

Cardiotoxicidad inducida por radioterapia

Marcelo A Izurieta¹, Eliane Sasovsky¹, Juan M Farina² & Ricardo M Iglesias²

1. Residente de Cardiología
2. Médico Cardiólogo FACC
Sanatorio Trinidad Mitre. Buenos Aires, Argentina.

Recibido 07 de setiembre de 2018. Aceptado 16 de diciembre de 2018.

RESUMEN

Los avances en el tratamiento oncológico han generado un aumento de la expectativa de vida en este grupo de pacientes. Consecuentemente, las complicaciones relacionadas al tratamiento oncológico se han convertido en un tema crucial, siendo la toxicidad cardiovascular una de las más temidas.¹

La radioterapia sobre el tórax, utilizada fundamentalmente en el linfoma de Hodgkin, el cáncer de mama y de pulmón puede generar potenciales efectos colaterales como la enfermedad coronaria, afecciones a nivel pericárdico, miocardiopatía, trastornos de la conducción y valvulopatías. Se presenta a continuación el caso de un paciente de 43 años que desarrolló múltiples manifestaciones de cardiotoxicidad inducida por radioterapia.

Palabras clave: Radioterapia; cardiotoxicidad.

ABSTRACT

Advances in cancer therapy have led to an increase in life expectancy in this group of patients. Consequently, complications related to cancer treatment have become a crucial issue, with cardiovascular toxicity being the most feared. Radiation therapy on the thorax, used primarily in Hodgkin's lymphoma, breast and lung cancer can generate potential side effects such as coronary disease, pericardial conditions, cardiomyopathy, conduction disorders and valvulopathies. The case of a 43-year-old patient who developed multiple manifestations of cardiotoxicity induced by radiotherapy is presented below.

Key words: Radiotherapy; cardiotoxicity.

INTRODUCCIÓN

Los avances en la terapéutica contra el cáncer y el consecuente aumento de la sobrevida en los pacientes oncológicos han convertido a las complicaciones relacionadas a los tratamientos en un tema de sumo interés. Si bien la principal causa de toxicidad a nivel cardíaco suelen ser fármacos quimioterápicos, la radioterapia ejercida sobre el tórax adquiere un papel relevante tanto por su frecuencia de aparición como por sus potenciales efectos en cuanto a morbimortalidad, afectando a múltiples estructuras e incluyendo un amplio espectro de manifestaciones clínicas.

A pesar del importante desarrollo que ha experimentado el campo de la cardio-oncología en los últimos años, aún resta dilucidar varios aspectos sobre la cardiotoxicidad de los tratamientos oncológicos. Se presenta a continuación el caso de un paciente con múltiples complicaciones cardiovasculares derivadas de la aplicación de radioterapia sobre el tórax.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 43 años de edad, sin factores de riesgo cardiovascular, con antecedente de linfoma de Hodgkin (LH) hace 20 años que requirió tratamiento quimioterápico con esquema CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona) asociado a radioterapia. Libre de enfermedad oncológica en la actualidad.

Comenzó a referir disnea progresiva en clase funcional II-III, por lo que consultó en varios centros de salud, cumpliendo múltiples esquemas antibióticos por sospecha de infección respiratoria. Ante la falta de mejoría clínica acudió a nuestra institución, presentando a su ingreso signos clínicos de insuficiencia cardíaca. A la auscultación se identificó un tercer ruido con cadencia de galope asociado a un soplo mesosistólico en foco aórtico con irradiación a cuello y un ruido mesodiastólico con refuerzo presistólico a nivel de la válvula mitral. En el electrocardiograma (Figura 1) se evidenció

Cardiotoxicidad inducida por radioterapia

Marcelo A Izurieta, Eliane Sasovsky, Juan M Farina & Ricardo M Iglesias

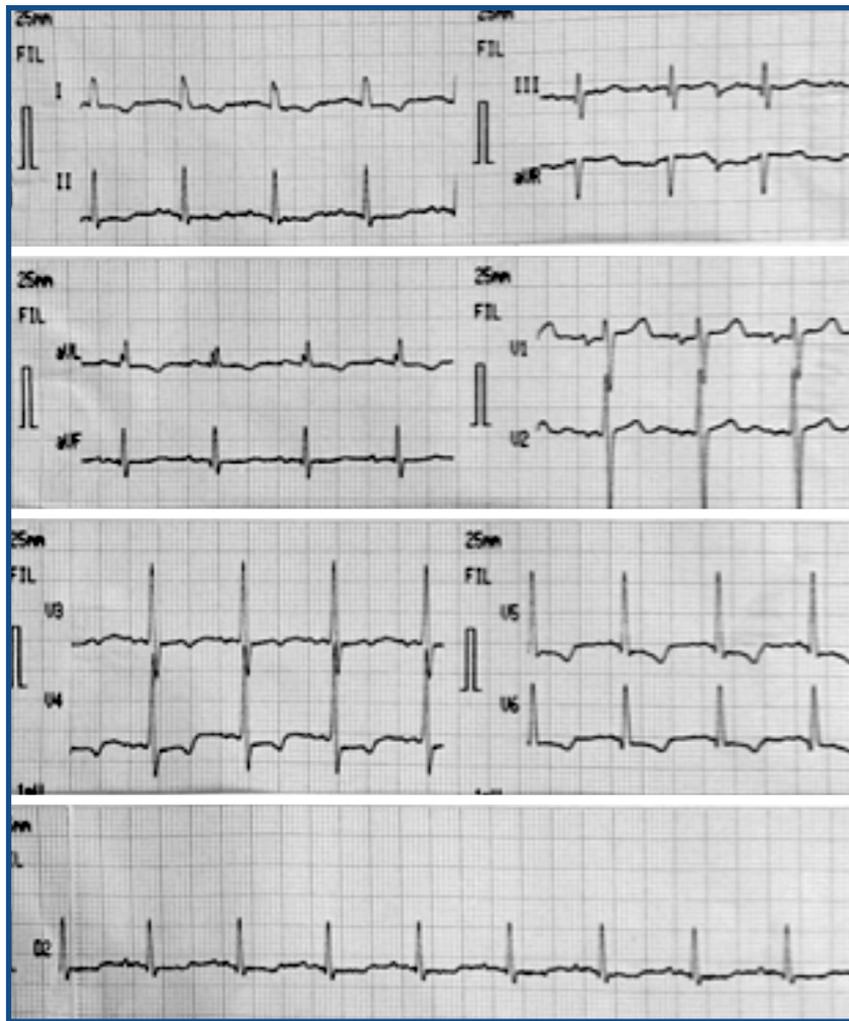


Figura 1. Electrocardiograma de ingreso. Se observa ritmo sinusal a 95 latidos por minuto. Signos de agrandamiento auricular y ventricular izquierdos con sobrecarga sistólica.



taquicardia sinusal asociada a signos de agrandamiento de cavidades izquierdas. La radiografía de tórax (Figura 2) presentó un patrón de hipertensión venocapilar y por análisis de laboratorio se encontraron valores elevados de péptido natriurético (BNP). Se decidió realizar tratamiento con diuréticos endovenosos, tras lo cual el paciente evolucionó con mejoría sintomática.

Posteriormente fue estudiado con ecocardiograma Doppler transtorácico y transesofágico, donde se observó dilatación severa de la aurícula izquierda, función sistólica biventricular conservada, estenosis mitral severa no reumática, insuficiencia mitral moderada, enfermedad aórtica moderada e insuficiencia tricuspídea leve, con presión sistólica estimada en arteria pulmonar de 54 mmHg. (Figuras 3 y 4)

El cuadro clínico fue interpretado como cardiotoxicidad inducida por radioterapia. En plan de resolución quirúrgica se

Figura 2. Radiografía de tórax de ingreso con igualación de flujos, índice cardiotorácico conservado, hilios pulmonares congestivos y signos de agrandamiento auricular izquierdo.

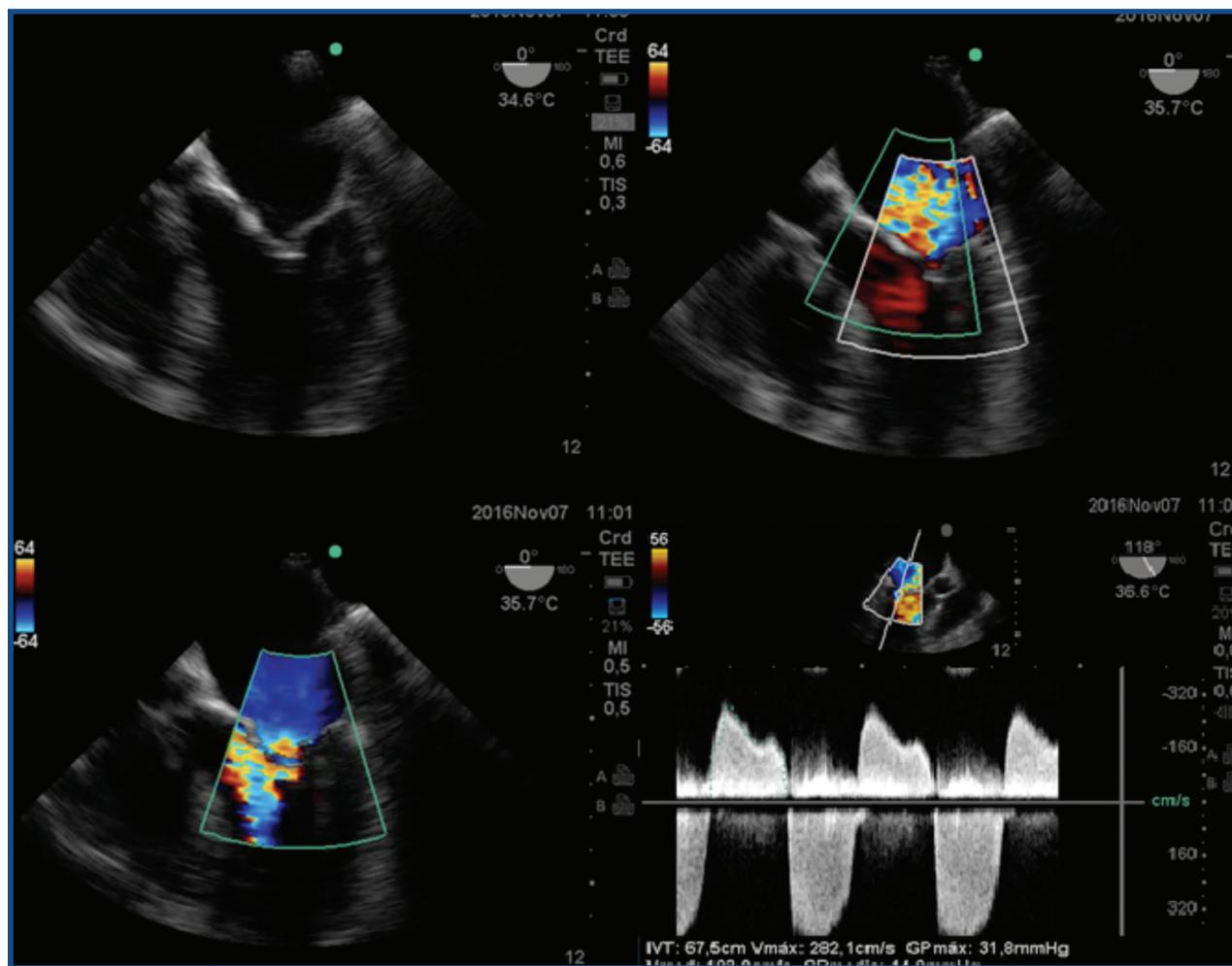


Figura 3. Estenosis mitral severa (gradiente medio de 15 mmHg; área valvular mitral 0,9 cm²) e insuficiencia mitral moderada (ore 0,35 cm²). Dilatación severa de la aurícula izquierda. Rigidez de la porción proximal de ambas valvas mitrales que produce una estenosis severa (gradiente medio de 15 mmhg; avm 0,9 cm²) e insuficiencia mitral moderada (ore 0,35 cm²).

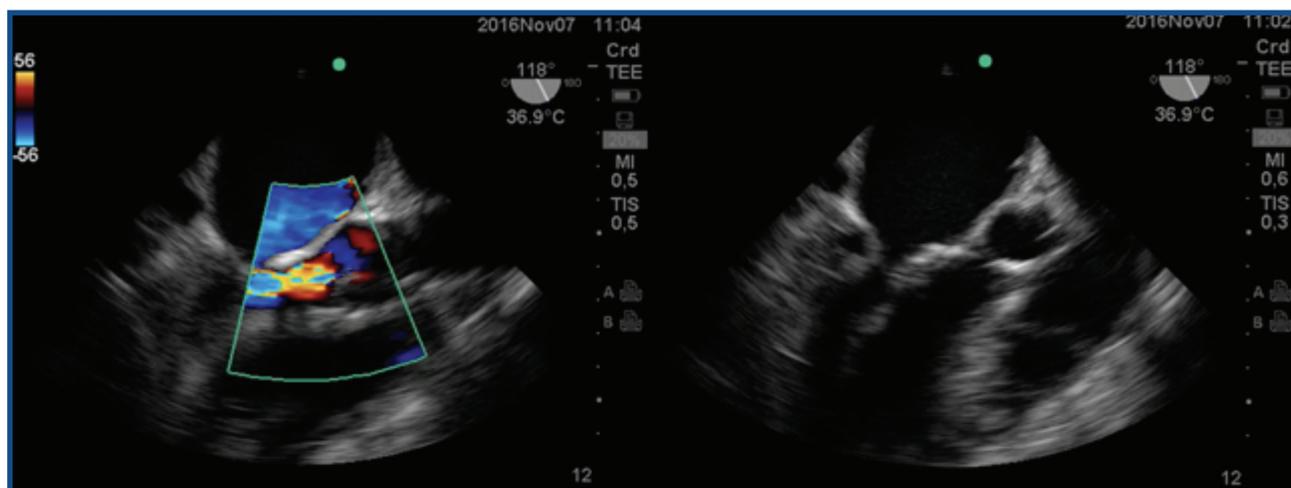


Figura 4. **Izquierda:** nsuficiencia aórtica moderada (vena contracta de 5 mm, relación jet/tracto de salida del ventrículo izquierdo de 35%, tiempo de hemipresión de 350 msec). **Derecha:** Se evidencia un engrosamiento con aumento de la ecogenicidad en las valvas aórticas, fibrosa mitroaórtica y porción proximal de valvas anterior y posterior mitrales.

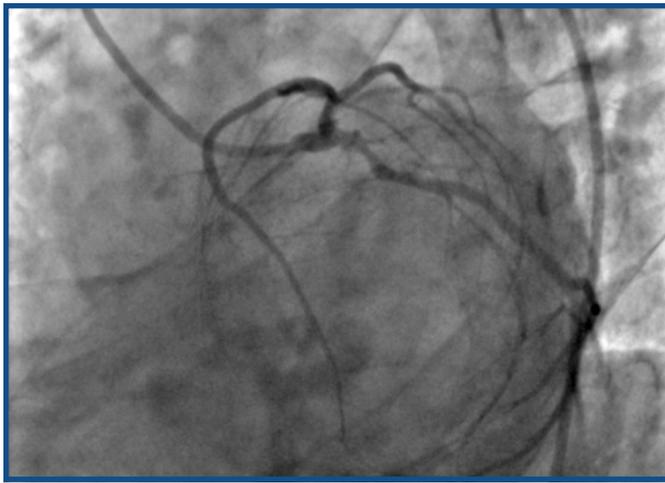


Figura 5. Vista oblicua anterior izquierda caudal de la coronariografía donde se observa tronco coronario izquierdo con lesión severa ostial con compromiso de nacimiento de arteria descendente anterior y circunfleja.

realizó coronariografía que evidenció lesión severa en tronco de coronaria izquierda, con el resto de la anatomía sin lesiones obstructivas significativas. (Figura 5)

Se realizó reemplazo valvular mitral y aórtico mecánico con cirugía de revascularización miocárdica. Durante el procedimiento quirúrgico se constató engrosamiento pericárdico compatible con fibrosis secundaria a radioterapia. (Figura 6)

Evolucionó favorablemente sin complicaciones en el postoperatorio. Egresó en forma asintomática.

DISCUSIÓN

Existe abundante evidencia que vincula la radioterapia ejercida sobre el tórax con el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Los tumores más frecuentemente relacionados comprenden principalmente el linfoma de Hodgkin, el cáncer de pulmón o el cáncer de mama.²

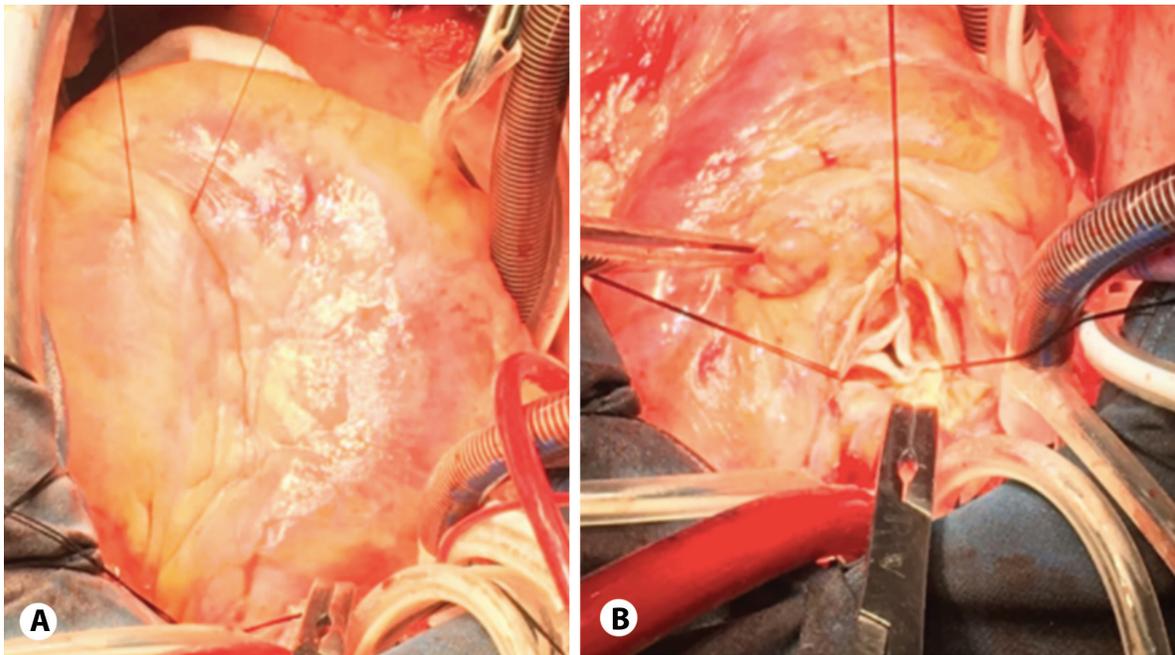


Figura 6. A: Se observa pericardio despidido con engrosamiento compatible con afección por radioterapia. **B:** Posicionamiento de válvula protésica mecánica a nivel aórtico.

En lo que respecta a las complicaciones cardiovasculares, el LH es el tumor mediastínico más estudiado, ya que es el prototipo de enfermedad maligna de aparición temprana con mejores tasas de supervivencia a largo plazo, alcanzando hasta un 80% a los 10 años con tratamiento médico.³

Los factores de riesgo involucrados en el desarrollo de cardiotoxicidad comprenden ciertas características del régimen instaurado, así como factores propios del paciente. Dentro de los primeros se encuentra el uso concomitante de quimioterápicos cardiotóxicos (como antraciclina y trastuzumab), dosis totales aplicadas mayores a 30-35 unidades Grey

(o dosis por fracción superiores a 2 unidades Grey) y un gran porcentaje del corazón irradiado. Dentro de los segundos se destacan la presencia de factores de riesgo cardiovasculares asociados en cada caso individual y la exposición a edad joven, lo cual permite una manifestación tardía del daño.¹

En el aparato cardiovascular, varias son las estructuras comprometidas. El curso clínico de la cardiotoxicidad mediastínica puede ser silente o provocar síntomas tanto en forma aguda como tardía. En aquellos sujetos que alcanzan la remisión oncológica, las complicaciones cardiovasculares a largo plazo comprenden la principal causa de muerte, siendo

Cardiotoxicidad inducida por radioterapia

Marcelo A Izurieta, Eliane Sasovsky, Juan M Farina & Ricardo M Iglesias



la enfermedad coronaria la más prevalente. Se estima que los pacientes con irradiación torácica tienen entre 2 y 7 veces más chances de padecer esta última que la población general.⁴

A nivel vascular, la toxicidad por radiación provoca estrechez luminal como consecuencia de la proliferación fibroblástica, depósito de colágeno y fibrosis. Existe a su vez disfunción endotelial, la cual asociada a la presencia de factores de riesgo cardiovascular contribuye a acelerar el proceso aterosclerótico. Uno de los principales mecanismos de daño sería la producción de radicales libres, con un aumento en la secreción de citoquinas proinflamatorias. La permeabilidad capilar se encuentra incrementada generando vasodilatación y eritema. Sin embargo, existe una menor actividad de la Óxido nítrico sintetasa (ONs) con la consecuente pérdida de la capacidad de autorregulación en el flujo sanguíneo coronario.⁵ Por otro lado, un aumento en la liberación de factor de Von Willebrand favorece la presencia un estado protrombótico.⁶

En las arterias epicárdicas se puede producir tanto enfermedad aterosclerótica como no aterosclerótica. Su curso suele ser asintomático durante un largo período (15-20 años desde el tratamiento) pudiendo manifestarse luego en forma de cardiopatía isquémica estable. Con menor frecuencia pueden existir complicaciones como ser el espasmo coronario o accidente de placa con la consecuente trombosis aguda, siendo el síndrome coronario agudo o la muerte súbita la manifestación inicial. Las arterias más comprometidas son la descendente anterior en el tratamiento del cáncer de mama izquierdo y el tronco de la coronaria izquierda, arteria circunfleja y coronaria derecha tras la terapéutica del linfoma de Hodgkin. Generalmente las lesiones son largas, más proximales, lisas, concéntricas y tubulares.⁷

El tamizaje se realiza por medio de pruebas evocadoras de isquemia a los cinco años en pacientes mayores de 45 años y a los 10 años si la edad es inferior. En pacientes con factores de riesgo cardiovascular asociados se justificaría una búsqueda más temprana.⁸

La radiación puede producir vasculopatía por encima del arco aórtico, generando estenosis carotídea significativa hasta en un 30 a 50% de los casos, desembocando en el peor escenario en accidente cerebro vascular. La evaluación por medio de Doppler de vasos de cuello permite identificar el estadio inicial y aplicar una estrategia terapéutica más agresiva sobre los factores de riesgo cardiovascular. Este debe realizarse en pacientes con signos o síntomas de accidente cerebro vascular o accidente isquémico transitorio, vasculopatía en cualquier lecho arterial o presencia de al menos un factor de riesgo cardiovascular.⁹

A nivel del músculo cardíaco y el pericardio existe depósito de colágeno y fibrosis. Esta última alcanza hasta un 70% de los casos en pacientes con desarrollo de cardiotoxicidad por radioterapia¹⁰. La fibrosis mediastínica puede dificultar el abordaje ante una eventual cirugía.

La pericarditis constrictiva secundaria a radiación suele observarse luego de 10 años en hasta una quinta parte

de los pacientes, y sus tasas de supervivencia son menores en comparación con otras etiologías. El diagnóstico diferencial debe realizarse con la patología restrictiva, siendo el mismo dificultoso por encontrarse solapamiento de ambos cuadros post-radioterapia. La evaluación con resonancia magnética cardíaca y tomografía computada de tórax puede ayudar a detectar calcificación y engrosamiento pericárdico.

La miocardiopatía puede cursar con disfunción diastólica asociada a restricción, o con dilatación ventricular y fracción de eyección disminuida, siendo la primera la forma de presentación más frecuente.^{11,12}

En cuanto al desarrollo de enfermedad valvular significativa se estima una incidencia a 20 años de un 8%, siendo las más frecuentes la estenosis aórtica y la insuficiencia mitral.³ A nivel aórtico es común encontrar fibrosis y calcificación de la válvula y la raíz, con un aumento en la densidad ecocardiográfica. En el aparato valvular mitral, el mecanismo de regurgitación más común suele ser la fibrosis y la rigidez de las porciones proximales de la valva anterior, respetando las comisuras, lo cual permite distinguir esta etiología de la enfermedad reumática.^{13,14} La presencia de afección valvular debe pesquisarse con el examen ecocardiográfico luego de 10 años posteriores a la exposición, con un control periódico cada 5 años.¹⁵

La fibrosis del sistema de conducción puede producir alteraciones del ritmo cardíaco y bloqueos de la conducción.

Las medidas para minimizar la toxicidad inducida por radioterapia deben iniciarse de manera previa, identificando a aquellos pacientes de elevado riesgo cardiovascular, seleccionando cuidadosamente las dosis de radiación a utilizar, el volumen cardíaco irradiado y el uso de quimioterápicos cardiotoxicos adyuvantes. El seguimiento conjunto con el médico cardiólogo debe realizarse de manera sostenida para una temprana detección y tratamiento de la afección cardiovascular.¹⁶

CONCLUSIÓN

De aquellos sobrevivientes a patologías malignas del tórax que hayan recibido terapia con radiación, 9 de cada 10 presentará anomalías estructurales asintomáticas y una cuarta parte desarrollará algún grado de enfermedad cardiovascular con repercusión clínica a diez años. Esto convierte a la cardiotoxicidad inducida por radioterapia en un tema de relevancia en la actualidad.

El conocimiento de sus potenciales efectos tóxicos y de los factores predisponentes debe ser tenido en cuenta a la hora de seleccionar la estrategia de tratamiento en cada caso individual. Resulta fundamental generar intervenciones con el objeto de reducir el potencial efecto dañino, así como la conformación de equipos multidisciplinares que aseguren marcos de seguimiento y vigilancia de la aparición de complicaciones tanto durante el tratamiento como a largo plazo.

REFERENCIAS

1. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2010; 21(5): 277-82.
2. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(23): 2319-28.
3. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, Hauptmann M, Van Nimwegen FA, Krol AD et al. Risk for valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 107(4): djv008.
4. Carver JR, Shapiro CL, Ng A, Jacobs L, Schwartz C, Virgo KS et al. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 3991-4008
5. Hatoum OA, Otterson MF, Kopelman D, Miura H, Sukhotnik I, Larsen BT et al. Radiation induces endothelial dysfunction in murine intestinal arterioles via enhanced production of reactive oxygen species. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2006; 26(2): 287-94.
6. Boerma M, Kruse JJ, van Loenen M, Klein HR, Bart CI, Zürcher C et al. Increased deposition of von Willebrand factor in the rat heart after local ionizing irradiation. *Strahlenther Onkol.* 2004; 180(2): 109-16.
7. McEnery PT, Dorosti K, Schiavone WA, Pedrick TJ, Sheldon WC. Clinical and angiographic features of coronary artery disease after chest irradiation. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1020-4.
8. van Leeuwen-Segarceanu EM, Bos WJ, Dorresteijn LD, Rensing BJ, der Heyden JA, Vogels OJ, et al. Screening Hodgkin lymphoma survivors. Imaging of cardiovascular complications following radiation therapy for radiotherapy induced cardiovascular disease. *Cancer Treat Rev.* 2011; 37: 391-403.
9. De Bruin ML, Dorresteijn LD, van't Veer MB, Krol AD, van der Pal HJ, Kappelle AC et al. Increased risk of stroke and transient ischemic attack in 5-year survivors of Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101: 928-937.
10. Yusuf, S. W., Sami, S., & Daher, I. N. Radiation-induced heart disease: a clinical update. *Cardiology research and practice*, 2011.
11. 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.
12. Groarke JD, Nguyen PL, Nohria A, Ferrari R, Cheng S, Moslehi J. Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: the role for non-invasive imaging for detection of cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2013; 10: eht114.
13. Armstrong WF, Ryan T. *Ecocardiografía de Feigenbaum.* 7ma ed. Barcelona: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
14. Wethal T, Lund MB, Edvardsen T, Fosså SD, Pripp AH, Holte H et al. Valvular dysfunction and left ventricular changes in Hodgkin's lymphoma survivors. A longitudinal study. *Br J Cancer.* 2009; 101(4): 575-81.
15. van Leeuwen-Segarceanu EM, Bos WJ, Dorresteijn LD, Rensing BJ, der Heyden JA, Vogels OJ et al. Screening Hodgkin lymphoma survivors. Imaging of cardiovascular complications following radiation therapy for radiotherapy induced cardiovascular disease. *Cancer Treat Rev.* 2011; 37: 391-403.
16. Moslehi J. The cardiovascular perils of cancer survivorship. *N Engl J Med.* 2013; 368: 1055-1056.

