

## Miocardopatía por estrés y oncología. Historia y epidemiología

Maximiliano de Abreu

Servicio de Cardiología, Instituto Alexander Fleming, Servicio de Cardiología, Hospital El Cruce, Buenos Aires, Argentina

La miocardiopatía por estrés (síndrome de takotsubo), desde su primera descripción a principios de los '90, ha generado un número creciente de publicaciones, lo que permitió un mejor conocimiento y una descripción más precisa de sus características epidemiológicas, clínicas, fisiopatológicas y pronósticas<sup>1,2</sup>. En este número de la revista *Oncología Clínica*, Naveira y col. describen tres casos clínicos interpretados como miocardiopatía por estrés desencadenados por la infusión de quimioterapia<sup>3</sup>. Revisaremos algunos aspectos históricos y epidemiológicos para poder comprender lo frecuente (¿o no?) y lo importante (¿o no tanto?) de esta asociación (cáncer-quimioterapia y takotsubo).

Mi primer contacto con un diagnóstico presuntivo de takotsubo fue durante la residencia de cardiología, en el año 2002. Se trataba de un paciente que cumplía criterios de infarto agudo de miocardio con arterias coronarias normales, al que "introducimos" en *PubMed* en busca de diagnósticos alternativos. Así llegamos a la descripción de este síndrome, desconocido por la mayoría de los colegas hasta ese momento. En aquel año apenas 8 trabajos que citaban a este objeto utilizado para la pesca de pulpos en Japón fueron publicados en *PubMed*. El número de publicaciones se incrementó progresivamente (llegando a 526 durante el 2016, año con mayor número de publicaciones relacionadas) dejando de ser una entidad clínica sólo conocida por cardiólogos. En el conocimiento del síndrome nos siguieron los terapeutas, en particular los neurointensivistas, que comenzaron a asociarlo con las ondas T negativas gigantes de la hemorragia subaracnoidea, en algunos casos con falla ventricular izquierda, y con los cuadros de insuficiencia cardíaca con disfunción ventricular aguda en posoperatorios de cirugía no cardíaca. Posteriormente se sumaron los internistas y también los oncólogos, en algunos casos de la mano de los cardio-oncólogos. En el año 2008 se definieron los criterios de la Clínica Mayo para el diagnóstico, que posteriormente fueron actualizados<sup>4</sup> (Tabla 1). En 2011 se creó el Registro Internacional de Takotsubo<sup>5</sup>. Para entonces, los desencadenantes emocionales descriptos inicialmente como causa principal, cedieron su lugar a otros, en su mayoría asociados a estímulo adrenérgico físico (posoperatorios, farmacológicos, insuficiencia ventilatoria, etc.). Hoy en día, a pesar de un mayor conocimiento de esta entidad clínica, no está totalmente definida su fisiopatología, en la que parecen superponerse la "sobrestimulación" adrenérgica con la vasoconstricción, entre otros.

### Criterios diagnósticos del síndrome de takotsubo de la Clínica Mayo

- Alteraciones transitorias en la contractilidad del ventrículo izquierdo (discinesia, hipocinesia o acinesia), con afectación apical o sin ella, extendiéndose más allá del territorio correspondiente a una arteria coronaria; ocasionalmente hay una situación estresante desencadenante, aunque no siempre.
- Ausencia de enfermedad coronaria obstructiva o evidencia angiográfica de rotura de placa.
- Nuevas alteraciones electrocardiográficas (elevación ST o inversión de la onda T) o elevación modesta de troponina.
- Ausencia de feocromocitoma o miocarditis.

En esta etapa del conocimiento, apuntando al interés del oncólogo clínico, es razonable intentar respondernos algunas preguntas: ¿es una entidad clínica más frecuente en el ámbito oncológico que en otros escenarios clínicos?

## Miocardopatía por estrés y oncología. Historia y epidemiología

Maximiliano de Abreu

¿Es la quimioterapia un desencadenante habitual?

El Registro Internacional de Takotsubo publicó en el año 2015 una comunicación de 1750 casos, de los cuales el 36% presentaron desencadenantes físicos (27.7% presentaron desencadenantes emocionales)<sup>6</sup>. Entre los físicos, sólo el 1.3% fueron asociados a enfermedades malignas (oncológicas), mostrando una baja incidencia. Arias y col. también encontraron mayor proporción de desencadenantes físicos que emocionales en un estudio retrospectivo desarrollado en un hospital universitario de Argentina (desencadenantes físicos 44%, emocionales 31%) y una baja incidencia de cáncer (3.5%)<sup>7</sup>. Tornvall y col. no encontraron diferencias significativas en la prevalencia de cáncer en 505 pacientes con takotsubo, en comparación con un grupo control de 1010 pacientes con enfermedad coronaria y otro grupo control de 1007 pacientes sin enfermedad coronaria<sup>8</sup>. Una revisión sistemática de 157 casos de Takotsubo (desencadenados exclusivamente por fármacos) publicados hasta el año 2017, mostró que el 36.6% de estos casos se asociaron a la administración de catecolaminas exógenas, el 31.9% a otros agentes adrenérgicos, y el 8.9% a quimioterápicos (capecitabine o 5-FU, en todos los casos)<sup>9</sup>. Se han descrito en la literatura otras drogas quimioterápicas asociadas a takotsubo, como también los inhibidores de tirosina quinasa y algunos anticuerpos monoclonales, con menor frecuencia. Por ello, la información actual no parece demostrar una asociación muy importante entre cáncer y takotsubo. La medicación oncológica tampoco parece ser un desencadenante muy frecuente. Desai y col. describieron sólo 562 casos de takotsubo entre 1.067.977 de hospitalizaciones asociadas a quimioterapia<sup>10</sup>. Sin embargo, es innegable que, como lo describe el trabajo de Naveira y col., en algunos casos existe una relación temporal clara entre la infusión de quimioterapia y el desarrollo de takotsubo, independientemente de su baja incidencia. También podemos preguntarnos si esta relación es específica de ciertas drogas oncológicas, o sólo está relacionada con el estrés psíquico y físico que implica una enfermedad oncológica. Es probable que la mayor frecuencia de takotsubo asociado a drogas de un mismo grupo (5-FU y capecitabine, mucho más frecuentes) como desencadenante, y la baja incidencia de takotsubo en pacientes con cáncer, nos estén mostrando cierto "efecto específico" de este subtipo de drogas oncológicas sobre las demás, aunque no excluyente de otras.

Es importante señalar que, en el contexto de una enfermedad de reciente descubrimiento y descripción, todos los aportes al conocimiento de la misma, como el trabajo de Naveira y col., constituyen un avance importante.

### Bibliografía

1. Sato H, Tateishi H, Uchida T, et al. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. En: Kodama K, Haze K, Hon M (eds), Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure. Tokyo, Japón: Kagaku Hyoronsha, 1990, pp 56-64.
2. Dote K, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara M. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases. J Cardiol 1991; 21: 203-14.
3. Naveira M, Corsico S, Datri L, et al. Miocardopatía por estrés asociada quimioterapia. Oncología Clínica 2019; 24:27-9.
4. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. Am Heart J 2008; 155:408-17.
5. TAKOTSUBO International Registry. En: www.takotsubo-registry.com; consultado 15/3/2019.
6. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical features and outcomes of Takotsubo (stress) cardiomyopathy. N Engl J Med 2015; 373:929-38.
7. Arias AM, Lucas LO, Espinosa E, et al. Características clínicas y evolutivas del síndrome de Takotsubo en un hospital

## Miocardopatía por estrés y oncología. Historia y epidemiología

Maximiliano de Abreu

universitario. Rev Argent Cardiol 2018; 86:90-5.

8. Tornvall P, Collste O, Ehrenborg E, Jarnberg-Petterson H. A case-control study of risk markers and mortality in Takotsubo stress cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2016; 67:1931-6.

9. Coen M, Rigamonti F, Roth A, Koessler T. Chemotherapy- induced Takotsubo cardiomyopathy, a case report and review of the literatura. BMC Cancer 2017; 17:394.

10. Desai R, Abbas SA, Goyal H, et al. Frequency of Takotsubo cardiomyopathy in adult patients receiving chemotherapy (from a 5-Year Nationwide Inpatient Study). Am J Cardiol 2019; 123:667-73.