

Angina en relación con 5-fluorouracilo

Juan Luján, Fernando García de Burgos, Alejandro Jordán, Miguel García, Fernando Reyes y María D. Espinosa

Sección de Cardiología. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario de Elche.

El tratamiento con 5-fluorouracilo en pacientes oncológicos es una práctica habitual. Son conocidos sus efectos secundarios sobre la médula ósea, la piel y las mucosas. Menos predecible es su cardiotoxicidad, que puede llegar a ser letal. Sus manifestaciones incluyen angina, arritmias, infarto, insuficiencia cardíaca y shock cardiogénico. Se ha especulado mucho sobre los mecanismos implicados en esta toxicidad, que aún no han sido definitivamente establecidos. Con los datos actuales, todo apunta a un efecto metabólico común con el desencadenado en la isquemia cardíaca por enfermedad coronaria. Comentamos, a partir de un caso, la presentación clínica habitual, el tratamiento y el pronóstico. Finalmente, hacemos unas recomendaciones prácticas para aplicar en los pacientes que vayan a seguir tratamiento con 5-fluorouracilo.

Palabras clave: *Angina inestable. Fluorouracilo. Toxicidad por fármacos. Vasoespasm.*

Angina Related to 5-Fluorouracil

Treatment with 5-fluorouracil is common in oncological patients. Side effects on bone marrow, skin, and mucous membranes have been reported. Cardiotoxicity, which is less predictable, can be life-threatening. Manifestations include angina, arrhythmias, infarction, heart failure and cardiogenic shock. The toxic mechanisms that might be involved have been much discussed but have not yet been clearly established. Current evidence supports the possibility of a metabolic effect in common with the cascade secondary to ischemia due to coronary disease. Based on a case report, we discuss the usual clinical presentation, treatment and prognosis. Finally we make recommendations for managing patients being treated with 5-fluorouracil.

Key words: *Unstable angina fluorouracil. Drug toxicity. Vasospasm.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

El 5-fluorouracilo (5FU) es un antineoplásico, conocido desde 1957, análogo sintético de la pirimidina, que se degrada celularmente a varios nucleótidos, que inhiben de forma potente y competitiva la timidilato sintetasa, provocando un estado de depleción de la timina capaz de detener la transcripción nuclear y la translocación ribosómica. Los efectos citotóxicos están mediados también por la incorporación de trifosfato de fluorodeoxiuridina al ADN y 5-fluorouridina al ARN.

Ha sido empleado sobre todo en el tratamiento de adenocarcinomas de origen gastrointestinal, de mama y de próstata, en el cáncer de células escamosas de cabeza y cuello y en los tumores ginecológicos.

Es conocida la cardiotoxicidad de distintos compuestos usados en el tratamiento de los pacientes oncológicos: doxorubicina, con cambios ultraestructurales en relación con la dosis acumulada; ciclofosfamida, con daño miocárdico a altas dosis; cisplatino y radioterapia, de forma infrecuente, pero con posible sinergismo con otros agentes.

La cardiotoxicidad del 5FU se ha descrito como angina, con o sin cambios en el electrocardiograma (ECG), infarto agudo de miocardio, inducción o empeoramiento de arritmias ventriculares y supraventriculares, y depresión miocárdica potencialmente reversible, análoga a la que se observa con las antraciclina.

Sin embargo, sus efectos secundarios cardíacos son menos conocidos para los clínicos que aquellos sobre las mucosas, la piel y la médula ósea. Presentamos un caso a partir del cual pueden discutirse los posibles mecanismos de toxicidad y conclusiones prácticas.

CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 69 años cuyo único antecedente clínico destacable era el diagnóstico, 3 meses antes, de un adenocarcinoma de sigma, en estadio IV,

Correspondencia: Dr. J. Luján.
Sección de Cardiología. Hospital General Universitario de Elche.
Camino de la Almazara, 11. 03203 Elche.
Correo electrónico: garcia_ferde@gva.es

Recibido el 22 de junio de 2001.
Aceptado para su publicación el 27 de noviembre de 2001.

ABREVIATURAS

5FU: 5-fluorouracilo.
ECG: electrocardiograma.

con infiltración de la vejiga y el retroperitoneo, y metástasis hepáticas y en la suprarrenal derecha. Se le practicó resección y colostomía definitiva, indicándose tratamiento con cisplatino y 5FU por el servicio de oncología. El paciente recibió una primera dosis y otra 6 días después. Aproximadamente a las 12 h de recibir esta última, acudió al servicio de urgencias por un episodio de dolor torácico opresivo, no irradiado, sugerente de angina, con disnea y cortejo vegetativo. En la exploración física no se detectaron soplos ni rones en la auscultación cardíaca, ni signos de disfunción ventricular. No se encontraron alteraciones significativas en la radiografía de tórax. En el ECG se observó ritmo sinusal, con supradesnivelación de segmento ST en V5-V6 mayor de 1 mm, y menos acusado en I, II, V3-V4, y ondas T picudas y simétricas en las mismas derivaciones (fig. 1).

Se trató al paciente con nitroglicerina sublingual, con mejoría clínica instantánea y normalización del segmento ST e inversión completa de ondas T en las mismas derivaciones (fig. 2). Posteriormente sufrió nuevo episodio de dolor torácico con idénticos cambios en el ECG, cuadro que se controló por completo con nitroglicerina intravenosa. El paciente ingresó con diagnóstico de angina inestable, bajo tratamiento habitual. La analítica ordinaria no puso de manifiesto alte-

raciones significativas en el hemograma, equilibrio hidroelectrolítico, función hepática o renal, ni en los marcadores de lesión miocárdica.

Con la sospecha diagnóstica de angina vasoespástica, ante los cambios eléctricos y su comportamiento, se solicitó coronariografía, que reveló un árbol coronario sin lesiones, con volumen y contractilidad segmentaria normales en la ventriculografía.

Bajo tratamiento médico con nitroglicerina y antagonistas del calcio, el paciente permaneció asintomático. En el ECG sólo persistían alteraciones inespecíficas de la repolarización. Se discontinuó la terapia con 5FU, y el paciente recibió una nueva dosis de cisplatino días después de la coronariografía, sin incidencias. Desde el punto de vista cardiológico, continuó asintomático, hasta su fallecimiento 7 meses después por su proceso oncológico.

DISCUSIÓN

Están disponibles en la bibliografía revisiones sobre los casos clínicos que se han recogido¹⁻³ y también sobre los pocos estudios prospectivos diseñados para el estudio de esta cardiotoxicidad^{4,5}. Su incidencia varía, según las series, del 1,2 al 18%⁴.

Se sabe poco sobre la variabilidad individual de la farmacocinética del 5FU en el huésped y las células tumorales. El 80% de la degradación es hepática y el 20% se elimina por riñón. La mucosa gastrointestinal, la piel, el cerebelo y el miocardio tienen captación selectiva. Los efectos adversos predominantes son diarrea, estomatitis, náuseas y vómitos, leucopenia, alopecia y ataxia cerebelosa.

La clínica aparece en la gran mayoría de los casos en las primeras 72 h del tratamiento⁴, y usualmente no

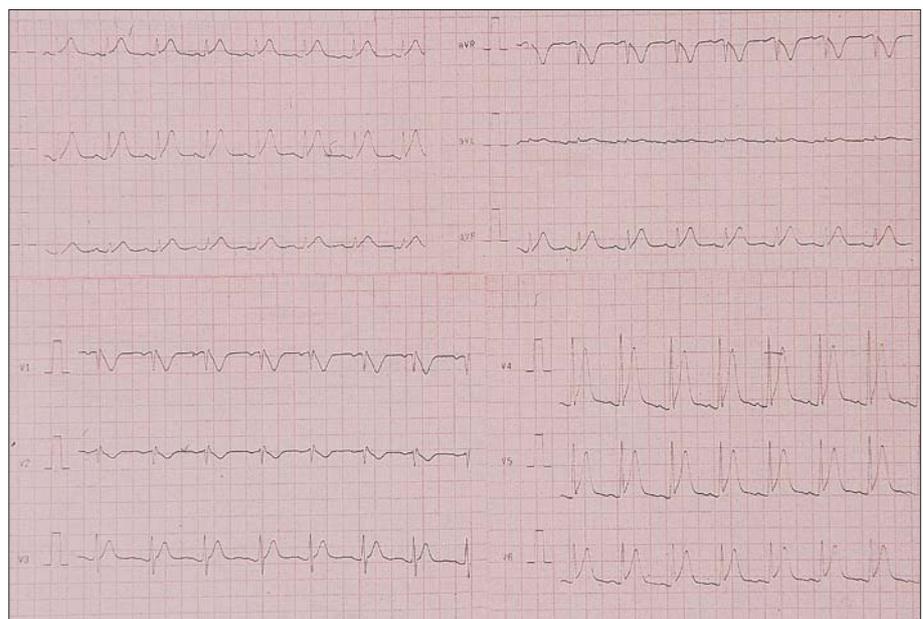


Fig. 1. Electrocardiograma realizado con dolor torácico, con signos sugerentes de isquemia aguda (supradesnivelación del segmento ST).

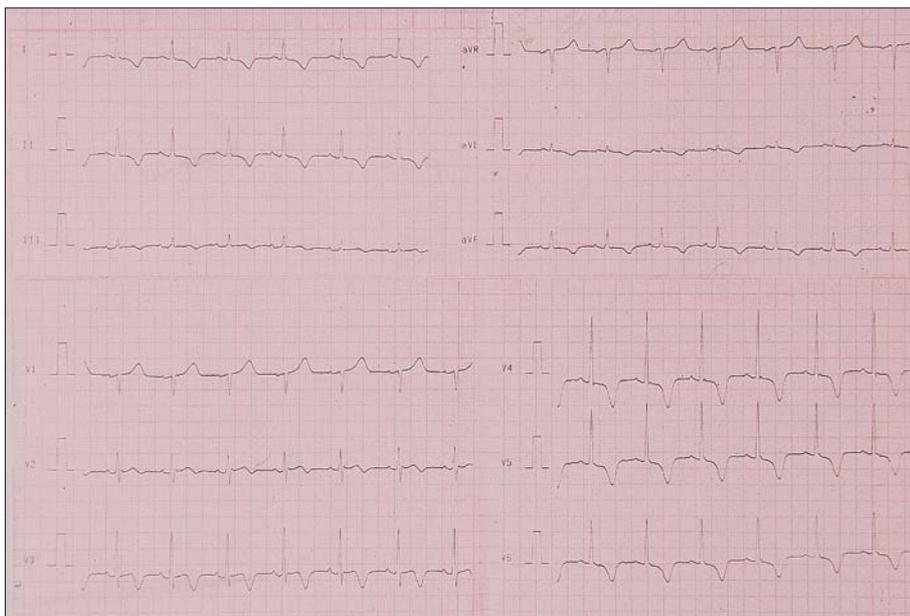


Fig. 2. Electrocardiograma del mismo paciente tras el tratamiento.

más tarde de los primeros 3 ciclos, lo que descarta la necesidad de una dosis acumulada. Suele consistir en angina con cambios isquémicos en el ECG; también con ECG normal, y con menos frecuencia se manifiesta como infarto, arritmias, insuficiencia cardíaca o shock. Los síntomas son altamente reproducibles si se reinicia el tratamiento. En general no se alteran las enzimas miocárdicas. Cuando se realiza una ecocardiografía puede detectarse disfunción de ventrículo izquierdo global, o a veces regional, que se recupera en el plazo aproximado de una semana, como en el aturdimiento miocárdico. La coronariografía y la biopsia endomiocárdica suelen ser normales.

La fisiopatología está aún por determinar de un modo inequívoco, si es que existe una sola causa.

La relación temporal y la presentación clínica sugieren fuertemente un componente isquémico o una vía de acción común con la isquemia. La ausencia de enfermedad coronaria epicárdica ha avalado la hipótesis del vasoespasmos y, de hecho, se ha demostrado vasoconstricción de anillos de aorta de conejo tras administración de 5FU, reversible con nitroglicerina. Sin embargo, no hay resultados concluyentes en cuanto a la producción de vasoespasmos cuando se administra 5FU durante la coronariografía a pacientes con cardiotoxicidad⁶.

Se ha hablado de daño sobre las células endoteliales con efecto máximo en los primeros 3 días de tratamiento, lo que coincide con el curso clínico, y de potencial formación de trombo reversible añadida.

Se ha sugerido un efecto tóxico isquémico sobre el metabolismo celular, mediado por la entrada en el ciclo de Krebs de su derivado, el fluoroacetato. Se han descrito alteraciones metabólicas, con descenso en los valores de ATP y acumulación de citrato, en cerdos de

Guinea con isquemia y cambios electrocardiográficos, sin alteraciones en el flujo miocárdico. De hecho, se han señalado características comunes con la intoxicación por fluoroacetato. Sin embargo, esto no explica el daño no difuso y la falta de afección de órganos extracardíacos. La dosis de 5FU, las diferencias individuales en la metabolización y la susceptibilidad miocárdica también podrían intervenir.

Parece evidente que el vasoespasmos por sí sólo no explicaría todas las alteraciones posibles, ni los hallazgos histopatológicos de daño parcheado difuso observados en los pacientes que fallecieron por shock. Debe existir un fallo celular (mitocondria, metabolismo de ácidos nucleicos, proteínas estructurales, canales iónicos) que provoque disfunción miocárdica¹, sin evidencias de necrosis y semejante al aturdimiento miocárdico postisquémico.

En algunas series⁷ se documenta una mayor tasa de cardiotoxicidad en los pacientes con historia de enfermedad cardíaca previa, pero estos resultados son controvertidos. La incidencia de enfermedad coronaria en la revisión de 134 casos recopilados por Robben et al¹ no es superior a la de la población de la misma edad, ni se ofrecen datos concluyentes de que una historia de enfermedad cardíaca aumente el riesgo de cardiotoxicidad.

No se han encontrado diferencias en la incidencia de cardiotoxicidad entre la monoterapia con 5FU y la politerapia. Igual que en el caso que hemos presentado, se han descrito angina y alteraciones inespecíficas del ECG, y arritmias supraventriculares con 5FU y cisplatino, pero es poco frecuente que este último sólo se asocie a cardiotoxicidad. No puede excluirse un efecto sinérgico¹ o que se asocie al cisplatino una mayor sobrecarga de volumen o alteraciones electrolíticas.

En resumen, la existencia de distintos mecanismos y posibles factores predisponentes hace muy difícil identificar a los pacientes con mayor riesgo a desarrollar estos efectos secundarios. Se necesitarían estudios más amplios para identificar estos factores de riesgo.

Usualmente, hay buena respuesta al tratamiento con nitroglicerina y antagonistas del calcio, que no han demostrado su utilidad de forma profiláctica. Sin embargo, esta toxicidad es una complicación potencialmente letal, con una mortalidad descrita del 2,2%¹, en general por infarto agudo de miocardio o shock cardiogénico.

Dado el amplio uso del 5FU, parece prudente recomendar que se realice un ECG basal, e incluso ecocardiografía en caso de antecedente de cardiopatía. No se recomienda iniciar el tratamiento en caso de infarto reciente, angina inestable, arritmias malignas o insuficiencia cardíaca severa. Resulta fundamental estar atentos a la aparición de síntomas cardíacos o alteraciones en ECG, para interrumpir el tratamiento y evitar complicaciones más severas. En caso de cardiotoxicidad, el tratamiento es fundamentalmente sintomático, con nitroglicerina, antagonistas del calcio o incluso inhibidores de la ECA. No debe reintroducirse el 5FU,

pues es altamente probable que se reproduzcan los síntomas; se ha recomendado sustituirlo por raltitrexed.

BIBLIOGRAFÍA

1. Robben NC, Pippas AW, Moore JO. The syndrome of 5-fluorouracil cardiotoxicity. An elusive cardiopathy. *Cancer* 1993;71:493-507.
2. Leone B, Rabinovich M, Ferrari CR, Boyer J, Rosso H, Strauss E. Cardiotoxicity as result of 5-fluorouracil therapy. *Tumori* 1985; 71:55-7.
3. Weidmann B, Jansen W, Heider A, Niederle N. 5-Fluorouracil cardiotoxicity with left ventricular dysfunction after different dosing regimens. *Am J Cardiol* 1995;75:194-5.
4. Becker K, Erckenbrecht JF, Häussinger D, Frieling T. Cardiotoxicity of the antiproliferative compound fluorouracil. *Drugs* 1999;57:475-84.
5. De Forni M, Malet-Martino MC, Jaillais P, Shubinski RE, Bachand JM, Lemaire L. Cardiotoxicity of high-dose continuous infusion fluorouracil: a prospective clinical study. *J Clin Oncol* 1992;10:1795-801.
6. Freeman NJ, Costanza ME. 5-fluorouracil-associated cardiotoxicity. *Cancer* 1988;61:36-45.
7. Labianca R, Beretta G, Clerici M, Frascini P, Luporini G. Cardiac toxicity of 5-fluorouracil: a study on 1,083 patients. *Tumori* 1982;68:505-10.