

Cardiotoxicidad inducida por Antraciclinas

Cardiotoxicity Induced by Anthracyclines

Oscar Díaz R* Carlos Almendáres,** Rafael Mojica'

RESUMEN. Objetivo: Establecer los efectos tóxicos cardiovasculares asociados al uso de antraciclinas. Materiales y Métodos: Se estudiaron 20 pacientes oncológicos tratados con antraciclinas (Epirubicina, Idarrubicina) sin antecedentes ni evidencia clínica de cardiopatía o tratamiento antineoplásico previo. Se les realizó valoración clínica, radiológica, electrocardiograma y ecocardiograma pre-tratamiento. En las primeras 24 horas post-tratamiento se les realizaron 3 electrocardiogramas y 3 meses después del inicio del tratamiento ecocardiograma con controles clínicos mensuales en el período intermedio.

Resultados: Los datos obtenidos muestran que un 65% de los pacientes tratados con antraciclinas tuvieron alteraciones electrocardiográficas agudas; siendo los cambios no diagnósticos del segmento ST y la onda T (trastornos de repolarización) los hallazgos más frecuentemente detectados (43.7%). No se reportaron manifestaciones clínicas agudas de insuficiencia cardíaca

en ningún paciente, la totalidad de los ecocardiogramas control tuvieron valores en límites normales.

Conclusión: Puede considerarse a las antraciclinas fármacos seguros en el tratamiento oncológico desde el punto de vista cardiovascular, ya que en forma aguda no detectamos manifestaciones de ICC, ni arritmias serias.

Palabras clave: Antraciclinas, cardiotoxicidad, arritmias, dosis tóxica acumulada.

SUMMARY. Objective: To establish the cardiovascular toxic effects associated with the use of anthracyclines. Materials and Methods; We studied 20 oncologic patients treated with anthracyclines (epirubicin, idarubicin), without prior oncologic treatment and no clinical evidence of cardiopathy. They were subject to clinical, radiological, electrocardiographic and echocardiographic evaluations before treatment. In the first 24 hours post-treatment, three electrocardiograms were done on each patient. Likewise, three months after initiation of therapy, an echocardiogram was performed on every patient.

Residente III año, Postgrado de Medicina Interna. UNAH.
Servicio de Cardiología, Hospital Escuela, Tegucigalpa, Honduras.
Servicio de Hematooncología, Hospital Escuela, Tegucigalpa, Honduras.

Results: 65% of patients treated with anthracyclines demonstrated acute electrocardiographic alterations, being the non-diagnostic ST segment changes and T wave (repolarization abnormalities) the most commonly detected (43.7%). No patient had acute clinical manifestations of cardiac failure, and every echocardiogram practiced was within normal values.

Conclusion: We consider that anthracyclines are safe drugs for oncologic treatment in regard to cardiovascular effects since we did not detected any cardiac failure manifestation nor severe arrhythmia in an acute form of use.

Key Words: Anthracyclines, cardiotoxicity, arrhythmias, accumulated toxic dosage.

INTRODUCCIÓN

Las antraciclinas (Doxorrubicina, Idarrubicina, Epirubicina) y el Antracenedione Mitoxantrone, son empleados ampliamente en el tratamiento del cáncer. Su uso es crucial en enfermedades como la leucemia, los linfomas, cáncer de mama y otros tumores sólidos. Estos agentes se intercalan en el ADN, interfiriendo en la actividad de las ADN y ARN polimerasas. Se administran en forma intravenosa y son metabolizadas en el hígado. Su mecanismo de toxicidad sobre la célula miocárdica es desconocido, aunque ha sido atribuido a la producción de radicales libres de oxígeno.¹ Las antraciclinas pueden interferir con la bomba sodio-potasio del sarcolema e interferir en el transporte de electrones en la cadena mitocondrial. Esto podría explicar la propensión a cardiotoxicidad de estos fármacos por ser el corazón rico en mitocondrias.² Otra explicación propuesta es la posibilidad de inhibición selectiva del gene del músculo cardíaco para lecitina, troponina cadena ligera de miosina y de la isoforma m de la creatinquinasa por parte de las antraciclinas, lo que explicaría la pérdida miofibrilar.³

Desde el punto de vista clínico se conoce varios efectos tóxicos asociados a estos medicamentos. Los efectos de toxicidad aguda incluyen la presencia de arritmias y trastornos de la repolarización, siendo la taquicardia sinusal el trastorno de ritmo más frecuentemente reportado en la literatura internacional.⁴ Ocasionalmente pueden observarse arritmias más peligrosas como taquicardia ventricular, extrasístoles, bloqueos cardíacos

o taquicardia Supra-ventricular. Existen reportes de raros casos de falla ventricular izquierda aguda, pericarditis o miocarditis de curso incluso fatal. La toxicidad crónica se observa en función de la dosis acumulada de la droga. Una dosis total de 400 mg/m² SC se asocia a una incidencia de insuficiencia cardíaca en un 0.14%. Sin embargo, esta incidencia se incrementa al 7% a dosis de 550mg/m² SC y 18% a dosis de 700mg/m² SC.^{5,9} La mortalidad directamente relacionada con insuficiencia cardíaca posterior a uso de Doxorrubicina es sustancial, hasta un 20% en algunos reportes.⁸ La intervención terapéutica temprana se asocia a una recuperación clínica hasta en un 59% de los casos, por lo que es de capital importancia el monitoreo clínico y laboratorio de la función cardiovascular en pacientes tratados con antraciclinas.¹⁰ El objetivo de este estudio fue establecer los efectos tóxicos cardiovasculares asociados a los antraciclinas en una muestra de pacientes con problemas oncológicos atendidos en el Hospital Escuela.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio 20 pacientes oncológicos voluntarios con indicación para uso de antraciclinas quienes no tuvieran antecedentes o evidencia clínica, radiológica o electrocardiográfica de cardiopatía, y que no hubiesen recibido ningún tratamiento antineoplásico previamente.

Los pacientes eran atendidos en el servicio de consulta externa de Hematología y salas de Medicina Interna del Hospital Escuela. Se les realizó un ecocardiograma, electrocardiograma y radiografías de tórax basales previo al tratamiento. El primer día del tratamiento se les realizó tres electrocardiogramas a las 2,6 y 24 horas respectivamente {con electrocardiógrafo EK8}. Se realizaron dos controles clínicos en consulta externa en los dos meses subsiguientes. Al tercer mes post inicio del tratamiento se realizó ecocardiograma control (con ecocardiógrafo Doppler' -color bidimensional). La interpretación de los electrocardiogramas y ecocardiogramas fueron realizados por cardiólogos del Hospital Escuela. En este último control se realizó medición de la dosis total acumulada de antraciclinas hasta el momento.

La validación estadística se realizó con prueba de Chi cuadrado. Un valor de P menor de 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

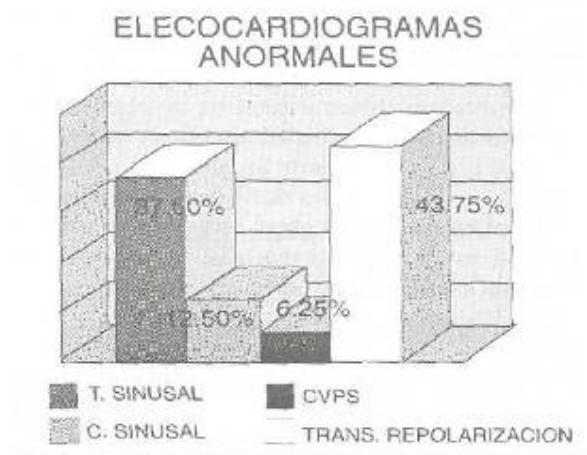
RESULTADOS

De los 20 pacientes estudiados, 12 correspondieron al sexo femenino (60%) y 8 (40%) al sexo masculino. La edad está comprendida entre los 15 y los 73 años de edad con un promedio de 52 años.

El 70% de los pacientes tenían un diagnóstico de tumor sólido (cáncer de mama, cáncer de estómago, hepatocarcinoma) y un 30% corresponden a neoplasias hematológicas (leucemias y linfomas principalmente).

De los electrocardiogramas anormales los trastornos de repolarización fueron los más frecuentes, representando el 43.75%. La taquicardia sinusal representó la segunda arritmia en frecuencia (37.5%) siendo menos frecuentes la bradicardia sinusal y las extrasístoles ventriculares (12.5 y 6.25%, respectivamente); no se detectaron otro tipo de arritmias (ver gráfico No. 1).

GRÁFICO NO. 1

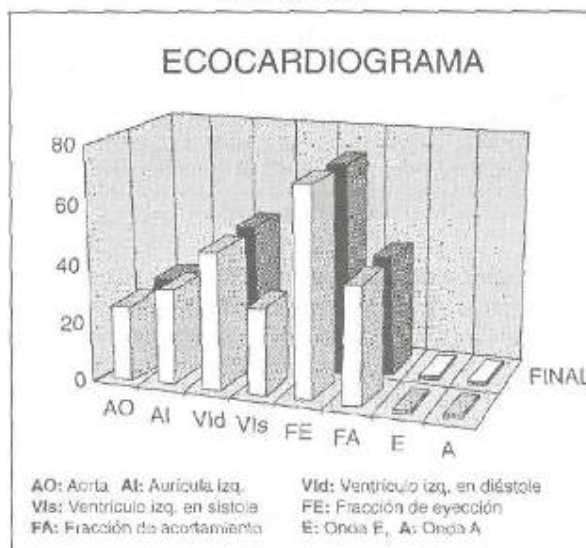


El 95% de los pacientes tenían Rx de tórax normal. Las dimensiones de las cámaras cardíacas en el ecocardiograma de control fueron normales con los siguientes promedios:

Aorta: 25 mm (vn de 20-37 mm)
 Aurícula Izquierda: 31 mm (vn de 19-40 mm)
 Ventriculo Izquierdo en sístole: 28 mm (rango de 22-39mm)
 Ventriculo Izquierdo en diástole: 47 mm (rango 35-57 mm)

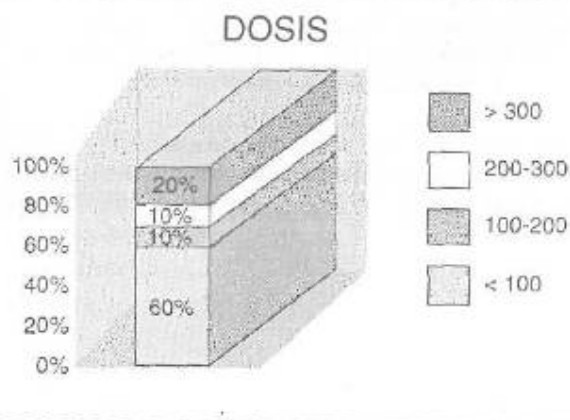
Fracción de eyección no mostró cambios con respecto al ecocardiograma inicial siendo de un 71% en ambas ocasiones. La fracción de acortamiento fue de 41% con un rango de 24-44% (ver gráfico No. 2).

GRÁFICO NO. 2



En cuanto a la dosis total acumulada el 60% de las pacientes tenía menos de 100mg/m² SC de antraciclina, un 20% tenían dosis entre 200-300mg/m² SC y otro 20% dosis mayores de 300mg/m² SC (ver gráfico No. 3).

GRÁFICO NO. 3



La frecuencia de electrocardiogramas anormales en relación al fármaco en las primeras 24 horas post-tratamiento mostró una relación estadísticamente significativa. El valor de p en test de Fisher fue de 0.008, el riesgo relativo (RR)= 0.65. La relación edad/aparición de arritmias no mostró un valor estadísticamente significativo, RR=0.97 (0.08 OR>9.90). Con respecto a la relación sexo/con aparición de arritmias se observa una tendencia mayor afectación al grupo de mujeres, con un tests de Fisher donde p fue igual a 0.06, con un OR de 8.33 y RR de 2.2.

DISCUSIÓN

La toxicidad cardíaca por antraciclinas puede ocurrir inmediatamente después de una dosis simple o durante el curso de un protocolo de tratamiento.³ Al menos un 25 % de los pacientes que reciben antraciclinas pueden desarrollar anomalías electrocardiográficas o arritmias.⁵ En nuestro estudio un 65% de los pacientes mostraron anomalías electrocardiográficas en algún momento del período agudo post-tratamiento. Esta relación tratamiento/pacientes con electrocardiogramas anormales fue estadísticamente significativa con un valor de $p=0.008$ y RR=0.65, lo que establece que sólo un 35% de los pacientes tiene posibilidad de no ser afectado en forma aguda por el fármaco.

Las anomalías más frecuentemente detectadas fueron los trastornos de repolarización ventricular (43.8%) de los electrocardiogramas anormales y la taquicardia sinusal (37.5%). Sin embargo, no se detectaron casos de arritmias potencialmente fatales como la taquicardia supraventricular, la fibrilación y/o taquicardia ventricular, ritmos de la unión A-V o bloqueos; tales hallazgos son compatibles con reportes de otros estudios donde tales arritmias pueden observarse a niveles de dosis acumuladas mayores.³⁵

Con respecto a la edad en relación a toxicidad aguda no se estableció una diferencia estadísticamente significativa, con un RR-0.97, con lo que podría considerarse la

edad como una variable independiente. Por el contrario en nuestro trabajo se observó una tendencia de mayor afectación al grupo de mujeres en cuanto a la presencia de alteraciones electrocardiográficas agudas, con un valor de $p=0.06$ y un RR=2.2.

En cuanto a las manifestaciones de toxicidad subaguda no fue posible demostrar desde el punto de vista de examen físico y radiológico que sugirieran la aparición de cardiomiopatía por antraciclinas. Los valores del ecocardiograma control tanto en relación al tamaño de cámaras y vasos, como de los valores de la fracción de acortamiento y de la fracción de eyección permanecieron inalterados y dentro de los límites normales en el 100% de los casos.

Llama la atención que un 20% de los pacientes tenían dosis acumuladas mayores de 300mg/m² SC de antraciclinas. Esto por supuesto es atribuible al corto período de tiempo en que fue posible darles seguimiento a los mismos, la literatura reporta que dosis menores de 400mg/m² se asocian a una incidencia de insuficiencia cardíaca de apenas 0.14%. Por lo tanto, a pesar de las limitaciones del estudio podemos concluir que en nuestro país no existen diferencias en cuanto a los reportes de la literatura internacional en la posibilidad de cardiomiopatía por antraciclinas a dosis bajas acumuladas. Se pueden considerar las antraciclinas un grupo de fármacos seguros a las dosis recomendadas en forma aguda y subaguda por el hecho de no detectarse arritmias potencialmente mortales, ni manifestaciones de insuficiencia cardíaca a mediano plazo.¹⁰

Consideramos que nuestro estudio se vió limitado de otros recursos de seguimiento como el monitoreo Holter y un corto período de seguimiento, que sumado a una alta pérdida de pacientes por defunción (25%), al momento de realizar el ecocardiograma control, asociado a su patología neoplásica de base y no al tratamiento. Sugerimos la continuidad de este estudio durante la fase crónica del tratamiento con antraciclinas, para establecer conclusiones con respecto a la aparición de cardiomiopatías en el grupo estudiado.

REFERENCIAS

- 1.- Braunwald E. Braunwald Heart Disease, 5° Edition Saunders 1997, New York, cap. XXI Pag. 1800-4.
- 2.- Lipshutz S., et al. Late cardiac effects of Doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. NE J Med 1991; 324: 808-15.
- 3.- Kesavan S., et al. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. Ann Intern Med 1996; 125: 47-58.
- 4.- Von Hoff, D. et al. Daunomycin-Induced Cardiotoxicity in Children and Adults. Am J Med 1977; 62: 200-8.
- 5.- .arsen R., et al. Electrocardiographic Changes and Arrhythmias after Cáncer Therapy in Children and Young Adults. Am J Cardiol 1992;70: 73-77.
- 6.- Steinhert. L., et al. Cardiac Toxicity 4 to 20 years after Completing Anthracycline Therapy. JAMA 1991; 266: 1672-7.
- 7.- Haq M. et al: Doxorubicin-Induced Congestive Heart Failure in Adults Cáncer 1985:1361-5.
- 8.- Von Hoff D., et al: Risk Factors of Doxorubicin-Induced Congestive Heart Failure. Ann Intern Med 1979;91:710-7.
- 9.- Borow K. et al: Assessment of left ventricular contractility in patients receiving Doxorubicin. Ann Intern Med 1983; 99: 750-6.
- 10.- Lewis. A. et al: Recovery of Left Ventricular Function Following Discontinuation of Anthracycline Chemotherapy in Children. Pediatrics 1981; 68: 67-72.

“El estudio de la historia de la vida, el proceso de la evolución, y la Naturaleza de otros seres que cabalgan este planeta con nosotros ha comenzado a arrojar unas cuantas luces sobre aquellos eslabones del pasado en la cadena. No hemos conocido nuestros ancestros olvidados, pero Comenzamos a sentir su presencia en la oscuridad. Reconocemos sus Sombras aquí y allá. Ellos fueron una vez tan reales como lo somos nosotros. Nosotros no estaríamos aquí si no fuera por ellos. Nuestra naturaleza y la de ellos están indisolublemente unidas a pesar de los eones que nos puedan separar. La respuesta a quienes somos nosotros está esperando en aquellas sombras...”

*En: Shadows of Forgotten Ancestors
Carl Sagan and Ann Druyan
Ballantine Book. New York.*

Imagen en la Práctica Clínica

Dra. Jeaneth Bu Figueroa*

FÍSTULA CAROTIDO-CAVERNOSA



Masculino de 26 años con trauma directo en cara. Posteriormente desarrolla proptosis ocular derecha rápidamente progresiva.

La Angio-Resonancia Magnética (técnica 3DTOF) muestra la fístula entre la arteria carótida interna (intracavemosa) y la vena oftálmica superior derecha. Se confirma el diagnóstico clínico sin necesidad de técnicas invasivas.

Neuroradióloga

Se invita a los

*colegas a
enviar su*

*colaboración a ésta sección de la Revista
Médica Hondureña*