



Revista argentina de cardiología

ISSN: 1850-3748

Sociedad Argentina de Cardiología

CAPDEVILLE, SOFÍA; CORNA, GIULIANA; DEL
CASTILLO, SANTIAGO L.; BELZITI, CÉSAR A.
Shock cardiogénico reversible inducido por 5-fluorouracilo
Revista argentina de cardiología, vol. 89, núm. 3, 2021, Mayo-Junio, pp. 263-265
Sociedad Argentina de Cardiología

DOI: <https://doi.org/10.7775/rac.es.v89.i3.20225>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=305369838016>

- ▶ [Cómo citar el artículo](#)
- ▶ [Número completo](#)
- ▶ [Más información del artículo](#)
- ▶ [Página de la revista en redalyc.org](#)

 redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

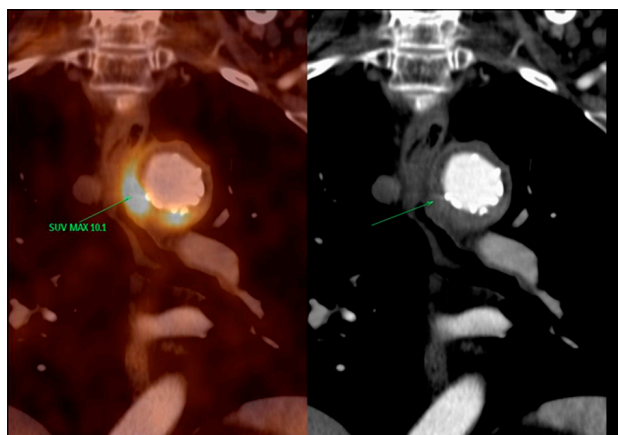


Fig. 2.

clínicas y formas de presentación. Por lo tanto, el diagnóstico exige generalmente un abordaje de imágenes multimodal. (4) En el caso presentado, luego de una angio-TAC inicial y de dos procedimientos invasivos, se realizó una PET/TC que permitió redefinir un diagnóstico inicialmente orientado a la patología coronaria, hacia el diagnóstico de aortitis. La PET-FDG tiene una especificidad del 98%, valor predictivo positivo del 93% y valor predictivo negativo del 80% para la detección de patología aórtica inflamatoria. (5) Estos datos también son relevantes para el seguimiento y tratamiento de estos pacientes, de acuerdo con la actividad inflamatoria hallada en las imágenes, sumada a los datos clínicos y serológicos evolutivos. (6)

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses. (Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web / Material suplementario).

Consideraciones éticas

No aplican

Mario Mera¹, Alex Kostianovsky²,
Diego Herrera Vegas³, Javier Vallejos⁴,
María Bastianello¹

¹Sección de Imágenes Moleculares y Terapia Metabólica. Dpto. de Imágenes. Hospital Universitario CEMIC.

²Sección de Clínica Médica. Dpto. de Medicina. Hospital Universitario CEMIC.

³Cirugía Vascular Periférica. Hospital Universitario CEMIC.

⁴Dpto. de Imágenes. Hospital Universitario CEMIC.
E-mail: mcmera61@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Restrepo C, Ocazonez D, Suri R, Vargas D. Aortitis: Imaging spectrum of the infectious and inflammatory conditions of the Aorta. *RadioGraphics* 2011;31:435-51. <https://doi.org/10.1148/rg.312105069>
- Gornik H, Creager M. Aortitis. *Circulation* 2008;117:3039-51. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.760686>
- Pacini D, Leone O, Turcis S, Giunchi F, Martinelli G, Di Bartolomeo R. Incidence, etiology, histologic findings, and course of thoracic inflammatory aortopathies. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1518-23. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.07.039>

4. Wurmman P, Sabugo F, Cruz J, Díaz G, Sánchez F, Pino S. Aortitis, causas infrecuentes en Reumatología. *Rev Med Chile* 2014;142:924-9. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872014000700015>

5. Blockmans D, Stroobants S, Maes A, Mortelmans L. Positron emission tomography in Giant Cell Arteritis: evidence for inflammation of the aortic arch. *Am J Med* 2000;108:246-9. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)00424-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)00424-6)

6. Flórez-Muñoz P, Martín-Fernández M, Capín-Sampedro E, Barreiro-Pérez M, Álvarez-Pichel I. Aortitis: una causa de dolor torácico agudo poco común. *Rev Esp Cardiol* 2013;66:673-4. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2013.03.007>

REV ARGENT CARDIOL 2021;89:262-263.

<http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v89.i3.20364>

Shock cardiogénico reversible inducido por 5-fluorouracilo

El 5-fluorouracilo (5-FU) es un agente antimetabolito de fluoropirimidina utilizado en el tratamiento de una amplia variedad de tumores sólidos y es la segunda droga más frecuente asociada a cardiotoxicidad, luego de las antraciclinas.

El vasoespasma coronario es el principal mecanismo cardiotoxíco; se manifiesta como dolor precordial asociado a cambios en el electrocardiograma (ECG), que suelen ser transitorios, y raramente produce infarto de miocardio.

Sin embargo, existen otras manifestaciones de cardiotoxicidad infrecuentes, tales como la miocardiopatía dilatada, la arritmia ventricular y la muerte súbita.

A continuación, se describe un caso de *shock* cardiogénico luego de la infusión de 5-FU.

Paciente de 35 años con antecedente de adenocarcinoma gástrico en estadio IV. A lo largo de su tratamiento específico, completó diversos esquemas quimioterápicos: primera línea con esquema EOX (epirubicina: dosis acumulativa 324 mg/m², oxaplatino y capecitabina); segunda línea con paclitaxel + ramucirumab, y tercera línea con irinotecan (Figura 1). Durante estos esquemas, no presentó signos de cardiotoxicidad; en el ecocardiograma transtorácico (ETT) la fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo (VI) estaba conservada (>55%) con *strain* global longitudinal normal (-18%, rango normal: -19% ± 2%). Finalmente, inició una cuarta línea de tratamiento con esquema FOLFOX (5-fluorouracilo, oxaplatino y ácido folínico) en infusión continua.

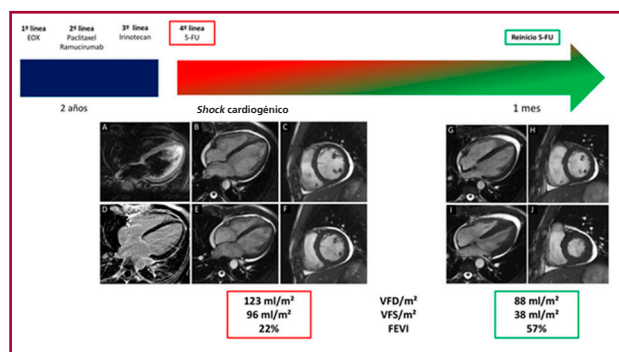
Durante la primera infusión de 5-FU, presentó dolor precordial típico asociado a elevación transitoria del segmento ST en el ECG, que desaparecieron una vez suspendida la droga. No se detectó elevación de troponina T ultrasensible. Se interpretó este evento como vasoespasma coronario y se inició tratamiento con diltiazem al alta.

A las 48 h, presentó un segundo episodio de dolor precordial, esta vez asociado a diaforesis y mareos, por lo que consultó a la guardia. Al examen físico, se encon-

traba vigil, hipotenso y con signos de mala perfusión periférica. El laboratorio de ingreso evidenció falla renal aguda, con elevación de biomarcadores cardíacos: troponina ultrasensible 20 pg/mL (valor normal <15 pg/mL), NT-proBNP 3000 pg/mL (valor normal 125 pg/mL) e hiperlactacidemia, de 3 mmol/L. El ECG no mostraba cambios isquémicos agudos. El ETT evidenció diámetros del VI ligeramente aumentados, con hipocinesia global y deterioro grave de la FEVI: 25%.

En la unidad de cuidados intensivos cardiológicos (UCIC), el paciente requirió vasopresores, y se evidenció mejoría clínica a las 48 h. Se realizó una resonancia (RMN) cardíaca que confirmó la hipocinesia difusa y la disfunción ventricular grave (FEVI 22%). En las secuencias ponderadas en T2, no se evidenció edema miocárdico. Las secuencias de realce tardío de gadolinio (RTG) descartaron la presencia de fibrosis en el miocardio (Figura 1).

Cinco días después, dada la evolución favorable, el paciente fue dado de alta luego de haber iniciado tratamiento con betabloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Durante el seguimiento en la unidad de cardio-oncología, se evidenció una mejoría gradual en la FEVI, que alcanzó una recuperación total (FEVI 55%) a los 15 d. Esto fue confirmado por una RMN al mes que demostró FEVI de 57%. (Figura 1). Luego de haber recuperado la FEVI, un equipo multidisciplinario decidió continuar el tratamiento con 5-FU. El paciente completó los 5 ciclos quimioterápicos pendientes en UCIC bajo monitoreo continuo y no volvió a presentar complicaciones cardiovasculares.



Eventos clínicos clave presentados cronológicamente: momento de tratamiento, aparición y recuperación de la cardiotoxicidad (A) Resonancia magnética cardíaca (RMN) secuencias ponderadas en T2 sin signos de edema miocárdico. Las secuencias cine al final de la diástole demuestran volúmenes del ventrículo izquierdo aumentados: cuatro cámaras (B) y eje corto (C). (D) Realce tardío de gadolinio en la RMN no demostró signos de fibrosis. Las imágenes cine en fin de sístole demostraron disfunción ventricular grave: cuatro cámaras (E) y eje corto (F). RMN a 1 mes: Imágenes en cine donde se observa disminución significativa de los volúmenes del VI y mejoría significativa de la fracción de eyección del VI (FEVI). Fin de diástole: cuatro cámaras (G) y eje corto (H). Fin de sístole: cuatro cámaras (I) y eje corto (J). VFD/m²: volumen de fin de diástole de VI indexado por superficie corporal. VFS/m²: volumen de fin de sístole de VI indexado por superficie corporal.

Fig. 1. Línea de tiempo.

Describimos el caso de un paciente joven sin antecedentes cardiovasculares, que presentó *shock* cardiogénico luego de la infusión de 5-FU.

Los efectos adversos más comúnmente asociados al 5-FU son mucositis, diarrea y mielosupresión. La cardiotoxicidad es un efecto adverso grave que puede ir desde cambios electrocardiográficos en pacientes asintomáticos hasta angor transitorio, infarto de miocardio o, incluso, *shock* cardiogénico con riesgo de vida. El mecanismo preciso de la cardiotoxicidad aún se desconoce, pero se han propuesto varios a partir de modelos animales, reportes de casos y pequeños estudios clínicos.

El espasmo coronario y la isquemia aguda de miocardio son el efecto adverso más conocido de las fluoropirimidinas; se manifiesta como dolor precordial, cambios isquémicos en el ECG y elevación de biomarcadores, como la troponina ultrasensible. Se propusieron dos mecanismos para explicar este fenómeno. Mosseri y colaboradores descubrieron que la proteinquinasa C podría ser un mediador implicado en la vasoconstricción, y demostraron vasoconstricción independiente del endotelio con dosis crecientes de 5-FU en un modelo animal. (1) Además, se detectaron valores elevados de endotelina 1, un potente vasoconstrictor, en pacientes con cardiotoxicidad inducida por 5-FU. (2) Nuestro paciente manifestó dolor precordial inducido por 5-FU 48 h antes del episodio de *shock* cardiogénico. Sin embargo, no se detectó elevación de la troponina ultrasensible y la RMN no evidenció signos de isquemia miocárdica, ya que mostró hipoquinesia global, sin signos de edema en las secuencias ponderadas en T2, ni fibrosis en las secuencias de RTG. Por ello, se descartó que el vasoespasmo haya sido el mecanismo subyacente que ocasionó la disfunción ventricular.

Otro mecanismo propuesto es el daño tóxico directo del 5-FU en los cardiomiocitos. La alfa-fluoro-beta-alanina (FBAL), un producto de degradación del 5-FU, desempeña un papel importante en este aspecto. En un reporte clínico, Muneoka y colaboradores demostraron la existencia de valores elevados de FBAL en pacientes con cardiotoxicidad inducida por 5-FU. Al recibir la prodroga S-1 (una fluoropirimidina oral que carece de FBAL como un metabolito), los pacientes no volvieron a manifestar alteraciones cardiovasculares. (3)

La disfunción endotelial y la entrega inadecuada de oxígeno es otro mecanismo propuesto. La disfunción vascular asociada a la formación de microtrombos es un mecanismo que potencialmente podría producir cardiotoxicidad. La oclusión por microtrombos habitualmente no se detecta mediante cinecoronariografía. (4) Sin embargo, en nuestro paciente, no hemos podido demostrar signos de obstrucción microvascular mediante la RMN en las secuencias de RTG. Se ha propuesto el uso de anticoagulantes para mitigar este efecto adverso, pero se requiere de más investigacio-

nes para estandarizar su indicación. Algunos autores también sugieren que la formación de radicales libres de oxígeno podría desempeñar un rol importante en la disfunción citotóxica endotelial. (5)

El último mecanismo fue descrito por Spasojevic y colaboradores, quienes demostraron que el 5-FU produce cambios en la membrana eritrocitaria, que derivan en aumento de la fluidez sanguínea y transformación de la forma eritrocitaria de su forma habitual bicóncava a un equinocito. Los cambios en la membrana eritrocitaria disminuyen su capacidad de transporte de oxígeno y generan isquemia e injuria miocárdica. (6)

En nuestro paciente, no fue posible reconocer un único mecanismo fisiopatológico que explicase la disfunción del VI, pero creemos que se debe a una combinación de varios de ellos.

No existe un tratamiento estandarizado para la cardiotoxicidad inducida por fluoropirimidinas. El consenso actual es discontinuar el tratamiento con 5-FU en el momento en que se sospeche la cardiotoxicidad. Si existen síntomas de vasoespasmo el paciente debe ser tratado sintomáticamente con fármacos antianginosos, (nitratos o bloqueantes cálcicos, como el diltiazem), para abortar los síntomas y prevenir recurrencias. La disfunción del VI debe ser tratada inicialmente de acuerdo a las guías internacionales. En algunos casos, la cardiotoxicidad es reversible luego de la suspensión de la droga, tal como ocurrió en nuestro caso. Un enfoque multidisciplinario de cardiólogos y oncólogos es crucial al momento de manejar este tipo de pacientes y tomar decisiones sobre continuar o no el tratamiento. Los pacientes que reinician el tratamiento con 5-FU luego de haber manifestado cardiotoxicidad, tienen un riesgo elevado de recurrencia, entre el 82% y el 100%. Nuestro paciente pudo completar los ciclos remanentes de 5-FU bajo una monitorización minuciosa en la UCIC.

Consideramos que es importante destacar este caso para resaltar la diversidad de manifestaciones clínicas de la cardiotoxicidad inducida por 5-FU, más allá del vasoespasmo, para tenerlas en cuenta al momento de planificar estrategias para la vigilancia de nuestros pacientes.

La disfunción miocárdica y el *shock* cardiogénico pueden ser una manifestación de cardiotoxicidad inducida por 5-FU reversible e impresionan ser independientes del vasoespasmo coronario. Es fundamental conocer este efecto adverso en el seguimiento de estos pacientes.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web / Material suplementario).

Consideraciones éticas

No aplican

Sofía Capdeville¹, Giuliana Corna¹,
Santiago L. Del Castillo^{2,3}, César A. Belziti¹

¹Instituto de Medicina Cardiovascular,
Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

²Instituto de Medicina Cardiovascular, Cardio Oncología,
Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

³Departamento de Cardiología, Hospital Italiano
de Buenos Aires, Argentina.

Dr. Santiago del Castillo. Hospital Italiano de Buenos Aires.
Perón 4190 - C1199ABB - CABA - Tel:0114959-0200 (int:
9988) - E-mail: santiago.delcastillo@hospitalitaliano.org.ar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mosseri M, Fingert HJ, Varticovski L, Chokshi S, Isner JM. In vitro evidence that myocardial ischemia resulting from 5-fluorouracil chemotherapy is due to protein kinase C-mediated vasoconstriction of vascular smooth muscle. *Cancer Res* 1993;53:3028-33.
2. Thyss A, Gaspard MH, Marsault R, Milano G, Frelin C, Schneider M. Very high endothelin plasma levels in patients with 5-FU cardiotoxicity. *Ann Oncol* 1992;3:88. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.annonc.a058084>
3. Muneoka K, Shirai Y, Yokoyama N, Wakai T, Hatakeyama K. 5-Fluorouracil cardiotoxicity induced by alpha-fluoro-beta-alanine. *Int J Clin Oncol* 2005;10:441-3. <https://doi.org/10.1007/s10147-005-0516-7>
4. Layoun ME, Wickramasinghe CD, Peralta MV, Yang EH. Fluoropyrimidine-Induced Cardiotoxicity: Manifestations, Mechanisms, and Management. *Curr Oncol Rep* 2016;18:35. <https://doi.org/10.1007/s11912-016-0521-1>.
5. Focaccetti C, Bruno A, Magnani E, Bartolini D, Principi E, Dalaglio K, et al. Effects of 5-fluorouracil on morphology, cell cycle, proliferation, apoptosis, autophagy and ROS production in endothelial cells and cardiomyocytes. *PLoS One* 2015;10: e0115686. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115686>
6. Spasojević I, Jelić S, Zakrzewska J, Bacić G. Decreased oxygen transfer capacity of erythrocytes as a cause of 5-fluorouracil related ischemia. *Molecules* 2008;14:53-67. <https://doi.org/10.3390/molecules14010053>

REV ARGENT CARDIOL 2021;89:263-265. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v89.i3.20225>

Efectos de la pandemia en un servicio de cardiología

En diciembre de 2019, se identificaron en China los primeros casos de SARS-CoV-2; poco después, la OMS declaró al COVID-19 emergencia internacional y para febrero de 2020 se habían confirmado más de 80000 casos. (1) La enfermedad se caracteriza por un síndrome respiratorio agudo que produce daño cardíaco por distintos mecanismos. (2) Para describir brevemente el efecto de la pandemia en la atención de cardiopatas, analizamos consecutivamente consultas, prácticas e