

Disfunción cardíaca subclínica en pacientes oncológicos: reporte de un caso

Enrique Ruiz-Mori* ^{1,2,a}; Leonor E. Ayala-Bustamante ²; Edgar Quispe Silvestre ²; Rowel Rolando Rivas Flores ²; Jorge Vicente Burgos Bustamante ^{1,2}

RESUMEN:

La cardiotoxicidad es una entidad clínica relativamente nueva que, en caso de insuficiencia cardíaca, es un marcador de mal pronóstico en sobrevivientes de cáncer que han recibido, con mayor frecuencia, tratamiento con antraciclinas o trastuzumab. En estos pacientes, la detección de la disfunción cardíaca en estadio subclínico permite descubrir precozmente el compromiso miocárdico y evitar un mayor daño al corazón. El incremento de troponina I y los avances tecnológicos en imágenes como el Strain Longitudinal Global permiten detectar esta condición. Presentamos el caso de una paciente de 17 años diagnosticada de osteosarcoma en la pierna izquierda y que recibió antraciclinas. En la evaluación cardiovascular fue asintomática, con función ventricular izquierda normal (60 %), *strain* disminuido (-15 %) y troponina I elevada (115 ng/mL). Se diagnosticó disfunción cardíaca asintomática, y se indicó carvedilol 6,25 mg/día. Luego de 3 meses de tratamiento el *strain* se normalizó (-20 %) y la troponina I (19 ng/mL). Este caso es un ejemplo de la utilidad de las nuevas unidades de cardio-oncología que permiten evaluar, diagnosticar y tratar precozmente a los pacientes oncológicos, para evitar la cardiotoxicidad y su respectiva mortalidad.

Palabras clave: Cardio-oncología; Cardiotoxicidad; Antraciclinas; Trastuzumab; Deformación cardíaca; Troponina I (Fuente: DeCS BIREME).

Subclinical cardiac dysfunction in cancer patients: a case report

ABSTRACT

Cardiotoxicity is a relatively new clinical entity which, in the case of heart failure, is a marker of poor prognosis in cancer survivors who have received more frequent treatments with anthracyclines or trastuzumab. In these patients, detecting a cardiac dysfunction in the subclinical stage allows revealing early myocardial involvement and avoiding further damage to the heart. The increase in troponin I and the technological advances in imaging, such as the global longitudinal strain, enable the detection of this condition. This case report involves a 17-year-old female patient who was diagnosed with osteosarcoma in her left leg and received anthracyclines. In the cardiovascular evaluation, she was asymptomatic, and showed normal left ventricular function (60 %), decreased strain rate (-15 %) and elevated troponin I levels (115 ng/mL). Asymptomatic cardiac dysfunction was diagnosed and carvedilol 6.25 mg/day was prescribed. After 3 months of treatment, the strain rate (-20 %) and troponin I levels (19 ng/mL) returned to normal. This is an example of the usefulness of new cardio-oncology units that allow cancer patients to be evaluated, diagnosed and treated early in order to avoid cardiotoxicity and the resulting mortality.

Keywords: Cardio-oncology; Cardiotoxicity; Anthracyclines; Trastuzumab; Cardiac strain; Troponin I (Source: MeSH NLM).

1 Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana. Lima, Perú.

2 Unidad de Cardio-Oncología. INEN.

a Jefe del Servicio de Cardiología del INEN.

*Autor corresponsal

INTRODUCCIÓN

La tendencia actual es que la mortalidad del cáncer va disminuyendo gracias a una detección más temprana, así como por los adelantos en su tratamiento. Sin embargo, algunas de las nuevas drogas antineoplásicas pueden afectar, directa o indirectamente, al corazón y ocasionar una entidad clínica relativamente nueva denominada “cardiotoxicidad”⁽¹⁾. En los próximos años, la población de sobrevivientes al cáncer crecerá, se estima que, para la próxima década, en Estados Unidos la cifra será de 18 millones, lo que significa un incremento de 30 % de supervivientes; pero el riesgo por muerte cardiaca y por muerte súbita será 5,9 y 3,9 veces mayor en la población que recibió terapia oncológica⁽²⁾. El *Childhood Cancer Survivor Study* reportó que luego de 15 a 25 años de ser diagnosticados de cáncer, los niños que sobrevivieron tuvieron 8,2 veces más frecuencia de muerte cardiaca, 15 veces más de desarrollar insuficiencia cardiaca y 10 veces más de enfermedad coronaria isquémica⁽³⁾.

En 1967, Charlotte Tan⁽⁴⁾ publicó uno de los primeros trabajos acerca de daño miocárdico por uso de daunorrubicina en niños con leucemia, pero es hasta 1996 que la Dra. Daniela Cardinale, del Instituto Europeo de Oncología en Milán, empieza a utilizar el término “cardiotoxicidad” como una nueva disciplina para referirse al efecto tóxico de las terapias antineoplásicas en el corazón⁽⁵⁾.

El compromiso cardiaco por el tratamiento del cáncer a la fecha es muy amplio, y se puede manifestar como:

- Cardiopatía isquémica
- Insuficiencia cardiaca
- Arritmias cardiacas y prolongación del QT
- Hipertensión arterial
- Enfermedad tromboembólica venosa o arterial
- Pericarditis

Sin embargo, la cardiotoxicidad se describía clásicamente como la entidad clínica que podía abarcar desde la disfunción ventricular izquierda asintomática transitoria, hasta la muerte por insuficiencia cardiaca, y se relacionaba con mayor frecuencia al uso de los antraciclínicos pero, actualmente, se registran también con otros nuevos fármacos oncológicos. La ecocardiografía y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo son los parámetros tradicionales para evaluar el daño. Gracias a la tecnología en imágenes surgen nuevos métodos, como el de valorar el grado de deformación o *strain* miocárdico para descubrir la disfunción cardiaca en un estadio subclínico. Este estudio es de gran trascendencia clínica, porque permitiría descubrir precozmente el compromiso miocárdico y actuar para evitar un mayor daño.

CARDIOTOXICIDAD

Según la Sociedad Americana de Ecocardiografía y la Asociación

Europea de Imagen Cardiovascular se definirá cardiotoxicidad a una disminución de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) > 10 % con respecto al basal, o con valores menores del límite inferior de la normalidad (53 %).

Esta disminución debe confirmarse con un estudio repetido después de 2 a 3 semanas del estudio diagnóstico inicial⁽⁶⁾.

INSUFICIENCIA CARDIACA Y ANTINEOPLÁSICOS

La disfunción ventricular sintomática o asintomática por efecto del tratamiento oncológico es una reacción secundaria relativamente frecuente, pero con alta mortalidad. La insuficiencia cardiaca inducida por las antraciclínicas tiene un mal pronóstico, con una mortalidad a dos años de un 60 %⁽⁷⁾. Los medicamentos antineoplásicos se clasifican según el riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca en tres categorías:

Riesgo alto: antraciclínicas, ciclofosfamida y trastuzumab.
Riesgo moderado: docetaxel, pertuzumab, sunitinib, sorafenib.
Riesgo bajo: bevacizumab, dasatinib, imatinib y lapatinib⁽⁸⁾.

ANTRACICLINAS

Son fármacos muy útiles en el tratamiento del cáncer desde los años 50, pero tienen su mayor limitante en su dosis y el riesgo de daño miocárdico. Químicamente, son antibióticos denominados “citostáticos” por su efecto antitumoral. El primero de su clase es la daunorrubicina obtenida del *Streptomyces peucetius*. Las antraciclínicas actúan como un agente intercalante que se inserta a la doble hélice del ADN, interfiere así con la replicación, la transcripción y la reparación lo que facilita su degradación⁽⁹⁾.

La frecuencia de insuficiencia cardiaca por antraciclínicas es muy variable, si consideramos diversos factores que influyen en su desarrollo. El clásico reporte de Von Hoff mostró 3 % con una dosis acumulada de doxorubicina de 400 mg/m², 7 % a una dosis de 550, y 18 % a 700 mg/m². Se ha estimado en 5 % de insuficiencia cardiaca con una dosis acumulada de 300 mg/m², y se hace la referencia de toxicidad subclínica en un rango de 0 % a 57 %⁽¹⁰⁾. Si el paciente desarrolla miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardiaca, el pronóstico es malo, con una mortalidad de 50 % a los 7 años de seguimiento.

Mecanismos de cardiotoxicidad por antraciclínicas: El mecanismo de la cardiotoxicidad por antraciclínicas no se conoce con exactitud. Las hipótesis más difundidas son dos: El primer mecanismo es la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO). Al ingresar las antraciclínicas a las células sufren una serie de procesos redox, por lo que el grupo quinona ubicado en el anillo B de las antraciclínicas se reduce formando un radical semiquinona, el cual se oxida y produce la formación masiva de radicales libres, ocasionando alteraciones antioxidantes y proinflamatorias que afectan tanto al ADN como a las mitocondrias, lo que conlleva a la

muerte celular. La generación de ERO es producto de la vía enzimática a través de la cadena respiratoria mitocondrial, o de una vía no enzimática a través del hierro. La antraciclina también interactúa con el hierro intracelular, formando un complejo con el hierro férrico que produce una exagerada formación de ERO: estos complejos afectan a la cardiolipina (constituyente de la membrana de las organelas) lo que finalmente destruye a las membranas lipídicas mitocondriales, del retículo endoplasmático (RES) y celulares, esto provoca el descenso del calcio intracelular y, por ende, un detrimento de la función miocárdica. Un factor que influye a un mayor daño de las ERO es que el músculo cardíaco tiene una baja capacidad antioxidante, los niveles de catalasa y de superóxido dismutasa son reducidos en comparación con otros tejidos ^(11,12).

Un segundo mecanismo, propuesto por Sui Zhang, es el efecto de las antraciclina en las topoisomerasas. Las topoisomerasas tienen un rol importante sobre la estructura del ADN: intervienen en el enrollamiento (para ser almacenado), y también participan en su desenrollamiento, en el momento de la replicación. Existen dos tipos de topoisomerasas: la 1 actúa sobre una de las dos cadenas del ADN y así facilita su transcripción; y la 2, que corta ambas cadenas. A su vez, la topoisomerasa 2 presenta dos isoenzimas Top 2α y Top 2β. La Top 2α se encuentra en las células cancerosas como en las que participan en fase de proliferación, la actividad antitumoral de los antraciclínicos es formar complejo Top2α-adriamicina-ADN lo que ocasiona apoptosis. La Top 2β se encuentra en los cardiomiocitos, los antraciclínicos actúan en estas isoenzimas activando el p53, lo que provoca muerte celular temprana de estas células y la pérdida de las miofibrillas del músculo cardíaco. Además, el complejo Top 2β-adriamicina bloquea a los promotores de los PPAR-gamma alfa y beta, lo que facilita el incremento de ERO y la disfunción mitocondrial. La toxicidad por antraciclina es dependiente de la dosis e irreversible, que ocasiona primero una disfunción diastólica, que debe considerarse como un predictor de riesgo y, en forma tardía, una disfunción sistólica ^(12,13).

Tipos de cardiotoxicidad por antraciclina

Según la Dra. Daniela Cardinale, la cardiotoxicidad es un

fenómeno continuo y único, que empieza con la injuria celular y terminaría en la insuficiencia cardíaca ⁽¹⁴⁾; clásicamente, se puede clasificar de acuerdo al tiempo de presentación en tres grupos:

Cardiotoxicidad aguda y subaguda: se presenta desde el inicio del esquema farmacológico hasta 2 semanas después de finalizar la terapia. Los tipos más frecuentes son las arritmias cardíacas, cambios en el electrocardiograma (trastornos de la repolarización ventricular), prolongación del intervalo QT, pericarditis o miocarditis. Es poco frecuente, independiente de la dosis y transitoria.

Cardiotoxicidad crónica temprana: aparece durante el primer año de haber terminado la terapia oncológica, y está relacionada con signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. Es dosis-dependiente e irreversible.

Cardiotoxicidad crónica tardía: se evidencia después del primer año de haber concluido el régimen terapéutico, incluso luego de décadas. Incluye la disfunción ventricular y la insuficiencia cardíaca ⁽⁸⁾.

Factores de riesgo de cardiotoxicidad por antraciclina ^(6,15):

1. Dosis total acumulada: con >250 mg/m² de doxorubicina o equivalente se incrementa el riesgo.
2. Velocidad de administración: la velocidad lenta es menos cardiotoxicidad
3. Radioterapia mediastinal: altas dosis >30 Gy
4. Otras terapias: trastuzumab, ciclofosfamida en altas dosis, taxanos, cisplatino, mitomicina
5. Edad >70 años y menores de 15 años (los niños son más sensibles)
6. Sexo femenino
7. Raza negra
8. Factores genéticos: trisomía 21
9. Desnutrición
10. Hipertensión arterial
11. Enfermedad cardiovascular previa: cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca
12. Insuficiencia renal

Tabla 1. Dosis acumulada límite de antraciclina ⁽¹⁶⁾

	Fármaco	Dosis límite
Antraciclina	Doxorrubicina	450-550 mg/m ²
	Epirrubicina	650 mg/m ²
	Daunorrubicina	400-550 mg/m ²
	Idarrubicina	150-225 mg/m ²
Antraquinonas	Mitoxantrona	120-140 mg/m ²

TRASTUZUMAB

El trastuzumab forma parte de la nueva terapia biológica en el cáncer, es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el dominio extracelular del receptor del HER2neu (receptor del factor de crecimiento epidérmico) que es un receptor tirosinquinasa transmembrana, que estaría funcionando como un protooncogén. La familia está constituida por 4 tipos de receptores: HER1, HER2, HER3 y HER4. Trastuzumab tiene alta afinidad y especificidad por el receptor HER2. Este gen se encuentra sobreexpresado y amplificado en un 25 a 30 % de pacientes con cáncer de mama y se asocia a mal pronóstico ⁽¹⁷⁾.

La cardiotoxicidad sintomática por trastuzumab es de 3 a 7 %, mientras que la reducción asintomática de la función cardíaca es de un 10 %. En el caso del uso conjunto con antraciclinas, la toxicidad se incrementa hasta un 27 %, por lo que el riesgo disminuye si se administra trastuzumab al menos 90 días después de finalizar las antraciclinas ⁽¹⁸⁾.

Mecanismos de cardiotoxicidad por trastuzumab: La neuregulina es una proteína producida por el endotelio microvascular coronario y el endocardio. Esta proteína se une al receptor HER4, el cual se heterodimeriza con el HER2, lo cual favorece la fosforilación del ATP y el acoplamiento mecánico del miocito. El trastuzumab, al bloquear al receptor HER2 en los cardiomiocitos, provocaría una

depleción de ATP y una alteración de la función contráctil. Generalmente, se observa una reducción de la función ventricular izquierda asintomática. Rara vez evoluciona hacia una franca insuficiencia cardíaca irreversible ^(1, 8, 19).

Factores de riesgo de cardiotoxicidad por trastuzumab:

- Exposición previa a antraciclinas
- Edad mayor de 50 años
- Enfermedad cardiovascular
- Radiación mediastinal

TIPOS DE CARDIOTOXICIDAD

Existen dos tipos de cardiotoxicidad inducida por fármacos antineoplásicos según Suter y Ewer (Tabla 2):

- Tipo I: Es la cardiotoxicidad característica de las antraciclinas y de agentes alquilantes (por ejemplo, la ciclofosfamida), es irreversible, ocasiona pérdida de células (necrosis/apoptosis), es dosis-dependiente y está causada por la formación de radicales libres, estrés oxidativo y desorden miofibrilar. Tiene el peor pronóstico.
- Tipo II: Este tipo es característico de fármacos como el trastuzumab, es reversible, produce disfunción celular (mitocondrial y de proteínas) (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de cardiotoxicidad

	TIPO 1	TIPO 2
Mecanismo celular	Similar a las antraciclinas	Similar al trastuzumab
Ultraestructura	Muerte celular	Disfunción celular
	Vacuolas, daño miofibrilar, necrosis	Disfunción mitocondrial
Dosis relacionada	Acumulativa	No acumulativa
Reversibilidad	Irreversible	Reversible
Pronóstico	Peor	Mejor

MONITOREO PARA EVITAR LA CARDIOTOXICIDAD ^(6,15)

La Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica recomienda la estratificación del riesgo de disfunción cardíaca antes del inicio del tratamiento del cáncer potencialmente cardiotoxico. Los pacientes con función cardíaca límite (FEVI de 50 a 55 %) y con comorbilidades cardíacas tienen un riesgo de 3,6 a 11,8

veces mayor para desarrollar disfunción cardíaca ⁽²⁰⁾.

El monitoreo consta de los siguientes pasos:

1. Evaluación de los factores de riesgo, recomendar a los pacientes el control de la presión arterial, no fumar, mantener el nivel de lípidos en rangos normales y modificar a estilos de vida favorables

2. Evaluación clínica basal
3. Electrocardiograma basal y periódico
4. Ecocardiograma: si es posible Strain Longitudinal Global (SLG)
5. Biomarcadores: troponina I y, en casos especiales, ProBNP
6. Conclusión final conjuntamente con el oncólogo clínico para elección de quimioterapia personalizada

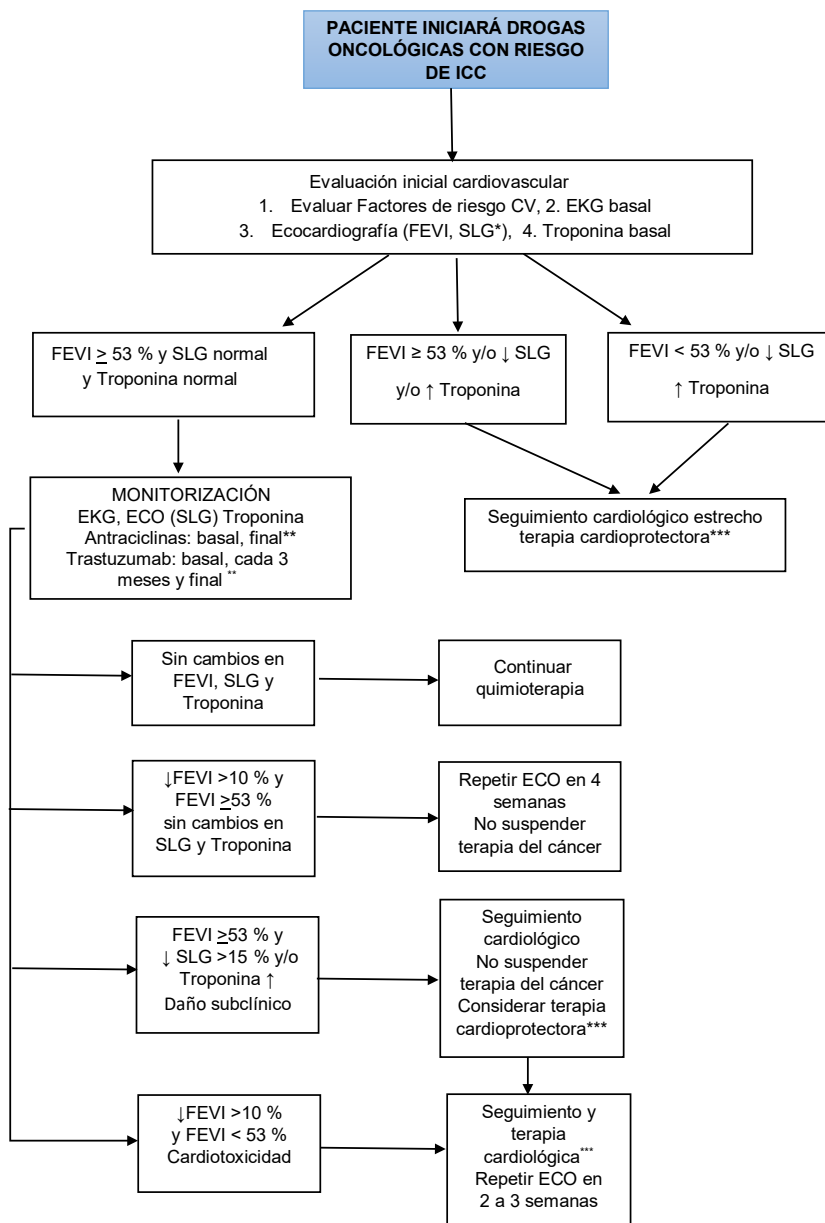


Figura 1. Flujo de seguimiento de paciente que recibirá antraciclínicos o trastuzumab

* Ideal Strain Longitudinal Global

**En caso determinado, seguimiento más continuo

*** Iniciar drogas cardioprotectoras

El consenso de expertos para la evaluación de imágenes de múltiples modalidades del paciente adulto durante y después de la terapia oncológica recomienda un ecocardiograma basal (ecocardiografía 3D y SLG, si la tecnología está disponible) que incluya el cálculo de la FEVI ^(21,22).

Antraciclina:

1. Recomendaciones con FEVI <45% del basal:
 - Medirla a los 250 a 300 mg/m² de dosis acumulada de doxorubicina.
 - Medirla a los 450 mg/m² de dosis acumulada.
 - Medirla antes de cada dosis después de los 450 mg/m² de dosis acumulada.
 - Descontinuar temporalmente la quimioterapia si hay una caída $\geq 10\%$ de la FEVI basal o la FEVI es <45%.
2. Recomendaciones
 - Si hay una caída $\geq 10\%$ de la FEVI basal o la FEVI es <45%.
Interrumpir 1 mes y reevaluar
 - Reiniciar si la FEVI es >45%.

Trastuzumab:

Tener una FEVI <45% se asocia como factor de riesgo para desarrollar la falla cardíaca. Por ello, al inicio de un régimen con este tipo de medicación siempre se debe:

1. Tener una FEVI basal con ecografía 3D (idealmente) o ecografía 2D.
2. Evaluación del Strain Longitudinal Global (SLG) por ecocardiografía de rastreo de moteado (*Speckle Tracking*).
3. Medición de troponina I.

Se debe remitir a cardiología si:

1. FEVI < 53% (Considerar confirmación con RNM).
2. SLG menor de límite inferior normal.
3. Troponina I positiva.

Se realiza seguimiento cada 3 meses durante la terapia si:

1. FEVI > 53%.
2. SLG mayor del límite inferior normal.
3. Troponina I negativa.

Interrumpir 1 mes y reevaluar:

1. Si la FEVI disminuye más del 15% o FEVI < 40%
2. Reiniciar si FEVI > 40%

Identificación temprana de disfunción cardíaca relacionada con la terapéutica del cáncer (DCRTC):

La vigilancia y detección de DCRTC se realiza mediante el uso de la FEVI derivada de la ecocardiografía y, más recientemente, de imágenes de deformación miocárdica (*Strain*); estableciendo el estadio B de insuficiencia cardíaca, y se pueda iniciar la terapia respectiva; el

cálculo exacto de los volúmenes del VI en la evaluación de la remodelación del VI; y la identificación potencial de situaciones donde los cambios en las condiciones de carga pueden estar jugando un papel en los cambios de la FEVI o de la deformación miocárdica. El cálculo preciso de la FEVI debe hacerse con el mejor método disponible en el laboratorio de ecocardiografía (idealmente, ecocardiografía 3D) ^(23,24).

Estrategias cardioprotectoras con antraciclina:

- Alterar estructura de la antraciclina (epirubicina)
- Cambios en la farmacocinética (preparaciones liposomales que eviten el ingreso al endotelio y al miocardio, pero sí puede difundir al tumor) .
- Modificar la pauta de administración (Infusión continua 24-96 h vs bolos).
- Agentes cardioprotectores (dexrazoxano que actúa como quelador del hierro y reduce la mortalidad tanto en niños como adultos, sin disminuir el efecto de la quimioterapia).

Manejo temprano de la cardiotoxicidad: Individualizado

1. Descontinuar la quimioterapia temporalmente.
2. Iniciar Inhibidores de la ECA/ARA II, o betabloqueadores tipo carvedilol y nebivolol.
3. Estatinas de alta potencia según algunos estudios in vitro.
4. Inhibidores de la aldosterona, hay estudios iniciales.

Monitorización a largo plazo:

No hay acuerdo en cómo realizarlo. Hay que establecer el riesgo de toxicidad y los de alto riesgo (dosis recibida de antraciclina >250 mg/m² o ≥ 35 Gy de radioterapia torácica o terapias combinadas). Se propone realizar un ecocardiograma a los 2 años de finalizado el tratamiento y después cada 5 años, y en mujeres debe realizarse antes y al final de la gestación.

EXÁMENES AUXILIARES:

a) Ecocardiografía: Es la técnica de elección para valorar la función cardíaca. A través de la ecocardiografía se pueden obtener la siguiente información:

1. Evaluación de la función diastólica del ventrículo izquierdo, para lo cual se pueden determinar: la función diastólica del ventrículo izquierdo a través del patrón de llenado mitral (onda E/onda A), el *doppler* tisular, relación E/e'.
2. Índice de rendimiento cardíaco o TEI que expresa un valor en relación a la función sisto-diastólica del ventrículo izquierdo.
3. Fracción de eyección: que es el valor de referencia de la función cardíaca, para lo cual se utiliza el método de Simpson. La FEVI por técnica tridimensional tiene menos variabilidad (5,8%) ⁽²⁵⁾. Una reducción del 10% de la FEVI define la cardiotoxicidad. Su mayor limitante

entre otros es que tiene baja sensibilidad para detectar cambios menores de la función cardíaca y no sirve como un elemento de pronóstico en el paciente en tratamiento oncológico.

4. *Strain* o deformación miocárdica y la velocidad de deformación o *strain rate*. El más utilizado es el Strain Longitudinal Global (SLG), y una reducción en más del 15 % del valor basal se considera indicador de disfunción subclínica del ventrículo izquierdo (estadio B de la insuficiencia cardíaca) y sugiere como el mejor predictor de cardiotoxicidad ⁽²⁶⁾.

b) Técnicas imagenológicas adicionales:

1. Resonancia magnética nuclear:

Se puede utilizar en casos en que las imágenes por ecocardiografía no fuesen adecuadas. Permite evaluar con mayor exactitud que la ecocardiografía la función cardíaca.

2. Medicina nuclear:

Permite una mejor evaluación de la fracción de eyección; sin embargo, se somete al paciente a radiación ionizante.

c) Biomarcadores: las troponinas sirven para detectar precozmente el daño del cardiomiocito y es un predictor de morbilidad y mortalidad cardiovascular, por lo que se recomienda tener un control basal y controles posteriores según protocolos. El más utilizado es la troponina I. La evaluación integral de la fracción de eyección, el SLG y troponina I pueden permitir detectar la disfunción ventricular subclínica y establecer una terapia cardioprotectora evitando el mayor daño de la función cardíaca. Los péptidos natriuréticos permiten una evaluación de estados de sobrecarga de volumen en las cavidades cardíacas, presentes en la disfunción de ventrículo izquierdo; su valor puede aumentar cuando la insuficiencia cardíaca está en estadio subclínico ⁽²⁷⁾.

d) Biopsia endomiocárdica: es el método más seguro para diagnosticar el daño miocárdico; sin embargo, es

un procedimiento invasivo que los pacientes no aceptan con facilidad.

CASO CLINICO

Mujer de 17 años de edad, natural y procedente de Lima. Acude a Consultorio Externo del INEN el 17-9-2018 por dolor en pierna izquierda de 2 meses de evolución. Sin antecedentes cardiovasculares de importancia. Asintomática cardiovascular: no angina de pecho, no palpitaciones, tolera el decúbito, no falta de aire.

Fue diagnosticada de osteosarcoma primario tibial proximal izquierda el 25 de setiembre del 2018. TEM de tórax no metástasis. Inició quimioterapia el 22 octubre del 2018 con adriamicina (37,5 mg/m²) y cisplatino (60 mg/m²). Luego MAP: metotrexate, doxorubicina y platino (mayo a julio 2019). El 19 de agosto del 2019 se realiza evaluación por uso de antraciclinas (450 mg/m²).

Examen físico

PA: 100/60 mmHg. Frecuencia cardíaca :90 lat/min

Peso 52 kg. Talla: 1,61 m

Ruidos cardíacos rítmicos y regulares

No tercer ruido. No soplos

Miembros inferiores: sin edemas. Pulsos periféricos: normales

Radiografía de tórax: normal

Electrocardiograma: normal

Exámenes auxiliares:

Ecocardiografía: Función sistólica de ventrículo izquierdo normal. Fracción de eyección 60%. Strain Longitudinal Global (SLG) - 15 %

Troponina I: 115 ng/mL (VN: 34 ng/L)

Conclusión: disfunción ventricular izquierda asintomática. Se indica carvedilol 6,25 mg/día por tres meses.

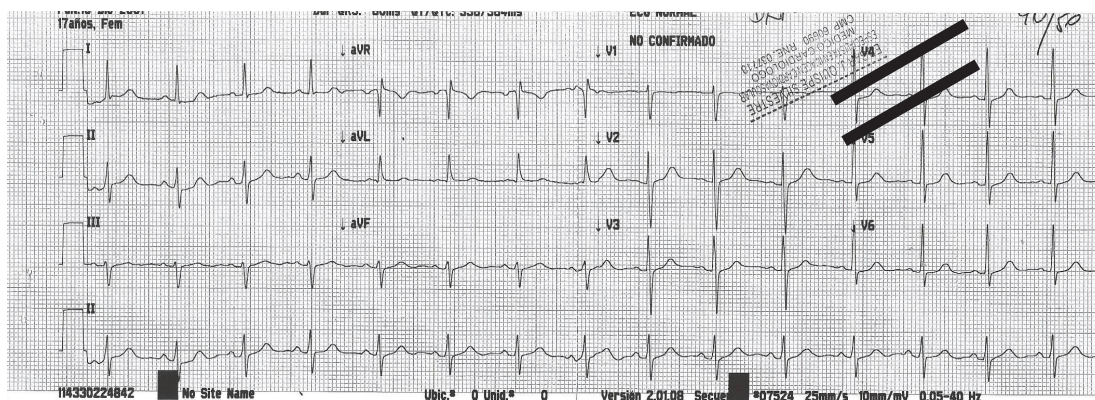


Figura 2. Electrocardiograma dentro de límites normales



Figura 3 A, B, C. Ecocardiografía y Strain Longitudinal Global

Seguimiento:

Control el 26-11-2019 asintomática cardiovascular.

Ecocardiografía:

Función sistólica de ventrículo izquierdo normal.

Fracción de eyección 62 %. SLG - 20 %. Troponina I: 19 ng/mL (VN 34 ng/L).

DISCUSIÓN

El caso que se presenta es un ejemplo de la situación actual de un numeroso grupo de pacientes oncológicos. La supervivencia de los pacientes con cáncer crece cada vez más, lo cual es un logro en el campo de la medicina. Una enfermedad que hasta no hace mucho era sinónimo de muerte, en las dos últimas décadas ha tenido un cambio muy importante gracias a la detección cada vez más temprana, a los nuevos tratamientos que incluyen nuevos avances en los procedimientos quirúrgicos, la nueva tecnología en la radioterapia y los nuevos fármacos. Así, en Canadá, entre el 2001 y 2010, la mortalidad en mujeres ha disminuido en 1,2 % por año y en hombres 1,8 % por año (28).

Sin embargo, muchos de los fármacos oncológicos y/o el uso de la radioterapia torácica tienen efectos colaterales sobre el corazón, que, con relativa frecuencia, ocasionan la muerte del paciente, después de recuperarse del cáncer. Esta condición clínica se conoce con el término de “cardiotoxicidad” que, en este momento, se puede prevenir, diagnosticar y tratar; por lo que surge una nueva subespecialidad, la Cardio-Oncología, que estudia las complicaciones cardiovasculares derivadas de los tratamientos oncológicos, las cuales deben tratarse en las unidades de esta especialidad (17).

Las unidades funcionales de Cardio-Oncología son multidisciplinarias, participan oncólogos, cardiólogos, hematólogos, radioterapeutas, especialistas afines, y enfermeras. Realizan la evaluación integral del paciente oncológico, establecen el estado de riesgo para desarrollar cardiotoxicidad, plantean un diagnóstico lo más precoz posible, o definen una estrategia de tratamiento y

seguimiento en el paciente que ya desarrolló un daño cardíaco hasta la supervivencia posterior (29). Y una tarea final que ha sido la base del desarrollo de la medicina, la investigación y la divulgación del conocimiento que permita a los médicos mantenerse en la vanguardia de los grandes adelantos para la salud de la población (1,18). El éxito de estas unidades interdisciplinarias radica en la colaboración entre sus miembros, que abordan el problema desde diferentes puntos de vista, pero con un solo objetivo, el paciente.

La medicina moderna ya no es la clásica profesión del tratamiento, debe ser de prevención. Precisamente, este caso clínico muestra a una paciente asintomática cardiovascular y con función cardíaca preservada, hasta no hace mucho tiempo no se le hubiera prestado mayor interés, y posteriormente hubiera desarrollado insuficiencia cardíaca, condición que implica una alta mortalidad. Sin embargo, en las unidades de Cardio-Oncología, al utilizar los nuevos protocolos y equipos de alta tecnología, emplea nuevos parámetros como Strain Longitudinal Global y la medición de troponina I que, en este caso, se encontraban alterados, y se estableció el diagnóstico de disfunción ventricular izquierda asintomática. La paciente recibió el tratamiento respectivo y se evitó el avance a una insuficiencia cardíaca, cumpliendo así el objetivo de propugnar la prevención.

Contribuciones de los autores: ER, LA, EQ, RR y JB participaron en la concepción, realización, redacción y revisión de la versión final.

Fuentes de financiamiento: Este artículo ha sido financiado por los autores.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Hameau R, Gabrielli L, Garrido M, Guzman AM, Retamal I, Vacarezza MJ, et al. Cardiotoxicidad inducida por tratamientos oncológicos. Fundamentos para la implementación de equipos de Cardio-Oncología.






- Rev Med Chile 2018; 146:68-77.
2. Force T, Kolaja KL. Cardiotoxicity of kinase inhibitors: the prediction and translation of preclinical models to clinical outcomes. *Nat Rev Drug Discov.* 2011; 10: 111-26.
 3. T. Curigliano G, Cardinale D, Dent S, Criscitiello C, Aseyev O, Lenihan D, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: Epidemiology, detection, and management. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66: 309-25.
 4. Tan C, Tasaka H, Yu KP, Murphy ML, Karnofsky DA. Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of Neoplastic Disease Clinical Evaluation with Special Reference to Childhood Leukemia. *Cancer.* 1967; 20 (3): 333-353.
 5. Cardinale D. A new frontier: cardio-oncology. *Cardiología.* 1996; 41(9): 887-91..
 6. López-Fernández T, García AM, Beltrán A, Montero A, García R, Mazón P, et al. Cario-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. *Rev Esp Cardiol.* 2017; 70(6): 474-86.
 7. Smith L, Cornelius V, Plummer C. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer.* 2010; 10: 337.
 8. Morales-Yera R, Sierra-Pérez L, Triana-Díaz A. Cardiotoxicidad inducida por quimioterapia. *CorSalud.* 2018; 10(1): 68-77.
 9. Ruiz-Mori E, Pacheco C. Manual de Cardion Oncología. 1a ed. Lima: Unigraph; 2018. Capítulo 3: Medicamentos Quimioterápicos y corazón; p. 13-28.
 10. Cárdenas-Cardós R. Mecanismos de cardiotoxicidad de la quimioterapia. *GAMO.* 2009; 8(3): 3-7.
 11. Ruiz.Mori E, Ayala-Bustamante LA, Burgos-Bustamante J. Insuficiencia cardíaca por quimioterapia. *Rev Soc Per Med Interna.* 2016; 29(2): 59-64.
 12. Yeh E, Ewer M, Moslehi J, Dlugosz-Danecka M, Banchs J, Chang H-M et al. Mechanisms and clinical course of cardiovascular toxicity of cancer treatment I. *Oncology. Seminars in Oncology.* 2019; 46: 397-402.
 13. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalife T, Lu LS, Lyu YL, Liu LF, Yeh ET. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med.* 2012; 18: 1639-42.
 14. Cardinale D, Barac A, Torbicki A, Khandheria B, Lenihan D, Minotti G. Cardio-oncological management of patients. *Seminars in Oncology.* 2019; 46: 408-13.
 15. Virizuela JA, García AM, de las Peñas R, Santaballa A, Andrés R, Beato C, et al. SEOM clinical guidelines on cardiovascular toxicity. *Clin Transl Oncol.* 2019; 21(1): 94-105.
 16. Lax J, Piñero D. Consenso de diagnóstico, prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad por tratamiento médico del cáncer. *Rev Arg Cardiol.* 2013; 81(5): 1-64.
 17. Florenzano F, Venegas P. Prevención de la cardiotoxicidad en pacientes que reciben quimioterapia. *Rev Med Clin Condes.* 2012; 23(6): 772-81.
 18. Ganame J, Lepori A. Cardiotoxicidad posquimioterapia: la magnitud del problema. *Revista CONAREC.* 2017; 33(138): 16-21.
 19. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J.* 2013; 34: 1102-11.
 20. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2017; 35: 893-911.
 21. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014; 27: 911-39.
 22. Zhang KW, Finkelman BS, Gulati G, Narayan HK, Upshaw J, Narayan V, et al. Abnormalities in 3-dimensional left ventricular mechanics with anthracycline chemotherapy are associated with systolic and diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol Img.* 2018; 11: 1059-68.
 23. Santoro C, Arpino G, Esposito R, Lembo M, Paciolla I, Cardalesi C, et al. 2D and 3D strain for detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients: a balance with feasibility. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017; 18: 930-6.
 24. Mousavi N, Tan TC, Ali M, Halpern EF, Wang L, Scherrer-Crosbie M. Echocardiographic parameters of left ventricular size and function as predictors of symptomatic heart failure in patients with a left ventricular ejection fraction of 50-59 % treated with anthracyclines. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015; 16: 977-84.
 25. Thavendirathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popović ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61: 77-84.
 26. Reborido N, Parma G, Noria S, Schiavone A, Bonelli A, Lluberas R. Strain bidimensional para detección precoz de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo inducida por agentes quimioterápicos. *Rev Urug Cardiol.* 2016; 31: 266-76.
 27. Tajiri K, Aonuma K, Sekine I. Cardio-oncology: a multidisciplinary approach for detection, prevention and management of cardiac dysfunction in cancer patients. *Jpn J Clin Oncol.* 2017; 47(8): 678-82.
 28. Virani SA, Dent S, Brezden-Masley C, Clarke B, Davis MK, Jassal DS, et al. Canadian Cardiovascular Society guidelines for evaluation and management of cardiovascular complications of cancer therapy. *Can J Cardiol.* 2016; 32: 831-41.
 29. Nholá L, Villarraga H. Fundamentos de las unidades de cardio-oncología. *Rev Esp Cardiol.* 2017; 70(7): 583-9.

Correspondencia:

Enrique Ruiz Mori
 Dirección: Daniel A. Robles 234. Pueblo Libre, Lima
 Teléfono: 998788580
 Correo electrónico: cruizm@usmp.pe

Recibido: 21 de diciembre de 2019
 Evaluado: 06 de febrero de 2020
 Aprobado: 12 de febrero de 2020

© La revista. Publicado por Universidad de San Martín de Porres, Perú.
 Licencia de Creative Commons Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

- ORCID iDs**
- Enrique Ruiz-Mori  <https://orcid.org/0000-0003-1248-5482>
 - Leonor Ayala Bustamante  <https://orcid.org/0000-0002-1445-3268>
 - Edgar Quispe Silvestre  <https://orcid.org/0000-0003-4431-1882>
 - Rowel Rolando Rivas Flores  <https://orcid.org/0000-0002-7410-019X>
 - Jorge Vicente Burgos Bustamante  <https://orcid.org/0000-0001-8848-7586>