

Cardiomiopatía inducida por Antraciclinas

Reporte de un caso clínico en el ION S.O.L.C.A

Autores: Dra. Isabel Quiroz(1), Dr. Gerson Espinoza V.(2), Dra. María Poveda A. (2), Dr. Walter Flores F. (2).

(1) Médico Cardióloga Jefe Servicio Cardiología ION - SOLCA

(2) Médico Residente Servicio Medicina Interna ION - SOLCA

Abstracto

La Cardiomiopatía por Antraciclinas es menos observada en nuestros días gracias al reconocimiento de las limitaciones en la dosis y a los protocolos de monitoreo cardíaco utilizados en los centros de quimioterapia. De cualquier forma, es una condición que persiste debido a la sensibilidad de los pacientes a estas drogas y a la necesidad de grandes dosis a ser utilizadas en algunos casos. El beneficio de la terapia con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina deberá ser considerada e introducida en la mayor parte de las oportunidades tempranamente. El uso de probucol y vitaminas antioxidantes, capaces de prevenir el desarrollo de la cardiomiopatía en humanos, parece requerir mayor investigación pero puede reducir la incidencia de esta condición en el futuro.

Palabras Claves:

- Antraciclinas
- Cardiomiopatía
- Cardiotoxicidad
- Dosis
- Epidemiología.

Introducción

CARDIOMIOPATÍA INDUCIDA POR ANTRACICLINAS

La terapia con antraciclinas es conocida como potencialmente tóxica. Los efectos sobre el miocardio están predominantemente relacionados con la dosis y tiempo de la infusión y la incidencia de esta condición ha declinado en los últimos años reflejando protocolos nuevos. De cualquier forma, el problema persiste hasta 20 años, posterior al tratamiento y en este artículo se describe un caso en el que se expone esta condición. La etiología, epidemiología, detección, prevención y tratamiento de la cardiomiopatía por antraciclinas es discutida.

ANTRACICLINAS.-

Las antraciclinas (Doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, aclarubicina, e idarubicina) son extremadamente importantes en el tratamiento de los linfomas, el cáncer de mama, y los sarcomas de tejidos blandos. Fueron descubiertos como productos de

Correspondencia y separatas:

Dra. Isabel Quiroz H.

Servicio de Cardiología ION - SOLCA

Av. Pedro Menéndez Gilbert (junto a la Atarazana)

Guayaquil-Ecuador

© Los derechos de autor de los artículos de la revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer SOLCA. Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador

Abstract

Anthracycline cardiomyopathy is less frequently encountered nowadays, due to the well-recognised dose limitations and cardiac monitoring protocols used by chemotherapy centres. However, it is a condition that will persist due to the sensitivity of some patients to these drugs and the necessity for large doses to be used for certain individuals. We have demonstrated the benefit of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy and would consider introducing these compounds at the earliest opportunity. The use of probucol and vitamins as antioxidants capable of preventing the onset of cardiomyopathy in humans appears to require further investigation but may significantly reduce the incidence of this condition in the future.

Keywords:

- Anthracycline
- Cardiomyopathy
- Cardiotoxic
- Dose
- Epidemiology.

fermentación del *Streptococcus verticillus* y expresan su actividad citotóxica debido a su habilidad de causar la fragmentación del DNA.

MECANISMO DE CARDIOTOXICIDAD.-

El mecanismo exacto de toxicidad cardíaca es desconocido. De todas formas el mecanismo aceptado es la formación de radicales libres y la interferencia con la cadena de transporte electron-mitocondrial. El corazón es rico en mitocondrias y tiene una relativa pobre habilidad para liberarse por sí mismo de los radicales libres debido a su seguridad en el ciclo del glutatión-glutatión peroxidasa, el cual es además particularmente vulnerable al ataque de los radicales libres.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA CARDIOTOXICIDAD.-

La incidencia de la falla cardíaca congestiva con epirubicina es 0.7%, con una dosis acumulativa media de 660 mg/m. La doxorubicina es más cardiotoxica que la epirubicina y la incidencia de ICC va de rangos entre 3-4% con dosis acumulativa de 450 mg/m² hasta 18% con una dosis acumulativa de 700 mg/m². La ICC se desarrolla usualmente entre los 9 a 192 días, con una incidencia pico de 1 a 3 meses posterior a la última dosis. A pesar de estas figuras relativamente bajas de ICC, la incidencia del daño miocárdico subclínico es más elevada, aún con dosis menores. Es difícil predecir cuantos pacientes presentarán ICC y su seguimiento a largo plazo es por tanto necesario, siendo que esta condición ha sido demostrado capaz de presentarse aún 20 años posteriores al tratamiento.



Antiguamente, una vez que los pacientes presentaban ICC, el resultado era fatal en la mayoría de estos pacientes. Los estudios subsecuentes provocaron resultados más estimulantes, indicando una mejoría, en aproximadamente el 80% de pacientes. En suma, estos parecieron ser mejorías subsecuentes gracias a los estudios en pacientes que fueron seguidos a través de los años. Estas figuras comparan favorablemente la cardiomiopatía dilatada idiopática en donde el deterioro progresivo es usualmente observado, con un rango de 75% de pacientes muriendo en 5 años.

DETECCIÓN DE LA CARDIOTOXICIDAD.-

Inicialmente la biopsia endocárdica era requerida para la detección de la cardiomiopatía por antraciclina pero estudios recientes utilizan anticuerpos monoclonales radioactivos contra el músculo cardíaco, así como el scan con MIBG, los cuales han sido capaces de proveer virtualmente el mismo grado de información sin requerir de tales estudios invasivos. De cualquier forma, el uso de ambas investigaciones en la práctica diaria no es accesible, y la fracción de eyección tiende a ser una medida de base de la función miocárdica previa al tratamiento, y la detección temprana del daño cardíaco posterior al tratamiento. La investigación óptima midiendo la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es sujeto a debate, con doctores divididos entre la angiografía nuclear y la ecocardiografía. Dos técnicas que utilizan la ecocardiografía son comúnmente usadas, la técnica cúbica con modo M y que secundariamente es producida del uso de la Regla de Simpson. La técnica cúbica es el método más simple para medir la fracción de eyección asumiendo que el ventrículo izquierdo es elíptico lo cual es desafortunadamente infrecuente en los pacientes con cardiomiopatías. El volumen es entonces calculado por el diámetro al cubo, y la fracción de eyección puede ser calculada sustrayendo el volumen sistólico del volumen diastólico. El cálculo basada en computadora y que se fundamenta en la Regla de Simpson puede de esta forma reducir estos errores. Esto asume que el volumen del ventrículo izquierdo es la suma de los volúmenes dispuestos a los discos adyacentes de profundidad variable y al área de entrecruzamiento sectorial.

Muchos autores han hallado que los dos se correlacionan estrechamente, especialmente cuando los ecocardiografistas utilizan la técnica de Simpson. Además, sin considerar las pequeñas diferencias, estos muestran una correlación lineal con la variable Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. El factor más importante, sin tomar en consideración el método elegido, es la consistencia de la técnica de medición y cada esfuerzo debe realizarse para asegurar que los operadores y el equipo sean los mismos a través del tiempo en que se estudia al mismo paciente. Es particularmente importante en este grupo de pacientes la presencia de anemia, y no es infrecuente para un paciente anémico que su fracción de eyección del ventrículo izquierda descienda más del 10% cuando la anemia es corregida. Cuando este criterio es aplicado, los cambios en los resultados debido a errores del operador son mantenidos en lo mínimo.

PREVENCIÓN DE LA CARDIOMIOPATÍA:

- **Reducción de la dosis acumulativa de antraciclina**

Existe una pequeña duda en que el daño cardíaco está relacionado a la dosis acumulativa total, en aquellos que reciben más de 250 mg/m² como factor de riesgo

significativo. Existe además evidencia de los efectos acumulativos de otros agentes quimioterápicos, conllevando a cardiotoxicidad más severa y fatal aún con dosis por debajo de los 250 mg/m². La irradiación mediastinal aparece como reductora de la dosis acumulativa total necesaria para el desarrollo de cardiotoxicidad, y la hipertensión parece además potenciar el desarrollo de la cardiotoxicidad inducida por adriamicina a dosis bajas. Los niños son especialmente susceptibles por debajo de los 4 años donde son de mayor riesgo. También existe evidencia que las mujeres presentan mayor riesgo de presentar cardiotoxicidad en eventos tardíos, y los pacientes mayores de 60 años presentan 4 veces mayor riesgo de desarrollar ICC que los pacientes de 39 años.

- **Quelantes del hierro y antioxidantes**

El quelante del hierro ICRF-87 ha demostrado reducir la producción de los radicales libres y de reducir la severidad de la cardiomiopatía en perros pero está asociado con alta toxicidad hematológica. Las vitaminas C y E son potentes antioxidantes y en el ratón la vitamina E ofrece la misma protección temprana contra el desarrollo de cardiotoxicidad aguda, a pesar de no demostrar una reducción en la mortalidad a largo plazo. La vitamina C ha incrementado significativamente la vida de animales tratados con adriamicina y existe un beneficio de sinergismo cuando la vitamina A y E son administradas conjuntamente. Estudios más avanzados con estas vitaminas se esperan.

El reductor de lípidos probucol ha sido ahora reemplazado en su rol por los más efectivos inhibidores de la HMG Co-A reductasa. De cualquier forma, también presenta propiedades antioxidantes, y en ratas aparece como ofrecer una protección completa contra la cardiomiopatía inducida por antraciclina sin interferir con las propiedades antitumorales de la droga. Estudios en humanos son esperados.

- **Monitoreo seriado de la Fracción de Eyección**

Schwartz y col han demostrado que los estudios seriados de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo utilizando angiocardiografía con radionúclidos reducen significativamente la incidencia de la falla cardíaca congestiva clínica cuando simples reglas son aplicadas. En un estudio, 1487 pacientes que recibieron doxorubicina fueron divididos en 2 grupos de acuerdo a su fracción de eyección, superior al 50%. Los pacientes con una FE menor a 30% fueron contraindicados de recibir tratamiento con doxorubicina. La quimioterapia fue detenida cuando la FE descendía más del 10% o caía hasta el 30%.

Existe una necesidad obvia de observación ecocardiográfica con el fin de detectar aquellos pacientes que desarrollaran una cardiomiopatía a largo plazo. No existen bases establecidas en cuanto al tiempo de seguimiento, pero con el conocimiento de que las mayorías de las complicaciones ocurren en el primer año y que son más frecuentes en aquellos pacientes con resultados alterados en su ecocardiograma, un plan accesible puede llevarse a cabo para cada paciente de forma individual. El intervalo de tiempo de cada revisión debe también ser

ajustado con el conocimiento de que una vez que la FEVI cae puede hacerlo precipitadamente.

• **Tratamiento de la cardiomiopatía**

El tradicional acceso frente a la falla del ventrículo izquierdo ha sido con furosemida y digoxina, la última más popular en su uso en EEUU. Un estudio reciente mostró que la adición de enalapril o ramipril a esta combinación en pacientes con cardiomiopatía inducida por epirrubicina resultó en un incremento en la FEVI de 18-30% a cerca de lo normal. Los estudios investigan actualmente el beneficio de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina posterior al cese de quimioterapia.

Otro tratamiento prometedor es el agente selectivo antagonista Beta-1: Metoprolol. Okamoto y col obtuvieron un incremento del 3-50% en pacientes con cardiomiopatía inducida por daunorrubicina al titular la dosis desde 5 a 40 mg día en un período de 2 meses.

Si el paciente se restablece de su malignidad para la cual la quimioterapia fue administrada, el trasplante cardíaco es una opción posible y ha sido bien documentada en niños y adultos que se mantuvieron bien y que continuaron en remisión por al menos 3 años posteriores al trasplante. Los centros de trasplante esperan pacientes libres de enfermedad por al menos 1 año y la importancia de mantener la terapia médica que los mejores se mantendrá, siendo que la mayoría de los pacientes que van a desarrollar cardiomiopatía se han mantenido bien hasta esta última escala de tiempo.

REGLAS DE MEDICIÓN DE LA FEVI EN PACIENTES QUE RECIBEN QT CON DOXORRUBICINA

- **FEVI mayor al 50%:**
FEVI repetida cada 3 semanas posterior a la dosis acumulativa total de 250-300 mg/m² y 450 mg/m² (400 mg/m² en pacientes con enfermedad isquémica cardíaca, exposición a la radiación, electrocardiograma anormal o tratamiento previo con ciclofosfamida). Posteriormente la FEVI será repetida previa a cada dosis.
- **FEVI menor del 50%:**
La FEVI es repetida previa a cada dosis.

Caso clínico

Paciente Femenino de 39 años de edad, consulta por primera vez en ION "SOLCA" en Agosto 13/2001; por presentar lesiones ulceradas circinadas, sobreelevadas, de diferentes diámetros, de bordes irregulares rodeadas de epitelio descamativo, distribuidas en toda su superficie corporal, exceptuando la región facial, siendo notorias las lesiones con iguales características en mama izquierda y ambas extremidades inferiores, que fueron extendiéndose progresivamente 2 años antes de primera consulta en este Instituto. Consulta además por lesión de aspecto tumoral en dedo de meñique de mano izquierda y región dorsal de crecimiento rápido y de aproximadamente de dos meses de evolución. A.P.P: S.I.P/ A.P.F: S.I.P

A.G.: E:3 A:0 C:0 P:3 Examen físico: A más de las lesiones anteriormente mencionadas, al examen físico no hay nada que llame la atención.

Se toma biopsia de piel en lesión dérmica difusa en tórax y en

extremidades, el estudio anatomopatológico

Reveló: Linfoma T cutáneo estadio nodular o no epidermotrópico (CD3 + ; CE8 -).

Se realiza exámenes complementarios como TAC de cuello, Tórax, y Abdomino pélvico, no observando adenopatías cervicales, mediastinales ni abdominales; al igual que ninguna alteración orgánica o vascular.

Aspirado de médula ósea y biopsia reportando médula ósea normocelular, se toma electrocardiograma siendo normal y Ecocardiograma reportándose normal:



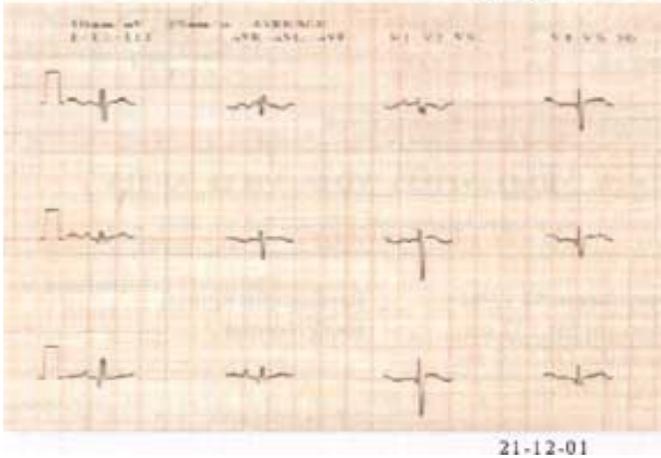
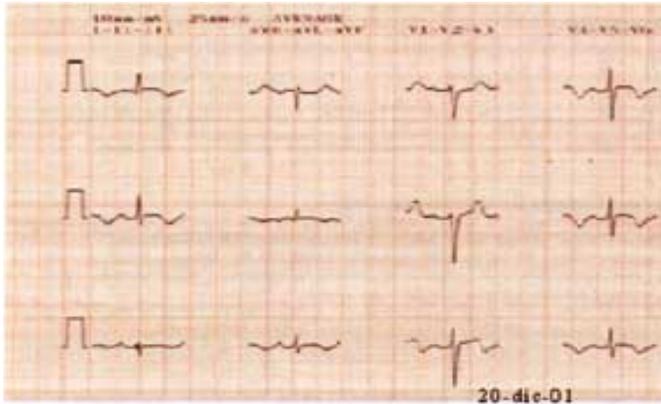
FE 69% VID 43 VFD 35 VD 24 VIZ 21 AF 31%.

Ecocardiograma normal (18/01/02).

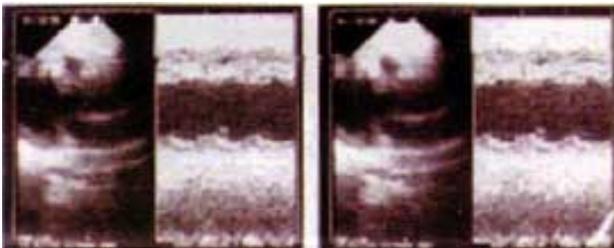
Frec. Ventr. 58 LPM Bradicardia Sinusal
 Intervalo PR 132 ms EKG Normal
 Duración QRS 92 ms



Paciente que es vista por el servicio de oncología clínica quien inicia quimioterapia de primera línea tipo CHOP (Doxorrubicina 85 mg/ Ciclosfosfamida 1275 mg / Oncovin 2mg) Recibiendo 3 ciclos de quimioterapia, ocho días después de la Quimioterapia, con un total de 150 mg/m2 de superficie corporal de doxorrubicina; Ingresa al servicio de Emergencia por cuadro de dolor torácico anterior irradiado a epigastrio y a hombro izquierdo, acompañándose de náuseas y vómitos post prandial, sus signos vitales TA 190/110 mmhg, Temperatura 37°C., auscultatoriamente presencia de cuarto ruido, taquicardia, galope, se realiza trazado electrocardiográfico revelando: QRS empastado, alteración de repolarización, ST elevación en derivación anterolateral, anormalidad de ondas T; posible isquemia lateral.



Se realiza Ecocardiograma encontrándose una FE 40% e hipocontractilidad difusa ventricular izquierda; con patrón restrictivo del llenado ventricular izquierdo.



NOMBRE PACIENTE: ESTRADA MENDOZA ELVIRA EDAD: 39 AÑOS
 FECHA: 18 Enero 2002 H. CLINICA: 1201-2002

DIAGNÓSTICO

AO :26 PP :169
 AI :27 VFI :25
 AAO :21 VFD :59
 VD :11 TE :56%
 VIS :11 GC :
 VID :42 AF :17%
 I :165

ECOCARDIOGRAMA TRANSESOPISTERNAL:

Leza de aorta normal sin calcificación, anillo izquierdo de tamaño normal, apertura valvular normal, cavidad ventricular izquierda de dimensiones normales, grosor sistólico parietal normal, contractilidad segmentaria y global normal, cavidades derechas y tronco de la pulmonar normal.

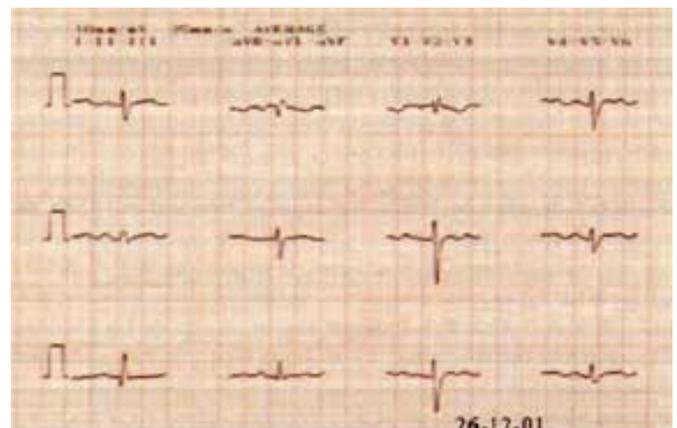
ECO DOPPLER MITRAL: ECO DOPPLER PULMONAR: ECO DOPPLER AÓRTICO

Velocidad V (m/s)	Velocidad (cm/s) (med)	Velocidad (m/s)
O.A. :4.28	TE :3	TE :3
DES. D.A. :3.11	P.F.I. :3	P.F.I. :3

CONCLUSIÓN: Ecocardiograma normal.

Es ingresada a Unidad de Cuidados Intensivos con Diagnóstico de Cardiomiopatía aguda por toxicidad con antraciclinas (Doxorrubicina) (Falla de Bomba); siendo manejada con Inhibidor de enzima convertidora de angiotensina II, digitálicos, diuréticos, beta bloqueantes. Paciente que permaneció en UCI por su cuadro clínico; quien es dada de alta con IECA , digitálicos y diuréticos y nuevo estudio ecocardiográfico Demostrándose: FE 56% VID 42 VFD 59 VD 21 VIS 23 AF 27%.

Aurícula izquierda de tamaño normal, apertura valvular normal, cavidad ventricular izquierda de dimensiones normales, grosor sistólico parietal normal, contractilidad segmentaria y global normal, cavidades derechas y tronco de la pulmonar normal. Permaneciendo durante veinte días; luego del cual es evaluada y dada de alta con medicación cardiovascular (B. Bloqueantes - IECA); será vista por el servicio de consulta externa de cardiología para controles respectivos.



Conclusión

La terapia con antraciclina es conocida como potencialmente tóxica. Es una condición que persistirá debido a la sensibilidad de los pacientes en algunos casos a estas drogas y a la necesidad de grandes dosis a ser utilizadas en algunos casos. Los efectos sobre el miocardio son predominantemente relacionados con la dosis y tiempo de administración. La incidencia del daño miocárdico subclínico es más elevada, aún con dosis menores. Es difícil predecir cuantos pacientes presentarán ICC y su seguimiento a largo plazo es por tanto necesario, siendo que esta condición ha sido demostrado capaz de presentarse aún 20 años posteriores al tratamiento. La fracción de eyección tiende a ser una medida de base de la función miocárdica previa al tratamiento, y la detección temprana del daño cardíaco posterior al tratamiento. El daño cardíaco está relacionado a la dosis acumulativa total, en aquellos que reciben más de 250 mg/m² como factor de riesgo significativo. La irradiación mediastinal aparece como reductora de la dosis acumulativa total necesaria para el desarrollo de cardiotoxicidad, y la hipertensión parece además potenciar el desarrollo de la cardiotoxicidad inducida por adriamicina a dosis bajas (no en el caso de nuestra paciente; que no tenía factores de riesgo). La adición de enalapril o ramipril a esta combinación en pacientes con cardiomiopatía inducida por epirrubicina resultó en un incremento en la FEVI de 18-30% a cerca de lo normal. La presencia de ICC es indicativo de un daño miocárdico extenso. Frecuentemente la evidencia ecocardiográfica de la disfunción ventricular izquierda precede a los síntomas cardíacos. Es importante entender las diferencias en la presentación temporal de la cardiotoxicidad inducida por las antraciclina, tal como la presentación, la historia natural de la enfermedad, y en cierta forma a la asociación de factores de riesgos diferentes.

Muchos pacientes que se someten a la quimioterapia con anticipación pueden tener evidencia de disfunción transitoria aguda con retorno a función ventricular izquierda normal. Algunos de estos pacientes van a presentar cuadros clínicos sintomáticos o asintomáticos de disfunción del VI, muchos años después de haber terminado la quimioterapia con antraciclina.

Bibliografía

- 1.- Steinhertz LJ, Steinhertz PG, Tan CTH, Sélter G, Murphy. Cardiotoxicity 4 to 20 years after complete anthracycline therapy. *JAMA* 1991;266:1672-77.
- 2.- Doroshow J. Doxorubicin-induced cardiotoxicity. *N. England of Medicine* 1991;324:843-45.
- 3.- Doroshow JH, Locker JY, Myers CE. Enzymatic defences of the mouse heart against reactive oxygen metabolites: alterations produced by doxorubicin. *Clinic investigation* 1980;65:128-35.
- 4.- Calero F, Jimeno J, Rodríguez Escudero F et al. Epirubicin; Clinical toxicity during the phase II program in endometrial and cervical cancer. *Eur y Gynaecol Oncol* 1992;13:83-9.
- 5.- Praga C, Trave F, Petroccione A. Anthracycline induced cardiotoxicity and its relevance in cancer treatment. In: Nimmo Ws, Tucker GT, eds. *Clinical measurement in drug evaluation*, London: Wolf Publishing Ltd, 1991; pp131-42.
- 6.- Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, Gottlieb JA, A. Clinico-pathological analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1973;32:2624-33.
- 7.- Minow RA, Benjamin RS, Gottlieb JA. Adriamycin (NSC_123127) cardiomyopathy – an overview with determination of risk factors. *Cancer Chemother Rep* 1982;6:1757-8.
- 8.- Von Hoff DD, Layard MW, Basa P et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979;91:710-7.
- 9.- Bristol MR, Billingham ME, Mason JW, et al. Clinical spectrum of anthracycline cardiotoxicity. *Cancer Treat Rep* 1978;62:873-9.
- 10.- Bloom K, Birri R, Williams C, et al. Echocardiography in adriamycin cardiotoxicity. *Cancer* 1978;41:1265-9.
- 11.- Dresdale A, Bonow R, Wesley R, et al. Prospective evaluation of doxorubicin induced cardiomyopathy resulting from post surgical adjuvant treatment of patients with soft tissue sarcomas. *Cancer* 1983;52:51-60.
- 12.- Schwartz RG, McKenlie WB, Alexander J, et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. Seven-years experience uses serial radionuclide angiocardiology. *Am of Med* 1987;82:1109.
- 13.- Keren A, Gottlieb S, Tzivoni D, et al. Mildly dilated congestive cardiomyopathy. Use of prospective diagnostic criteria and description of the clinical course without heart transplantation. *Circulation* 1990;81:506-17.
- 14.- Ganz WI, Sridhar KS. Review of test for monitoring doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Oncology* 1996;53:461-70.
- 15.- Takano H, Ozawa H, Kobayashi I, et al. Atrophic nerve fibres in regions of reduced MIBG uptakes in doxorubicin cardiomyopathy. *Nucl Med* 1995;36:2060-1.
- 16.- Jensen BV, Neilson SL, Skovgaard T. Treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitor for epirubicin induced cardiomyopathy. *Lancet* 1996;347:297-9.
- 17.- Starlig MR, Grawford MH, Soresen SG, Levi B, Richards KL, O'Rourke RA. Comparative accuracy of apical biplane cross-sectional echocardiography and gated radionuclide angiography for estimating left ventricular size and performance. *Circulation* 1981; 63:1075-83.
- 18.- Underwood SR, Gibson C, Tweddel AC. A survey of nuclear cardiological practice in Great Britain. *Br Heart* 1992;67:273-7.
- 19.- Dey HM, Kassamali H. Radionuclide evaluation of Doxorubicin cardiotoxicity. The need for cautious interpretation. *Clin Nucl Med* 1988;13:565-8.
- 20.- Alexander J, Dainlak N, Berger H, et al. Serial assessment of doxorubicin cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiocardiology. *N Engl J Med* 1979; 300:430-5.

