
- Mejorar el diagnóstico precoz de la cardiotoxicidad utilizando biomarcadores y técnicas de imagen imagen mas discriminativas. Disponemos de pocos marcadores validados para estratificar el riesgo de cardiotoxicidad y el valor de los nuevos marcadores (p.ej., mieloperoxidasa, proteína C reactiva, galectina-3, metabolitos de arginina-NO, ST2, factor de diferenciación de crecimiento 15, factor de crecimiento placentario, tirosina-quinasa-1 similar a fms (sFlt-1), ácidos micro-ARNs, inmunoglobulina E) sigue siendo una incógnita. Disponer de nuevos marcadores genéticos permitirá identificar los pacientes respondedores, resistentes y/o que presentarían mayor riesgo de cardiotoxicidad.
- Validar las escalas de riesgo cardiovascular (e.g. EuroSCORE II, SCORE2, SCORE2-OP, CHA2DS2-VASc, HAS-BLED, SYNTAX), pues muchas de ellas se validaron en estudios que excluían a los pacientes cancerosos.
- Definir las mejores estrategias para prevenir, diagnosticar y tratar la cardiotoxicidad a largo plazo, en particular, de los pacientes “curados”.
- Realizar estudios propectivos que permitan conocer: a) el impacto del diagnóstico y tratamiento temprano de la cardiotoxicidad y b) el efecto de los fármacos cardiopro-

tectores sobre la incidencia de cardiotoxicidad. Desconocemos la utilidad de algunos fármacos cardioprotectores recientemente introducidos (p.e., inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, sacubitril-valsartan) ya que los pacientes con cáncer eran excluidos de los estudios de fase 3. c) El riesgo a largo plazo de interrumpir los tratamientos cardiovasculares iniciados durante el tratamiento del cáncer.

- Actualizar la información sobre cardiotoxicidad y los protocolos de actuación en la ficha técnica de los FACs
- Potenciar la colaboración entre cardiólogos, oncólogos y hematólogos (42) y educar a los profesionales implicados sobre la cardiotoxicidad producida por los FAC
- Finalmente, muchas recomendaciones presentadas en las guías 2022 de Cardio-oncología de la SEC están basadas en opiniones de expertos y no en evidencia obtenida a partir de ensayos clínicos prospectivos controlados, que son los que deben dar respuesta a nuestras lagunas de conocimiento.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J* 2022; 43: 280-299.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-249.
3. López-Fernández T, Martín-García A, Roldán Rabadán et al. Atrial fibrillation in active cancer patients: Expert position paper and recommendations. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019; 72: 749-759.
4. Tamargo J. Farmacología clínica oncológica y dianas terapéuticas. Master on-line en Cardio-onco-hematología (CTO). SEIC-CTO. Ed. CTO 2.
5. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS et al; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO)

- and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022; 23: e333-e465.
6. Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Cardiovascular drugs-from A to Z, Chapter 8.1. En: Kaski Juan Carlos and Kjeldsen Keld Per. *The ESC handbook on cardiovascular pharmacotherapy*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2019. p. 413-812.
 7. Beavers CJ, Rodgers JE, Bagnola AJ et al. Cardio-oncology drug interactions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2022; 145: e811-e838.
 8. Hassen LJ, Lenihan DJ, Baliga RR. Hypertension in the cardio-oncology clinic. *Heart Fail Clin*. 2019; 15: 487-495.
 9. Touyz RM, Herrmann SMS, Herrmann J. Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies-focus on hypertension and arterial thrombotic events. *J Am Soc Hypertens*. 2018; 12: 409-425.
 10. Cohen JB, Brown NJ, Brown SA et al. Cancer therapy-related hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2023; 80: e46-e57.
 11. Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: a review. *Drug Saf*. 2015; 38: 129-152.
 12. Buza V, Rajagopalan B, Curtis AB. Cancer treatment-induced arrhythmias: Focus on chemotherapy and targeted therapies. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2017; 10: e005443.
 13. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: Atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 945-953.
 14. Yun JP, Choi EK, Do Han K et al. Risk of atrial fibrillation according to cancer type: a nationwide population-based study. *JACC CardioOncology*. 2021; 3: 221-232.
 15. Guha A, Fradley MG, Dent SF et al. Incidence, risk factors, and mortality of atrial fibrillation in breast cancer: a SEER-Medicare analysis. *Eur Heart J*. 2021; 43: 300-312.
 16. Hu YF, Liu CJ, Chang PMH et al. Incident thromboembolism and heart failure associated with new-onset atrial fibrillation in cancer patients. *Int J Cardiol*. 2013; 165: 355-357.
 17. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39: 3021-3104.
 18. Potter AS, Patel A, Khawaja M et al. Outcomes by class of anticoagulant use for nonvalvular atrial fibrillation in patients with active cancer. *JACC CardioOncol*. 2022; 4(3): 341-350.
 19. Farge D, Frere C, Connors JM et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol*. 2022; 23(7): e334-e347.
 20. European Medicines Agency. ICH guideline E14/S7B on clinical and nonclinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential: questions and answers. *Sci Med Heal* 2020: EMA/CHMP/ICH/415588/2020.
 21. Tisdale JE, Chung MK, Campbell KB et al. Drug-induced arrhythmias: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 142: E214-E233.
 22. Fradley MG, Beckie TM, Brown SA et al. Recognition, prevention, and management of arrhythmias and autonomic disorders in cardio-oncology: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021; 144: E41-E55.
 23. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022; 43: 3997-4126.
 24. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: Importance and management. *Eur Heart J*. 2013; 34: 1102-1111.
 25. Riccio G, Coppola C, Piscopo G et al. Trastuzumab and target-therapy side effects: Is still valid to differentiate anthracycline Type I from Type II cardiomyopathies? *Hum Vaccin Immunother*. 2016; 12(5): 1124-1131.
 26. Yamaguchi N, Fujii T, Aoi S, Kozuch PS, Hortobagyi GN, Blum RH. Comparison of cardiac events associated with liposomal doxorubicin, epirubicin and doxorubicin in breast cancer: a Bayesian network meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2015; 51: 2314-2320.
 27. Gulati G, Heck SL, Ree AH et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*. 2016; 37: 1671-1680.
 28. Gulati G, Heck SL, Røsjø H et al. Neurohormonal blockade and circulating cardiovascular biomarkers during anthracycline therapy in breast cancer patients: results from the PRADA (Prevention of Cardiac Dysfunction During Adjuvant Breast Cancer Therapy) study. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6: e006513.
 29. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S et al. Multidisciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology research (MANTICORE 101-Breast): a randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. *J Clin Oncol*. 2017; 35: 870-877.
 30. Boekhout AH, Gietema JA, Kerklaan BM et al. Angiotensin II receptor inhibition with candesartan to prevent trastuzumab-related cardiotoxic effects in patients with early breast cancer a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2016; 2: 1030-1037.
 31. Guglin M, Krischer J, Tamura R et al. Randomized trial of lisinopril versus carvedilol to prevent trastuzumab cardiotoxicity in patients with breast cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73: 2859-2868.
 32. Huang S, Zhao Q, Yang ZG et al. Protective role of beta-blockers in chemotherapy-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis of carvedilol. *Heart Fail Rev*. 2019; 24: 325-333.
 33. Vaduganathan M, Hirji SA, Qamar A et al. Efficacy of neurohormonal therapies in preventing cardiotoxicity in patients with cancer undergoing chemotherapy. *JACC CardioOncology*. 2019; 1: 54-65.
 34. Li X, Li Y, Zhang T, Xiong X et al. Role of car-

- dioprotective agents on chemotherapy-induced heart failure: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2020; 151: 104577.
35. Fang K, Zhang Y, Liu W, He C. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker use on cancer therapy-related cardiac dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev.* 2021; 26:101-109.
 36. Caspani F, Tralongo AC, Campiotti L, Astegiano R, Guasti L, Squizzato A. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med.* 2021; 16: 477-486.
 37. Obasi M, Abovich A, Vo JB et al. Statins to mitigate cardiotoxicity in cancer patients treated with anthracyclines and/or trastuzumab: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2021; 32: 1395-1405.
 38. Kim J, Nishimura Y, Kewcharoen J, Yess J. Statin use can attenuate the decline in left ventricular ejection fraction and the incidence of cardiomyopathy in cardiotoxic chemotherapy recipients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med.* 2021; 10: 3731.
 39. Macedo AVS, Hajjar LA, Lyon AR et al. Efficacy of dexrazoxane in preventing anthracycline cardiotoxicity in breast cancer. *JACC CardioOncology.* 2019; 1: 68-79.
 40. Cardioxane. Ficha técnica. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/67673/67673_ft.pdf. (Accedido el 6 de marzo de 2023).
 41. Martín A, Mitroi C, Mazón P et al. Stratification and management of cardiovascular risk in cancer patients: a consensus document of the SEC, FEC, SEOM, SEOR, SEHH, SEMG, AEE-MT, AEEC, and AECC. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2021; 74: 438-448.
 42. Lancellotti P, Suter TM, López-Fernández T et al. Cardio-oncology services: Rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J.* 2019; 40: 1756-1763.

Si desea citar nuestro artículo:

Tamargo J. La toxicidad cardiovascular de los fármacos anticancerosos: el lado oscuro del éxito. *An RANM.* 2023;140(02): 153-168. DOI: 10.32440/ar.2023.140.02.rev05
