

Cáncer, quimioterapia y un corazón roto. Reporte de un caso de cardiomiopatía de Takotsubo asociada a quimioterapia

Chemotherapy, cancer, and broken heart. Case report of cardiomyopathy takotsubo linked chemotherapy

Tatiana G. Coca-Caycho^{1,a}, Piero Custodio-Sánchez^{1,b}

RESUMEN

Introducción: El nexo entre quimioterapia y Cardiomiopatía de Takotsubo es cada vez más reconocido en años recientes, pero aunque la causalidad está establecida, los reportes aún son escasos, la cantidad de fármacos relacionados es creciente y los mecanismos de acción no están completamente dilucidados. **Reporte de caso:** Se presenta el caso de una paciente con Mieloma Múltiple que luego de una sesión de quimioterapia con Ciclofosfamida y Talidomida, desarrolla de forma súbita un cuadro compatible con síndrome coronario agudo; fue sometida a una angiografía que mostró arterias coronarias sin lesiones significativas, y balonamiento apical, hallazgos consistentes con Cardiomiopatía de Takotsubo. **Conclusiones:** La Miocardiopatía de Takotsubo puede representar una forma de disfunción cardíaca dentro del espectro de la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia, que difiere de la forma más común que es la toxicidad por dosis acumulada. Dada la cantidad creciente de casos reportados, incluso la presencia de recidiva tras la re administración del mismo agente quimioterápico, deben identificarse adecuadamente los implicados y evitar su uso en pacientes de alto riesgo.

Palabras clave: Takotsubo, Cáncer, Quimioterapia. (Fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Introduction: The link between chemotherapy and Takotsubo cardiomyopathy has become increasingly recognized in recent years, although causality remains to be established and the mechanism of action is not yet fully understood. **Case Report:** Here we present the case of a patient with Multiple Myeloma, that after of cytotoxic treatment with cyclophosphamide and thalidomide, developed coronary acute syndrome. She went onto have coronary angiography that demonstrated unobstructed coronary arteries and Apical ballooning, consistent with Takotsubo Cardiomyopathy. **Conclusion:** Takotsubo cardiomyopathy may represent a form of cardiac dysfunction within the spectrum of chemotherapy-induced cardiac toxicity that differs from the more common cumulative-dosing toxicity. Given the increasing amount of case report, and the presence of recurrence after the re administration from the same chemotherapy agent; must be properly identified and avoid its use in high risk patient.

Keywords: Takotsubo; Cancer; Chemotherapy (Source: DeCS-BIREME).

INTRODUCCIÓN

La incidencia anual de Miocardiopatía de Takotsubo (MT) en los Estados Unidos ha mostrado un incremento de 111 por millón a 438 por millón en la población general en el período comprendido entre 2007 al 2013⁽¹⁰⁾. Desafortunadamente, esta patología conlleva a una morbimortalidad intrahospitalaria significativa estimada en 4,5%-5,6%⁽¹¹⁾. En adición a los factores precipitantes comunes, el cáncer también ha sido identificado como un potencial precipitante para el desarrollo de MT con un rango que va desde el 4 al 29% de los casos; siendo también la MT implicada como un fenómeno paraneoplásico, como complicación después del tratamiento quirúrgico, de la radioterapia; y en otros incluso se ha sido sugerido que la quimioterapia es la culpable, incluso más que el cáncer en sí mismo.

En un estudio llevado a cabo por Rupak Desai y colaboradores, con una data recolectada de su Registro Nacional de Pacientes Hospitalizados en EEUU, en el período comprendido entre los años 2010 y 2014, se

1. Servicio de Cardiología, Hospital Nacional Almirante Aguirre, Chiclayo, Perú.
a. Médico Cardiólogo e Intensivista.
b. Médico Cardiólogo Intervencionista.

identificó una incidencia media de 53 nuevos casos de MT por cada 100,000 pacientes hospitalizados que recibieron quimioterapia, con un crecimiento importante de 8,6 nuevos casos de MT por cada 100,000 pacientes que reciben quimioterapia por año⁽⁴⁾.

Decir que el desarrollo de MT en pacientes que reciben quimioterapia está relacionado al cáncer mismo, a un efecto directo de quimioterapia, a la liberación de catecolaminas a partir de un estresor físico o psicológico, o a la combinación de etiologías es difícil de dilucidar. Sin embargo, durante este mismo registro, el hecho de que las admisiones fueran de emergencia o no electivas (72%) sugieren que la causa principal es debido al efecto directo de la quimioterapia⁽⁴⁾.

Múltiples fármacos para tratar el cáncer han sido relacionados al desarrollo de MT. Desde el 2000, 27 casos de medicamentos para tratar el cáncer han sido asociados a Miocardiopatía de Takotsubo y reportados en la literatura, 19 atribuidos a quimioterapia, 6 a anticuerpos monoclonales y 2 a terapias con inhibidores de la tirocincinasa. Dentro de los 27 casos, 11 (40,7%) tenían al 5-fluorouracilo como parte de su régimen, 8 tuvieron sin embargo, poliquimioterapia⁽²⁾.

El 5-Fluorouracilo causa cardiotoxicidad en alrededor de 2-4% y es la droga más comúnmente asociada a Miocardiopatía de Takotsubo, debido probablemente a lo ubicuo del uso de esta droga en oncología. Ozturk y colaboradores han propuesto un posible mecanismo patogénico de la MT asociada al 5 - fluorouracilo, que comprende la formación de microtrombos circulantes debido a la generación de un complejo kaliceina-trombina mediado por 5 -fluorouracilo que finalmente causa la disfunción ventricular^(1,2).

La cardiotoxicidad también ha sido ocasionalmente reportada con citarabina, ciclofosfamida, etopósido. De ellos, sólo citarabina y ciclofosfamida han tenido asociación probable con Miocardiopatía Takotsubo, sin embargo los mecanismos fisiopatológicos no están dilucidados⁽⁵⁾.

Debido a que la MT no es tan benigna como se pensaba, especialmente en ese grupo de pacientes, nos queda por dilucidar los mecanismos fisiopatológicos implicados, e identificar de manera fiable y costo efectiva aquellos factores que se puedan relacionar con las recurrencias, así como determinar terapias específicas que puedan mejorar el pronóstico.

REPORTE DEL CASO

Se cita el caso de una paciente mujer de 85 años, con antecedentes de Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus; diagnosticada con Mieloma Múltiple 4 meses

antes de su ingreso, en tratamiento quimioterápico con Ciclofosfamida y Talidomida. Medicación Habitual: Irbersartán 300 mg/día; Linagliptina 5 mg/día; Ácido Acetilsalicílico 100 mg/día.

Ingresó por Emergencia a 2 días de recibir 4to Ciclo de Quimioterapia, refiriendo 6 horas antes de su ingreso dolor torácico opresivo EVA 6/10 y disnea progresiva, al ingreso es marcada y en reposo. Funciones vitales: Presión Arterial: 210/120 mmHg, Frecuencia cardíaca: 96 latidos por minuto, frecuencia respiratoria: 32 respiraciones por minuto, SO₂:89% FiO₂: 50%; en mal estado general, polipneica, con apoyo de O₂ por Máscara de Venturi a 15 L/m. Palidez de piel y mucosas, edema de miembros inferiores hasta región pretibial +/-++. Murmullo Vesicular pasa en ambos hemitórax, crepitantes hasta 2/3 inferiores de ambos hemitórax. Ruidos cardíacos rítmicos, taquicárdicos, buena intensidad, no se auscultan soplos. Abdomen blando, depresible, no doloroso. Despierta, orientada, sin signos de focalización.

Primer EKG: Ritmo sinusal, FC: 90 lpm, elevación del ST 1 mm en I, aVL, patrón de repolarización precoz de V2-V4. Segundo EKG (12:00 am): Ritmo sinusal, FC: 72 lpm, elevación del ST 1mm de V1 -V3 (Ver Figura N° 1).

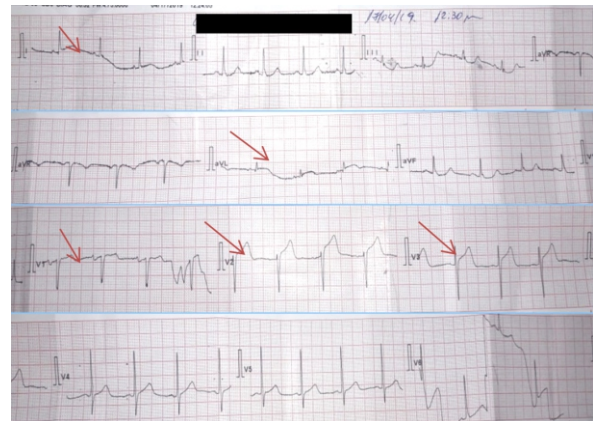


Figura N° 1: 2do EKG que muestra elevación del ST apicolateral

Analítica al ingreso: Hemograma: Leucocitos: 6860 (Linfocitos: 7%, Segmentados 79%, Monocitos: 12%; Hb: 9.4 gr/dl; Plaquetas: 462 000; Glucosa: 247 mg/dL; Urea: 25 mg/dL, Creatinina: 1.03 gr/dL, CPK Total: 128; CPK MB: 58.4 (VN: 0-24 U/L); No se dosó Troponina. Examen de Orina, tiempo de protrombina, tromboplastina y fibrinógeno sin alteraciones. Radiografía de Tórax: Espirada, borramiento hiliar bilateral, infiltrado alveolar bilateral a predominio de bases, ICT: 0.55. Derrame Pleural Derecho (Ver Figura N° 2).



Figura N° 2. Radiografía Tórax al ingreso

Se cataloga y maneja como Edema Agudo de Pulmón, a descartar etiología Isquémica vs Angina Secundaria, con mejoría parcial y ausencia de angina, sin embargo con cambios electrocardiográficos sugerentes de etiología isquémica y ecocardiografía bedside que muestra Discinesia Apical y Función sistólica disminuida (FE: 40%), incidentalmente líneas B abundantes en ambos campos pulmonares; por lo que pasa a Sala de Hemodinamia; siendo el resultado de la Angiografía Coronaria realizada: Arterias Coronarias sin lesiones angiográficas significativas. Discinesia apical e Hipercinesia basal, en relación a Síndrome de Takotsubo. Función sistólica disminuida, FEVI 35% (Figura N° 3 y 4).

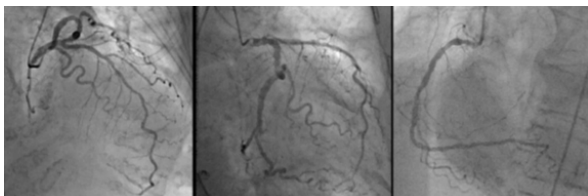


Figura N° 3. Cateterismo Cardíaco muestra Arterias Coronarias sin lesiones significativas.

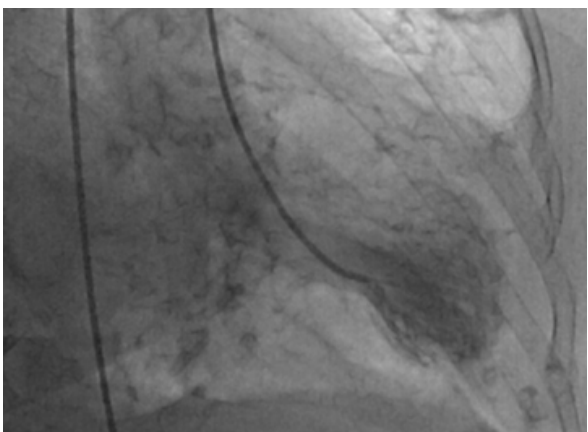


Figura N° 4. Cateterismo Cardíaco muestra Balonamiento Apical típico durante la sístole

Paciente es admitida en nuestra Unidad de Cuidados Críticos Cardiovasculares para continuar manejo de Falla Cardíaca, con evolución favorable, siguiendo el EKG, los cambios típicos descritos en la enfermedad, siendo dada de alta a los 5 días de su ingreso, con recuperación posterior de la función ventricular de forma progresiva.

DISCUSION

La paciente reportada en este caso, recibió quimioterapia con Ciclofosfamida y Talidomida; dentro de estos dos agentes, solamente la Ciclofosfamida ha sido reportada como una posible asociación causal de la MT, por lo que adquiere importancia el registro y reporte del mismo para contribuir a la creciente data de quimioterápicos asociados a MT.

No existía en este caso la presencia de un estresor emocional, por lo que se establece como factor causal a la quimioterapia que había recibido 2 días antes del ingreso. La forma de presentación que exhibe, es una forma grave, acompañada de la presencia de Falla Cardíaca, lo cual es frecuente, siendo descrito en casi la mitad de los pacientes que desarrollan Takotsubo tras la administración de quimioterapia (45,4%); datos coincidentes además con el universo de pacientes con MT en los cuales la falla cardíaca intrahospitalaria es la complicación más frecuente, aumentando su incidencia si se asocia a mayor edad y comorbilidades⁽⁴⁾.

Si bien es cierto no hay reportes a largo plazo en este subgrupo de pacientes que desarrollan MT en el transcurso de la quimioterapia. Los estudios realizados en pacientes con MT muestran una alta prevalencia de falla cardíaca aguda con necesidad de apoyo inotrópico y/o ventilación mecánica, ya sea esta invasiva o no invasiva, con una incidencia de shock cardiogénico que va desde el 2,8 al 12,4%. La literatura actual muestra una mortalidad elevada a largo y corto plazo en aquellos pacientes en los cuales la MT se complica con shock cardiogénico (66,7%), sobre un seguimiento máximo de 3.6 años⁽¹²⁾.

En un estudio alemán donde se incluyó 114 pacientes diagnosticados con MT en el período comprendido entre Enero 2003 a Setiembre del 2017, se realizó seguimiento a 5 años en pacientes que presentaron como complicación de la MT, falla cardiopulmonar (definida por el uso de inotrópicos y/o necesidad de apoyo ventilatorio), estimando la mortalidad anual de estos pacientes en 22,7%. Dada la importancia de tales hallazgos es recomendable el seguimiento cercano de estos pacientes al alta⁽¹²⁾.

En este caso, nuestra paciente ingresa complicada con Falla Cardíaca requiriendo apoyo con Ventilación Mecánica No Invasiva, la cual no se instala por falta de ventiladores a su ingreso en emergencia, lo cual no evita sin embargo, ubicarla dentro de estos pacientes de alto riesgo ya descritos, y que la hacen tributaria de

un seguimiento cercano.

Actualmente no hay guías específicas que dirijan las decisiones acerca de la elección del quimioterápico en el caso de requerirlo a futuro. Basados en opiniones de expertos, los agentes cardiotoxicos deben ser evitados y opciones quimioterápicas alternativas incluidas busulfán o melfalán deberían ser considerados^(5,7); siendo además ellos, alternativas válidas para el tratamiento del Mieloma Múltiple que es la patología de base en nuestra paciente.

En conclusión este caso refleja como muchos otros, la posibilidad de que los agentes quimioterapéuticos puedan contribuir al desarrollo de Miocardiopatía de Takotsubo, adicionando información a la actual cantidad limitada de literatura que documenta este potencial nexo, habiéndose planteado además, opinión que compartimos, de que la MT de Takotsubo puede representar una forma de disfunción cardiaca dentro del espectro de la cardiotoxicidad inducida por quimioterapia, que difiere de la forma más común que es la toxicidad por dosis acumulada.

Conflictos de interés: Los autores niegan conflictos de interés.

Financiamiento: Autofinanciado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fakhri Y, Dalsgaard M, Nielsen D, Madsen PL. 5-Fluorouracil-induced acute reversible heart failure not explained by coronary spasms, myocarditis or takotsubo: lessons from MRI. *BMJ case reports*. 2016;2016:bcr2015213783.
2. Monika Budnik, Jakub Kucharz, Paweł Wiechno, Tomasz Demkow, Janusz Kochanowski, Elżbieta Gorska, and Grzegorz O. Chemotherapy-Induced Takotsubo Syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1114: 19-29.
3. Ghadri JR, Cammann VL, Templin C. The International Takotsubo Registry: rationale, design, objectives, and first results. *Heart Fail Clin*. 2016; 12:597-603.
4. Rupak Desai, MBBS; Shabber A Abbas; Hemant Goyal, MD, FACP; Ashwin Durairaj, MDd; Hee Kong Fong, MDe; et al., Frequency of Takotsubo Cardiomyopathy in Adult Patients Receiving Chemotherapy (From a 5-year Nationwide Inpatient Study). *Am J Cardiol*. 2019; 123(4):667-673.
5. Matteo Coen, Fabio Rigamonti, Arnaud Roth and Thibaud Koessler. Case Report: Chemotherapy-induced Takotsubo cardiomyopathy, a case report and review of the literature. *BMC Cancer*. 2017 (17):394.
6. K. Sattler, I. El-Battrawy, S. Lang, X. Zhou, K. Schramm, F. Kronbach, S. Roger, M. Behnes, J. Kuschyk, M. Borggreffe, I. Akin. Prevalence of cancer in Takotsubo cardiomyopathy: Short and long-term outcome. *Int J Cardiol*. 2017;(238):159-165.
7. Tamir Malley and Edmund Watson. Case Report: A case of Takotsubo cardiomyopathy after chemotherapy. *Oxford Medical Case Reports*, 2016, 55-58.
8. Jelena R. Ghadri, MD,, Ken Kato, MD, PHD, Victoria L. Cammann et al, Long-Term Prognosis of Patients With Takotsubo Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:874-82.
9. Stanley F. Fernandez, Manreet Basra and John M. Canty; Case Report: Takotsubo Cardiomyopathy Following Initial Chemotherapy; *Clinic Experiment Cardiol* 2011, 2:124.
10. Voudris KV, Vidovich MI. CRT-100.85 Epidemiology and Predictors of In-hospital Mortality of Takotsubo Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:S24.
11. Singh K, Carson K, Shah R, Sawhney G, Singh B, Parsaik A, Gilutz H, Usmani Z, Horowitz J. Meta-analysis of clinical correlates of acute mortality in takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2014;113:1420-1428.
12. Stiermaier, T. et al. Incidence, determinants and prognostic relevance of cardiogenic shock in patients with Takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2016;5(6):489-496.

Correspondencia

Tatiana G. Coca Caycho

Correo: tatygisell27@yahoo.com

Revisión de pares

Recibido: 15/02/2019

Aceptado: 20/03/2019