

Tratamiento con antraciclinas, un antecedente sospechoso

M. Yamina Romero-Barzola^a y Lucía Sierra-Santos^{b,c}

^a Médico Residente de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Barrio del Pilar. Madrid (España).

^b Médico de Familia. Centro de Salud de Manzanares el Real (Consultorio de El Boalo). El Boalo. Madrid (España).

^c Grupo de Trabajo de Genética y Enfermedades Raras. Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria.

Correspondencia:
M. Yamina Romero Barzola.
C/ CondeTorralba 4, 5B. C.P.
28046 – Madrid (España).

Correo electrónico:
mariyasrb1603@gmail.com

Recibido el 25 de mayo de
2017.

Aceptado para su publicación
el 23 de julio de 2017.

Este artículo de Revista Clínica de Medicina de Familia se encuentra disponible bajo la licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional (by-nc-nd).



RESUMEN

Presentamos el caso de una mujer de 72 años con antecedente de linfoma de Hodgkin B difuso hace 5 años, tratado con antraciclinas, con remisión completa del cuadro, a la que se le realizó ecocardiogramas de control durante 2 años, sin observarse alteración cardíaca. Consulta por disnea y nicturia. Ante el cuadro que refería y el antecedente del uso de antraciclinas se deriva al Servicio de Cardiología, donde se le realizaron pruebas que objetivaron miocardiopatía dilatada con marcada disminución de la fracción de eyección.

Llamamos la atención sobre los efectos secundarios tardíos de este quimioterápico que, debido a la mayor supervivencia del cáncer, vamos a observar con mayor frecuencia cada vez, por lo que los médicos de familia deben conocer y sospecharlos.

PALABRAS CLAVE: Cardiotoxicidad. Antraciclinas. Quimioterapia.

ABSTRACT

Treatment with anthracyclines, a dubious precedent

We present the case of a 72-year-old woman with a history of diffuse Hodgkin's lymphoma 5 years ago, treated with anthracyclines with complete remission of the disease, who underwent control echocardiograms during 2 years without any cardiac abnormalities. She consults for dyspnea and nocturia. In view of these symptoms and the history of anthracycline use, she was referred to the cardiology department where tests showed dilated cardiomyopathy with markedly decreased ejection fraction.

Attention should be drawn to the late side effects of this chemotherapy which, due to increased survival of cancer patients, will appear more frequently and should therefore be known and suspected by general practitioners.

KEY WORDS: Cardiotoxicity. Anthracyclines. Chemotherapy.

INTRODUCCIÓN

Las antraciclinas son antibióticos citotóxicos utilizados en el tratamiento de diferentes cánceres. Se unen al ácido desoxirribonucleico e interfieren en la síntesis de ácidos nucleicos. Los fármacos más utilizados de este grupo son la daunorrubicina y la doxorrubicina¹. Son muy efectivos contra un amplio espectro de neoplasias sólidas y hematológicas². Pueden causar mielosupresión, mucositis, alopecia, lesiones graves de tejidos por extravasación y cardiotoxicidad¹. Esta última es dependiente de la dosis y se ha comprobado que tiene una incidencia de 2,2 % de los pacientes que recibieron doxorrubicina³ y se ha relacionado con un pronóstico desfavorable, con una mortalidad del 60 % a 2 años⁴.

Esta cardiotoxicidad puede ser de aparición precoz, a medio plazo o debutar tardíamente⁵, por lo que los médicos que revisamos al paciente debemos estar atentos a los signos y síntomas, y a la realización de sus ecocardiogramas de control, en la atención al paciente postquimioterapia.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 70 años que, como únicos antecedentes personales, presentaba poliartritis generalizada severa y linfoma no Hodgkin B difuso de células grandes, estadio IV, por lo que recibió 6 ciclos de R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, hidroxidaunorubicina, sulfato de vincristina y prednisona) hace 5 años, con remisión completa y en seguimiento por el Servicio de Hematología. Se le realizaron ecocardiogramas de control cada 6 meses durante 2 años, el último hacía 3 años, sin observarse alteración cardíaca alguna, con una fracción de eyección mayor del 50 por ciento en todos ellos, sin valvulopatía y alteración de la motilidad cardíaca ni del miocardio. La paciente acudió a su médico de cabecera por disnea moderada, nicturia y tos de predominio nocturno de 2 meses de evolución. A la exploración, presentaba crepitantes bibasales y leves edemas maleolares, sin otros signos ni síntomas de congestión cardiopulmonar. Se realizó una radiografía de tórax en la que se objetivó un moderado pinzamiento de los senos costofrénicos, aumento inespecífico de la trama broncovascular e hilar y líquido en las cisturas. Ante la sospecha de insuficiencia cardíaca es derivada a Cardiología, donde se le realiza un ecocardiograma objetivándose miocardiopatía dilatada con fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 15-20 %, insuficiencia mitral moderada e hipertensión pulmonar severa. En la analítica, prácticamente normal, sólo llamaba la atención un ProBNP 6070 pg/ml (normal hasta 144 pg/ml). Tras 2 días de ingreso, con buena respuesta al diurético y desaparición de los signos de congestión pulmonar, es dada de alta con seguimiento por el Servicio de Cardiología.

Se instauró tratamiento con diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y beta-bloqueantes. Se descartó mediante cateterismo que la causa de la insuficiencia cardíaca fuera por cardiopatía isquémica. En la actualidad la paciente se encuentra estable y mantiene su vida activa y su seguimiento en el hospital.

DISCUSIÓN

La cardiotoxicidad por antraciclinas es un efecto adverso característico y conocido de estas sustancias¹. No se sabe exactamente el mecanismo por el que se produce, pero parece relacionado con la producción de radicales libres por los compuestos hierro-antraciclina^{2,6}. La mortalidad cardíaca de los afectados es 8,2 veces superior a la esperada⁷. Los

factores de riesgo incluyen la dosis total acumulada, la velocidad de administración, antecedentes de hipertensión, sexo femenino, extremos de edad, antecedentes previos de irradiación mediastínica, enfermedad cardíaca preexistente, así como el uso de otros fármacos que lesionan al miocito como trastuzumab o taxanos^{6,8}. La cardiotoxicidad está clasificada en función del tiempo: la aguda se desarrolla con la infusión del fármaco o en las horas posteriores (es transitoria y se observan alteraciones electrocardiográficas inespecíficas), la subaguda se desarrolla de días a semanas después del tratamiento (puede cursar con pericarditis e insuficiencia cardíaca). La toxicidad crónicamente progresiva es la más frecuente; puede ser precoz (durante el primer año después del tratamiento) o tardía (se ha observado hasta 20 años después del tratamiento). Ambas pueden cursar con insuficiencia cardíaca, arritmias y disfunción ventricular¹. Algunos autores piensan que esta clasificación es artificial y que el daño cardíaco empieza con las primeras dosis y va progresando con el paso del tiempo, y que la miocardiotoxicidad crónica tardía es realmente una lesión precoz no detectada al año de finalizar el tratamiento⁹. El seguimiento de estos pacientes contempla controlar la fracción de eyección mediante ecocardiogramas anuales, incluso de por vida¹⁰. El tratamiento de estas lesiones es similar al de las otras causas de insuficiencia cardíaca.

En nuestro caso la paciente tuvo una terapia exitosa con antraciclinas y se le realizó un seguimiento con ecocardiogramas durante 2 años; sin embargo, presentó cardiotoxicidad 3 años después de su último control. Debemos recordar que éste es un efecto adverso mayormente tardío y los esfuerzos deben centrarse en una vigilancia estrecha tanto de la sintomatología como controles con estudios de imágenes.

En los últimos años somos testigos del aumento de la supervivencia en las enfermedades neoplásicas, debido a la efectividad de sustancias como las antraciclinas, por lo que es más frecuente la presencia de estos pacientes en la consulta. Por ello es importante tener en cuenta este antecedente para hacer un correcto cribado de sus efectos secundarios, sobre todo la cardiotoxicidad.

El seguimiento de los pacientes con antecedentes del cáncer corresponde sin duda al oncólogo y al servicio correspondiente, en este caso al hematólogo por tratarse de un linfoma, pero los médicos de familia conocemos al paciente y la atención con-

tinuada que ofrecemos hace que estemos en una situación privilegiada para atenderle y sospechar las complicaciones que surjan de forma precoz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez C, Agustí MA, Tornos P. Cardiotoxicidad tardía inducida por antraciclinas. *Med Clin (Barc)*. 2009; 133 (8): 311-3.
2. Damiani RM, Moura DJ, Viau CM, Caceres RA, Henriques JA, Saffi J. Pathways of cardiac toxicity: comparison between chemotherapeutic drugs doxorubicin and mitoxantrone. *Arch Toxicol*. 2016; 90 (9): 2063-76.
3. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozenzweig M et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1979; 91 (5): 710-7.
4. Plana JC. La quimioterapia y el corazón. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64 (5): 409-15.
5. Fridrik, MA, Jaeger U, Petzer A, Willenbacher W, Keil F, Lang A et al. Cardiotoxicity with rituximab, cyclophosphamide, non-pegylated liposomal doxorubicin, vincristine and prednisolone compared to rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in frontline treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma: a randomised phase-III study from the Austrian Cancer Drug Therapy Working Group [Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie AGMT] (NHL-14). *Eur J Cancer*. 2016; 58: 112-21.
6. Vicente-Hernández B, Sarre-Álvarez D, Rodríguez-Weber FL, Díaz-Greene EJ. Cardiotoxicidad por antracíclicos. *Med Int Méx*. 2015; 31 (5): 567-77.
7. Lindsey ML, Lange RA, Parsons H, Andrews T, Aune GJ. The tell-tale heart: molecular and cellular responses to childhood anthracycline exposure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014; 307 (10): H1379-89.
8. Shahzad MA, Ishtiaq R, Zahid U, Anwer F. Successful recovery and allogeneic stem cell transplant following chemotherapy-induced severe cardiomyopathy: literature review of management and prognostic factors. *BMJ Case Rep [Internet]*. 2016 [citado 18 de Julio de 2017]; 2016. doi:10.1136/bcr-2016-217210.
9. Ruggiero A, Ridola V, Puma N, Molinari F, Coccia P, De Rosa G et al. Anthracycline cardiotoxicity in childhood. *Pediatr Hematol Oncol*. 2008; 25 (4): 261-81.
10. Christiansen S, Autschbach R. Doxorubicin in experimental and clinical heart failure. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006; 30 (4): 611-6.