

Arritmias cardíacas asociadas al uso de quimioterapia Cardiac Arrhythmias Associated with Chemotherapy

José Leandro Pérez Guerrero^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0001-7254-0143>

Luis Alberto Escalona Fernández^{1,2} <https://orcid.org/0000-0001-8954-5178>

Dunia Salazar Fernández^{1,2} <https://orcid.org/0000-0002-8352-1551>

¹Universidad de Ciencias Médicas. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Holguín, Cuba.

²Hospital General Universitario Vladimir Ilich Lenin. Holguín, Cuba.

*Autor para la correspondencia: joseleandroperezguerrero4@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La morbilidad asociada a la cardiotoxicidad por quimioterapia es elevada a nivel mundial. Las arritmias cardíacas constituyen una forma frecuente de complicaciones en los pacientes oncológicos.

Objetivo: Describir las alteraciones del ritmo cardíaco en pacientes oncológicos sometidos a tratamiento con quimioterapia.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica de 14 documentos actualizados que cumplieron con los criterios de selección. Se aplicó el método del análisis-síntesis para la confección del informe final. Se consultaron las bases de datos PubMed y SciELO.

Conclusiones: Las arritmias cardíacas por el uso de agentes quimioterapéuticos ocurren antes, durante y después de su empleo. Se presentan de forma variada como taquiarritmias o bradiarritmias.

Palabras clave: arritmias; cáncer; cardiotoxicidad; quimioterapia.

ABSTRACT

Introduction: Morbidity associated with chemotherapy-induced cardiotoxicity is high worldwide. Cardiac arrhythmias are a common complication in cancer patients.

Objective: To describe cardiac rhythm disturbances in cancer patients undergoing chemotherapy treatment.

Methods: A bibliographic review was conducted of 14 updated documents that met the selection criteria. The analysis-synthesis method was applied to prepare the final report. PubMed and SciELO databases were consulted.

Conclusions: Cardiac arrhythmias due to the use of chemotherapy agents occur before, during, and after their use. They present variously as tachyarrhythmias or bradyarrhythmias.

Keywords: arrhythmias; cancer; cardiotoxicity; chemotherapy.

Recibido: 04/08/2024

Aceptado: 08/08/2024

Introducción

El cáncer y las enfermedades cardiovasculares son las dos principales causas de mortalidad a nivel mundial, lo que representa el 46,1 % de las muertes en todo el mundo.⁽¹⁾

Para el año 2030, habrá más de 20 millones de casos nuevos de cáncer a nivel mundial, incluidas más de 9,8 millones de muertes, solo superadas por las enfermedades cardiovasculares con más de 17 millones de muertes. En Estados Unidos de América, se espera que estas muertes aumenten a más de 2 millones.⁽²⁾

Según los datos y las estadísticas sobre el cáncer entre los hispanos/latinos explican que en América Latina la incidencia por cáncer es menor, en comparación con Europa o los Estados Unidos de América, pero es causa de una alta mortalidad, considerada en esta parte del continente como la segunda causa de muerte, pues se presenta en 1,3 millones de muertes y 3,7 millones de nuevos casos en el año 2018.⁽³⁾

En Cuba en relación con las 10 primeras causas de muerte, las enfermedades del corazón ocupan el primer lugar con una tasa de 296,7 por 100 000 habitantes con 32 872 defunciones, seguida de la muerte por tumores malignos con tasa de 227,4, ambas causas explican el 48,3 % del total de las defunciones del año 2022. En la provincia de Holguín se produjeron 2 588 fallecimientos por enfermedades cardiovasculares, lo que constituye la primera causa de muerte en este territorio en el año 2022.⁽⁴⁾

Las nuevas terapias oncológicas han logrado aumentar la sobrevivencia de pacientes con cáncer, la cuales tienen como consecuencia negativa el incremento del riesgo de eventos cardiovasculares,⁽⁵⁾ al generar cardiotoxicidad.

Se define como las afecciones secundarias al tratamiento con estos agentes terapéuticos, que se induce de forma directa o indirecta. La forma directa se refiere al daño a la estructura propia del corazón, en este caso los miocitos o el sistema de conducción eléctrica e indirecta, a través de los estados protrombogénicos y de las alteraciones hemodinámicas del flujo sanguíneo.⁽⁶⁾

La cardiotoxicidad puede desarrollarse de forma subaguda, aguda o crónica. La cardiotoxicidad aguda o subaguda se caracteriza por la aparición de anomalías en la repolarización ventricular y cambios electrocardiográficos del intervalo QT, por arritmias supraventricular y ventriculares, síndromes coronarios agudos, pericarditis y miocarditis, observados en cualquier momento desde el inicio de la terapia hasta el primer año después de la finalización de la quimioterapia.⁽⁷⁾

La incidencia de los trastornos eléctricos provocados por la quimioterapia no está todavía bien establecida en muchas de las investigaciones actuales, debido, entre otras causas, a un inadecuado número de pacientes seleccionados en los estudios, además de que ciertos pacientes con cáncer, con enfermedad cardíaca preexistente, son excluidos de estos.⁽⁸⁾

Las arritmias y dentro de ellas las alteraciones del electrocardiograma constituyen un gran abanico de elementos a tener presentes en la evaluación cotidiana de estos pacientes.⁽⁹⁾

En el año 2017 Martínez y otros⁽⁹⁾ realizaron un metaanálisis que incluyó 173 artículos relacionados con la incidencia de alteraciones eléctricas por drogas anticancerígenas. Basados en sus resultados, los autores proponen una clasificación en cuatro grados: alto riesgo (> 10 % de incidencia), moderado riesgo (5-10 %), bajo riesgo (1-5 % paclitaxel y docetaxel) y muy bajo riesgo (menos de 1 %).

Es importante para los cardiólogos y los electrofisiólogos conocer la asociación de cada uno de los agentes antineoplásicos con las arritmias específicas para identificar tempranamente las arritmias mediadas por drogas y poder tratarlas de forma efectiva. Lo anterior permite formular como problema científico ¿cuáles son las alteraciones del ritmo cardíaco en pacientes oncológicos sometidos a tratamiento con quimioterapia?

Esta investigación tuvo el objetivo de describir las alteraciones del ritmo cardíaco en pacientes oncológicos sometidos a tratamiento con quimioterapia.

Métodos

Se realizó una revisión de la literatura actualizada sobre el tema. Se aplicó el análisis-síntesis para la confección del informe final. Se estudió un total de 20 artículos en el período comprendido entre los meses de marzo y julio de 2024, de los cuales, 14 resultaron seleccionados para la elaboración de la investigación.

Se emplearon como criterios de selección: la calidad de los estudios publicados, teniendo en cuenta el nivel de actualización en lo referente al tema en estudio; así como la fiabilidad de la fuente.

Se emplearon los recursos disponibles de la red de Infomed para la selección de la información, específicamente: PubMed, SciELO y Ebsco, a través de las bases de datos: Medline, Academic, Search Premier, MedicLatina; además de Cumed, Lilacs y Scopus. Se utilizaron como criterio de inclusión y búsqueda las palabras clave: arritmias; cáncer; cardiotoxicidad; y quimioterapia, además de su traducción al idioma inglés.

Discusión

La incidencia y la prevalencia de las arritmias cardíacas en la población oncológica secundaria a quimioterapia no han podido determinarse con exactitud, en cuyo caso se considera que múltiples circunstancias propias de la enfermedad y sus complicaciones, o del paciente y su medio, o del fármaco y terapias adyuvantes, condicionan que no exista una causalidad clara.⁽¹⁰⁾

La conducción del impulso eléctrico en las diversas estructuras del sistema cardíaco no es homogénea ni uniforme, aun en condiciones normales y dentro de cierto rango. Todo lo contrario, es heterogénea y no uniforme, desde que se forma el impulso hasta el final del viaje a nivel de las arborizaciones de Purkinje en las paredes ventriculares; esto se observa tanto en la despolarización como en la repolarización. Las características anatómicas, la fisiología y la fisiopatología difieren en las distintas estructuras, nodos sinusal y auriculoventricular, aurículas, ventrículos, haz de His, ramas y fascículos.⁽¹¹⁾

La quimioterapia que induce arritmias es una nueva forma que envuelve múltiples factores en su patogénesis. Se divide en primaria cuando está causada por drogas que distorsionan las vías moleculares críticas para el desarrollo de arritmias específicas, por ejemplo, la inhibición de los canales de potasio (K⁺) y secundaria cuando el daño es en una de las tres capas del corazón, lo que provoca isquemia, inflamación y se generan arritmias.⁽⁸⁾

Los fármacos oncológicos que con mayor frecuencia se relacionan con arritmias cardíacas son antraciclinas, ifosfamida, cisplatino, talidomida, 5-fluoruracilo, paclitaxel, y recientemente trastuzumab, entre otros; ocasionan diversos trastornos del ritmo, desde las bradicardias asintomáticas hasta las taquiarritmias sintomáticas, incluyendo a la fibrilación auricular.⁽¹⁰⁾

Las taquiarritmias, al ser generalmente sintomáticas, son las que más se detectan en los pacientes oncológicos; así se reporta que las antraciclinas pueden ocasionar fibrilación auricular paroxística en 1,3 a 10,3 % en las primeras 24 h de infusión; altas dosis de ciclofosfamida e ifosfamida se asocian con taquicardias supraventriculares, o que el uso de melfalán previo al trasplante de médula produce fibrilación auricular en un 6,6 a 8,3 %. Sin embargo, se reporta poca información sobre bradiarritmias.⁽¹⁰⁾

Los trastornos del ritmo cardíaco que ocurren durante la administración de los antineoplásicos o inmediatamente después, cada vez se está haciendo más frecuente, más aún si se considera que el cáncer por sí solo genera un ambiente propicio para las arritmias.⁽¹⁰⁾

Antraciclinas (doxorubicina, idarubicina, epirubicina)

Las antraciclinas son las drogas antitumorales más utilizadas en el mundo, y su eficacia está claramente demostrada, pero son dosis-dependiente y a la vez esta propiedad es su mayor obstáculo, pues a más dosis, mayor riesgo de desarrollar cardiotoxicidad. Entre los efectos adversos agudos conocidos de las antraciclinas están las arritmias cardíacas, que se pueden presentar entre un 11 a 41 %.⁽¹⁰⁾

La prolongación del Intervalo QT (IQT) y el desarrollo de torsade de pointes (TP) es signo importante de cardiotoxicidad. Prolongaciones entre 10-20 ms del IQT se reportaron en serie de casos de pacientes con cardiotoxicidad aguda e insuficiencia cardíaca; aunque siempre en presencia de factores de riesgos coexistentes o del empleo de otras drogas que prolongan la refractariedad.⁽¹²⁾

El daño al cardiomiocito mediado por radicales libres de oxígeno, la reducción de la reserva de repolarización por bloqueo de los canales IKr y desregulación del calcio intracelular, son los mecanismos involucrados en el síndrome de QT largo adquirido por antraciclinas.⁽¹²⁾

La prolongación del IQT > 450 ms se reportó en 11,5 % de los pacientes después del primer ciclo de quimioterapia. Aunque no evaluado totalmente, y basado en estudios antiguos no controlados, el impacto de la doxorubicina en la duración del IQT y en la inducción de arritmias, parece no estar en relación con la dosis.⁽¹²⁾

A pesar del uso extendido de las antraciclinas, esta no tiene un riesgo incrementado de desarrollar TP.⁽¹²⁾

La administración de dexrazoxane está aprobada por la Administración de alimentos y medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés), para prevenir la cardiotoxicidad inducida por las antraciclinas en las mujeres con cáncer de mama y demostró reducir el IQT corregido secundario a los fármacos,⁽¹²⁾ aunque recientemente se ha descrito bradicardia en su forma liposomal.⁽¹⁰⁾

Trióxido arsénico

El trióxido arsénico es usado en el tratamiento de la leucemia aguda promielocítica refractaria o recidivante. A dosis terapéuticas puede causar prolongación del IQT e inducir TP.⁽¹²⁾

El mecanismo preciso, mediante el cual la droga produce prolongación del IQT es complejo, el bloqueo de los canales IKr e IKs es la hipótesis más aceptada, aunque también se involucra a la fibrosis cardíaca intersticial en el desarrollo del síndrome de QT largo adquirido.⁽¹²⁾

La gravedad de la presentación clínica es variable y algunos pacientes experimentan marcada prolongación del IQT. Un estudio previo reportó prolongación de > 60 ms del IQT en 35,4 % de los pacientes y entre 30-60 ms en 36,6 %. La prolongación mayor de 500 ms del IQT se reporta en aproximadamente el 40 % de los casos publicados.⁽¹²⁾

En los reportes de casos, la TP en los pacientes tratados con trióxido arsénico se presenta varios días después de iniciada la terapia (usualmente más de 20 días) y espontáneamente, el IQT retorna a los valores basales ocho semanas después de iniciado el tratamiento. La presencia de varios factores de riesgo condicionantes (coadministración de drogas que prolongan el IQT, trastornos hidroelectrolíticos, historia previa de IQT largo) favorece la aparición de los trastornos de la RV; por lo cual se recomienda mantener el medio interno óptimo y realizar un seguimiento electrocardiográfico periódico.⁽¹²⁾

Paclitaxel

El paclitaxel es usado en varias enfermedades malignas, en el cual se incluye el cáncer de mama, pulmón y ovario. La bradicardia sinusal, moderada, transitoria y generalmente asintomática, es la arritmia más relacionada con su uso (29 % de los pacientes); y más común cuando se combina con cisplatino. El reporte de prolongación del IQT con el empleo de paclitaxel es infrecuente y de moderada cuantía.⁽¹²⁾

Por otro lado, la bradicardia sinusal asintomática que tiene lugar con el uso de taxanos, es un fenómeno relativamente frecuente (30 % de casos), mientras que los

casos graves pueden llevar al síncope, es poco común (5 %). De otro lado, al tener efecto directo sobre el sistema Purkinje, paclitaxel es considerado como un medicamento prototipo de arritmia cardíaca, y por otro lado su efecto indirecto de liberar histamina permite explicar la bradicardia en algunos de los pacientes, en comparación con el docetaxel.⁽¹⁰⁾

Los compuestos derivados de platino, en especial el oxaliplatino, se relaciona con la prolongación del IQT y TP. El fármaco produce hiperfunción del canal de Na en la fase 0 y, por consiguiente, incrementa las corrientes de entrada de Na⁺ y prolonga la duración del potencial de acción.⁽¹²⁾

Cisplatino

El cisplatino es otro medicamento que está relacionado con bradicardia, a partir de que Schlaeffer en 1983 reportó acerca de un paciente con episodios repetidos de bradicardia sinusal durante el uso de este fármaco, en reportes actuales describen frecuencias cardíaca de 35 latidos por min.⁽¹⁰⁾

En el año 2012 se reportaron solo 12 casos de bradicardia inducida por cisplatino a la FDA. Cuando el paciente refiere este efecto adverso lo reporta generalmente durante las primeras dosis.⁽¹⁰⁾

Tamoxifeno

El tamoxifeno es un derivado del 4-hidroxitamixifeno y dependiente de la dosis, se asocia a prolongación del IQT, con posible inducción de TP. El bloqueo de los canales HERG de K⁺ y las alteraciones en los canales de Ca²⁺ son los responsables del síndrome de QT largo adquirido.⁽¹²⁾

Se describen casos puntuales de bloqueo de tercer grado o bloqueo aurículoventricular completo que puede ocasionar hipotensión arterial y pérdida de conciencia, como sucedió con un paciente que inició talidomida, dos semanas antes y que tenía un electrocardiograma normal en la conducción aurículoventricular y no recibía otro fármaco. Los efectos de la talidomida sobre el corazón están relacionados con el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina 6 (IL-6).⁽¹⁰⁾

Está demostrado que los antineoplásicos prolongan el intervalo QTc, como el trióxido de arsénico, el cual se usa en casos de leucemia y se ha registrado hasta un 30 a 40 % de frecuencia. El mecanismo de este efecto adverso se relaciona con trastornos electrolíticos que se producen por diarreas o vómitos concomitantes.

Otro fármaco que ocasiona prolongación de QT es el 5-fluorouracilo. El uso de antraciclinas también afecta el sistema eléctrico del corazón. En fibras de Purkinje

canino, las antraciclinas prolongan el potencial de acción; así mismo se ha observado en ratas que se puede producir ensanchamiento del complejo QRS y prolongación del QTc.⁽¹⁰⁾

Se ha descrito, además que nuevas drogas como nilotinib, dasatinib o sunitinib pueden prolongar el intervalo QT.⁽¹⁰⁾

Algunas pacientes con cáncer de mama metastásico reciben inhibidores CDK 4/6, como el ribociclib, que produce un QTc prolongado y se debe monitorizar con electrocardiograma. El intervalo QT y los FR asociados a su prolongación se deben evaluar antes y durante el tratamiento (por ejemplo, desequilibrio hidroelectrolítico, hipotiroidismo, medicamentos, antecedentes familiares, edad avanzada, enfermedad cardíaca y otras). Un QTc > 460 ms se sugiere como el límite superior normal en las mujeres, y un QTc > 500 ms con un cambio en el QT > 60 ms es una señal de alarma porque la torsade de pointes raramente ocurre cuando el QTc es < 500 ms. El QTc se debe medir antes del ingreso, 7-15 días después del o de un cambio de dosis, mensualmente por 3 meses y después de manera periódica. Si durante el tratamiento se presenta un QTc > 500 ms u ocurre un cambio en el QT > 60 m, se recomienda suspender temporalmente el medicamento, corregir las anomalías electrolíticas y controlar otros factores que prolonguen el QTc.⁽¹²⁾

Abiraterona

La abiraterona (inhibidor de síntesis de andrógenos mediante el bloqueo de CYP17) se relaciona con el riesgo de desarrollar o empeorar la hipertensión arterial, la hiperglucemia, los eventos cardiovasculares mayores y los trastornos del ritmo cardíaco, como síndrome de QT largo adquirido. Este último puede explicarse por su efecto en la disminución de testosterona y 17B estradiol, o generando hiperaldosteronismo, disminución de cortisol e hipocalcemia.⁽¹³⁾

El mecanismo fisiopatológico en cuanto a la afectación cardiovascular es diverso, tiene una función importante acerca de la disminución de la testosterona, 17B estradiol, receptores *scavenger* (SR) de los macrófagos y una mayor expresión de la apolipoproteína E (Apo E). Esto se traduce un mayor riesgo de la arteriosclerosis, la alteración en la adiposidad, la resistencia a la insulina, el síndrome metabólico, la hipertensión y la disfunción endotelial.⁽¹³⁾

Específicamente, para los trastornos del ritmo, los bajos niveles de testosterona se asocian con prolongación de intervalo QTc y arritmias ventriculares, que pueden exacerbarse por las alteraciones electrolítica.⁽¹³⁾

Específicamente, el uso de la abiraterona lleva a la supresión de la testosterona, disminuyendo las corrientes de despolarización de los canales de potasio IKr-IKs y

reduce la corriente de despolarización de calcio tipo L, se ha visto una disminución del QTc al aumentar los niveles de testosterona.⁽¹³⁾

La manifestación de la cardiotoxicidad más común del 5-fluorouracil es el espasmo coronario y su efecto proarrítmico es ligado a la isquemia. En 102 pacientes tratados con 5-fluorouracil la prolongación del IQT fue moderada (media 15ms). Significativos incrementos del IQT fueron observados tan precozmente como en las primeras 24 h de iniciado el tratamiento, pero esta complicación es infrecuente y casi siempre asociada a las altas dosis del fármaco o a la interacción con otras drogas.⁽¹²⁾

Capecitabina

El capecitabina es un producto derivado fluorouracilo. Los casos reportados de arritmias ventriculares en pacientes tratados con capecitabina están en relación con la isquemia miocárdica. La prolongación de IQT es más frecuente en pacientes con disfunción ventricular, irradiación previa y tratados con trastuzumab. No existen reportes de TP por este fármaco.⁽¹²⁾

Trastuzumab

El trastuzumab es un anticuerpo molecular opuesto a la vía de señalización Her2 y ampliamente usado en el cáncer de mama positivo al receptor Her2. La infusión aguda de la droga no tiene efectos sobre la resistencia vascular (RV), sin embargo, un estudio reciente en pacientes con cáncer de mama tratadas con trastuzumab encontró significativa prolongación y dispersión del IQT después de 12 semanas de tratamiento.⁽¹²⁾

La cardiomiopatía tardía del fármaco pudiera ser la responsable de las alteraciones de la refractariedad ventricular.⁽¹²⁾

Tirosina quinasa

El desarrollo de los inhibidores de la tirosina-quinasa es uno de los avances más importantes en el tratamiento del cáncer en los últimos años, con amplio empleo en el tratamiento de tumores sólidos y enfermedades hematológicas malignas. La hipertensión arterial, la disfunción ventricular izquierda, la trombosis, la enfermedad arterial periférica aterosclerótica y la prolongación del IQT se reportan con el empleo de estas drogas.⁽¹²⁾

El efecto sobre el IQT difiere entre los diferentes agentes, es dependiente de la dosis y puede aparecer como efecto tardío de la terapia. Varios fármacos se asocian a la prolongación de la RV, aunque la incidencia de TP es baja. Sin

embargo, el impacto de estos fármacos sobre el IQT no se ha investigado a profundidad.⁽¹²⁾

Los ensayos clínicos sobre los inhibidores de la tirosina quinasa, se han realizado con pequeño número de pacientes y fuera de los escenarios clínicos reales, que incluyan a la politerapia y a las comorbilidades. Por tanto, es posible que la real incidencia de IQT prolongado y TP sea mayor que la reportada.⁽¹²⁾

Los inhibidores de la tirosina quinasa más relacionados con la prolongación del IQT son crizotinib, ponatinib, nilotinib, cediranib, vandetanib, lapatinib, sunitinib, bosutinib, dasatinib, lenvatinib, osimertinib, pazopanib, imatinib y ceritinib.⁽¹²⁾

Los mecanismos fisiopatológicos que explican el impacto de los inhibidores de la tirosina

quinasa sobre el IQT, no están del todo esclarecidos y parece ser más complejo que la simple inhibición de los canales IKr codificados por el gen KCNH2.⁽¹²⁾

Algunos fármacos de esta familia (dasatinib, sunitinib y nilotinib) producen inhibición de la vía de señalización de la fosfoinosítide 3-quinasa, con incremento de las corrientes tardías de Na⁺ y Ca²⁺, así como decremento de las corrientes de salida de K⁺, IKr e IKs.⁽¹²⁾

Se han reportado raros casos de arritmia ventricular polimórfica sin el típico patrón de acoplamiento en su inicio (corto- largo-corto) y en ausencia de la prolongación del IQT y la enfermedad cardíaca subyacente. Esta arritmia corresponde con una variante de TP con intervalo de acoplamiento corto y generalmente atribuible a fuga de Ca²⁺ del retículo sarcoplásmico.⁽¹²⁾

La estructura química de los inhibidores de la tirosina quinasa, quizás es la única característica que predice el potencial riesgo de prolongar el IQT. Se ha observado que la presencia de un anillo de fluorobenceno en estas drogas, es un factor determinante en la prolongación de la RV; con necesidad de extremar la vigilancia electrocardiográfica.⁽¹²⁾

Algunos inhibidores de la tirosina quinasa (alectinib, crizotinib y ceritinib) producen bradicardia sinusal moderada (< 50 lpm); secundario a las bajas frecuencias cardíacas el riesgo de prolongación del IQT se incrementa.⁽¹²⁾

Los efectos del vandetanib sobre la prolongación del IQT son dependientes de la dosis y la incidencia es de 8,6 %, pero el IQT > 500 ms solo se reporta en el 2,6 % de los pacientes.⁽¹²⁾

El crizotinib se evaluó en dos ensayos clínicos, en 4/306 pacientes el IQT ≥ 500 ms y en 10/289 el IQT diferencial era ≥ 60 ms. De manera general, la incidencia de prolongación del IQT con el uso de los inhibidores de la tirosina quinasa es de 5-8,6 %, pero solo 1-2,6 % tienen IQT ≥ 500 ms.⁽¹²⁾

Inhibidores de la histona desacetilasa

Esta familia de drogas es usada en el tratamiento de enfermedades hematológicas malignas (linfoma cutáneo de células T y mieloma múltiple) y se ha relacionado con la prolongación del IQT y TP, probablemente, a través del bloqueo de los canales HERG. También se reportan cambios inespecíficos del segmento ST-T y anomalías de las ondas P y T. La prolongación del IQT con el uso de vorinostat, y belinostat, es frecuente (10 %-15 %), sin embargo, la incidencia con el empleo de panobinostat, y romidepsin, es baja, alrededor de 1 %.⁽¹²⁾

Inhibidor del factor de crecimiento vascular endotelial y agente de disrupción vascular

Estas drogas son empleadas en el tratamiento de varios tumores sólidos. El cediranib es un inhibidor del factor de crecimiento vascular endotelial y se asocia con prolongación del IQT en el 14 % de los pacientes tratados. El vadimezan, y el fosfato de combretastatina A4 son agentes de disrupción vascular que produce necrosis tumoral. La incidencia de prolongación del IQT con el uso de vadimezan es de 21 %. En un estudio piloto de pacientes tratados con fosfato de combretastatina A4, se documentó hipertensión arterial y prolongación del IQT en 46,7 % y 23,3 %, respectivamente. En individuos con cáncer avanzado se observó que una única dosis del fármaco incrementó el IQT de manera significativa 3 a 4 h después de la infusión.⁽¹²⁾

Predisposición genética al desarrollo de arritmias en pacientes con cáncer

Las extensas anotaciones funcionales y el mapeo de genes revelaron hasta 70 nuevos genes candidatos involucrados en múltiples pasos de la fisiopatología de la disfunción cardíaca, relacionada con la terapia del cáncer (DCRTC), y evidenciaron la relación entre la enfermedad cardiovascular y el cáncer.⁽¹⁴⁾

El gen DMD codifica la proteína citoesquelética distrofina, cuya alteración causa una forma grave de miocardiopatía dilatada (MCD) asociada con altas tasas de insuficiencia cardíaca, trasplante de corazón, y arritmias ventriculares. Por último, el gen RYR2 es un regulador esencial del acoplamiento de excitación-contracción cardíaca y de la homeostasis del calcio intracelular. Variantes en este gen se asocian principalmente con muerte súbita y enfermedades arritmogénicas, aunque también se han observado casos de MCD. Todas estas cardiopatías presentan un modelo de herencia autosómica dominante.⁽¹⁴⁾

En términos prácticos, se recomienda hacer una evaluación cuidadosa de los antecedentes familiares de acerca de las miocardiopatías antes de tratar a un

paciente de cáncer con agentes cardiotóxicos. Con nuestros hallazgos demostramos que la genética es un componente importante en la susceptibilidad de la DCRTC y en los efectos adversos graves en diferentes tipos de cáncer y regímenes de tratamiento.⁽¹⁴⁾

Se concluye que las arritmias cardíacas por el uso de agentes quimioterapéuticos ocurren antes, durante y después de su empleo. Se presentan de forma variada como taquiarritmias entre ellas la fibrilación auricular o bradiarritmias como la bradicardia sinusal, en relación con los antecedentes personales y estado actual del paciente, así como su medio interno y el uso de fármacos previos. Su manejo debe ser individualizado y las decisiones de uso de antiarrítmicos o de dispositivos se deben realizar teniendo en cuenta la esperanza de vida, la calidad de vida y los riesgos de las complicaciones.

Referencias bibliográficas

1. Pérez Domínguez JA, Rodríguez Peña MM, Rodríguez Reyes M, Leblanch Pérez L, Pérez Oliva A. Factores de riesgo de cardiotoxicidad precoz por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama. *Multimed*. 2022 [acceso 20/07/2024];26(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-48182022000300004&lng=es
2. Meza Centeno LC, Suárez Valle J. Factores asociados a toxicidad cardíaca por el uso de antracíclicos en cáncer de mama en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé - Huancayo 2017-2020. [Tesis en Medicina]. Universidad Nacional del Centro del Perú, Facultad de Medicina Humana. 2023. Perú. https://repositorio.uncp.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12894/8917/TESIS%20%28MEZA%20CENTENO%20LIZETH%20Y%20SUAREZ%20VALLE%20JORGE%29_removed.pdf?sequence=1&isAllowed=y
3. Asociación Norteamericana contra el Cáncer, 2018. Mortalidad Centro Nacional de Estadísticas de Salud, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Datos y Estadísticas sobre el Cáncer entre los Hispanos/Latinos 2018-2020. Disponible en: <https://share.google/StCkF7GrG7JjctBt1>
4. MINSAP. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud. Cuba 2022. La Habana: Ministerio de Salud Pública. 2023 [acceso 13/07/2024]. Disponible en: <https://files.sld.cu/dne/files/2023/10/Anuario-Estadistico-de-Salud-2022-Ed-20231.pdf>
5. Gómez A, Rebollo E, Américo C, Janssen B, Pazos A, Castillo C, *et al*. Cardiotoxicidade devido ao trastuzumab em pacientes com câncer de mama. *Série*

- de casos. Rev Urug Cardiol. 2019;34(1):85-107. DOI: <http://dx.doi.org/10.29277/cardio.34.1.8.41422019000100007&lng=en>
6. Ramos MA, Fardales-Rodríguez R. Managing cardiotoxicity induced by chemotherapy in centers from low income countries. Cardiology Lett. 2019 [acceso 13/07/2024];28(1):21-5. Disponible en: https://www.sks.sk/system/files/cardiol_2019_1_21.pdf
7. Carballo Torres D, Soriano García JL, Bazán Milián M. Mecanismos de acción de la cardiotoxicidad inducida por terapias anti-neoplásicas. Rev Cuban Oncol. 2021 [acceso 20/07/2024];19(3). Disponible en: <https://revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/150>
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica: Taxoles. 2020 [acceso 13/07/2024]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/.org>
9. Martínez Riverón D, de Zayas Galguera J, Portela Collazo S, Peña Guerra Y, Alfonso Pulido V, Dorantes Sánchez M. Variación de la despolarización y la repolarización ventricular en pacientes oncológicos en terapia con docetaxel. Rev Cuban Cardiol Cir Cardiovasc. 2024 [acceso 20/07/2024];30. Disponible en: <https://revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/2205>
10. Ruiz-Mori E, Ayala-Bustamante L, Burgos-Bustamante J, Pacheco Román C. Bradicardia inducida por quimioterapia en pacientes oncológicos. Rev Colomb Cardiol. 2019 [acceso 20/07/2024];26(5):272-8. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-56332019000500272&lng=en
11. Dorante M, Bazán M. Repolarización ventricular en la terapia oncológica. Corsalud. 2019 [acceso 20/07/2024];11(2):146-52. Disponible en: <https://revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/462/1085>
12. Cruz CM, Gutiérrez LA, Mengana BA. Terapia anticancerígena y repolarización ventricular. Rev Cuban Cardiol Cir Cardiovasc. 2021 [acceso 20/07/2024];27(1):1-14.
13. Martínez-Montalvo Carlos M, Cruz-Cuevas José D, Salazar Érika M, Villalobos-Torres Yaiza A, Carvajal Lida P. «Torsade de pointes» en paciente con uso de abiraterona. Rev Colomb Cardiol. 2024 [acceso 20/07/2024];31(1):65-69. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-56332024000100065&lng=en
14. Martínez Campelo L. Genética de la disfunción cardíaca relacionada con la terapia del cáncer. [Tesis doctoral]. 2023. Universidad de Santiago de Compostela; España. Disponible en: <https://minerva.usc.gal>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.