

## Artículo de revisión

## Diagnóstico y prevención de la cardiotoxicidad inducida por fármacos antineoplásicos: de la imagen a las tecnologías «ómicas»

Rosalinda Madonna<sup>a,b,\*</sup><sup>a</sup> Center for Aging Sciences and Translational Medicine (CeSI-MeT), "G. d'Annunzio" University, Chieti, Italia<sup>b</sup> The Texas Heart Institute and Center for Cardiovascular Biology and Atherosclerosis Research, Department of Internal Medicine, The University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, Texas, Estados Unidos

Historia del artículo:

On-line el 19 de mayo de 2017

Palabras clave:

Tecnología «ómica»  
Imagen cardíaca  
Cardiotoxicidad  
Terapia antineoplásica

## RESUMEN

La insuficiencia cardíaca secundaria al tratamiento del cáncer continúa siendo una causa significativa de morbilidad y mortalidad en el paciente oncológico. A menudo estos pacientes no tienen manifestaciones de la enfermedad hasta que la insuficiencia cardíaca se presenta. Sería necesario identificar de manera precisa qué individuos están en riesgo de cardiotoxicidad, incluso antes de las manifestaciones clínicas. El objetivo de este trabajo es ofrecer una revisión sobre el papel prometedor de las técnicas de imagen y las tecnologías «ómicas», especialmente la proteómica y la genómica, en la prevención y el diagnóstico precoz de la cardiotoxicidad, así como en la respuesta individual de cada paciente al tratamiento antineoplásico. © 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Early Diagnosis and Prediction of Anticancer Drug-induced Cardiotoxicity: From Cardiac Imaging to "Omics" Technologies

## ABSTRACT

Heart failure due to antineoplastic therapy remains a major cause of morbidity and mortality in oncological patients. These patients often have no prior manifestation of disease. There is therefore a need for accurate identification of individuals at risk of such events before the appearance of clinical manifestations. The present article aims to provide an overview of cardiac imaging as well as new "-omics" technologies, especially with regard to genomics and proteomics as promising tools for the early detection and prediction of cardiotoxicity and individual responses to antineoplastic drugs.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Omics  
Cardiac imaging  
Cardiotoxicity  
Anticancer therapy

## Abreviaturas

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo  
IC: insuficiencia cardíaca  
MUGA: ventriculografía isotópica con adquisición sincronizada múltiple  
SNP: polimorfismo de un solo nucleótido

## INTRODUCCIÓN

La cardiotoxicidad inducida por los fármacos antineoplásicos es un problema de salud cada vez más importante para los pacientes oncológicos tratados tanto con los fármacos tradicionales (antraciclinas y ciclofosfamida) como con los nuevos (anticuerpos monoclonales e inhibidores de la tirosinasa)<sup>1</sup>. La mayoría

de estos pacientes no tienen previamente ninguna manifestación de enfermedad<sup>2</sup>. Además, los índices y biomarcadores convencionales de la cardiotoxicidad a menudo muestran un cambio manifiesto solo después de que se haya producido el daño cardíaco<sup>3</sup>. Por consiguiente, es necesario identificar exactamente a los individuos en riesgo de sufrir una enfermedad cardíaca antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas. La identificación de nuevos genes y vías de señalización mediante las tecnologías «ómicas» en la práctica clínica puede ser útil para detectar tempranamente el daño cardíaco, así como nuevas dianas terapéuticas<sup>4,5</sup>. En este artículo se presenta una visión general de las técnicas de imagen cardíacas y las nuevas tecnologías «ómicas», en especial la genómica y la proteómica, como instrumentos prometedores para la detección temprana y la predicción de la cardiotoxicidad y las respuestas individuales a los fármacos antineoplásicos.

## CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS: DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La cardiotoxicidad se define como la aparición de una disfunción del músculo cardíaco a causa de la exposición a un

\* Autor para correspondencia: Center of Aging Sciences and Translational Medicine (CeSI-MeT), "G. d'Annunzio" University, Via L. Polacchi, 66100 Chieti, Italia.

Correo electrónico: [rmadonna@unich.it](mailto:rmadonna@unich.it)

tratamiento antineoplásico, con la posibilidad de que progrese a insuficiencia cardíaca (IC). Se denomina cardiotoxicidad subclínica o cardiotoxicidad preclínica a la fase inicial de esta miocardiopatía, cuando la enfermedad aún no es clínicamente manifiesta. Dado que el diagnóstico actual de la cardiotoxicidad sigue basándose en la aparición de síntomas de IC o una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), y teniendo en cuenta la variabilidad interobservadores existente en la determinación de la FEVI, la incidencia de la cardiotoxicidad puede variar según el tipo de tratamiento antineoplásico y el tipo de sistema de detección utilizado para establecer el diagnóstico<sup>6</sup>. El empleo de la troponina I cardíaca de alta sensibilidad y los nuevos parámetros ecocardiográficos, como el *strain* (deformación)/tasa de *strain*, así como de nuevos biomarcadores capaces de identificar a los pacientes con riesgo de sufrir una enfermedad cardíaca, pueden ser útiles para establecer un diagnóstico precoz de la enfermedad. Los fármacos antineoplásicos más comúnmente utilizados para tratar el cáncer son las antraciclina, los antimetabolitos, los inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) y los inhibidores de la tirosinasa. Las antraciclina (doxorubicina y epirubicina), que se emplean principalmente para el tratamiento del cáncer de mama y los cánceres hematológicos, inducen una cardiotoxicidad irreversible, de manera dependiente de la dosis y a través de la generación de radicales libres, el daño de ADN y la muerte celular de los miocardiocitos y las células progenitoras cardíacas. En un análisis retrospectivo de Von Hoff et al.<sup>7</sup>, el porcentaje de pacientes que tuvieron una disfunción del ventrículo izquierdo (detectada mediante la estimación ecocardiográfica de la FEVI), con una dosis acumulada de doxorubicina de 400 mg/m<sup>2</sup> fue del 3%, y aumentó al 7% con 550 mg/m<sup>2</sup>, y al 18% con 700 mg/m<sup>2</sup>. En un análisis retrospectivo de 3 ensayos prospectivos<sup>8</sup>, en los que se evaluó la FEVI mediante ventriculografía isotópica con adquisición sincronizada múltiple (MUGA), se observó que un 5% de los pacientes presentaron una disfunción del ventrículo izquierdo con una dosis acumulada de 400 mg/m<sup>2</sup>; el 26%, con 550 mg/m<sup>2</sup>, y el 48%, con 700 mg/m<sup>2</sup>. Los inhibidores del receptor HER2 (trastuzumab) son anticuerpos monoclonales que se emplean principalmente para el tratamiento del cáncer de mama y el cáncer gástrico, e inducen una cardiotoxicidad reversible a través del bloqueo del HER2 en los miocardiocitos y las células progenitoras cardíacas, con independencia de la dosis utilizada. En los pacientes tratados con trastuzumab, la IC sintomática puede darse en un 1,7-20,1% de los casos<sup>9</sup>. Los inhibidores de tirosinasa (sunitinib) se utilizan principalmente para el tratamiento del carcinoma renal, y pueden inducir una IC sintomática a través del daño mitocondrial y la apoptosis de miocardiocitos, con una incidencia que va del 4,1 al 33,8%<sup>10</sup>.

## **PAPEL DEL BALANCE REDOX (REDUCCIÓN/OXIDACIÓN) EN LA CARDIOTOXICIDAD**

Los mecanismos de cardiotoxicidad de diversos fármacos antineoplásicos, como las antraciclina, los inhibidores de la tirosinasa y los antimetabolitos, pueden estar relacionados con el estrés oxidativo a causa de una inactivación insuficiente de las especies de oxígeno reactivas (ROS), así como un aumento de la generación de ROS por las xantina oxidasas, las NAD(P)H oxidasas (NOX) y los complejos mitocondriales I y III<sup>11-15</sup>. Concretamente, los electrones que escapan de los complejos mitocondriales I y III pueden constituir la principal fuente de aniones superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>)<sup>16,17</sup>. Los fármacos antineoplásicos pueden activar la NOX2 miocárdica, que se encuentra normalmente en estado latente, la cual produce a su vez O<sub>2</sub><sup>-</sup>, mientras que la NOX4, que es activa de forma constitutiva, genera peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). El estrés oxidativo se amplifica, además por la conversión de las ROS en el radical

hidroxilo más tóxico (OH<sup>-</sup>) a través de varios procesos que tienen lugar dentro y fuera de las mitocondrias, incluida la reacción del óxido nítrico (NO) con posterior formación de especies de nitrógeno reactivas (RNS)<sup>13</sup>. Generan el NO las óxido nítrico sintasas endotelial (eNOS o NOS3) y neuronal (nNOS o NOS1), que se expresan de forma constitutiva en los miocardiocitos, así como por la NOS2 inducible (iNOS), que se estimula por mediadores proinflamatorios o preacondicionamiento isquémico<sup>18-20</sup>. El NO puede producirse también por otras reacciones, a las que se denomina globalmente procesos «no NOS». Entre ellas se encuentran las reacciones catalizadas por «enzimas no NOS», como el citocromo C, la hemoglobina y la xantina oxidorreductasa, y reacciones debidas a procesos «no enzimáticos» en condiciones ácidas, como la reducción del nitrito a NO. El nitrito y el NO pueden producir diferentes acciones biológicas a través de una nitración postraslacional directa o indirecta (formación de 3-nitrotirosina) o la nitrosación/nitrosilación de dianas específicas, como los metales y los residuos de cisteína tiol<sup>16-20</sup>. El NO y las ROS conducen a la formación de RNS, incluido el peroxinitrito (ONOO<sup>-</sup>). Las altas concentraciones de ROS y RNS pueden dañar las células cardiovasculares o afectar a las vías de señalización celular en el sistema cardiovascular. Concretamente, las ROS pueden causar una peroxidación de los lípidos de la membrana y un daño del ADN, con posterior lesión de la membrana y muerte celular por apoptosis. Las ROS/RNS estimuladas y el daño causado por la NOX contribuyen a producir el inicio y la progresión de muchos cánceres sólidos y hematopoyéticos<sup>21</sup>, mientras que los fármacos antineoplásicos, y en especial las antraciclina, pueden inducir cardiotoxicidad a través de una alteración de la producción de ROS/RNS o del sistema antioxidante endógeno en el sistema cardiovascular<sup>22,23</sup>. Las alteraciones redox específicas inducidas por las antraciclina pueden rastrear hasta la generación de metabolitos inestables (como la doxorubicina-semiquinona), que a su vez pueden reaccionar con O<sub>2</sub> y producir H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y O<sub>2</sub><sup>-</sup>. Además, las antraciclina producen una quelación del hierro libre intracelular, formando complejos de hierro-doxorubicina. Estos compuestos pueden reaccionar con el O<sub>2</sub> y dar lugar a la generación de ROS. Además, las antraciclina pueden interferir directamente en las proteínas transportadoras y fijadoras del hierro<sup>24</sup>, lo que causa una acumulación de hierro mitocondrial y una mayor generación de ROS. Finalmente, las ROS interaccionan con la cardiolipina, un fosfolípido de la membrana mitocondrial que interviene en las vías apoptóticas causando la liberación de factores apoptogénicos mitocondriales, como el citocromo C. Dado que el NO puede bloquear la oxidación de la cardiolipina al inhibir la actividad de peroxidasa del citocromo C en el complejo de cardiolipina, las cantidades apropiadas en lugares específicos de NO pueden contrarrestar los efectos tóxicos de las antraciclina<sup>25,26</sup>. El estrés oxidativo puede desempeñar también un papel en la cardiotoxicidad derivada de los inhibidores de la tirosinasa: la infusión directa del sunitinib en diferentes preparaciones experimentales tuvo un efecto cardiodepresor dependiente de la dosis, acompañado de una reducción de las concentraciones de Ca<sup>2+</sup>, junto con un aumento simultáneo de la generación de ROS<sup>27</sup>. Por otra parte, el 5-fluorouracilo, así como la capecitabina y la gemcitabina, pueden inducir un estrés oxidativo en los miocardiocitos y una desregulación de la NOS endotelial, una regulación positiva de la endotelina 1 y la activación de la proteínasa C. Estos efectos pueden conducir a una vasoconstricción dependiente e independiente del endotelio, y luego a espasmos coronarios<sup>28-30</sup>. Aunque el estrés oxidativo es esencial para que se produzca la cardiotoxicidad inducida por las antraciclina, los estudios clínicos han indicado que el bloqueo de las reacciones redox mediante productos antioxidantes no tiene un efecto de protección cardíaca<sup>2,6</sup>. La falta de resultados de estos productos puede atribuirse a la etiología multifactorial de la cardiotoxicidad, que no se debe exclusivamente al estrés oxidativo. Otra razón de su falta de efecto es el papel fisiológico de las ROS/RNS,

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5620613>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5620613>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)