

Cardiotoxicidad por quimioterapéuticos en pacientes con enfermedades hematológicas malignas en Sancti Spíritus, Cuba

Brisaida Carmenate Hernández¹

Resumen

Introducción Con la introducción de nuevos fármacos a la quimioterapia convencional se han aumentado considerablemente las tasas de cura y remisión de las enfermedades malignas. Simultáneamente se ha obtenido una disminución de las tasas de morbilidad y mortalidad secundarias a las enfermedades oncológicas y oncohematológicas y por tanto mejor pronóstico. La supervivencia de estos pacientes puede ser, en muchos casos, suficientemente larga para que puedan observarse efectos secundarios cardíacos de las terapias utilizadas. Con el objetivo de determinar la incidencia de cardiotoxicidad se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y prospectivo.

Material y métodos La muestra la constituyó el total de pacientes que acudieron al Hospital Docente Universitario “Camilo Cienfuegos” de la provincia de Sancti Spíritus en Cuba durante el período entre julio del 2013 y febrero del 2015 y que fueron diagnosticados y tratados por enfermedades hematológicas malignas. Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, patología diagnosticada y protocolo de quimioterapia, en relación con las siguientes variables ecocardiográficas: fracción de eyección ventricular izquierda, función diastólica, grosor de la pared, función valvular y diámetro de las cavidades.

Resultados y conclusiones Como resultados fundamentales, se halló que la afectación más temprana y frecuente estuvo en la función diastólica, seguida de las alteraciones de la disminución de la fracción de eyección ventricular y el aumento del diámetro de las cavidades.

Palabras clave

Enfermedades hematológicas malignas, cardiotoxicidad, quimioterapéuticos, ecocardiografía.

■ INTRODUCCIÓN

Si bien las enfermedades cardiovasculares se consideran la primera causa de muerte en occidente, en estudios donde se exige que la palabra cáncer aparezca en los certificados de defunción, ésta es la principal causa de muerte.(1)

Con la introducción de nuevos fármacos en la quimioterapia convencional se ha aumentado considerablemente las tasas de cura y de remisión de las enfermedades malignas. Igualmente se ha obtenido una disminución de las tasas de morbilidad y mortalidad secundarias a las enfermedades oncológicas y oncohematológicas y por tanto un mejor pronóstico. Al punto de considerarse actualmente que el cáncer es una enfermedad tratable como la hipertensión o el lupus.

Ya desde 1967 se reportó falla cardíaca en niños tratados por leucemia con doxorubicina. Desde entonces se ha

incrementado el conocimiento sobre la cardiotoxicidad como efecto adverso de la quimioterapia. Los citostáticos de la clase de las antraciclinas han sido claramente asociados con este problema, pero también otros pueden causarlo, aunque no haya sido tan ampliamente documentado.

El resultado neto es el surgimiento de una cohorte de pacientes cuya supervivencia puede ser suficientemente larga para que puedan observarse efectos secundarios cardíacos de las terapias utilizadas. Muchos supervivientes tienen complicaciones cardiovasculares que pueden afectar su calidad de vida, incluso años después de haber terminado el tratamiento. Esto sin contar que la cardiotoxicidad puede reducir la tolerabilidad y consecuentemente la dosis y la duración de la terapia, y por ello, potencialmente, reducir la eficacia curativa. La cardiotoxicidad potencial debiera ser determinada antes de comenzar el tratamiento, y tomarse medidas preventivas para el manejo de dichos efectos.(2)

Los eventos cardíacos asociados a la quimioterapia varían;

¹ Especialista de 1er. grado en Medicina General Integral, residente de tercer año de Cardiología, Universidad de Ciencias Médicas “Dr. Faustino Pérez Hernández”, Sancti Spíritus, Cuba

pueden ocurrir de manera aguda (durante o poco tiempo después del tratamiento), subaguda (durante días o semanas después de completada la quimioterapia) o crónica (semanas o meses después de la administración de la droga). También pueden ser una secuela tardía muchos años después de terminado el tratamiento. Estos eventos pueden consistir en cambios moderados de la presión arterial, trombosis, cambios electrocardiográficos, arritmias, miocarditis, pericarditis, infarto del miocardio, miocardiopatía, insuficiencia cardiaca (insuficiencia cardiaca izquierda) e insuficiencia cardiaca congestiva. Pueden depender de las dosis administradas durante cada fase o de la dosis total acumulada, o incluso pueden ser completamente independientes de la dosis.(3)

El objetivo del presente estudio fue determinar la incidencia de cardiotoxicidad y su gravedad en pacientes que reciben quimioterapia por enfermedades hematológicas malignas.

■ MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y prospectivo en el Hospital Docente Universitario “Camilo Cienfuegos” de la provincia de Sancti Spíritus, en el período entre julio del 2013 y febrero del 2015.

El universo lo conformaron los pacientes que asistieron a la consulta de Hematología de dicho hospital, y fueron diagnosticados como portadores de enfermedades hematológicas malignas. La muestra se conformó con el 100% de ese universo (N=89).

Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, patología diagnosticada, protocolo de quimioterapia, en relación con las variables ecocardiográficas objeto directo del estudio: fracción de eyeccción ventricular izquierda, función diastólica, grosor de la pared, diámetro de las cavidades y función valvular, para lo cual se implementó un protocolo de seguimiento cada 2 meses con ecocardiografía bidimensional y Doppler continuo.

La evolución de cada paciente se siguió durante cuatro consultas a lo largo del estudio. Estas consultas se realizaban durante seis turnos los primeros lunes, y los segundos y terceros miércoles de cada mes.

■ RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La Tabla 1 muestra los pacientes con enfermedades hematológicas malignas tratados en el Hospital Docente Universitario “Camilo Cienfuegos” de la provincia de Sancti Spíritus, entre julio del 2013 y febrero del 2015 según la patología diagnosticada y el sexo.

Como se observa en la Tabla 1, las enfermedades hematológicas malignas más frecuentes en el estudio fueron los linfomas no Hodgkin, seguidos del mieloma múltiple y del linfoma o enfermedad de Hodgkin. En casi todos los casos predominó el sexo masculino para una tasa de incidencia de 2:1 respecto al femenino. Los linfomas no Hodgkin son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas

Tabla 1: Pacientes según la patología y el sexo

Tipo de patología	Número de pacientes	%	Sexo			
			M	%	F	%
Linfoma no Hodgkin	44	49.44	32	72.73	12	27.27
Enfermedad de Hodgkin	13	14.61	8	61.54	5	38.46
Mieloma múltiple	15	16.85	9	60	6	40
Leucemia linfoide aguda	4	4.49	1	25	3	75
Leucemia linfoide crónica	6	6.74	4	66.67	2	33.33
Leucemia mieloide aguda	3	3.37	2	66.67	1	33.33
Leucemia mieloide crónica	4	4.49	3	75	1	25
Total (N)	89	99.99	59	66.29	30	33.71

Fuente: Historia clínica de los pacientes

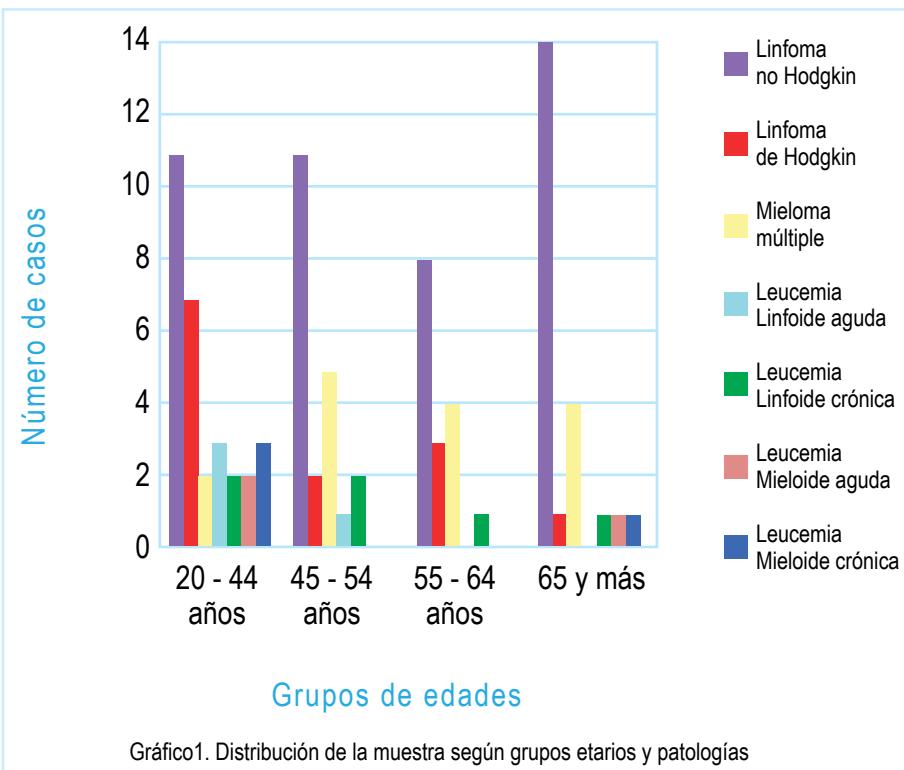
por gran variabilidad genética, citológica, morfológica y múltiples perfiles de marcadores inmunológicos. Los más frecuentes son los linfomas difusos de linfocitos B grandes (31%) y el folicular (22%), seguidos por el linfoma de linfocitos pequeños (6%) y el de células del manto (6%).(5,6) No existe en la actualidad una clasificación (ni siquiera la de consenso WHO / REAL(7) que satisfaga completamente las expectativas en cuanto al manejo clínico-terapéutico y al pronóstico de estos pacientes.(8) Por ello se les reúne bajo un grupo general, lo que hace que se convierta estadísticamente en el más representado de todos los grupos de estas enfermedades onco-hematológicas en cualquier reporte o bibliografía revisada.(5,6,9)

Esto coincide plenamente con lo reportado por Yeh y Bickford en su trabajo sobre las complicaciones en el tratamiento del cáncer.(10)

Por lo explicado anteriormente, el linfoma no Hodgkin predominó en todos los grupos etarios con mayor incidencia en el grupo de edades de 65 años en adelante. Entre las patologías restantes prevaleció la enfermedad de Hodgkin como segunda más frecuente en el grupo más joven; mientras que el mieloma múltiple fue el segundo más frecuente en los grupos de pacientes mayores de 45 años.

La enfermedad de Hodgkin representa el 1% de todas las neoplasias malignas e incide con una frecuencia de 3-3.5 nuevos casos por 100.000 habitantes y año. La curva de incidencia según la edad es típicamente bimodal, con un pico en los adultos jóvenes entre 15 y 35 años y otro después de los 55 años. Esto se aprecia parcialmente en los resultados del trabajo realizado, se observa en la tabla que el mayor número de casos con esta enfermedad (53,8%) estuvo en el grupo de 20-44 años, lo que coincide con lo reportado en el referido trabajo de Yeh y Bickford.(10,11)

2 Nota a posteriori: En el 2016 se espera la salida de una revisión de la Clasificación de 2008 de la OMS, aunque se augura que tampoco resolverá el problema del todo, pero mejorará la información existente, enfatizando los avances de mayor impacto y agregando de manera provisional un número limitado de entidades nuevas.(20)



Como se puede apreciar en la Tabla 2, de las variables ecocardiográficas de función cardiovascular medidas en los pacientes, se encontraron alteraciones más frecuentemente en la función diastólica, seguida de la disminución en la fracción de eyección ventricular izquierda, con muy poca diferencia de las restantes.

Según informan Wojtacki y colaboradores en su trabajo sobre este tema, la cardiotoxicidad por antraciclinas, que puede aparecer con dosis acumuladas de 450–500mg/m² de doxorubicina y 950–1000mg/m² de epirrubicina y análogos, puede llegar a limitar el empleo posterior de nuevos fármacos antineoplásicos causantes de toxicidad cardiaca.(12)

En este tipo de pacientes es complicado correlacionar la cardiotoxicidad con la utilización de un solo fármaco, ya que la utilización de terapias combinadas, el empleo de radioterapia, la preexistencia de enfermedades cardiovasculares y la enfermedad maligna de base, contribuyen por diferentes mecanismos a la aparición de cardiotoxicidad grave.(12) Esta misma situación se presenta en nuestro estudio, a la hora de tratar de determinar el esquema o protocolo de tratamiento que más cardiotoxicidad produjo en nuestros pacientes.

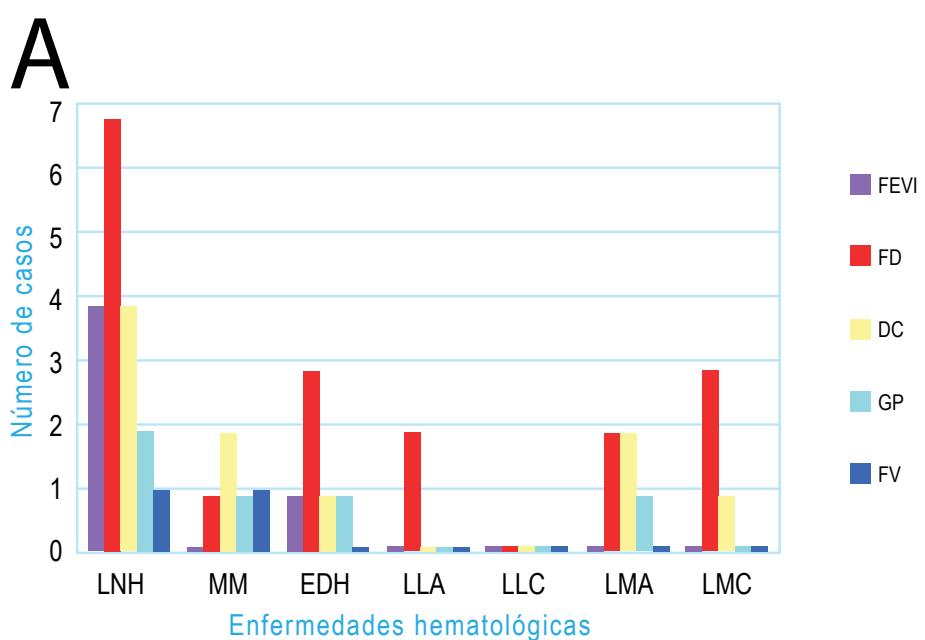
Debemos decir que no en todos los

casos se cumplieron las cuatro consultas programadas por paciente, aunque se rescataran consultas. Se logró realizar 352 evaluaciones de 356 para un 98.9% del protocolo.

En el gráfico 2A se muestra el aumento de casos con afectación en alguna variable estudiada en el segundo ecocardiograma (aproximadamente 2 meses después de inicio del tratamiento) y en el 2B, en el cuarto ecocardiograma (a los 6 meses de tratamiento), ambos comparados con el primer ecocardiograma al tiempo o (o sea antes de iniciar los protocolos de tratamiento).

En ambos gráficos se observa claramente el predominio de afectación en la función diastólica, seguida de la fracción de eyección ventricular izquierda y el diámetro de las cavidades, con similar comportamiento en estas últimas.

A pesar de que en la mayoría de los trabajos revisados, la atención parece enfocarse principalmente en la fracción de eyección ventricular izquierda, como indicador directo de disfunción cardiaca, y en la disminución o caída de esta por debajo del 50%, recientemente otros autores



LNH Linfoma no Hodgkin MM Mieloma múltiple EDH Enfermedad de Hodgkin LLA Leucemia linfoides aguda

Fuente: Historias clínicas de los pacientes

Gráfico 2. Afectación de las funciones cardíacas por el uso de medicamentos quimioterapéuticos.

A: Aproximadamente dos meses después de iniciado el tratamiento. B: A los seis meses de tratamiento.

Tabla 2: Cantidad de pacientes con afectación de las variables ecocardiográficas estudiadas según la patología y el tratamiento

Patología	N	Tratamiento	Presencia de cardiotoxicidad									
			FEVI	%	FD	%	DC	%	GP	%	FV	%
Linfoma no Hodgkin	44	Cfm-A-V-P	7	15.9	19	43.1	6	13.6	3	68	2	4.5
Enfermedad de Hodgkin	13	V-A-D	1	6.6	4	26.6	3	20	1	6.6	1	6.6
Mieloma múltiple	13	A-B-Vb-Dc	3	23	5	38.4	-	-	1	7.6	2	15.3
Leucemia linfoides aguda	4	R-V	1	25	3	75	-	-	2	50	2	25
Leucemia linfoides crónica	6	Cfm-V-Leuk	-	-	3	50	-	-	2	75	1	50
Leucemia mieloide aguda	3	R-Cfm	-	-	3	100	-	-	-	-	-	-
Leucemia mieloide crónica	4	Cfm-A-V-P	1	25	4	100	3	75	3	75	1	25
Total (N)	89		13	14.6	41	46	12	13.5	12	13.5	9	10.1

Fuente: Historia clínica de los pacientes

FEVI: Fracción de Eyección Ventricular Izquierda

FD: Función Diastólica

DC: Diámetro de las Cavidades

GP: Grosor de la Pared

FV: Función Valvular

Cfm: Ciclofosfamida

A: Ara-C

V: Vincristina

P: Prednisona

D: Doxorubicina

B: Bleomicina

Vb: Vinblastina

Dc: Daunorubicina

R: Rubidomicina

Leuq: Leuqueran

parecen coincidir plenamente con lo encontrado en nuestro trabajo, en el cual la alteración de la función diastólica es el primer elemento en mostrar alteración después de comenzado el tratamiento con quimioterapéuticos. Tal es el caso de López-Velarde y colaboradores.(13)

Aunque la identificación de cardiotoxicidad en la práctica clínica se realiza mediante la evaluación de la función

ventricular izquierda, función diastólica y otras variables ecocardiográficas, no se debe confiar solo en estas, ya que muestran el daño cuando ya se ha producido. Por tanto la búsqueda de marcadores que detecten precozmente el daño miocárdico es muy útil para evitar daño definitivo en estos pacientes.(14)

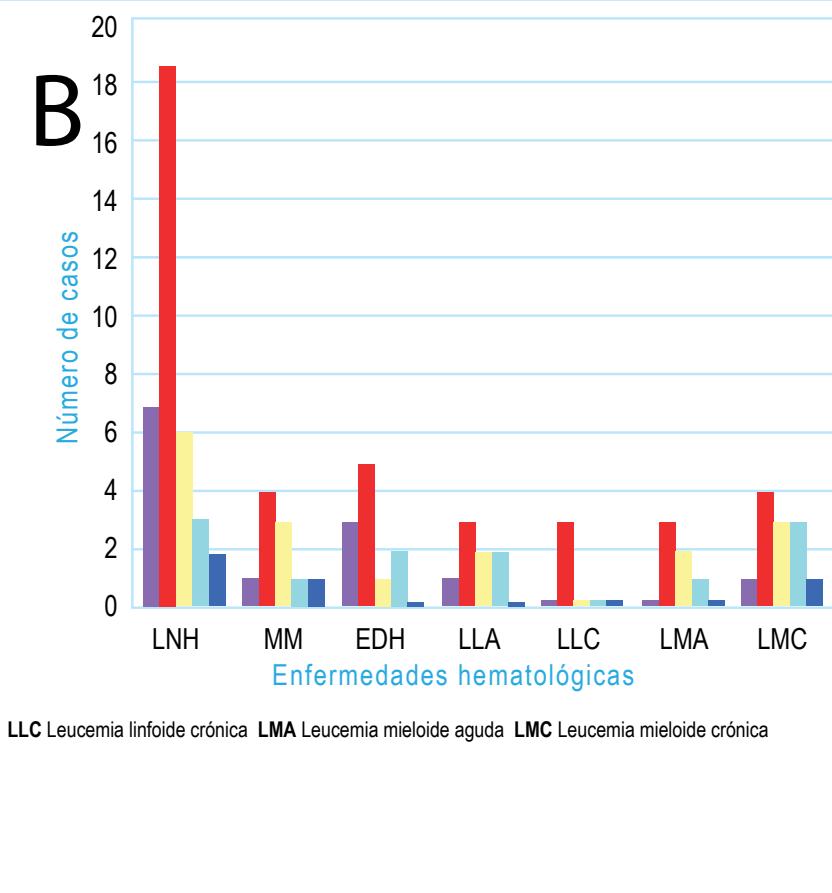
Al no tener en el hospital la posibilidad de dosificar biomarcadores moleculares, tales como las troponinas T e I (por lo cual no fueron incluidas en el estudio), no se pueden detectar indicios de cardiotoxicidad temprana, como los describen Cardinales y otros autores.(15, 16,17)

Además de lo ya mencionado, la literatura revisada también expone que ciertos cambios electrocardiográficos, como una disminución mayor o igual al 30% en el voltaje del QRS en derivaciones de las extremidades pueden ser útiles, junto con el resto de los métodos, para predecir tempranamente la cardiomiopatía inducida por antraciclinas. Esto es necesario tenerlo en cuenta para futuros trabajos que continúen y profundicen este estudio.(17,18,19)

■ CONCLUSIONES

En el grupo de pacientes con enfermedades hematológicas malignas, tratados con quimioterapia en el Hospital Docente Universitario Camilo Cienfuegos y cuya evolución se siguió con el protocolo de ecocardiografía bidimensional y Doppler continuo establecido en el estudio; se determinó que la enfermedad más frecuente fue el linfoma no Hodgkin, que afectó más al grupo de 65 años en adelante; mientras que el linfoma de Hodgkin afecta a los grupos de edades más jóvenes. En todas las patologías predominó el sexo masculino sobre el femenino.

Desde la realización del segundo ecocardiograma (al mes de comenzado el protocolo de tratamiento correspondiente en cada caso) se detectó la aparición de alteraciones en algunas variables ecocardiográficas estudiadas, predominando la afectación de la función diastólica, seguida del aumento del diámetro de las cavidades y del deterioro de la fracción de eyección ventricular. La cantidad de pacientes afectados y la magnitud de la afectación se incrementaron significativamente a los 6 meses de tratamiento, cuando se realizó el 4to ecocardiograma.



Chemotherapy induced cardiotoxicity in patients with malignant hematological diseases in Sancti Spiritus, Cuba

Abstract

Introduction With the introduction of new drugs to conventional chemotherapy, rates of cure and remission of malignant diseases have significantly increased. Meanwhile, a reduction has been obtained in morbidity and mortality rates secondary to oncological and onco-hematological diseases and, therefore, better prognosis. In many of these patients, the survival can be long enough to observe cardiac side effects of the therapies used. To determine the incidence of cardiotoxicity, an observational, descriptive, longitudinal and prospective study was carried out.

Materials and Methods The sample was the total number of patients attending the University Teaching Hospital "Camilo Cienfuegos" in the province of Sancti Spiritus, in Cuba, during the period between July 2013 and February 2015 who were diagnosed and treated for malignant hematological diseases. The variables studied were: age, sex, pathology diagnosed and chemotherapy protocol in relation to the following echocardiographic variables: left ventricular ejection fraction, diastolic function, wall thickness, valve function and diameter of the cavities.

Results and conclusions As main results, diastolic function was the earliest involved and most frequently found, followed by decreased ventricular ejection fraction and increase in cavity diameter.

Keywords

Hematological malignancies, cardiotoxicity, chemotherapy, echocardiography.

■ BIBLIOGRAFÍA

1. D'Ortencio A, Navigante A. Insuficiencia Cardíaca relacionada a quimioterapia. Nuevo enfoque. *Insuf Cardíaca* 2006; 1:28-32.
2. Simbre VC, Duffy SA, Dadalani GH, Miller TN, Lipshultz SE. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy: Implications for children. *Pediatr Drugs* 2005; 7(3): 107-202.
3. Pai BV, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents. Incidence, treatment and prevention *Drug Safety*. 2000 Apr; 22(4): 263-302.
4. Nakamura S. Overview of 2008 WHO Classification of Malignant Lymphoma. *Rinsho Byori* 2010; 58 (11): 1105-1111.
5. Vijnovich Baron A, Lucero G. La histopatología y la citometría de flujo en el diagnóstico de las neoplasias linfoides. En: Zerga ME, Tartas NE, Sánchez-Ávalos JC, editores. *Las neoplasias linfoides*. 1 ed. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana, 2012; 3-25.
6. Gomez D, Gutierrez H, Jaime JC. Linfoma no Hodgkin. En: Jaime JC, Gómez D, editores. *Hematología. La sangre y sus enfermedades*. 2 ed. Mc Graw-Hill, 2009; 117-121.
7. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J. Lymphoma classification – from controversy to consensus: The R.E.A.L. and WHO Classification of lymphoid neoplasms *Annals of Oncology*, 2000; 11: 3-10.
8. Carr JH, Rodak BF. *Atlas de Hematología Clínica*. 3a Edición. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana, 2011.
9. Bassiq BA, Lan Q, Rothman N, Zhang Y, Zheng T. Current understanding of lifestyle and environmental factors and risk of non-Hodgkin lymphoma: an epidemiological update. *J Cancer Epidemiol* 2012; doi:10.1155/2012/978930.
10. Yeh ET, Bickford CL. *Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. Incidence, Pathogenesis, Diagnosis, and Management*. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:2231-2247.
11. Sánchez Avalos JC. Linfoma de Hodgkin. En: Zerga ME, Tartas NE, Sánchez-Ávalos JC, editores. *Las neoplasias linfoides*. 1 ed. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana, 2012; 285-295.
12. Wojtacki J, Lewicka-Nowak E, Lesniewski-Kmak K. Anthracycline induced cardiotoxicity: Clinical course, risk factors, pathogenesis, detection and prevention—review of the literature. *Med Sci Monit* 2000; 6: 411-420.
13. López-Velarde P, López-Velarde T. Prevención y tratamiento de la cardiotoxicidad en pacientes con cáncer. *An Med (Mex)* 2014; 59(1): 54-60. <http://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2014/bc141j.pdf>
14. Florenzano F, Venegas P: Prevención de la cardiotoxicidad en pacientes que reciben quimioterapia. *Rev Med Clin Condes*: 2012; 23(6): 772-781.
15. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Colombo N, Boeri M, Lamantia G et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004; 109: 2749-2754. doi: 10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC
16. Suter TM, Ewar MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J*. 2013; 34:1102-1111.
17. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*. 2010; 10: 337. doi: 10.1093/eurheartj/ehs181
18. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 213-220 doi:10.1016/j.jacc.2009.03.095
19. Van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LCM. Cardio protective interventions for cancer patients receiving anthracyclines, *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003917.pub4/full>
20. Swerdlow S, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms *Blood*, 2016 127:2375-2390; doi:10.1182/blood-2016-01-643569