



UNIVERSIDAD DE CARABOBO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS

T.S.U. EN TECNOLOGÍA CARDIOPULMONAR

TRABAJO DE GRADO



**TOXICIDAD CARDIORESPIRATORIA COMO CONSECUENCIA DE
TRATAMIENTOS QUIMITERAPEUTICOS CON BASE DE LA BLEOMICINA Y
ANTRACICLINA**

TUTOR:

T.C.P. ALVARO ALEXIS

AUTORES:

DUARTE IBET

LUCENA CARLA

MARTIN ANGÉLICA

SANTOS ELIANA

BÁRBULA, MAYO DE 2016



UNIVERSIDAD DE CARABOBO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD



ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS

T.S.U. EN TECNOLOGÍA CARDIOPULMONAR

TRABAJO DE GRADO

CONSTANCIA DE APROBACIÓN

Los suscritos miembros del jurado designado para examinar el Informe
Monográfico titulado:

**TOXICIDAD CARDIORESPIRATORIA COMO CONSECUENCIA DE
TRATAMIENTOS QUIMITERAPEUTICOS CON BASE DE LA BLEOMICINA Y
ANTRACICLINA**

Presentado por los bachilleres:

**DUARTE IBET
LUCENA CARLA
MARTIN ANGÉLICA
SANTOS ELIANA**

Hacemos constar que hemos examinado y aprobado el, y que, aunque no nos hacemos responsables de su contenido, lo encontramos correcto en su calidad y forma de presentación.

Fecha: _____

Profesor

Profesor

Profesor



UNIVERSIDAD DE CARABOBO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD



ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS

T.S.U. EN TECNOLOGÍA CARDIOPULMONAR

TRABAJO DE GRADO

La presente es con la finalidad de hacer constar que el Informe monográfico titulado:

**TOXICIDAD CARDIORESPIRATORIA COMO CONSECUENCIA DE
TRATAMIENTOS QUIMITERAPEUTICOS CON BASE DE LA BLEOMICINA Y
ANTRACICLINA**

Presentado por los bachilleres: **DUARTE IBET, LUCENA CARLA, MARTIN ANGÉLICA Y SANTOS ELIANA.**

Fue leído y se considera apto para su presentación desde el punto de vista de contenido y metodológico, por lo que tienen el derecho de hacer la presentación final de su **INFORME MONOGRÁFICO**. Sin más a que hacer referencia, se firma a petición de la parte interesada a los _____ días del mes de mayo del año 2016.

Nombre del tutor: Prof. Alvarado Alexis

C.I. N⁰

Firma

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	7
LOS TIPOS DE CÁNCER QUE UTILIZAN TRATAMIENTOS Y FÁRMACOS QUIMIOTERAPÉUTICOS CON MAYOR TOXICIDAD A NIVEL CARDIORRESPIRATORIO (BLEOMICINA Y ANTRACICLINA)	9
MECANISMO DE ACCIÓN DEBIDO AL EFECTO SECUNDARIO POR LA BLEOMICINA A NIVEL PULMONAR Y ANTRACICLINA A NIVEL CARDIOVASCULAR.	11
EFFECTO SECUNDARIO A NIVEL PULMONAR ORIGINADO POR LA BLEOMICINA.	11
EFFECTO SECUNDARIO A NIVEL CARDIOVASCULAR ORIGINADO POR LA ANTRACICLINA	15
PATOLOGÍAS CARDIORRESPIRATORIA CON MAYOR NIVEL DE GRAVEDAD OCACIONADA POR LA ADMINISTRACIÓN DE BLEOMICINA Y ANTRACICLINA	18
CONCLUSIÓN	21
RECOMENDACIONES	22
REFERENCIAS	23



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS
T.S.U. TECNOLOGÍA CARDIOPULMONAR
TRABAJO DE GRADO



TOXICIDAD CARDIORESPIRATORIA COMO CONSECUENCIA DE
TRATAMIENTOS QUIMIOTERAPEUTICOS CON BASE DE BLEOMICINA Y
ANTRACICLINA

AUTORES:

DUARTE IBET

LUCENA CARLA

MARTIN ANGÉLICA

SANTOS ELIANA

TUTOR:

T.C.P ALVARADO ALEXIS

AÑO: 2016

RESUMEN

Se describió la toxicidad a nivel cardiorrespiratorio de los fármacos quimioterapéuticos Bleomicina y Antraciclina, empleados en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, entre ellos, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemias, cáncer de mama, de vejiga urinaria, de ovarios, de pulmón, de estómago, de tiroides y sarcomas, explicando el efecto secundario que ocasiona su mecanismo de acción, concretamente la fibrosis pulmonar (FP) y la disfunción miocárdica; definiendo tales enfermedades, sus síntomas y las pruebas para determinar su diagnóstico. En este trabajo investigativo de tipo documental se estableció la importancia de la función de los técnicos cardiopulmonares para lograr el diagnóstico en el paciente oncológico que presenta toxicidad cardiorrespiratoria, brindando la información para el conocimiento y la toma de medidas preventivas al momento de realizar las pruebas necesarias para dicho diagnóstico, y además, presentando cuales son estas pruebas o exámenes a realizar y en qué consisten.

Palabras claves: Bleomicina, antraciclina, toxicidad cardiorrespiratoria, fibrosis pulmonar, disfunción miocárdica.

Líneas de investigación: Farmacología y toxicología de la medicina crítica.



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS
T.S.U. TECNOLOGÍA CARDIOPULMONAR
TRABAJO DE GRADO



CARDIOPULMONARY TOXICITY AS CONSEQUENCE OF
CHEMOTHERAPEUTIC TREATMENTS BASED ON BLEOMYCIN AND
ANTHRACYCLINE

AUTHORS:

DUARTE IBET

LUCENA CARLA

MARTIN ANGÉLICA

SANTOS ELIANA

TUTOR:

T.C.P. ALVARADO ALEXIS

YEAR: 2016

ABSTRACT

The cardiorespiratory toxicity level from the chemotherapeutic drugs (bleomycin and anthracycline), used in the treatment of different types of cancer, including Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkins lymphoma, leukemias, breast, bladder, ovary cancer described lung, stomach, thyroid and sarcomas, explaining the side effect caused by their mechanism of action, specifically pulmonary fibrosis and myocardial dysfunction; defining such diseases, their symptoms and tests to determine the diagnosis. In this research work of documentary the importance of the role of cardiopulmonary technicians was established to achieve the diagnosis in the cancer patient with cardiorespiratory toxicity, providing information for knowledge and taking preventive measures when making the necessary tests for the diagnosis, and also presenting what these tests or examinations to be performed and what they are.

Keywords: bleomycin , anthracycline , cardiorespiratory toxicity , pulmonary fibrosis, myocardial dysfunction .

Line of investigation: Pharmacology and Toxicology of critical care medicine.

INTRODUCCIÓN

Hoy en día se ha observado notablemente un aumento de pacientes con enfermedades oncológicas, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), estos representan una de las mayores causas de muerte a nivel mundial. Para contrarrestar la enfermedad un porcentaje significativo del 60% de los pacientes oncológicos se aplican tratamiento quimioterapéutico¹, y el 75% de estos pacientes sometidos a estos tratamientos presentan efectos secundarios, los cuales varían según el tipo de cáncer y las drogas usadas. Los fármacos inducidos en tratamientos quimioterapéuticos más incidentes y comunes a presentar toxicidad a nivel cardiorrespiratorio son la Bleomicina y Antraciclina^{2,3}, a pesar de que dichos fármacos se consideran los más eficaces y están estipulados para usarse en ciertos tipos de cáncer.

Los pacientes tratados con dichos fármacos pueden presentar toxicidad al tratamiento y llegar a desarrollar enfermedades de severas a graves, como son la fibrosis pulmonar y la disfunción miocárdica^{2,3}. Estos fármacos ofrecen un amplio panorama de factores que pueden facilitar el desarrollo de tales enfermedades, bien sea directa o indirectamente, y que están asociados a la dosis administrada.

En atención al problema antes expuesto se plantea como objetivo en este trabajo tipo documental, describir la toxicidad cardiorrespiratoria por la administración de los fármacos quimioterapéuticos Bleomicina y Antraciclina. Para su logro se plantean como objetivos específicos, indicar los tipos de cáncer que emplean Bleomicina y Antraciclina, explicar el mecanismo de acción debido al efecto secundario originado por la Bleomicina a nivel pulmonar y la Antraciclina a nivel cardiovascular, y describir la fibrosis pulmonar y la disfunción miocárdica como patologías cardiorrespiratoria de mayor gravedad producidas por estos fármacos.

El presente trabajo busca brindar información respecto a la toxicidad ocasionada por los fármacos mencionados y su mecanismo de acción, para así entender cómo se originan los efectos secundarios producidos por los mismos en el organismo. También cuales son los exámenes diagnósticos a realizar para detectar la fibrosis

pulmonar y la miocardiopatía dilatada causado por el efecto secundario de los fármacos ya mencionados.

LOS TIPOS DE CÁNCER QUE UTILIZAN TRATAMIENTOS Y FÁRMACOS QUIMIOTERAPÉUTICOS CON MAYOR TOXICIDAD A NIVEL CARDIORRESPIRATORIO (BLEOMICINA Y ANTRACICLINA)

Según la OMS, el cáncer “Es un término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo; también se habla de «tumores malignos» o «neoplasias malignas». Una característica del cáncer es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, proceso conocido como metástasis. Las metástasis son la principal causa de muerte por cáncer.”¹.

En las últimas décadas se ha observado notablemente un aumento de pacientes con enfermedades oncológicas, siendo según la OMS una de las mayores causas de muerte a nivel mundial. Para contrarrestar la enfermedad un porcentaje significativo del 60% de los pacientes oncológicos se aplican tratamiento quimioterapéuticos¹. La quimioterapia es un tratamiento con fármacos que puede destruir éstas células o detener su multiplicación. Sin embargo, también puede dañar células sanas, lo que produce efectos secundarios⁴.

Los tipos de efectos secundarios dependerán del tipo y la dosis de la quimioterapia que se reciba. Los efectos secundarios varían, pero los más comunes son náuseas, vómito, cansancio, dolor y caída del cabello. Las células sanas suelen recuperarse después de la quimioterapia, de modo que la mayoría de estos efectos desaparecen gradualmente⁴.

El curso del tratamiento dependerá del tipo de cáncer y del estadio en que se encuentre, de los fármacos usados en la terapia, las metas del tratamiento y de la respuesta del organismo⁴.

De acuerdo a lo anteriormente expuesto se evidencia que el tipo de cáncer y su estadio en el que se encuentra se administran diversos fármacos en la aplicación del tratamiento quimioterapéutico, lo que conlleva a presentar diferentes tipos de efectos secundarios, lo cual pueden llegar a ser significativos como lo es la

toxicidad cardiaca por medio de la Antraciclina y la toxicidad pulmonar por medio de la Bleomicina.

Según la Sociedad Española Oncológica Médica (SEOM), la cardiotoxicidad es definida como el daño producido sobre el músculo cardíaco por los fármacos antineoplásicos utilizados en el tratamiento contra el cáncer. La forma de presentarse es generalmente como una miocardiopatía que evoluciona a una insuficiencia cardíaca, o como alteraciones en la contractilidad cardíaca que se manifiestan como arritmias. La Antraciclina es el ejemplo más claro de esta toxicidad, cuyo daño al miocardio es proporcional a la dosis, lo que lleva a fallo cardíaco (insuficiencia cardíaca congestiva, ICC) con el incremento de la dosis. Por otro lado la toxicidad a nivel pulmonar, por administración de drogas como la Bleomicina puede ser aguda, cuando aparece en el curso del tratamiento, o tardía con aparición de fibrosis pulmonar a los años de haber finalizado la quimioterapia; esta toxicidad no es de las más frecuentes pero si una de las más graves³.

Los tipos de cáncer que reciben tratamientos que incluyen a la Antraciclina como uno de sus componentes son: linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemias, cáncer a nivel torácico, cáncer de mama, de vejiga urinaria, de ovarios, de pulmón, de estómago, de tiroides y sarcomas. Los tipos de cáncer que reciben tratamientos que incluyen a la Bleomicina como uno de sus fármacos son: linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, melanomas, sarcomas, cáncer testicular y de cuello uterino.^{2,6}

MECANISMO DE ACCIÓN DEBIDO AL EFECTO SECUNDARIO POR LA BLEOMICINA A NIVEL PULMONAR Y ANTRACICLINA A NIVEL CARDIOVASCULAR.

Efecto secundario a nivel pulmonar originado por la Bleomicina.

La Bleomicina es un antibiótico antineoplásico de tipo glucopeptídico aislado del hongo *Streptomyces verticillus*. El fármaco es activo frente a bacterias Gram-positivas, Gram-negativas y hongos pero su citotoxicidad impide su uso como un agente antiinfeccioso. El efecto de la Bleomicina consiste en la intercalación con cadenas simples y dobles de ADN, produciendo fragmentación de cadenas simples y dobles, lo que inhibe la división celular, crecimiento y síntesis de ADN. La Bleomicina también afecta en menor grado a la síntesis de ARN y proteínas. El factor más importante de la selectividad tisular de Bleomicina es la diferencia en la inactividad intercelular. Las células en la fase G2 y M del ciclo celular son las más sensibles.⁵

Evidencias, tanto de modelo *in vivo* como de experimentos *in vitro*, sugieren que las células del epitelio alveolar son el principal blanco de la Bleomicina; sin embargo, los mecanismos moleculares por los cuales la Bleomicina induce apoptosis (muerte celular programada) al epitelio alveolar no se conocen con precisión. En cuanto a la apoptosis, se sabe que existen dos vías: una extrínseca mediada por receptores de muerte transmembranales (por ejemplo, Fas/FasL), y una intrínseca mediada por la mitocondria (por ejemplo estrés oxidante). Ambas vías involucran la acción de las caspasas, proteínas proteolíticas del grupo de cisteína proteasas que se encargan de mediar los procesos de apoptosis, por ejemplo la caspasas 8 y 9⁶.)

Una de las patologías a nivel pulmonar que presentan grandes complicaciones es la fibrosis pulmonar (FP), que se caracteriza por un depósito excesivo de moléculas de la matriz extracelular, principalmente de colágenas fibrilares en el parénquima pulmonar. En virtud de que la Bleomicina en dicho entorno promueve la formación de colágenas fibrilares, en la investigación básica de la FP se ha

empleado la bleomicina como el principal agente fibrogénico en modelos animales. Durante los últimos años, el modelo de bleomicina desarrollado en ratones (*Mus musculus*) transgénicos se ha empleado para elucidar *in vivo* el papel de un gran número de biomoléculas involucradas en la FP.

Utilizando el modelo de Bleomicina, Hagimoto (1997), demostró que por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), que el mRNA de Fas y FasL está sobre expresado en el pulmón de los animales tratados con Bleomicina, y por hibridación *in situ*, observaron que las células del epitelio alveolar y bronquial expresan Fas, lo cual estuvo asociado con zonas en donde se detectaron células apoptóticas. En otro modelo en ratón, la inhalación del anticuerpo antiFas (o ligando Fas, FasL) produjo apoptosis de células epiteliales alveolares, ocasionando inflamación y el desarrollo de fibrosis. Por otro lado, se ha demostrado que la neutralización de FasL utilizando anticuerpos reduce el infiltrado de células inflamatorias, previene la apoptosis de células epiteliales y el desarrollo de fibrosis en el modelo de bleomicina⁷.

Posteriormente, para investigar el papel del sistema Fas/FasL en el desarrollo de FP inducida por Bleomicina, se utilizaron ratones portadores de la mutación *lpr*, deficientes de Fas y ratones portadores de la mutación *gld*, que son deficientes de FasL y los trataron con Bleomicina; dichas mutaciones afectan el gen del receptor Fas y de su ligando, respectivamente, comprometiendo su producción. Como resultado observaron que el contenido de hidroxiprolina (constitutivo de las moléculas de colágeno), el número de células epiteliales alveolares apoptóticas y la tasa de mortandad fue menor en los animales mutantes, comparados con los silvestres⁶.

Otra investigación, realizada por Aoshiba en el año 2000, utilizando los mismos ratones que el modelo de Bleomicina, demostró que el desarrollo de la respuesta inflamatoria y fibrosante fue similar entre los mutantes *lpr*, *gld* y silvestres, y se observó la presencia de células apoptóticas en el epitelio bronquial y alveolar, aun en ausencia del sistema Fas/FasL. La conclusión más importante de este trabajo fue que el sistema Fas/FasL no es un pre requisito para el daño pulmonar inducido

por Bleomicina y el desarrollo de fibrosis, y que existen mecanismos apoptóticos que no están basados en las interacciones Fas/FasL, como por ejemplo, mecanismos que inducen la síntesis de citocinas proinflamatorias como el TNF- α y TGF- β , o la expresión de genes pro apoptóticos como p53, Bax, y la angiotensina II⁸. Se dice, además, que la Bleomicina es un agente capaz de producir sustancias deficientes en electrones, tales como radicales hidroxilo, superóxido y peróxido de hidrógeno; que reaccionan con biomoléculas alterando su funcionalidad y la de la célula, haciendo que pueda evolucionar a una célula cancerosa, o alterar la eficacia de los tratamientos cuyo mecanismo de acción este mediado por especies oxigenicas reactivas. Entre las biomoléculas antioxidantes blancos de estos radicales se encuentra el sistema del glutatión (GSH/GSSG) y el sistema de la tiorredoxina (TrX/TrxR). Estos radicales también han sido implicadas en la inducción de muerte celular por apoptosis⁸.

Recientemente, Wallach–Dayan (2005) trató células epiteliales alveolares (MLE) con Bleomicina, y reportó que, después del tratamiento, hay producción de especies reactivas de oxígeno, activación de la caspasa 8 y 9, y apoptosis. Demostraron que el sistema Fas/FasL no está involucrado directamente en la inducción de apoptosis, ya que dicho sistema fue bloqueado por anticuerpos antiFas y anti FasL, sin observarse ningún efecto; mientras que la apoptosis si resulto bloqueada al utilizar inhibidores de las caspasas 8 y 9, y por el glutatión (un antioxidante). Estos datos confirman que la Bleomicina induce apoptosis a través de la vía mitocondrial o intrínseca y que es dependiente de la generación de especies reactivas de oxígeno; no obstante, es importante señalar que el sistema Fas/FasL representa un mecanismo de amplificación de la apoptosis inducida por Bleomicina⁹.

Otra investigación de toxicidad pulmonar secundaria a la Bleomicina, Galindo J. y Colaboradores, sugirió que su acción requiere de la “unión transitoria a un metal reducido (Fe+2), que al oxidarse (Fe+3) forma la Bleomicina” activa (bleomicina-Fe+3-OOH), la cual “tiene la capacidad de unirse a su blanco en el ADN donde produce el clivaje de la estructura”. Los mecanismos de toxicidad de la Bleomicina

están en relación con la acción directa del medicamento así como la inducción de inflamación tisular. Los datos que subyacen a la fisiopatología de la toxicidad no son del todo conocidos y los disponibles en la actualidad son extraídos de modelos animales¹⁰.

Uno de los mecanismos de lesión descritos corresponde a la reacción química de activación de la Bleomicina por medio del Fe+2, que “reduce el oxígeno y forma radicales libres que alteran la membrana alvéolo-capilar al oxidar lípidos, clivar ARN y ADN e hidrolizar proteínas”. Así mismo, al “descomponerse la Bleomicina genera radicales hidroxilo que forman especies reactivas lesivas”. La Bleomicina también produce lesión endotelial directa y síntesis de citoquinas. El proceso tiene inicio al activarse el macrófago alveolar, el cual dirige la respuesta inflamatoria hacia Th1 por medio del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y las interleucinas 1 β , 6 y 18 que generan apoptosis del epitelio alveolar y del endotelio vía Fas/Fas-ligando. Existe también un aumento en la expresión de moléculas de adhesión endotelial que “favorece el paso de neutrófilos, macrófagos y linfocitos al intersticio”. Paradójicamente, se ha encontrado que “la expresión de E-selectinas, P-selectinas y la molécula de adhesión celular vascular (V-CAM) pueda tener efecto protector posiblemente por linfocitos NK que podrían regular la inflamación”¹⁰.

Las citoquinas pro inflamatorias inducen a la síntesis del factor de crecimiento transformante β (TGF- β), principal factor pro-fibrótico del intersticio, que “promueve la proliferación de fibroblastos y miofibroblastos a partir de células pluripotenciales de la médula ósea y/o del mesénquima”. Junto al papel que cumple el macrófago alveolar, existe actividad inducida por el epitelio alveolar para la activación del fibroblasto y la diferenciación del epitelio en fibroblasto, constituyendo la transición epitelial-mesenquimal. Otras citoquinas que también promueven la fibrosis son la “endotelina 1, el factor de crecimiento similar a la insulina-1, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (FCDP) y la angiotensina II a través del receptor AT1”, entre otras. La ciclooxigenasa 2 (COX-2) y la

prostaciclina inhiben la migración del fibroblasto y durante la toxicidad se expresan menos”¹⁰.

Efecto secundario a nivel cardiovascular originado por la antraciclina

Las antraciclina son antibióticos citostáticos obtenidos a partir de cultivos de microorganismos *Streptomyces*. Las antraciclina son el grupo más utilizado: adriamicina (doxorubicina) y su derivado, epirubicina; daunomicina (daunorubicina) y su derivado, idarubicina¹¹.

Las antraciclina se comportan como agentes intercalantes que se insertan y unen a la doble hélice del DNA interfiriendo con la replicación, transcripción y reparación del ADN. Su actividad antitumoral es máxima en fase S. Pueden generar radicales libres hidroxilo que ocasionan la ruptura del DNA, efecto alquilante y peroxidación de los lípidos celulares (relacionado con la cardiotoxicidad)¹¹.

Según experimentos del J Am CollCardiol 2010 (American College of Cardiology Foundation 2010) Se incluyeron 201 pacientes con disfunción ventricular (FEVI \leq 45%) causada por Antraciclina. Los pacientes fueron tratados inicialmente con enalapril, y en cuanto fue posible carvedilol, ambos iniciados a dosis bajas que fueron ajustadas progresivamente siguiendo las recomendaciones actuales hasta alcanzar la dosis objetivo o la máxima dosis tolerada. La función ventricular se determinó al inicio, mensualmente hasta los tres meses, cada tres meses durante los dos primeros años y, a partir de ese momento, cada 6 meses. En función del grado de recuperación de la función ventricular se clasificaron los pacientes como respondedores, respondedores parciales o no respondedores¹².

De los pacientes estudiados, 85 (42%) fueron clasificados como respondedores (FEVI incrementada hasta mínimo 50%); 26 (13%) como respondedores parciales (FEVI incrementada 10 puntos, pero sin llegar al 50%); y 90 (45%) como no respondedores (FEVI incrementada menos de 10 puntos, sin llegar al 50%). El porcentaje de respondedores era más reducido conforme aumentaba el tiempo entre la administración de la quimioterapia y el inicio del tratamiento. Además, los

pacientes respondedores tuvieron una menor tasa de eventos cardiovasculares (5% vs 31% y 29%)¹².

El mecanismo de acción de la Antraciclina viene dado principalmente por la unión de éstas al ácido desoxirribonucleico e interfieren en la síntesis de ácidos nucleicos¹³.

Aunque no se tienen datos específicos del porqué de la toxicidad, se relaciona con la producción de radicales libres por parte de los compuestos hierro-antraciclina, ya que el corazón es susceptible al estrés oxidativo¹³, la reducción del grupo quinona, en el anillo B de los antracíclicos lleva a la formación de un radical de semiquinona. Este se oxida rápidamente, produciendo radicales superóxido, quienes dan lugar a la formación de peróxido de hidrógeno. Este último va a tener interacción con el miocardio que es sensible al peróxido de hidrógeno, interaccionando con el miocardio que es susceptible al daño, por presentar menor cantidad de superoxidodismutasa y catalasa que otros tejidos y su única defensa es la glutatión peroxidasa que se ve disminuida por estos medicamentos¹⁴. Por otra parte, el daño miocárdico se da por la apoptosis de los miocitos, lesión tisular, alteración de la homeostasis y fibrosis.

Otra posibilidad que se presenta, es la alteración en el transporte de calcio y la aparición de una reacción inmunológica dada por el estrés oxidativo¹⁴.

Con respecto al hierro férrico, la formación de este complejo va a catalizar la reacción anterior, aumentando la generación de los radicales libres y a la vez, estos van a contribuir en cuanto a la conversión del hierro de ferroso a férrico, que lo que va a ocasionar es un ciclo de destrucción de las membranas mitocondriales, nucleares, la membrana celular y el retículo endoplasmático¹⁴.

El daño del mencionado anteriormente, se asocia a la alteración del transporte del calcio, ya que ocasiona un descenso del calcio intracelular, dando lugar a la disminución de la contractilidad¹⁴.

Las citoquinas juegan, también un papel importante, ya que las proinflamatorias se relacionan con los efectos cardiovasculares de las antraciclinas, ya que estas inducen la liberación de histamina, factor de necrosis tumoral e interleucina 2. Inducen cardiomiopatía dilatada y disfunción beta adrenérgica¹⁴.

PATOLOGÍAS CARDIORRESPIRATORIA CON MAYOR NIVEL DE GRAVEDAD OCACIONADA POR LA ADMINISTRACIÓN DE BLEOMICINA Y ANTRACICLINA

Las patologías ocasionadas por el mecanismo de acción de fármacos como la Bleomicina y Antraciclina reflejan ciertos síntomas en el paciente que dan lugar a la sospecha de toxicidad, y que puede confirmarse mediante ciertos exámenes. A nivel respiratorio se puede originar fibrosis pulmonar siendo una enfermedad caracterizada por la sustitución de tejido pulmonar por tejido colágeno. De forma gradual, los alveolos son reemplazados por tejido fibrótico, al formarse una cicatriz, como respuesta a la inflamación o irritación, el tejido se vuelve más grueso, causando una pérdida irreversible de la capacidad de intercambio de gases que disminuye progresivamente la oxigenación tisular general¹⁵. La fibrosis pulmonar desarrolla los siguientes síntomas: disnea, tos seca y persistente crónica, fatiga y debilidad, molestia en el pecho y pérdida de apetito y pérdida de peso rápida¹⁶.

Como respuesta a la fibrosis pulmonar originada por la toxicidad del medicamento de la Bleomicina se le administra diversos tratamientos como corticoides e inmunosupresores. El objetivo del tratamiento con estos agentes es disminuir la inflamación pulmonar y, en consecuencia, la formación de tejido cicatrizante¹⁶.

Los exámenes realizados por los técnicos cardiopulmonar para detectar fibrosis pulmonar originada por la toxicidad de la Bleomicina son: primeramente, los antecedentes del paciente por medio de la anamnesis (antecedentes médicos detallados para indagar la historia familiar, presencia de alguna enfermedad ambiental, ocupacional o de otro tipo, que pudiera haber contribuido o predisposto a una persona al desarrollo de la enfermedad), y por otro lado, la exploración física, ya que, al escuchar los pulmones con un estetoscopio, el médico puede oír “estertores” o ruidos tipo Velcro. Estos son ruidos de “apertura” hechos por las vías respiratorias pequeñas durante la inspiración¹⁷, otras de las pruebas son: las funcionales respiratorias las cuales miden la cantidad total de aire en los pulmones y evalúan el flujo de aire hacia dentro y hacia fuera de los

pulmones. Estas tienen dos componentes importantes: la espirómetros, que mide los volúmenes pulmonares de aire inspirado y espirado y la velocidad con la que esto ocurre, y la capacidad de difusión, o DLCO, que mide la capacidad del oxígeno para difundirse en el torrente circulatorio.

Estas pruebas se realizan generalmente en un laboratorio clínico y consisten, en el primer caso, en respirar en un espirómetro; a veces se realizan en posición sentada dentro de un recinto de plástico que se asemeja a una cabina de teléfono de cristal. En el segundo caso, consiste en un pulsioxímetro, que es un dispositivo que se coloca en el dedo o el lóbulo del oído que indica la cantidad de saturación de oxígeno en la sangre. Las tasas normales son del 95 al 100% respirando aire ambiente. El pulsioxímetro no mide los niveles de dióxido de carbono, por lo que puede ser necesaria una medición de gasometría arterial en algunos pacientes.

Por otro lado, se tiene la prueba de esfuerzo (Ergometría) que es la medición de la función pulmonar durante el esfuerzo¹⁷. Los métodos varían de un hospital a otro, pero generalmente incluyen el uso de una bicicleta estática o cinta sin fin. El método más habitual de la prueba de esfuerzo es la prueba de marcha de seis minutos, en la que se mide la distancia que un paciente puede caminar en seis minutos. Durante la prueba de esfuerzo se controla la presión arterial, el electrocardiograma y los niveles de saturación de oxígeno. Un método muy eficaz para determinar patologías como disfunción de válvulas cardiacas o estenosis es la ecocardiografía (ECHO) (prueba de ultrasonido con capacidad visual creada con el fin de estudiar las cavidades cardiacas, proporcionando información sobre el funcionamiento del corazón y detectando la presencia de hipertensión pulmonar)¹⁷.

En relación al sistema cardiovascular las patologías originadas por la administración de la Antraciclina como la cardiopatía dilatada (MCD), anteriormente llamada cardiomiopatía congestiva, es un trastorno caracterizado por una hipertrofia y dilatación progresiva del corazón causando debilidad a tal punto de disminuir la capacidad de bombear sangre eficazmente¹⁸.La

miocardiopatía desarrolla los siguientes síntomas: dolor o presión en el pecho en esfuerzo físico, tos, fatiga, debilidad, desmayo, pulso irregular o acelerado, inapetencia, ortopnea y edema de miembros inferiores¹⁸. En relación a los exámenes realizados por los técnicos cardiopulmonares para detectar miocardiopatía dilatada originada por la toxicidad de la Antraciclina, se destaca primeramente el descubrimiento de dicha patología al momento de la evaluación y examinación por parte del médico para buscar a causa de una insuficiencia cardíaca¹⁹. Revelando en la auscultación sonidos crepitantes en los pulmones, soplo cardíaco u otros ruidos anormales, puede presentar hepatomegalia e ingurgitación yugular. Los infantes pueden presentar manifestaciones clínicas tales como: crecimiento deficiente, piel pálida, dificultad para alimentarse, pulsos débiles en las piernas y los brazos.

La miocardiopatía dilatada o insuficiencia cardíaca puede reflejarse en ciertos exámenes tales como²⁰: la ecografía ya antes mencionada, la ecocardiografía de esfuerzo que permite examinar visualmente el movimiento de las paredes de las cavidades de bombeo del corazón, antes (ecocardiografía basal) y después del ejercicio²¹, para compararlas y determinar si existen regiones del músculo cardíaco que no reciben suficiente sangre rica en oxígeno. Y el electrocardiograma (ECG), el cual es un estudio de rutina que se realiza para observar la actividad eléctrica del corazón²²

Todas las pruebas mencionadas anteriormente ofrecen efectivamente un panorama más completo para el diagnóstico seguro de las patologías cardiorrespiratorias, y permitir dar un seguimiento a la evolución de las mismas, de manera de evaluar las medidas tomadas por los médicos oncólogos respecto al ajuste de las dosis de los quimioterapéuticos y de los tratamientos dirigidos para contrarrestar estas patologías, que surgen como efectos secundarios de las primeras.

CONCLUSIÓN

Se estudiaron los efectos secundarios de dos fármacos quimioterapéuticos, la Antraciclina y Bleomicina, que son usadas en ciertos tipos de cáncer, siendo las patologías de mayor índice de mortalidad, la fibrosis pulmonar y la miocardiopatía dilatada llevando así a la insuficiencia cardíaca, respectivamente.

La explicación del desarrollo de estas enfermedades secundarias graves, es debido principalmente a la liberación de los hidroxilos, tomando en cuenta la deficiencia de la barrera protectora (por parte respiratoria, la expulsión de la hidrolasa de Bleomicina y la susceptibilidad al estrés oxidativo causado por la formación hierro-antraciclina en el sistema cardiovascular).

La evolución de estas enfermedades pueden transcurrir en cualquier etapa de la administración de los fármacos, siendo tendencia en la Bleomicina, el desarrollo de la fibrosis pulmonar pasado el tratamiento y con respecto a la Antraciclina a mediados de la inducción, cabe destacar, que la instalación de las mismas depende de los antecedentes del paciente y la vulnerabilidad del mismo ante la acción de los tratamientos quimioterapéuticos.

Se destaca la realización de diversos exámenes por parte de los técnicos cardiopulmonares como pueden ser: electrocardiograma, prueba de esfuerzo, espirometría, ecocardiograma, medición del oxígeno por medio del pulsioxímetro; y del resultado de estos, la toma de medidas preventivas complementarias al momento o transcurso de la aplicación de la quimioterapia.

RECOMENDACIONES

Tener conciencia de las Variaciones en los exámenes que pueda presentar un paciente oncológico.

Adquirir como Técnico Cardiopulmonar un mayor conocimiento de los medicamentos que pueden presentar toxicidad a un nivel cardiorrespiratorio.

Tomar las medidas preventivas al momento o en el transcurso de la aplicación de la quimioterapia.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de La Salud. Las cifras del cáncer en 2014. [Internet]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>
2. Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *The Lancet Oncology* 2012;13: 607-615.
3. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Efectos secundarios de la Quimioterapia. Madrid 2013 [Internet]. . Disponible en: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/guia-actualizada/efectos-secundarios-de-la-quimioterapia?start=11#content>
4. Medline Plus. Wisconsin Avenue, Bethesda, Maryland. 15/08/2011 [Actualizada el 28 de abril de 2015] Bleomicina [1 pantalla]. Disponible en:<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a682125-es.html#why>
5. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Edición 2015. Bleomicina. Disponible en: <http://www.pediamecum.es>.
6. Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Bleomicina: un modelo de fibrosis pulmonar. Mexico 2006 [Internet]. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0187-75852006000100008&script=sci_arttext
7. Hagimoto N, Kuwano K, Miyazaki H, et al. Induction of apoptosis and pulmonary fibrosis in mice in response to ligation of Fas antigen. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;17:272–278. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0187-75852006000100008&script=sci_arttext
8. Aoshiba K, Yasui S, Tamaoki J, Nagai A. The Fas/ Fas–ligand system is not required for bleomycin–induced pulmonary fibrosis in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(2 Pt 1):695–700. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0187-75852006000100008&script=sci_arttext.

9. Wallach–Dayan SB, Izbicki G, Cohen PY, Gerstl–Golan R, Fine A, Breuer R. Bleomycin initiates apoptosis of lung epithelial cells by ROS but not by Fas/FasL pathway. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005 23; (E. publ. ahead of print). Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0187-75852006000100008&script=sci_arttext.
10. Galindo, J; Garcia, P; y colaboradores (2013) Toxicidad pulmonar secundaria a bleomicina: reporte de caso y actualización clínica. Publicado en la Revista Colombiana de Neumología; 24(2):97-101. Revisado y aceptado 2012. Disponible en: http://www.asoneumocito.org/sites/default/files/PublicacionesRevistas/Edicion_Volumen_24.2_2012.pdf
11. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Edición 2015. Antraciclina. Disponible en: <http://pediamecum.es/antraciclina/>
12. Sociedad Española de Cardiología. Madrid 2010 [Internet]. Disponible en: <http://www.secardiologia.es/multimedia/blog/1789-miocardiotopia-inducida-antraciclina>.
13. Pérez, C., Agustí, M. A., & Tornos, P. (2009). Cardiotoxicidad tardía inducida por antraciclina. *Medicina clínica*, 133(8), 311-313. Disponible en: <http://www.icf.uab.es/es/pdf/consulta/preres/preres46.pdf>
14. Navarrete Hurtado, S., Castellanos Mejía, A. M., & Chaparro Sanabria, A. (2011). Cardiotoxicidad por quimioterapia: Un enfoque práctico para el clínico. *Insuficiencia cardíaca*, 6(3), 131-143. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S1852-38622011000300005&script=sci_arttext&tlng=pt.
15. Li T, Singal PK. Adriamycin-induced early changes in myocardial antioxidant enzymes and their modulation by probucol. *Circulation* 2000;102(17):2105-10.
16. Ruggiero A, Ridola V, Puma N, Molinari F, Coccia P, De Rosa G, et al. Anthracycline cardiotoxicity in childhood. *Pediatr Hematol Oncol*. 2008;25: 261–81.

17. Clinica Adam. [Sede web] Madrid [Actualizado el 6 Mayo 2013]. Temas de salud: Fibrosis Pulmonar [1 pantalla] Disponible en: <https://www.clinicadam.com/temassalud/fibrosis-pulmonar.html>.
18. Medline Plus. Rockville Pike, Bethesda, Maryland [Actualizado 5/13/2014] Miocardiopatía Dilatada [1 pantalla] Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000168.htm>
19. Clinica Adam. [Sede web] Madrid [Actualizado el 10 Junio 2013]. Temas de salud: Miocardiopatía Dilatada [1 pantalla] Disponible en: <https://www.clinicadam.com/salud/5/000168.html>
20. Texas HeartInstitute Centro de Información Cardiovascular: Electrocardiograma EE.UU. [Actualizado en Diciembre 2014]. [Sede web] Disponible en: http://www.texasheart.org/HIC/Topics_Esp/Diag/diekg_sp.cfm
21. Texas Heart institute. Ecocardiografía de Esfuerzo. [Actualizado en Diciembre 2014] [Sede web] Disponible en: http://www.texasheart.org/HIC/Topics_Esp/Diag/disecho_sp.cfm
22. Hospital Universidad del norte. Guía de Procedimientos en Cardiología [Sede web]. Barranquilla Colombia: Fundación Centro Médico del Norte. [Fecha de creación Junio 17 de 2011] Disponible en: <http://ylang-ylang.uninorte.edu.co:8080/perseo/images/Guias/2013-30/cardiologia/GM-CAR-002.pdf>