

Mecanismos de acción de la cardiotoxicidad inducida por terapias anti-neoplásicas

Action mechanisms of cardiotoxicity induced by antineoplastic therapies

Daniel Carballo Torres^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-0985-9335>

Jorge Luis Soriano García¹ <https://orcid.org/0000-0002-7713-5750>

Manuel Bazán Milián² <https://orcid.org/0000-0002-7331-5232>

¹Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, Servicio de Oncología Clínica. La Habana, Cuba.

²Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: danyoncologia@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La cardiotoxicidad relacionada con las terapias del cáncer sigue siendo un desafío importante para cardiólogos y oncólogos.

Objetivo: Identificar los diferentes mecanismos de acción por el cual las terapias antineoplásicas inducen una cardiotoxicidad en los pacientes oncológicos.

Métodos: Se realizó una búsqueda en base de datos PubMed, de artículos en inglés y español, en los últimos diez años, con los descriptores: "cardiotoxicity", "treatment", "cancer" y "action mechanisms" combinadas mediante los operadores lógicos: "and" y "or".

Desarrollo: El sistema cardiovascular parece ser muy sensible a la acción de muchos fármacos anti-neoplásicos, que pueden causar eventos tromboembólicos, isquemia, hipertensión arterial, arritmia y disfunción ventricular izquierda, que conduce a la insuficiencia cardíaca. Las antraciclinas son los fármacos cardiotóxicos más estudiados. El incremento en el uso de nuevos fármacos biológicos, agregan otros mecanismos de cardiotoxicidad secundarios.

Los inhibidores de señalización intracelular como los inhibidores de tirosin-quinasa afectan el sistema cardiovascular al bloquear las vías principales de función del miocardio, especialmente en condiciones de estrés cardíaco, como hipertensión o hipertrofia. La falta de monitorizajes de rutina de eventos cardíacos en ensayos de inmunoterapia probablemente ha contribuido al subregistro de cardiotoxicidades inducidas por los inhibidores de puntos de control.

Conclusiones: El mayor y mejor conocimiento de los diferentes mecanismos de cardiotoxicidad secundarios a tratamientos antineoplásicos ha permitido entender las alteraciones sobre el sistema cardiovascular e implementar pautas de administración menos nocivas.

Palabras clave: cardiotoxicidad; tratamiento para cáncer; mecanismo de acción.

ABSTRACT

Introduction: Cardiotoxicity related to cancer therapies continues to pose an important challenge to cardiologists and oncologists.

Objective: Identify the action mechanisms by which antineoplastic therapies induce cardiotoxicity in oncological patients.

Method: A search was conducted for articles in English and Spanish published in the last ten years in the database PubMed. The descriptors used were "cardiotoxicity", "treatment", "cancer" and "action mechanisms", combined by the logical operators "and" and "or".

Discussion: The cardiovascular system seems to be very sensitive to the action of many antineoplastic drugs which may cause thromboembolic events, ischemia, arterial hypertension, arrhythmia and left ventricular dysfunction leading to heart failure. Anthracyclines are the most widely studied cardiotoxic drugs. Increase in the use of new biological drugs contributes other secondary cardiotoxicity mechanisms. Intracellular signaling inhibitors, e.g. tyrosine-kinase inhibitors, affect the cardiovascular system by blocking the main myocardial function pathways, especially under cardiac stress conditions, such as hypertension or hypertrophy. Absence of routine monitoring of cardiac events in immunotherapy

assays has probably contributed to the under-reporting of cardiotoxicity induced by checkpoint inhibitors.

Conclusions: Broader and better knowledge about the various secondary cardiotoxicity mechanisms of antineoplastic therapies has made it possible to understand the alterations caused on the cardiovascular system and implement less harmful administration procedures.

Key words: cardiotoxicity; cancer treatment; action mechanism.

Recibido: 20/08/2021

Aceptado: 15/09/2021

Introducción

Los avances actuales en los conocimientos del cáncer conducen a diario a un progreso emocionante en el incremento de la supervivencia de estos pacientes. A este fenómeno se le asocia un aumento de las complicaciones agudas y crónicas que afectan la calidad de vida de los sobrevivientes, incluso, aparición de nuevas toxicidades no antes descritas por las terapias convencionales y/o novedosas, y entre las más comunes, está la cardiotoxicidad.⁽¹⁾ Se puede definir la cardiotoxicidad de diversas formas, entre las que se incluyen la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), daño a las células y estructuras cardíacas, anomalías de la conducción, anomalías vasculares, así como otras alteraciones en la función cardíaca normal.⁽²⁾ La clasificación ha sido abordada por diferentes grupos multidisciplinarios que estudian el tema, como el Instituto Nacional del Cáncer (NCI por sus siglas en inglés) que define el grado I (asintomático, con la elevación de biomarcadores o las anomalías en las imágenes), grado II / III (agrupan los síntomas cardíacos que se presentan con una intensidad de leve a moderado respectivamente), grado IV a los síntomas graves que necesitan cuidados de apoyo, y grado V se refiere a la muerte por cardiotoxicidad.⁽³⁾

La cardiotoxicidad puede desarrollarse en 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 síndromes similares a la miocarditis, observados en cualquier momento desde el inicio de la terapia hasta 2 semanas después de la finalización del tratamiento. La cardiotoxicidad crónica se puede diferenciar en dos subtipos basado en la aparición de síntomas clínicos. El primer subtipo ocurre temprano, dentro del primer año después de la finalización de la quimioterapia, y el segundo ocurre tarde, más de 1 año después de la quimioterapia. ⁽⁴⁾

Se han descrito dos mecanismos fisiopatológicos para cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. Primero es la toxicidad directa y destrucción de las células del miocardio, con disfunción miocárdica irreversible (cardiotoxicidad tipo I). El segundo es la inhibición de la función fisiológica de las células del miocardio, que resulta en una disfunción miocárdica eventualmente reversible (cardiotoxicidad tipo II).⁽⁵⁾ Estos dos mecanismos se superponen con frecuencia.⁽⁶⁾

La terapia del cáncer relacionada con la cardiotoxicidad sigue siendo un desafío importante para el campo de la cardio-oncología. El objetivo de este trabajo fue identificar los diferentes mecanismos de acción por el cual las terapias antineoplásicas inducen una cardiotoxicidad en los pacientes oncológicos.

Métodos

Se realizó una búsqueda de artículos originales, de revisión y libros publicados en inglés y español, en la base de datos PubMed, con los descriptores de "cardiotoxicity", "treatment", "cancer" y "action mechanisms", combinadas mediante los operadores lógicos: "and" y "or", en los últimos diez años. De los 91 artículos seleccionados se excluyeron 30, de ellos 13 estaban duplicados y 17 no aportaban información diferente a la encontrada en los artículos originales.

Desarrollo

Un número importante de las terapias contra el cáncer, fundamentalmente las más novedosas, tienen un alto el riesgo de cardiotoxicidad. El sistema cardiovascular parece ser muy afectado por la acción de muchos fármacos anti-neoplásicos, que pueden causar eventos tromboembólicos, isquemia, hipertensión arterial, arritmia y disfunción ventricular izquierda, que conducen a una insuficiencia cardíaca.^(7,8,9) Estos problemas son incluso más relevantes en una población que envejece, ya que el cáncer puede ocurrir en pacientes con condiciones cardiovasculares preexistentes.⁽¹⁰⁾ Algunos de estos efectos secundarios pueden ocurrir o persistir una vez que el cáncer se ha eliminado o controlado.⁽¹¹⁾

Mecanismos biomoleculares de muerte celular en la cardiotoxicidad

Diferentes estudios actuales han identificado más de diez tipos de muerte celular en la cardiotoxicidad inducida por fármacos, entre las más comunes se encuentran la apoptosis, autofagia, necrosis, necroptosis, piroptosis y ferroptosis.⁽¹²⁾ La apoptosis se divide en intrínseca y extrínseca. La apoptosis intrínseca es causada por trastornos del microambiente como el daño del ácido desoxirribonucleico (ADN), estrés oxidativo excesivo, desastre mitótico, pérdida de señalización del factor de crecimiento y estrés del retículo endoplásmico. La apoptosis extrínseca se inicia principalmente por dos tipos de receptores de la membrana plasmática, incluido el receptor de muerte de la superficie celular Fas (proteína de superficie de 36 kDa con dominio citoplasmático de muerte celular conservado) y el miembro de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés) como son el receptor del factor de necrosis tumoral alfa (TNFR1, por sus siglas en inglés), el receptor 10A de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNFRSF10A, por sus siglas en inglés) y receptor 10B de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNFRSF10B, por sus siglas en inglés) junto con sus respectivos ligandos homólogos que son inductores de la muerte del complejo de señalización (DISC, por sus siglas en inglés), compuesto por ligandos de muerte y receptores correspondientes en la membrana celular, es un complejo proteico

proximal del receptor que ayuda a inducir la muerte.⁽¹³⁾ En la figura 1 se muestra la interacción de los diferentes fármacos antineoplásicos y las señales intrínsecas y extrínsecas que desencadenan las diferentes fases de la apoptosis.

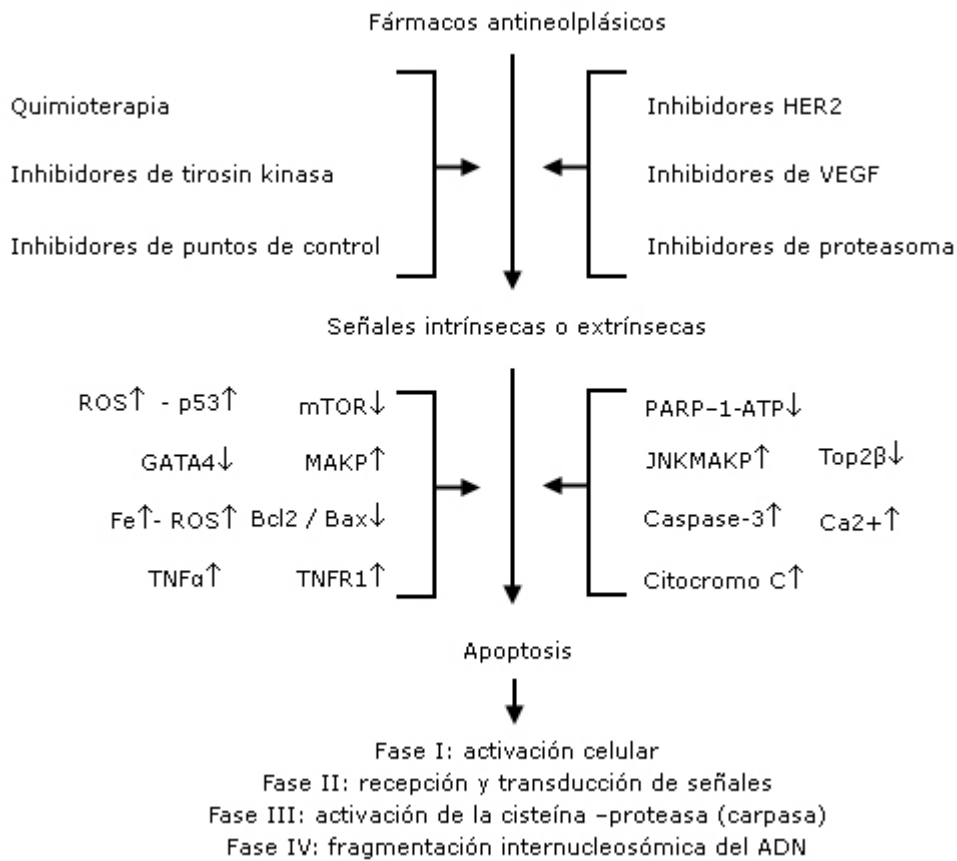


Fig. 1- Mecanismo de la apoptosis de los cardiomiocitos por la acción de las terapias antineoplásicas. Leyenda: ROS (especies reactivas de oxígeno), mTOR (diana de rapamicina en células mamíferos), PARP (enzima - polimerasa que participa en la reparación del daño del ADN), ATP (trifosfato de adenosina), GATA 4 (factor de transcripción), MAKP (proteicinasas activadas por mitógenos), JNKMAP (activadores de las proteicinasas), Top2B (Topoisomerasa tipo 2 Beta), Fe (hierro), TNFα (factor de necrosis tumoral α), Bcl2 (gen Bcl2 o proteína reguladora de la apoptosis), Bax (miembro pro-apoptótico de la familia Bcl2), TNFR1 (receptor del factor de necrosis tumoral alfa), Caspasa 3 (proteínas de transducción y ejecución de la señal apoptótica) y Citocromo C (pequeña proteína monomérica de carga neta positiva al pH fisiológico que participa en la apoptosis). Fuente: Elaboración propia.

La autofagia se produce al destruir y recuperar enfermedades no deseadas o componentes celulares dañados, y desempeña un papel esencial en el mantenimiento de la homeostasis metabólica intracelular.⁽¹²⁾ La necrosis se describe típicamente como una forma de enfermedad pasiva y muerte celular irreversible que siempre se asocia con una patología, generalmente acompañada de características morfológicas como el aumento de la permeabilidad de la membrana, desintegración de orgánulos e hinchazón celular. A diferencia de la necrosis, la necroptosis está regulada por un mecanismo de transducción específico. El receptor de muerte TNFR1 juega un papel clave en el desarrollo de necroptosis. Además, la activación secuencial de RIPK3/MLKL (RIPK3: proteína quinasa 3 que interactúa con el receptor y MLKL: proteína similar al dominio quinasa de linaje mixto) también es crucial en la señalización de necroptosis.⁽¹³⁾ La piroptosis, es ampliamente reconocida como una reacción inflamatoria y una forma de muerte celular regulada que generalmente ocurre en defensa de patógenos exógenos como los virus, bacterias y hongos. La ferroptosis se descubre por primera vez en células de carcinomas y se caracteriza por la acumulación de hierro y especies de oxígeno reactivas a lípidos (ROS, por sus siglas en inglés), que agotan los antioxidantes y causan daños mitocondriales, lo que lleva a la muerte celular.^(12,14)

Cardiotoxicidad según agentes quimioterapéuticos

Numerosos estudios han intentado aclarar los mecanismos subyacentes de las terapias anti- cáncer y la cardiotoxicidad.⁽¹⁰⁾ Las antraciclinas son los fármacos cardiotóxicos más estudiados. El principal mecanismo hipotético de su cardiotoxicidad es el daño directo de los cardiomiocitos a través de la producción de ROS y de nitrógeno reactivo (NO, por sus siglas en inglés). En la figura 2 se representa el mecanismo de ROS en la función celular y cardiotoxicidad.^(11,13) Con el aumento del uso de nuevos fármacos biológicos, se han observado otros mecanismos de cardiotoxicidad, con medicamentos que afectan el corazón a través de mecanismos secundarios.^(14,15) Los inhibidores de señalización intracelular como los inhibidores de tirosin quinasa de pequeñas moléculas (TKI, por sus siglas en inglés) afectan el sistema cardiovascular al bloquear las vías

principales de la función del miocardio, especialmente en condiciones de estrés cardíaco, como hipertensión o hipertrofia. Además, en los últimos años, se ha registrado una incidencia creciente de miocarditis por respuestas inmunes cruzadas, debido al uso de inhibidores de puntos de control.^(16,17,18,19)

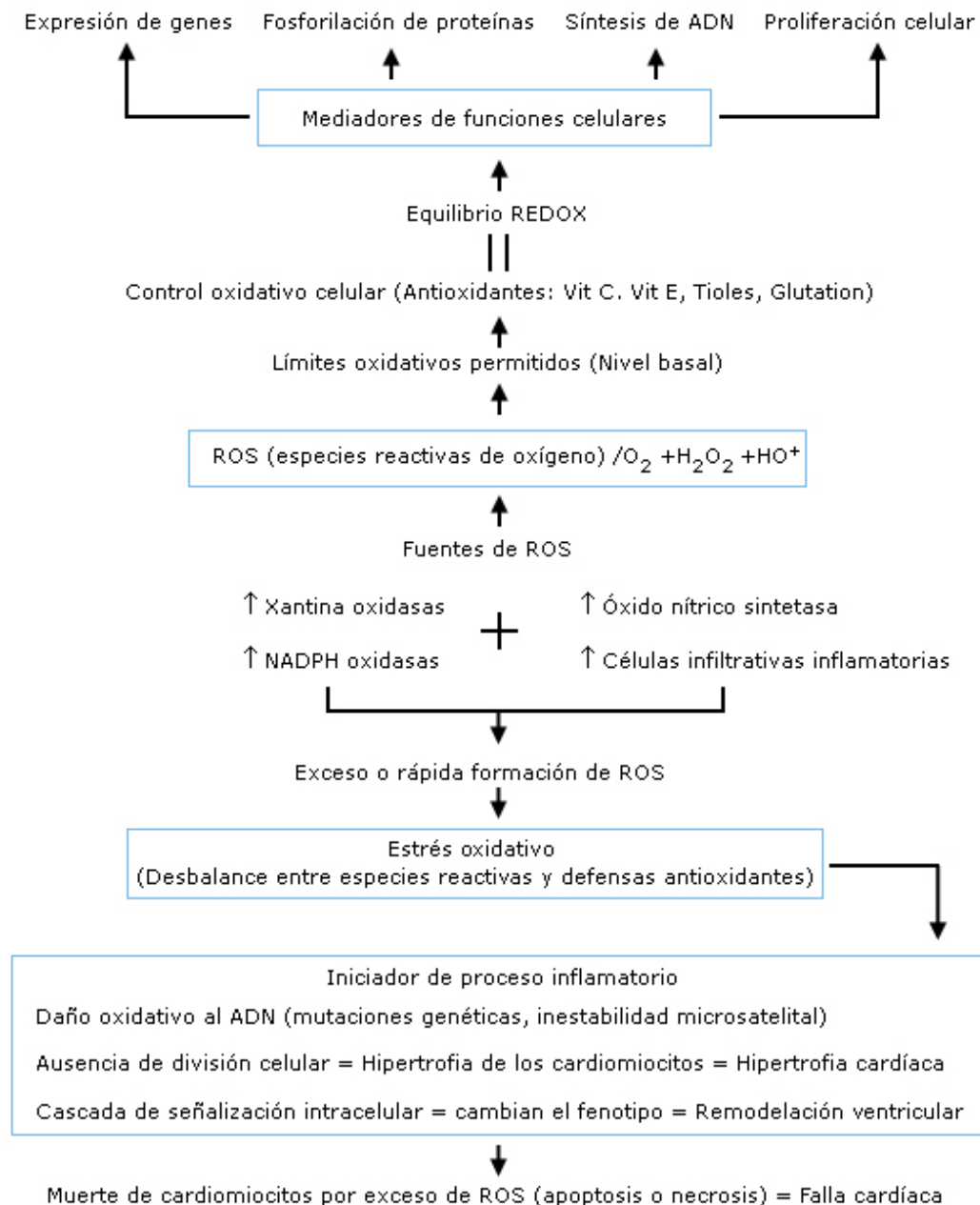


Fig. 2- Mecanismo de ROS en la función celular y fisiopatología de la cardiotoxicidad.
 Leyenda: O_2 (superóxido), H_2O_2 (peróxido de hidrógeno), OH (radicales libres), REDOX (reacción de oxidación-reducción de transferencia de electrones), Vit C (ácido ascórbico), Vitamina E (Tocoferol, antioxidante), Tioles (sustituyente de alcano, de química orgánica), Glutation (Antioxidante maestro, protector del estrés celular y daño

oxidativo), Cambio de fenotipo: pobre contractilidad, fibrosis miocárdicas, dilatación ventricular, Xantina oxidasas (enzima que cataliza la oxidación de hipoxantina a xantina), Óxido nítrico sintetasa (NO- resultado de la oxidación de 5 electrones de nitrógeno del aminoácido de L-arginina) y NADPH oxidasas (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato, cofactor para reacciones anabólicas). Fuente: Elaboración propia.

Antraciclinas

Se han observado varios mecanismos cardiotoxicos subyacentes a la antraciclina, pero los principales son: la inducción del estrés oxidativo, la activación de las respuestas al daño del ADN y el deterioro de la biogénesis y el metabolismo de las mitocondrias. La consecuencia de estos procesos es la muerte de cardiomiocitos, apoptosis y necrosis, mientras que los cardiomiocitos supervivientes desarrollan cambios desadaptativos. Esto conduce a remodelación patológica del ventrículo izquierdo, con dilatación y deterioro de la contractilidad, hasta la disminución de la función sistólica y el desarrollo de manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca.⁽²⁰⁾ Los ROS también se producen por la capacidad de estos fármacos para unirse al hierro libre intracelular y formar complejos de hierro-doxorrubicina con una activa reacción con el oxígeno.⁽²¹⁾

Otro de sus mecanismos más importantes es su interacción con la topoisomerasa II. Las topoisomerasas son enzimas (isomerasas) que participan en el sobre enrollamiento o subenrollamiento del ADN, lo que permite la replicación del ADN, une en el ADN la doble hebra y supera así los enredos causados por la doble hélice. La topoisomerasa II tiene dos isoformas nucleares localizadas: topoisomerasa II α y II β . La doxorrubicina inhibe la interacción de la topoisomerasa con el ADN directamente en las uniones II α y II β , forma un complejo de escisión de ADN que aumenta la rotura de la doble hebra y causa la muerte de los cardiomiocitos.^(22,23) La rotura del ADN induce la activación del p53, una enzima que activa las proteínas responsables del proceso de reparación del ADN, pero también pueden reprimir los genes implicados en la biogénesis mitocondrial, como PPAR γ C1 (coactivador del receptor gamma 1- alfa activado por el proliferador de peroxisomas), que finalmente conducen a un orgánulo con biogénesis defectuosa y falla metabólica.⁽²⁰⁾ Afecta también la homeostasis del calcio e interfiere directamente con la capacidad de almacenamiento del calcio

de las mitocondrias mediante la activación selectiva de los canales de calcio que causan sobrecarga de este mineral y conducen a la disfunción mitocondrial, así como la apoptosis.^(22,24)

La cardiotoxicidad asociada a las antraciclinas se divide tradicionalmente en toxicidad aguda de aparición temprana y toxicidad crónica evolutiva de aparición tardía. La cardiotoxicidad de inicio temprano suele ocurrir en horas o semanas, durante el primer año después de la administración de la antraciclina, y puede ser reversible con diagnóstico y tratamientos tempranos.⁽²⁵⁾ La cardiotoxicidad tardía puede presentarse en un período de 10 a 20 años después del tratamiento. La presentación clínica de la toxicidad aguda es variable, desde arritmias y miocarditis a síndromes coronarios agudos e insuficiencia cardiaca aguda.⁽²⁶⁾ Las antraciclinas más utilizadas son la doxorrubicina, epirrubicina e idarrubicina. La dosis acumulativa más alta de la doxorrubicina recomendada es de 400 a 550 mg/m². Dosis más altas aumentan significativamente el riesgo de cardiotoxicidad, que puede variar desde 18 a 48 % para una dosis acumulativa de 700 mg/m². Sin embargo, incluso bajas dosis (< 300 mg/m²) están asociadas con un riesgo no despreciable de cardiotoxicidad (1,6 %). Las antraciclinas liposomales como la doxorrubicina liposomal pegilada son significativamente menos cardiotóxicas y tienen efectividad comparable, y puede ser una alternativa para pacientes con alto riesgo de cardiotoxicidad.⁽²⁷⁾

Agentes alquilantes

Los agentes alquilantes causan una variedad de efectos cardiotóxicos con el uso de las mostazas nitrogenadas, ciclofosfamida e ifosfamida, con gran variabilidad en sus manifestaciones clínicas que van desde arritmias, taponamiento cardíaco e insuficiencia cardíaca.⁽²⁸⁾ La cardiotoxicidad inducida por ciclofosfamida ocurre principalmente a través de su metabolismo para la acroleína, que luego causa la inflamación de los cardiomiocitos, formación de ROS y reducción de la actividad endotelial y producción de óxido nítrico sintetasa. Además, la acroleína causa la peroxidación lipídica con el inicio del daño de la función mitocondrial, que también conduce a un colapso en la producción de ATP (trifosfato de adenosina) y la activación de caspasa-3, que finalmente causa la apoptosis en los

cardiomiocitos, así como sobrecarga del calcio.^(29,30) Otras lesiones registradas en los cardiomiocitos por la ciclofosfamida son: dilatación del retículo sarcoplásmico, alteración mitocondrial e invaginación de la membrana nuclear. La ciclofosfamida también estimula la TLR4 (receptores tipo Toll que desencadenan respuestas inmunológicas), a través del cual inició la señalización de TLR4/NF- κ B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B inducido por mediadores de respuesta inmunológica como los TRL) para desencadenar una reacción inflamatoria y, finalmente, apoptosis de los cardiomiocitos a través de la degradación de la fragmentación del ADN, la activación PARP (enzimas de reparación del ADN) y otras vías apoptóticas como la señalización p38-MAPK, que culminan en una anomalía de la función del corazón.⁽³¹⁾

La cardiotoxicidad inducida por ciclofosfamida e ifosfamida es dosis dependiente y suele presentarse pocos días después del tratamiento. Las dosis elevadas (> 140 mg/kg) se consideran muy cardiotoxícas. Por debajo de esa dosis es relativamente rara la cardiotoxicidad por estos fármacos. La insuficiencia cardíaca suele aparecer a los pocos días de la administración del fármaco y entre los factores de riesgo para desarrollar esa complicación cardiovascular se incluyen: la dosis total en bolo, la edad avanzada, la terapia combinada con otros medicamentos antineoplásicos e irradiación mediastínica.^(30,31)

Agentes a base de platino

La cardiotoxicidad inducida por cisplatino se ha reportado en una variedad de casos con rangos de toxicidad por hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias, arritmias, cardiopatía isquémica (infarto agudo de miocardio, anginas) e insuficiencia cardíaca.^(32,33) El mecanismo de cardiotoxicidad inducida por el cisplatino incluye la toxicidad directa a los cardiomiocitos y producción de ROS que causa una inflamación y formación de trombos.⁽³¹⁾ Los cardiomiocitos tratados con cisplatino mostraron anomalías como la despolarización de la membrana mitocondrial, respuestas inflamatorias y aumento del estrés oxidativo, que finalmente estimuló la actividad de la caspasa-3, peroxidación lipídica, disminución del contenido de GSH (glutathion, tripéptido proteico constituido por

3 aminoácidos como glutamato, cisteína y glicina) y supresión de la actividad de SOD (enzima de superóxido dismutasa), para finalmente inducir la apoptosis.⁽³⁴⁾ Además, diversos estudios han demostrado una estrecha conexión entre el estrés oxidativo, el daño del ADN mitocondrial y nuclear con la apoptosis del cardiomiocito inducido por el cisplatino.^(32,34) La incidencia del síndrome coronario agudo asociado a cisplatino es aproximadamente de 2 %. Es importante señalar que este fármaco requiere la administración de altos volúmenes intravenosos para evitar toxicidades relacionadas a su infusión. Esta sobrecarga de volumen en pacientes con deterioro miocárdico preexistente, da lugar a toxicidad directa de estos fármacos, que se traduce clínicamente en episodios de insuficiencia cardíaca.⁽³⁵⁾

Agentes antimetabolitos

Dentro de la clase de antimetabolitos en quimioterapia, el 5-florouracilo (5-FU) y la capecitabina (profármaco que se metaboliza a 5-FU), son los más cardiotoxicos. Como ambos comparten una vía metabólica, la administración de los dos medicamentos puede resultar en efectos cardiotoxicos similares como angina, taquicardia ventricular, infarto de miocardio, miocardiopatía e insuficiencia cardíaca.^(36,37) La cardiotoxicidad inducida por 5-FU resulta de múltiples mecanismos incluyendo efectos directos sobre los cardiomiocitos a través de la alteración de la función de las mitocondrias y activación de la apoptosis.⁽³⁶⁾ El 5-FU y sus metabolitos pueden causar oxidación por estrés en el músculo liso vascular de la arteria coronaria con vasoespasmo y trombosis. El aumento ROS es acompañado por el agotamiento de GSH, que a veces funciona como un eliminador de ROS, así como una peroxidación lipídica mediada por el incremento de ROS en las mitocondrias que disminuye el MMP (metaloproteinasas integrantes de la matriz extracelular que regulan el crecimiento celular, inflamación y angiogénesis), causa así una disfunción mitocondrial y activación de caspasa-3. Entre los efectos tóxicos directos sobre el endotelio vascular que involucran al óxido nítrico sintetasa (NO), conducen a espasmos coronarios y vasoconstricción del endotelio a través de la proteína quinasa C. Todos estos efectos pueden verse después de la administración de la primera dosis de 5-FU.^(37,38)

Agentes antimicrotubulares

Los taxanos causan cardiotoxicidades que incluyen hipertensión, arritmias e insuficiencia cardíaca. Las moléculas de antimicrotúbulos, como el paclitaxel o los alcaloides de la vinca, pueden causar, además: bradicardia sinusal, bloqueo aurículo-ventricular, taquicardia ventricular, hipotensión, insuficiencia cardíaca congestiva e isquemia. Algunos estudios refieren que su aplicación concomitante con otras sustancias químicas puede exacerbar la cardiotoxicidad si se unen a las antraciclinas o al trastuzumab.^(7,21) El mecanismo de la cardiotoxicidad inducida por los taxanos no está bien caracterizado, pero los estudios sugieren que puede ser debido a la interrupción del sistema de la fibra de Purkinje cardíaca o a la interrupción del control autonómico del circuito eléctrico cardíaco. Este posible mecanismo es por liberación masiva de histamina que causa alteraciones de la conducción y arritmias según estudios en animales.⁽³³⁾

Terapias dirigidas - anti-ErbB2

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige al ErbB2 (gen del brazo largo del cromosoma 17, que codifica un receptor con actividad tirosina-quinasa involucrado en la proliferación celular), uniéndose al dominio IV de su estructura extracelular, ha revolucionado los protocolos del cáncer de mama ErbB2 (+). También puede causar cardiotoxicidad que abarca desde disminuciones asintomáticas en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) hasta la insuficiencia cardíaca congestiva.^(39,40) Los mecanismos inducidos por bloqueadores de ErbB2 no han sido completamente aclarados. En el corazón, la neuregulina, secretada por células endoteliales, al unirse a ErbB4 induce la dimerización de ErbB4 y ErbB2, activa la protección trófica y pro-supervivencia de las vías en respuesta al estrés, como hipertensión, hipertrofia o exposición a las antraciclinas.^(11,21) La inhibición del eje neuregulín-1/ErbB2 debilita el miocardio y hace vulnerable a la lesión del miocardio. El bloqueo de la señalización de HER-2 por trastuzumab en los cardiomiocitos da como resultado la producción de ROS, disrupción de la función mitocondrial, y la inducción de la señalización proapoptótica en última instancia. Esta interacción entre

trastuzumab y el ErbB2 desencadena las vías de transducción de señales descendentes, como el aumento de los niveles de Bax (miembros proapoptóticos de la familia Bcl-2) y Bcl-xS, disminución del nivel de Bcl-xL y activaciones en la cascada de caspasas que conducen a cambios estructurales y funcionales en proteínas contráctiles y mitocondrias, pero rara vez conduce a la muerte celular, lo que explica el potencial de reversibilidad.^(40,41,42)

La coadministración de trastuzumab con antraciclinas en personas con cáncer de mama, aumentan de la cardiotoxicidad inducida por antraciclinas ya que los fármacos anti-HER-2 bloquean los mecanismos protectores de HER-2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano), exagera de esta manera el daño oxidativo causados por los citostáticos.⁽⁴²⁾ La inhibición de la señalización de neuregulín-ErbB por trastuzumab disminuye la fosforilación de ERK1/2 (quinasas reguladas por señales extracelulares) y Akt (proteína cinasa), y finalmente exagera la apoptosis de los cardiomiocitos inducido por la doxorubicina con lesión estructural de la fibra miocárdica.⁽⁴³⁾

Por lo general, la cardiopatía asociada al trastuzumab no es dosis acumulativa, aunque se informó el doble de la tasa de disfunción del ventrículo izquierdo (VI) cuando los pacientes fueron tratados durante 24 meses, en lugar de los doce meses habitualmente recomendados. La disfunción del VI inducida por trastuzumab y la insuficiencia cardíaca suelen ser reversibles con interrupción del trastuzumab y/o tratamiento con terapia para la insuficiencia cardíaca.^(44,45) El riesgo de cardiotoxicidad de otras terapias dirigidas contra HER2 (Pertuzumab y T-DM1) parece ser similar a la de trastuzumab. Los datos del seguimiento a largo plazo (hasta 10 años) reportan ausencia de insuficiencia cardíaca de inicio tardío en pacientes con bajo riesgo cardiovascular basal tratado con trastuzumab.⁽⁴⁵⁾

Inhibidores de la tirosina quinasa de molécula pequeña (TKI) e inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés)

Las terapias dirigidas contra el cáncer exhiben efectos adversos cardiotóxicos. Estos inhiben una amplia variedad de tumores asociados al crecimiento del endotelio vascular y la angiogénesis pero también están relacionados con

cardiotoxicidad que comprende hipertensión, eventos tromboembólicos, insuficiencia cardíaca y arritmias.^(46,47) La cardiotoxicidad debida a los inhibidores de VEGF es debido a una variedad de mecanismos que incluyen la aceleración de aterosclerosis, alteración de estructura vascular coronaria para responder a isquemia del miocardio e inducción de hipertensión a través de aumento de la resistencia vascular que conduce a la hipertrofia ventricular.⁽⁴⁸⁾ La hipertensión arterial se informa con frecuencia en pacientes que reciben inhibidores de VEGF (11-45 %), como el bevacizumab, sus mecanismos cardiotóxicos son posiblemente a través de la inhibición de la angiogénesis, la reducción de óxido nítrico y aumento en los niveles de endotelina-1 junto con lesión glomerular y microangiopatía renal.⁽⁴⁹⁾

La cardiotoxicidad relacionada con la terapia con TKI incluye prolongación de QT y otras anomalías del electrocardiograma indicativo de arritmias o infarto agudo de miocardio, dímero D elevado indicativo de tromboembolismo, y signos de insuficiencia cardíaca como BNP (péptido natriurético cerebral, BPN por sus siglas en inglés) elevado.^(46,47) La cardiotoxicidad en este grupo de fármacos ocurre en una variedad de mecanismos que son específicos para el inhibidor individual. Un ejemplo es el regorafenib, que causa cardiotoxicidad por deterioro de la producción de ATP mitocondrial de los cardiomiocitos y alteración de la memoria del potencial de membrana mitocondrial.⁽⁵⁰⁾ Clínicamente se manifiestan en arritmias, hipertensión arterial, disfunción de la FEVI, insuficiencia cardíaca e infarto del miocardio.^(48,50)

El sunitinib aumenta el riesgo de hipertensión arterial o agravamiento de la hipertensión preexistente. Los mecanismos no están bien esclarecidos, pero se plantean algunos pasos moleculares importantes como la inhibición de la quinasa ribosómica S6, que activa la vía apoptótica intrínseca y el AMPK (proteína quinasa activada por monofosfato de adenina, generalmente activada por estrés energético) causantes de la reducción de los niveles de trifosfato de adenosina que debilitan el aparato contráctil de los cardiomiocitos y aumentan su susceptibilidad al daño por estrés oxidativo.⁽⁴⁹⁾ El estrés oxidativo causado por sunitinib fue el principal responsable del daño y apoptosis final de los cardiomiocitos.⁽⁵¹⁾ Otras investigaciones demuestran que el sorafenib tiene un

efecto cardiotoxico intrínseco en los cardiomiocitos, con alteración de la homeostasis del calcio. Se plantea que induce la apoptosis y cardiotoxicidad al inhibir la señalización de Raf/MEK/ERK (cadena de proteínas que comunican la señal desde el receptor superficial hasta el ADN).⁽⁵²⁾

Por otra parte, el imatinib regula negativamente la expresión de Bcl-2 y Bcl-xL suprime el contenido del factor de transcripción GATA4, lo que resulta en apoptosis.⁽⁵²⁾ Como inhibidor de Bcr-Abl (mutación formada por la combinación de dos genes conocidos como BCR y ABL, gen fusión presente en las leucemias y neoplasias de médula ósea) de segunda generación, nilotinib media la apoptosis principalmente a través de la acumulación de ROS. El aumento de ROS se relaciona con biomarcadores de estrés del retículo endoplásmico (ER por sus siglas en inglés) como son el AFT4 y CHOP (factor de transcripción 4: ATF4 por sus siglas en inglés y la proteína nuclear relacionada con la familia de factores de transcripción: CHOP por sus siglas en inglés) en las células H9c2 tratadas con nilotinib, que posteriormente disminuyen la MMP y activan la caspasa-3, como marcadores de apoptosis.⁽⁵³⁾

Inmunoterapia

La vanguardia de la inmunoterapia es representada por los inhibidores de puntos de control inmunes (ICI, por sus siglas en inglés), cuyo propósito es inhibir moléculas asociadas al antígeno a linfocitos T citotóxicos 4 (CTLA-4, por sus siglas en inglés) y de muerte celular programada 1 (PD-1, por sus siglas en inglés) y su ligando PD-L1, que desencadenan células inmunes desinhibidas para destruir las células tumorales, pero esta desinhibición trae el efecto adicional de un ataque autoinmune a los tejidos, incluidos los cardiomiocitos. Los anticuerpos monoclonales dirigidos a CTLA-4 (ipilimumab), PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) y PD-L1 (atezolizumab, avelumab, durvalumab) bloquean los puntos de control inmuno-inhibidores y restauran la respuesta inmune antitumoral, que conduce a la muerte de las células tumorales a través de la liberación de moléculas citolíticas, como el factor de necrosis tumoral alfa e interferón-gamma.^(54,55) El bloqueo de estas vías puede provocar desequilibrios en el sistema inmunológico con efectos secundarios cardíacos (miocarditis, pericarditis, vasculitis y bloqueos

aurículo-ventricular).⁽⁵⁶⁾ La ausencia de PD-L1, o su inhibición, puede empeorar la supervivencia de miocarditis, lo que sugiere un papel para PD-1/PD-L1 y CTLA-4 en la limitación de la miocarditis autoinmune mediada por células T.⁽⁵⁷⁾

Las manifestaciones de cardiotoxicidad inducida por ICI son muy variables. Especialmente en miocarditis, la presentación puede variar desde una enfermedad subclínica hasta manifestaciones de fatiga, dolor precordial, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico, arritmias y muerte súbita. La miocarditis inhibidora por ICI se puede dividir en alto y bajo grado, basadas en la densidad de la inflamación e infiltración de los inmuno-complejos. La miocarditis también se distingue por un aumento general de la expresión de PD-L1, que se debe a la expresión en macrófagos y miocitos.⁽⁵⁷⁾

La tasa de mortalidad sigue siendo alta, la miocarditis inmune inducida por un ICI solo afecta aproximadamente el 1 % de los pacientes tratados, pero tiene una mortalidad de aproximadamente 50 %. Por lo tanto, varias guías recomiendan el pesquisaje de los niveles de troponina para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares subclínicas inducidas por esta modalidad terapéutica. Muchos informes publicados de miocarditis muestran niveles elevados de troponina.^(55,56) Sin embargo, es importante tener en cuenta que la troponina es un marcador inespecífico de lesión miocárdica. Por lo tanto, no todas las elevaciones de troponina observadas durante la terapia con ICI implican necesariamente que estos pacientes tienen o desarrollarán una miocarditis inducida por tratamiento. La falta de monitoreo de rutina de eventos cardíacos en los ensayos de inmunoterapia probablemente ha contribuido al sub-registro de cardiotoxicidad en pacientes tratados con ICI.⁽⁵⁷⁾

Inhibidores de proteosoma

Los inhibidores del proteosoma incluyen bortezomib, carfilzomib e ixazomib. Se utilizan en el tratamiento de mieloma múltiple y exhiben actividad anticancerígena a través de inhibición del núcleo 20S del proteosoma que conduce a una degradación alterada de las células cancerosas de moléculas pro-apoptóticas y posterior destrucción de células cancerosas. La cardiotoxicidad secundaria al tratamiento con inhibidores del proteosoma ocurre debido a estrés

del retículo endoplásmico debido a la acumulación de proteínas, agregación de proteínas que conduce a la formación de cuerpos de inclusión, hipertrofia patológica de cardiomiocitos, caspasa y activación de apoptosis.⁽⁵⁸⁾ Clínicamente se manifiesta por arritmias, insuficiencia cardíaca, miocardiopatía e hipertensión arterial. El carfilzomib es un inhibidor de proteosoma novedoso para el mieloma múltiple resistente a bortezomib, que inhibe irreversiblemente la subunidad beta 5 del complejo proteosoma 20S y se considera más cardiotoxico con mayor incidencia de arritmias cardíacas que el bortezomib. El ixazomib es el primer inhibidor del proteosoma oral que inhibe reversiblemente la subunidad beta 5 del complejo proteosoma 20S, y solo casos esporádicos de cardiotoxicidad han sido reportados.⁽⁵⁹⁾

Terapia de células T con receptores de antígeno quiméricos (CAR-T, por sus siglas en inglés)

Las células CAR-T representan un cambio del paradigma en la terapia contra el cáncer que ha revolucionado el tratamiento de neoplasias como los linfomas y las leucemias. Similar a las terapias con ICI, las células CAR-T aprovechan el sistema inmunológico para destruir células malignas, pero en lugar de un mecanismo que implica la desinhibición de la respuesta inmune, las células CAR-T son células T derivadas del paciente que han sido diseñados para señalar a los anti-genes en células malignas, como CD19. Uno de los efectos secundarios más comunes y llamativos de la terapia CAR-T es el síndrome de liberación de citosinas (CRS, por sus siglas en inglés) que se caracteriza clínicamente por fiebre, síntomas similares a los de la gripe, shock circulatorio e hipotensión, e incluso insuficiencia multiorgánica.⁽⁶⁰⁾ Se plantea que la combinación de CRS de grado 2 o superior con troponina elevada es muy indicativo de un alto potencial de cardiotoxicidad inducida por células CAR-T. La cardiotoxicidad mediada por la terapia con células CAR-T no tiene un mecanismo muy claro, aunque los estudios plantean como desencadenante la liberación aumentada de citocinas, secundaria al CRS, que se manifiesta como arritmias, disminución de la FEVI, prolongación del intervalo QT y muertes relacionadas con enfermedades cardiovasculares.⁽⁶¹⁾

Consideraciones finales

El paradigma de la cardio-oncología es la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la cardiotoxicidad resultante de las terapias anti-neoplásicas. Para lograr estos puntos claves en el control y manejo de esta complicación, la ciencia a lo largo de los años, se ha dedicado a estudiar los diferentes mecanismos que inducen un daño cardíaco. El conocimiento cada vez más exacto de los diferentes mecanismos de cardiotoxicidad en los tratamientos para el cáncer, ha permitido entender las alteraciones sobre este sistema e implementar pautas de administración menos nocivas, y posibilitan el diseño de modelos de vigilancia y monitorización más completos para el diagnóstico precoz y oportuno de esta complicación.

Referencias bibliográficas

1. Guha A, Armanious M, Fradley MG. Update on cardio-oncology: Novel cancer therapeutics and associated cardiotoxicities. *Trends Cardiovasc Med.* 2019;29(1):29-39. DOI: 10.1016/j.tcm.2018.06.001.
2. Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-Oncology: An update on cardiotoxicity of cancer-related treatment. *Circ Res.* 2016;118(6):1008-20. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303633.
3. Pérez IE, Taveras Alam S, Hernández GA, Sancassani R. Cancer therapy-related cardiac dysfunction: an overview for the clinician. *Clin Med Insights Cardiol.* 2019;13:1179546819866445. DOI: 10.1177/1179546819866445.
4. Dolci A, Dominici R, Cardinale D, Sandri MT, Panteghini M. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use. *Am J Clin Pathol.* 2008;130(5):688-95. DOI: 10.1309/AJCPB66LRIIVMQDR.
5. Clark RA, Berry NM, Chowdhury MH, McCarthy AL, Ullah S, Versace VL, et al. Heart failure following cancer treatment: characteristics, survival and mortality of a linked health data analysis. *Intern Med J.* 2016;46(11):1297-1306. DOI: 10.1111/imj.13201.

6. Todaro MC, Oreto L, Qamar R, Paterick TE, Carerj S, Khandheria BK, et al. Cardioncology: state of the heart. *Int J Cardiol.* 2013;168(2):680-7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.03.133.
7. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodríguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M et al. Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(36):2768-801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211.
8. Kenigsberg B, Wellstein A, Barac A. Left ventricular dysfunction in cancer treatment: is it relevant? *JACC Heart Fail.* 2018;6(2):87-95. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.08.024.
9. Babiker HM, McBride A, Newton M, Boehmer LM, Drucker AG, Gowan M, et al. Cardiotoxic effects of chemotherapy: A review of both cytotoxic and molecular targeted oncology therapies and their effect on the cardiovascular system. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;126:186-200. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.03.014.
10. Ameri P, Canepa M, Anker MS, Belenkov Y, Bergler-Klein J, Cohen-Solal A, et al. Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(5):879-87. DOI: 10.1002/ejhf.1165.
11. Varricchi G, Ameri P, Cadeddu C, Ghigo A, Madonna R, Marone G, et al. Antineoplastic drug-induced cardiotoxicity: a redox perspective. *Front Physiol.* 2018;9:167. DOI:10.3389/fphys.2018.00167.
12. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the nomenclature committee on cell death 2018. *Cell Death Differ.* 2018;25(3):486-541. DOI: 10.1038/s41418-017-0012-4.
13. Grootjans S, Vanden Berghe T, Vandenabeele P. Initiation and execution mechanisms of necroptosis: an overview. *Cell Death Differ.* 2017;24(7):1184-95. DOI: 10.1038/cdd.2017.65.
14. Jorgensen I, Miao EA. Pyroptotic cell death defends against intracellular pathogens. *Immunol Rev.* 2015;265(1):130-42. DOI: 10.1111/imr.12287.

15. Beyer AM, Bonini MG, Moslehi J. Cancer therapy-induced cardiovascular toxicity: old/new problems and old drugs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;317(1):H164-H167. DOI: 10.1152/ajpheart.00277.2019.
16. Farmakis D, Keramida K, Filippatos G. How to build a cardio-oncology service? *Eur J Heart Fail*. 2018;20(12):1732-34. DOI:10.1002/ejhf.1336.
17. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(4):309-25. DOI:10.3322/caac.21341.
18. Touyz RM, Herrmann J. Cardiotoxicity with vascular endothelial growth factor inhibitor therapy. *NPJ Precis Oncol*. 2018;2:13. DOI:10.1038/s41698-018-0056-z.
19. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, Moslehi J, Larkin J. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol*. 2018;19(9): e447-e458. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30457-1.
20. Tocchetti CG, Cadeddu C, Di Lisi D, Femminò S, Madonna R, Mele D, et al. From molecular mechanisms to clinical management of antineoplastic drug-induced cardiovascular toxicity: a translational overview. *Antioxid Redox Signal*. 2019;30(18):2110-53. DOI:10.1089/ars.2016.6930.
21. Ichikawa Y, Ghanefar M, Bayeva M, Wu R, Khechaduri A, Naga Prasad SV, et al. Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation. *J Clin Invest*. 2014;124(2):617-30. DOI:10.1172/JCI72931.
22. Mitry MA, Edwards JG. Doxorubicin induced heart failure: Phenotype and molecular mechanisms. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2016;10:17-24. DOI: 10.1016/j.ijcha.2015.11.004.
23. Swift LP, Cutts SM, Nudelman A, Levovich I, Rephaeli A, Phillips DR, et al. The cardio-protecting agent and topoisomerase II catalytic inhibitor sobuzoxane enhances doxorubicin-DNA adduct mediated cytotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008;61(5):739-49. DOI:10.1007/s00280-007-0528-2.
24. Zhou S, Starkov A, Froberg MK, Leino RL, Wallace KB. Cumulative and irreversible cardiac mitochondrial dysfunction induced by doxorubicin. *Cancer Res*. 2001;61(2):771-7.
25. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart

- failure therapy. *Circulation*. 2015;131(22):1981-8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777.
26. Yeh ET, Chang HM. Oncocardiology-past, present, and future: a review. *JAMA Cardiol*. 2016;1(9):1066-72. DOI:10.1001/jamacardio.2016.2132.
27. Fukuda A, Tahara K, Hane Y, Matsui T, Sasaoka S, Hatahira H, et al. Comparison of the adverse event profiles of conventional and liposomal formulations of doxorubicin using the FDA adverse event reporting system. *PLoS One*. 2017;12(9):e0185654. DOI:10.1371/journal.pone.0185654.
28. Madeddu C, Deidda M, Piras A, Cadeddu C, Demurtas L, Puzzone M, et al. Pathophysiology of cardiotoxicity induced by nonanthracycline chemotherapy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016;17 Suppl 1:S12-8. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000376.
29. Iqbal A, Iqbal MK, Sharma S, Ansari MA, Najmi AK, Ali SM, et al. Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: Old drug with a new vision. *Life Sci*. 2019;218:112-31. DOI:10.1016/j.lfs.2018.12.018.
30. Omole JG, Ayoka OA, Alabi QK, Adefisayo MA, Asafa MA, Olubunmi BO, et al. Protective effect of kolaviron on cyclophosphamide-induced cardiac toxicity in rats. *J Evid Based Integr Med*. 2018;23:2156587218757649. DOI: 10.1177/2156587218757649.
31. Kurauchi K, Nishikawa T, Miyahara E, Okamoto Y, Kawano Y. Role of metabolites of cyclophosphamide in cardiotoxicity. *BMC Res Notes*. 2017;10(1):406. DOI:10.1186/s13104-017-2726-2.
32. Koutsoukis A, Ntalianis A, Repasos E, Kastritis E, Dimopoulos MA, Paraskevaidis I, et al. Cardio-oncology: a focus on cardiotoxicity. *Eur Cardiol*. 2018;13(1):64-69. DOI: 10.15420/ecr.2017:17:2.
33. Madeddu C, Deidda M, Piras A, Cadeddu C, Demurtas L, Puzzone M, et al. Pathophysiology of cardiotoxicity induced by nonanthracycline chemotherapy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016;17 Suppl 1:S12-8. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000376.
34. Chowdhury S, Sinha K, Banerjee S, Sil PC. Taurine protects cisplatin induced cardiotoxicity by modulating inflammatory and endoplasmic reticulum stress responses. *Biofactors*. 2016;42(6):647-64. DOI:10.1002/biof.1301.

35. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, et al. Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2017;19(1):9-42. DOI:10.1002/ejhf.654.
36. Jain D, Russell RR, Schwartz RG, Panjrath GS, Aronow W. Cardiac complications of cancer therapy: pathophysiology, identification, prevention, treatment, and future directions. *Curr Cardiol Rep.* 2017;19(5):36. DOI: 10.1007/s11886-017-0846-x.
37. Shiga T, Hiraide M. Cardiotoxicities of 5-Fluorouracil and other fluoropyrimidines. *Curr Treat Options Oncol.* 2020;21(4):27. DOI: 10.1007/s11864-020-0719-1.
38. Eskandari MR, Moghaddam F, Shahraki J, Pourahmad J. A comparison of cardiomyocyte cytotoxic mechanisms for 5-fluorouracil and its pro-drug capecitabine. *Xenobiotica.* 2015;45(1):79-87. DOI:10.3109/00498254.2014.942809.
39. Moslehi JJ. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. *N Engl J Med.* 2016;375(15):1457-67. DOI:10.1056/NEJMra1100265.
40. Clasen SC, Wald JW. Left Ventricular Dysfunction and Chemotherapeutic Agents. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20(4):20. DOI:10.1007/s11886-018-0967-x.
41. D'Uva G, Aharonov A, Lauriola M, Kain D, Yahalom-Ronen Y, Carvalho S, et al. ERBB2 triggers mammalian heart regeneration by promoting cardiomyocyte dedifferentiation and proliferation. *Nat Cell Biol.* 2015; 17:627-8. DOI:10.1038/ncb3149.
42. Advani PP, Ballman KV, Dockter TJ, Colon-Otero G, Pérez EA. Long-term cardiac safety analysis of NCCTG N9831 (Alliance) adjuvant trastuzumab trial. *J Clin Oncol.* 2016;34:581-7. DOI:10.1200/JCO.2015.61.8413.
43. Leemasawat K, Phrommintikul A, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Mechanisms and potential interventions associated with the cardiotoxicity of ErbB2-targeted drugs: insights from in vitro, in vivo, and clinical studies in breast cancer patients. *Cell Mol Life Sci.* 2020; 77(8):1571-89. DOI:10.1007/s00018-019-03340-w

44. Nemeth BT, Varga ZV, Wu WJ, Pacher P. Trastuzumab cardiotoxicity: from clinical trials to experimental studies. *Br J Pharmacol.* 2017;174(21):3727-48. DOI: 10.1111/bph.13643.
45. Pondé NF, Lambertini M, de Azambuja E. Twenty years of anti-HER2 therapy-associated cardiotoxicity. *ESMO Open.* 2016;1(4):e000073. DOI:10.1136/esmoopen-2016-000073.
46. Ananthan K, Lyon AR. The role of biomarkers in cardio-oncology. *J Cardiovasc Transl Res.* 2020;13(3):431-50. DOI: 10.1007/s12265-020-10042-3.
47. Totzeck M, Schuler M, Stuschke M, Heusch G, Rassaf T. Cardio-oncology-strategies for management of cancer-therapy related cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2019;280:163-75. DOI:10.1016/j.ijcard.2019.01.038.
48. Touyz RM, Herrmann J. Cardiotoxicity with vascular endothelial growth factor inhibitor therapy. *NPJ Precis Oncol.* 2018;2:13. DOI:10.1038/s41698-018-0056-z.
49. Jin Y, Xu Z, Yan H, He Q, Yang X, Luo P, et al. A comprehensive review of clinical cardiotoxicity incidence of FDA-approved small-molecule kinase inhibitors. *Front Pharmacol.* 2020;11:891. DOI:10.3389/fphar.2020.00891.
50. Boran T, Akyildiz AG, Jannuzzi AT, Alpertunga B. Extended regorafenib treatment can be linked with mitochondrial damage leading to cardiotoxicity. *Toxicol Lett.* 2021;336:39-49. DOI:10.1016/j.toxlet.2020.11.003.
51. Bouitbir J, Alshaikhali A, Panajatovic MV, Abegg VF, Paech F, Krähenbühl S, et al. Mitochondrial oxidative stress plays a critical role in the cardiotoxicity of sunitinib. *Toxicology.* 2019;426:152281. DOI:10.1016/j.tox.2019.152281.
52. Salem JE, Manouchehri A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, Pariente A, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):1579-89. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30608-9.
53. Escudier M, Cautela J, Malissen N, Ancedy Y, Orabona M, Pinto J, et al. Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicity. *Circulation.* 2017;136(21):2085-7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030571.

54. Pradhan R, Nautiyal A, Singh S. Diagnosis of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis: A systematic review. *Int J Cardiol.* 2019;296:113-21. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.07.025.
55. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(16):1755-64. DOI:10.1016/j.jacc.2018.02.037.
56. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1749-55. DOI:10.1056/NEJMoa1609214.
57. Raikhelkar J, Uriel N. Immune checkpoint inhibitor myocarditis. *Curr Opin Cardiol.* 2019;34(3):303-6. DOI:10.1097/HCO.0000000000000622.
58. Gavazzoni M, Vizzardì E, Gorga E, Bonadei I, Rossi L, Belotti A, et al. Mechanism of cardiovascular toxicity by proteasome inhibitors: New paradigm derived from clinical and pre-clinical evidence. *Eur J Pharmacol.* 2018;828:80-8. DOI:10.1016/j.ejphar.2018.03.022.
59. Wu P, Oren O, Gertz MA, Yang EH. Proteasome inhibitor-related cardiotoxicity: mechanisms, diagnosis, and management. *Curr Oncol Rep.* 2020;22(7):66. DOI: 10.1007/s11912-020-00931-w.
60. Penack O, Koenecke C. Complications after CD19+ CAR T-Cell therapy. *Cancers (Basel).* 2020;12(11):3445. DOI:10.3390/cancers12113445.
61. Alvi RM, Frigault MJ, Fradley MG, Jain MD, Mahmood SS, Awadalla M, et al. Cardiovascular events among adults treated with chimeric antigen receptor T-Cells (CAR-T). *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(25):3099-3108. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.038.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Daniel Carballo-Torres: Conceptualización, Análisis formal, Metodología, Supervisión, Visualización, Redacción y borrador original, revisión y edición.

Jorge Luis Soriano-García: Conceptualización, Análisis formal, Metodología, Supervisión, Visualización, Redacción y borrador original, Redacción, revisión y edición.

Manuel Bazán-Milián: Conceptualización, Análisis formal, Metodología, Supervisión, Visualización, revisión y edición.