

Miocardopatía por estrés asociada a Quimioterapia

Martín Naveira, Santiago Corsico, Lucas Datri, Laura Mendez, Victoria Faura, Mauro Dutto, Alfredo Romero, Luciana Bella Quero, Ernesto Korbenfeld, Cintia Novas, Karina Vera, y Carlos Silva

Servicio de Oncología Clínica, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

Resumen

La miocardopatía por estrés es una enfermedad infrecuente caracterizada por dolor precordial típico, elevación de las enzimas cardíacas y cambios electrocardiográficos, sin evidencia de enfermedad coronaria. Es transitoria y no tiene una causa clara desencadenante, aunque el estrés emocional es un factor que pareciera estar involucrado en la mayoría de los casos comunicados.

Como consecuencia del desarrollo diagnóstico de enfermedades cardiovasculares, en los últimos 15 años aumentaron los casos, representando entre el 1-2% de los pacientes que se presentan con dolor precordial y cambios en el electrocardiograma.

La toxicidad cardiológica por la quimioterapia y otros agentes antineoplásicos es conocida, pero el síndrome de takotsubo asociado a quimioterapia es poco frecuente y sólo se registran informes de casos.

Presentamos tres pacientes con miocardopatía por estrés asociado a quimioterapia.

Palabras clave: takotsubo, quimioterapia

Abstract

Stress-induced cardiomyopathy is a rare condition characterized by chest pain, cardiac enzymes elevation and electrocardiogram changes, without evidence of coronary disease. It is transitory and not associated to a clear etiology, although emotional stress is a common factor recognized in most of reported cases.

In the past 15 years, as diagnostic resources for cardiovascular diseases have developed, there has been an increase of this condition, representing 1-2% of patients turning up with chest pain and electrocardiogram changes.

Cardiac toxicity induced by chemotherapy and other antineoplastic agents is well known, though takotsubo cardiomyopathy associated to chemotherapy is rare and only registered in case reports.

We present three patients with stress-induced cardiomyopathy associated to chemotherapy.

Key words: takotsubo, chemotherapy

Introducción

La miocardopatía por estrés, también llamada síndrome de takotsubo, fue descrito por primera vez en 1990 en Japón y está caracterizado por una disfunción sistólica transitoria del ventrículo izquierdo, similar al infarto agudo de miocardio (IAM), en ausencia de compromiso coronario demostrado por angiografía. En la mayoría de los casos, esta disfunción del ventrículo izquierdo se extiende más allá del territorio perfundido por una determinada arteria¹.

Miocardopatía por estrés asociada a Quimioterapia

Martín Naveira, Santiago Corsico, Lucas Datri, Laura Mendez, Victoria Faura, Mauro Dutto, Alfredo Romero, Luciana Bella Quero, Ernesto Korbenfeld, Cintia Novas, Karina Vera, y Carlos Silva

Este síndrome representa entre el 1.7-2.2% de los pacientes que se presentan a la consulta con troponina positiva con sospecha de IAM o con elevación del segmento ST en el electrocardiograma².

En una revisión reciente de esta afección, se describe que el 89.8% de los pacientes son mujeres y el 79% postmenopáusicas³.

El síntoma principal al momento del diagnóstico son dolor precordial (75%), disnea (46.9%) y síncope (7.7%). Algunos desarrollan síntomas y signos de insuficiencia cardíaca, taquiarritmias (incluyendo taquicardia ventricular y fibrilación ventricular), bradiarritmias y paro cardíaco. El 10% puede debutar con shock cardiogénico³.

El estrés psicológico es el factor desencadenante en el 36% de los casos, aunque en la mayoría no se puede determinar la causa del mismo. En varios informes de casos publicados, el síndrome de takotsubo estuvo asociado a quimioterapia, diferenciándose de las típicas toxicidades cardiológicas descritas para los tratamientos oncoespecíficos. Las drogas más frecuentemente vinculadas fueron las fluoropirimidinas⁴.

Dentro de los mecanismos fisiopatológicos propuestos se encuentran el vasoespasmo venoso, las anomalías en la función de la microvasculatura coronaria y la cardiotoxicidad mediada por catecolaminas. Debido a la clara relación con situaciones estresantes, se ha propuesto el rol de las catecolaminas como factor determinante en la fisiopatología de este síndrome. El dosaje de norepinefrina se encuentra elevado en el momento del debut clínico. En el feocromocitoma (tumor secretor de catecolaminas) se evidencia también miocardopatía focal similar al takotsubo, apoyando aún más esta teoría⁵.

Con respecto al área de compromiso miocárdico se observó que en el 81% de los pacientes, la miocardopatía se presenta en la región apical del corazón, adquiriendo la forma de un jarrón típico japonés (de allí su nombre). Esto está en relación con la teoría de las catecolaminas, ya que en dicho sector del corazón hay más receptores beta adrenérgicos⁶.

En una serie de ocho pacientes, a los que se les realizó una biopsia en el momento de la disfunción del ventrículo izquierdo, reveló acumulación intracelular de glucógeno, vacuolas, citoesqueleto desorganizado y aumento de la matriz extracelular. Todos estos cambios fueron reversibles y desaparecieron luego de la resolución clínica y ecográfica⁶.

Para el diagnóstico de miocardopatía por estrés es necesario cumplir con 4 criterios⁷:

- 1) Disfunción sistólica transitoria del ventrículo izquierdo (hipocinesia, acinesia o discinesia).
- 2) Ausencia de enfermedad coronaria obstructiva o evidencia angiográfica de ruptura aguda de placa de ateroma.
- 3) Anormalidades nuevas en el electrocardiograma (elevación del ST y/o inversión de la onda T).
- 4) Ausencia de miocarditis o feocromocitoma.

La mortalidad intrahospitalaria es del 4%. El paciente debe ser internado en unidad coronaria y el tratamiento es el sostén.

Miocardopatía por estrés asociada a Quimioterapia

Martín Naveira, Santiago Corsico, Lucas Datri, Laura Mendez, Victoria Faura, Mauro Dutto, Alfredo Romero, Luciana Bella Quero, Ernesto Korbenfeld, Cintia Novas, Karina Vera, y Carlos Silva

Caso clínico 1

Mujer de 27 años, sin antecedentes clínicos. Diagnóstico de carcinoma seroso papilar de ovario estadio IIIC. Realizó como tratamiento citorreducción primaria completa, continuando adyuvancia con quimioterapia intraperitoneal. En el día 1 del tercer ciclo, durante la infusión de paclitaxel 135mg/m², presentó dolor precordial de alta intensidad asociado a disnea en clase funcional (CF) IV. El ECG mostró infradesnivel de ST e inversión de la onda T en la cara anterolateral, asociado a elevación de troponinas y caída de la fracción de eyección, con hipocinesia global en la evaluación ecocardiográfica.

La cinecoronariografía (CCG) descartó lesiones coronarias oclusivas. La paciente evolucionó con normalización de todos los parámetros.

Caso clínico 2

Mujer de 58 años con antecedentes de depresión y ataques de pánico. Diagnóstico de adenocarcinoma de ovario tipo endometroide recaído y progresado a múltiples líneas terapéuticas. Se encontraba en tratamiento en la cuarta línea tercer ciclo con paclitaxel 80mg/m² semanal. En el transcurso de la infusión desarrolló dolor precordial típico y disnea. El ECG mostró inversión de onda T en la cara anterolateral y aumento de las enzimas cardíacas. La CCG no evidenció enfermedad coronaria. Permaneció en unidad coronaria por 5 días con tratamiento de sostén y normalización del trazado electrocardiográfico.

Debido al deterioro del ECOG la paciente continuó sólo con cuidados paliativos.

Casoclínico3

Mujer de 57 años con diagnóstico de carcinoma escamoso de amígdala derecha estadio IVa (T2 N3a M0). Inició tratamiento de inducción con cisplatino 100mg/m² día 1 más 5FU 1g/m² día 1-4. En el transcurso del tercer día del ciclo 1 presentó dolor precordial intenso, disnea progresiva hasta CF IV con necesidad de ventilación mecánica. El ecodoppler cardíaco evidenció disfunción grave del ventrículo izquierdo y patrón típico de takotsubo (balonamiento apical). La CCG fue normal. Permaneció internada en unidad coronaria con necesidad de drogas vasoactivas por 10 días. Se discontinuó la quimioterapia, realizando tratamiento definitivo con radioterapia. Actualmente se encuentra en control.

Discusión

Si bien la relación entre drogas oncoespecíficas (antraciclina, inhibidores de tirosinquinasa, trastuzumab, flouropirimidinas) y cardiotoxicidad es conocida, es escasa la información disponible sobre takotsubo y quimioterapia⁸.

Miocardopatía por estrés asociada a Quimioterapia

Martín Naveira, Santiago Corsico, Lucas Datri, Laura Mendez, Victoria Faura, Mauro Dutto, Alfredo Romero, Luciana Bella Quero, Ernesto Korbenfeld, Cintia Novas, Karina Vera, y Carlos Silva

Desde el año 2000 fueron descriptos 27 casos asociado a tratamientos oncológicos siendo en su mayoría por quimioterapia (principalmente fluoropirimidinas) aunque también se identificó este síndrome con anticuerpos monoclonales e inhibidores de tirosina quinasa⁹⁻¹¹.

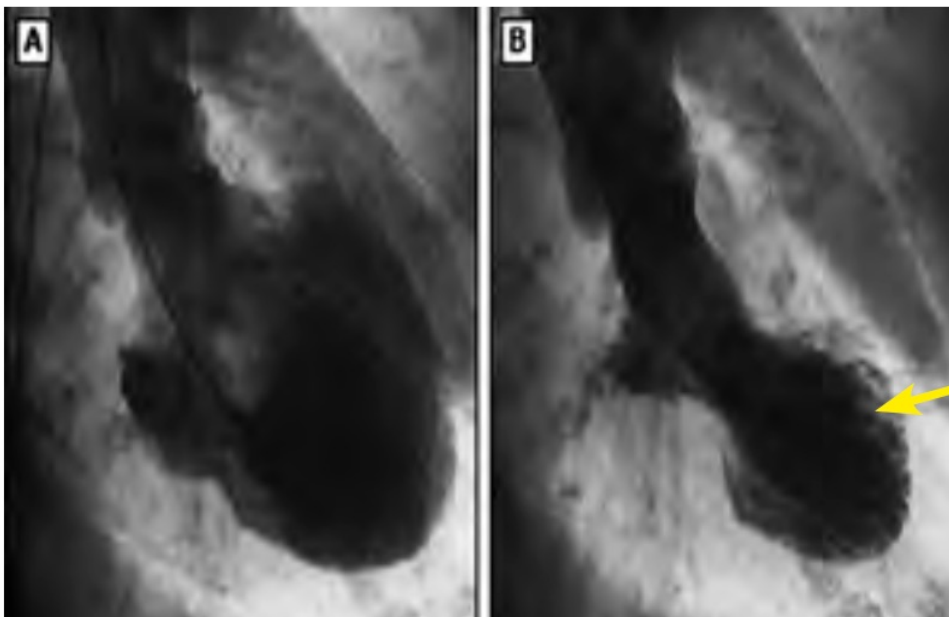
Describimos tres pacientes que desarrollaron dolor precordial como síntoma principal al diagnóstico. En ningún caso presentaban factores de riesgo cardiovascular. La asociación a situaciones estresantes es conocida y posiblemente la enfermedad y el proceso del tratamiento tuvieron implicancia en el desarrollo de esta afección¹².

Resulta interesante señalar que, a diferencia de lo reflejado en la literatura, en el Hospital Británico la principal asociación fue con taxanos.

En conclusión, el síndrome de takotsubo es un evento raro e impredecible en pacientes con cáncer que debe sospecharse clínicamente cuando presentan dolor precordial típico y alto nivel de estrés emocional y físico.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Figura 1. Ventriculografía en donde se observa balonamiento apical. A) Sístole B) Diástole



Bibliografía

1. Sato H, Taiteishi H, Uchida T. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. En: Clinical aspect of myocardial injury: From ischemia to heart failure, Kodama K, Haze K, Hon M (eds), Tokyo, Japón: Kagakuhyouronsha, Tokyo, 1990, p 56-64.

Miocardopatía por estrés asociada a Quimioterapia

Martín Naveira, Santiago Corsico, Lucas Datri, Laura Mendez, Victoria Faura, Mauro Dutto, Alfredo Romero, Luciana Bella Quero, Ernesto Korbenfeld, Cintia Novas, Karina Vera, y Carlos Silva

2. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E . Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J* 2006; 27:1523-9.
3. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015; 373:929-38.
4. Grunwald MR, Howie L, Diaz LA Jr. Takotsubo cardiomyopathy and fluorouracil: case report and review of the literature. *J Clin Oncol* 2012; 30:e11-4.
5. Paur H, Wright PT, Sikkil MB, et al. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a β 2-adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation* 2012; 126:697-706.
6. Nef HM, Möllmann H, Kostin S, et al. Tako-Tsubo cardiomyopathy: intraindividual structural analysis in the acute phase and after functional recovery. *Eur Heart J* 2007; 28:2456-64.
7. Bybee KA, Kara T, Prasad A, et al. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141:858-65.
8. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7:vii155.
9. Ovadia D, Esquenazi Y, Bucay M, Bachier CR. Association between takotsubo cardiomyopathy and axitinib: case report and review of the literature. *J Clin Oncol* 2015; 1:33:e1-3.
10. Numico G, Sicuro M, Silvestris N, et al. Takotsubo syndrome in a patient treated with sunitinib for renal cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:e218-20.
11. Burgy M, Brossat H, Barthelemy P, et al. First report of trastuzumab treatment after postoperative Takotsubo cardiomyopathy. *Anticancer Res* 2014; 34:3579-82.
12. Coen M, Rigamonti F, Roth A, Koessler T. Chemotherapy- induced Takotsubo cardiomyopathy, a case report and review of the literature. *BMC Cancer* 2017; 17:394.